



BEZMÎÂLEM science

- **Effects of External Ventricular Drainage on Serum Sodium Levels in Adult Neurosurgical Patients**

Erişkin Nöroşirurji Hastalarında Eksternal Ventriküler Drenajın Serum Sodyum Düzeyine Etkisi

Oğuz BARAN, Rahşan KEMERDERE, Odhan YÜKSEL, Sima SAYYAHMELLİ, Nazan AKKAYA, Taner TANRIVERDİ, Ali Metin KAFADAR; İstanbul, Turkey

- **Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Palyatif Bakım Konusundaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi**

Evaluation of the Awareness of Medical Students on Palliative Care

Rıza ÇITIL, İsmail OKAN, Yalçın ÖNDER, Nagehan Y. ÇELTEK, Mustafa SÜREN, Yunus Emre BULUT, Hüseyin ZİHNİ; Tokat, Bitlis, Ağrı, Türkiye

- **TLR4 ve NOD2 Polimorfizmlerinin Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi ile İlişkisi**

Association of the TLR4 and NOD2 Polymorphisms with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Bahadır BATAR, Tuba MUTLU, Nihal ÖZDEMİR, Tiraje CELKAN, Mehmet GÜVEN; İstanbul, Türkiye

Volume - Cilt 6 • Issue - Sayı 2 • April - Nisan 2018

bezmialemscience.org



Editor in Chief

Adem AKÇAKAYA

Department of General Surgery, Bezmialem Vakıf University
School of Medicine, İstanbul, Turkey

Associate Editors

Fahri AKBAŞ

Department of Medical Biology, Bezmialem Vakıf University School
of Medicine, İstanbul, Turkey

Fadlullah AKSOY

Department of Otorhinolaryngology, Bezmialem University School
of Medicine, İstanbul, Turkey

İbrahim AYDOĞDU

Department of Pediatric Surgery, Bezmialem Vakıf University
School of Medicine, İstanbul, Turkey

Gülşen BABACAN

Department of Neurology, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Bülent DURDU

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bezmialem
Vakıf University School of Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Mustafa Aziz HATİBOĞLU

Department of Neurosurgery, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Muharrem KISKAÇ

Department of Internal Medicine, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Özlem Su KÜÇÜK

Department of Dermatology, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Şahabettin SELEK

Department of Medical Biochemistry, Bezmialem Vakıf University School
of Medicine, İstanbul, Turkey

Statistics Consultant

Ömer UYSAL

Department of Biostatistics and Medicine Informatics, Division of
Basic Medical Sciences, Bezmialem Vakıf University School of Medi-
cine, İstanbul, Turkey

Editorial Board

Abdürrahim KOÇYİĞİT

Department of Medical Biochemistry, Bezmialem Vakıf University,
İstanbul, Turkey

Ahmet BELCE

Department of Biochemistry, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Anne-Catherine ANDRES

Department of Clinical Research, University of Bern School of
Medicine, Switzerland

Artur BEKE

Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University,
Budapest, Hungary

Arzu TEZVERGİL MUTLUAY

Department of Prosthetic, University of Turku School of Medicine,
Turku, Finland

Atilla EROĞLU

Department of Thoracic Surgery, Atatürk University School of
Medicine, Erzurum, Turkey

Claudiu T. SUPURAN

Department Neuropharma, University of Florence School of
Medicine, Firenze, Italy

Gökçen BAŞARANOĞLU

Department of Anesthesiology and Reanimation, Bezmialem Vakıf
University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Gülaçtı TOPÇU

Dean of the Faculty of Pharmacy, Bezmialem University, İstanbul,
Turkey

Hayat ÖNYÜKSEL

Department of Biopharmaceutical Sciences, UIC Faculty of
Pharmacy, Illinois, USA

İsmail MERAL

Department of Medical Physiology, Bezmialem Vakıf University,
İstanbul, Turkey

İsmet KIRPINAR

Department of Psychiatry, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Jie ZHOU

Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine,
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston,
MA, USA

Joachim FANDREY

Department of Physiology, Duisburg University School of Medicine,
Duisburg, Germany

Kemal DOLAY

Department of General Surgery, Bezmialem Vakıf University School
of Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Klaus W. GRAETZ

Department of Cranio-Maxillo-Facial and Oral Surgery, University of
Zurich School of Medicine, Zurich, Switzerland

Martina MUCKENTHALER

Clinic of Pediatric Oncology, University Medical Center of
Schleswig-Holstein, Heidelberg, Germany

Max GASSMAN

Department of Veterinary Physiology, Institute of Veterinary
Physiology, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Mukkades EŞREFOĞLU

Department of Histology and Embryology, Bezmialem Vakıf
University, İstanbul, Turkey

Oliver ULRICH

Department of Anatomy, University of Zurich School of Medicine,
Zurich, Switzerland

Orhan ÖZTURAN

Department of Otolaryngology, Bezmialem Vakıf University School
of Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Özlem DURMAZ

Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and
Nutrition, İstanbul University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Renate GAY

Department of Rheumatology, University of Zurich School of
Medicine, Zurich, Switzerland

Sedat MEYDAN

Department of Medical Anatomy, Bezmialem Vakıf University,
İstanbul, Turkey

Steffen GAY

Department of Rheumatology, University of Zurich School of
Medicine, Zurich, Switzerland

Thomas A. LUTZ

Department of Veterinary Physiology, University of Zurich School
of Medicine, Zurich, Switzerland

Tufan KUTLU

Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology,
İstanbul University Cerrahpasa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ufuk ÇAKATAY

Department of Biochemistry, İstanbul University Cerrahpasa School
of Medicine, İstanbul, Turkey

Ülkan KILIÇ

Department of Medical Biology, Medipol University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Yavuz Selim YILDIRIM

Department of Otorhinolaryngology, Bezmialem University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Yener YÖRÜK

Department of Thoracic Surgery, Trakya University School of
Medicine, Edirne, Turkey

AIMS AND SCOPE

Bezmialem Science is an independent, unbiased, international online journal that publishes articles in all branches of medicine in accordance with the double-blind peer-review process. The print version of the journal is not available and it is only accessible at www.bezmialemscience.org. The manuscripts published on this web page can be read free of charge and files can be downloaded in PDF format. Four issues are released per year, in January, April, July and October. Publication language is Turkish and English.

Bezmialem Science indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TUBITAK ULAKBİM TR Index, EBSCO, CINAHL.

The target population of this journal includes medical academicians, specialists, assistants, and medical students. The aim of the journal is to publish high-ranking original researches in basic and clinical sciences, reviews covering contemporary literature about medical education and practice, reports of rare cases, and manuscripts that would contribute to continuous medical education.

Management of the editorial processes and pursued ethical policies are in accordance with the criteria of International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE) and Committee on Publication Ethics (COPE).

All manuscripts should be submitted over the web page at www.bezmialemscience.org. Instructions for authors, technical issues, and other necessary forms can be accessed over this web page. Authors are responsible for all content of the manuscripts.

All expenses of the Bezmialem Science are covered by Bezmialem Vakıf University. Advertisements are welcomed for publication on the web page and all applications in this respect should be made to AVES.

Bezmialem Vakıf University owns the royalty and national and international copyright of all content published in the journal. Other than providing reference to scientific material, permission should be obtained from Bezmialem Vakıf University for electronic submission, printing, distribution, any kind of reproduction and reutilization of the materials in electronic format or as printed media.



Editor: Prof. Dr. Adem Akçakaya

Address : Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi 34093 Fatih, İstanbul
Phone: +90 (212) 453 17 00
Fax: +90 (212) 533 68 55
E-mail: info@bezmialemscience.org

Publishing House: AVES

Address: Büyükdere Cad. No: 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul
Phone: +90 (212) 217 17 00
Fax: +90 (212) 217 22 92
E-mail: info@avesyayincilik.com

AMAÇ VE KAPSAM

Bezmialem Science, tıbbın tüm alanlarında, bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan uluslararası elektronik bir dergidir. Baskısı yapılmayan dergi sadece www.bezmialemscience.org adresinden yayın yapmaktadır. Yayınlanan yazıların tam metinleri bu sayfadan ücretsiz olarak okunabilir ve PDF dosyaları indirilebilir. Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda 4 sayı halinde yayınlanmaktadır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Bezmialem Science Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TUBİTAK ULAKBİM TR Dizin, EBSCO, CINAHL tarafından indekslenmektedir.

Hedef kitlesi tıp akademisyenleri, uzman hekimler, asistanlar ve tıp öğrencileri olan derginin amacı; temel ve klinik bilimler ile ilgili üst düzey özgün araştırmaları, tıp eğitimi ve pratiğiyle ilgili en güncel literatürü kapsayan derlemeleri, nadir karşılaşılan vakaları ve hekimlerin sürekli tıp eğitimine katkı yapacak olan yazıları yayınlamaktır.

Editöryel işlemlerin uygulanması ve etik politikaların takibinde, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE) ve Committee on Publication Ethics (COPE) kılavuzlarına uygun hareket edilmektedir.

Dergide yayınlanacak olan yazılar www.bezmialemscience.org web sayfası üzerinden gönderilmelidir. Yazım Kuralları, teknik bilgiler ve diğer gerekli formlara bu sayfadan erişilebilir. Gönderilen yazılardaki tüm içerikler yazarların sorumluluğundadır.

Bezmialem Science'nın mali giderleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır. Derginin web sayfasına reklam verilebilecek olup bu konuyla ilgili başvurular AVES'e yapılmalıdır.

Derginin isim hakkı ve yayınlanan tüm içeriklerin ulusal ve uluslararası telif hakları Bezmialem Vakıf Üniversitesi'ne aittir. Bilimsel eserlerde kaynak göstermek dışında herhangi bir elektronik veya fiziksel ortamda tekrar kullanımı, elektronik gönderim, basım, dağıtım ve benzeri yöntemlerle çoğaltımı için Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nden izin alınmalıdır.



Editör: Prof. Dr. Adem Akçakaya

Adres: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi 34093 Fatih, İstanbul
Telefon: +90 212 453 17 00
Faks: +90 (212) 533 68 55
E-posta: info@bezmialemscience.org

Yayıncı: AVES

Adres: Büyükdere Cad. No: 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul
Telefon: +90 212 217 17 00
Faks: +90 212 217 22 92
E-posta: info@avesyayincilik.com

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The journal Bezmialem Science is an international periodical published in electronic format in accordance with the principles of independent, unbiased, and double-blinded peer-review. Four issues are published per year, in January, April, July and October.

The print version of the journal is not available and it is only accessible at www.bezmialemscience.org. The manuscripts on this web page are accessible free of charge and full text PDF files can be downloaded.

Authors should submit manuscripts only to the web page at www.bezmialemscience.org. Manuscripts sent by other means will not be evaluated. Full text of the manuscripts may be in Turkish or in English. The title, abstract and Keywords in every manuscript should be written both in Turkish and English. However, manuscripts submitted by foreign authors outside of Turkey do not necessarily include Turkish title, abstract and keywords.

Preliminary conditions for the approval of the manuscripts include being original, having a high scientific value and having high citation potential.

Submitted manuscripts should not have been presented or published elsewhere in electronic or printed format. A statement should be included for previous submission to and rejection by another journal. Relaying previous reviewer evaluation reports would accelerate the evaluation process. Name, date and place of the event must be specified if the study has been previously presented at a meeting.

The authors transfer all copyrights of the manuscript relevant to the national and international regulations to the journal as of evaluation process. Copyright Transfer Form signed by all authors should be submitted to the journal while uploading the manuscript through submission system. All financial liability and legal responsibility associated with the copyright of the contained text, table, figure, picture, and all other sorts of content protected by national and international laws belong to the author.

Author Contribution Form should be completed by the corresponding author in order to protect authors' rights and avoid ghost and honorary authorship issues.

All kinds of aids and support received from persons and institutions should be declared and ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest should be completed to clarify conflicts of interest issues.

The format of the manuscripts must conform to the journals instructions and to the standards of ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2016 -<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) and the presentation of the content must be in accordance with appropriate international guidelines. CONSORT should be used for the reporting of randomized trials, STROBE for

observational studies, STARD for diagnostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analyses, ARRIVE for animal studies, and TREND for non-randomized behavior and public health intervention studies.

Ethics committee report prepared in accordance with "WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" and "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" is required for experimental and clinical studies, drug investigations and some case reports. The authors may be asked to submit ethics committee report or a substitute official report, if deemed necessary. In papers reporting the results of experimental studies, after explaining in detail all procedures that the volunteer subjects and patients underwent, a statement should be included in the text indicating that all subjects provided consent for the study. In animal studies, it should be clearly specified how the pain or discomfort has been relieved. Informed consents, name of the ethics committee, issue number and date of the approval document should be written in the Methods section of the main document.

All manuscripts are subject to preliminary evaluation by the Editors. The manuscripts are reviewed for possible plagiarism, replication and duplicated publication during this process. Our journal will impose sanctions in accordance with the guidelines of Committee on Publication Ethics (COPE) in conditions where such non-ethical issues may arise. Subsequently, manuscripts are forwarded to at least 2 independent referees for double-blinded peer-review. The reviewers are selected among independent experts with international publications and citations on the subject of the manuscript. Research articles, systematic reviews and meta-analyses are also evaluated by a statistician. Authors are deemed to have accepted that required revisions are to be made by the Editors provided that this will not make a comprehensive change in the original document.

Upon approval of the manuscript for publication, requests of addition to or removal from the author list or order change will not be accepted.

The manuscripts should be prepared with Microsoft Office Word and should comply with the following specifications.

Title Page

For each type of manuscript, title page should be uploaded through online submission system as a separate Microsoft Word document that includes Turkish and English title of the manuscript, names of the authors and latest academic degrees, name of the department and institution, city, and country. If the study has been conducted in more than one center, affiliation of each author must be specified using symbols. Correspondence address should include name of the corresponding author, postal address, e-mail address, phone and fax numbers. Name, date and place of the meeting must be specified if the study has been presented in a previous meeting. Disclosure of Conflict of Interest, Dis-

closure of Institutional and Financial Support, Author Contribution and Acknowledgments should be included in this page.

Original Research: Abstract should be written in Turkish and English, and be structured with Objective, Methods, Results and Conclusion sections. Abstract should not exceed 250 words. Keywords must conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM) and contain minimum 3 and maximum 6 items; keywords should be written in Turkish and English just below the abstract. Main text should contain Introduction, Methods, Results, Discussion, Limitations of the Study, Conclusion, References, Tables, Figures and Images, and should be limited to 5000 words excluding references. References not exceeding 50 would be acceptable.

Statistical analyses must be conducted in accordance with the international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Statistical analyses should be written as a subheading under the Methods section and statistical software must certainly be specified. Data must be expressed as mean±standard deviation when parametric tests are used to compare continuous variables. Data must be expressed as median (minimum-maximum) and percentiles (25th and 75th percentiles) when non-parametric tests are used. In advanced and complicated statistical analyses, relative risk (RR), odds ratio (OR) and hazard ratio (HR) must be supported by confidence intervals (CI) and p values.

Editorial Comments: Editorial comments aim at providing brief critical commentary by the reviewers having expertise or with high reputation on the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal. Abstract, Keywords, Tables, Figures, Images and other media are not included. Main text should not include subheadings and be limited to maximum 1500 words; references should be limited to 15.

Review: Reviews which are prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into high volume of publication and higher citation potential are taken under review. The authors may be invited by the journal. Reviews should be describing, discussing and evaluating the current level of knowledge or topic used in the clinical practice and should guide future studies. The manuscript contains unstructured abstract not exceeding 250 words. The manuscript should include minimum 3 and maximum 6 keywords which conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM). Main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences and Conclusion sections. Main text should not exceed 5000 words and the references should be limited to 50.

The originality of the visual media contained in the reviews should be confirmed by submitting a letter to the journal. The original ver-

sions of the printed or electronic copies of the images adapted from a published source should be cited properly and the written permission obtained from the copyright holder (publisher, journal or authors) should be forwarded to the journal.

Case Report: There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in the diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the books, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The abstract should be unstructured and should not exceed 250 words. The manuscript should include minimum 3 and maximum 6 keywords which conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM). The text should include Introduction, Case Report, Discussion, Conclusion, References, Tables, Figures and Images sections, and should be limited to 700 words. References should be limited to 10.

Letter to the Editor: Includes manuscripts discussing important parts, overlooked aspects or lacking parts of a previously published article. Articles on the subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases can also be submitted in the form of "Letter to the Editor". Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of "Letter to the Editor". Abstract, Keywords, Tables, Figures, Images and other media are not included. The text should be unstructured and should not exceed 500 words; references are limited to 5. Volume, year, issue, page numbers, and title of the manuscript being commented on, as well as the name of the authors should be clearly specified, should be listed in the references and cited within the text.

Images in Clinical Practices: Our journal accepts original high quality images related to the cases which we have come across in clinical practices, that cites the importance or infrequency of the topic, makes the visual quality stand out and present important information that should be shared in academic platforms. Titles of the images should not exceed 10 words and should be provided both in English and Turkish. Images can be signed by no more than 3 authors. Figure legends are limited to 200 words and the number of figures are limited to 3. Video submissions will not be considered.

Special Considerations

Names of the corresponding author and other authors, affiliations, and other information on the study centers should not be included in any part of the manuscript or images in order to allow double-binded peer-review. Such information should be uploaded to the relevant section of the online submission system and separately added to the title page.

All tables, figures, graphs and other visual media must be numbered in order of citation within the text and must not disclose the names of the patients, doctors or institutions. Tables must be prepared in a

Microsoft Office Word document using "Insert Table" command and be placed at the end of the references section in the main document. Tables should not be submitted in JPEG, TIFF or other visual formats. In microscopic images, magnification and staining techniques must be specified in addition to figure captions. All images should be in high resolution with minimum 300 dpi. Lines in the graphs must be in adequate thickness. Therefore, loss of details would be minimal if reduction is needed during press. Width must be 9 cm or 18 cm. It would be more appropriate if the drawings are prepared by the professionals. Gray color should be avoided. Abbreviations must be explained in alphabetical order at the bottom. Roman numerals should be avoided while numbering the Tables and Figures, or while citing the tables in the text. Decimal points in the text, tables and figures should be separated by comma in Turkish sections and by dots in English sections. Particularly, tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text.

Pharmaceuticals should be specified with their generic names, and medical products and devices should be identified with brand name and company name, city and country.

References

References should be numbered in the order they are cited. Only published data or manuscripts accepted for publication and recent data should be included. Inaccessible data sources and those not indexed in any database should be omitted. Titles of journals should be abbreviated in accordance with Index Medicus-NLM Style (Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2011 Sep 15; cited Year Month Day] (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). All authors should be listed if an article has six or less authors; if an article has more than six authors, first six authors are listed and the rest is represented by "et al." in Turkish articles and by "et al." in English articles. Reference format and punctuation should be as in the following examples.

Journal: Muller C, Buttner HJ, Peterson J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.

Book Section: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Books with Single Author: Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Editor(s) as author: Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Conference Proceedings: Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Scientific or Technical Report: Smith P. Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Manuscripts accepted for publication, not published yet: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Epub ahead of print Articles: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Manuscripts published in electronic format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

The latest status of the submitted manuscripts and other information about the journal can be accessed at www.bezmialemscience.org. Furthermore, contact details of the Editorial Office and Publisher are provided below for correspondence with the journal in every respect.

Editor: Adem AKÇAKAYA, MD, Prof.

Address: Bezmialem Vakıf University, Adnan Menderes Boulevard, Vatan Street 34093 Fatih, İstanbul

Phone: +90 (212) 453 17 00

Fax: +90 (212) 621 75 80

E-mail: info@bezmialemscience.org

Publisher: AVES

Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul-Turkey

Phone: +90 212 217 17 00

Fax: +90 212 217 22 92

Web page: www.avesyayincilik.com

E-mail: info@avesyayincilik.com

YAZARLARA BİLGİ

Bezmialem Science; bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine uygun olarak yayın yapan uluslararası elektronik bir dergidir. Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda 4 sayı yayınlanmaktadır.

Baskı versiyonu bulunmayan dergi sadece www.bezmialemscience.org adresinden yayın yapmaktadır. Yazılar bu sayfadan ücretsiz olarak okunabilir ve tam metin PDF dosyaları indirilebilir.

Yazarlar makalelerini sadece www.bezmialemscience.org internet sayfası üzerinden gönderebilirler. Bu sistem dışında gönderilen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır. Yazıların tam metin dili Türkçe veya İngilizce olabilir. Ancak her yazının başlık, özet ve anahtar kelimeleri hem Türkçe hem de İngilizce olmalıdır. Türkiye dışından ve Türk olmayan yazarlar tarafından gönderilecek olan yazılar için Türkçe başlık, özet ve anahtar kelime yazma zorunluluğu bulunmamaktadır.

Yazıların kabul edilmesi için öncelikli koşullar; özgün olması, bilimsel düzeyinin yüksek olması ve atıf alma olasılığının bulunmasıdır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce başka bir dergiye gönderilen ancak yayına kabul edilmeyen yazılar için açıklama yapılmalıdır. Bu yazıların eski hakem raporlarının gönderilmesi değerlendirme süresinin hızlanmasını sağlayacaktır. Toplantılarda sunulan yazılar için, organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

Yazarlar, yazının değerlendirmesinden başlayarak, ulusal ve uluslararası yasalar çerçevesindeki her türlü telif haklarını dergiye devrederler. Bunun için tüm yazarlar tarafından imzalanan Yayın Hakkı Devir Formu yazının sisteme yüklenmesi aşamasında dergiye ayrıca gönderilmelidir. Yazılarda kullanılan metin, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazarlık haklarına riayet etmek, hayalet ve lütuf yazarlığa imkan tanımamak için Yazar Katkı Formu sorumlu yazar tarafından doldurulmalıdır.

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yazıların formatı dergi kurallarına ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından hazırlanan ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2016 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) kurallarına göre düzenlenmeli, sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır.

Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Deneysel ve klinik çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects ve Guide for the Care and Use of Laboratory Animals çerçevesinde hazırlanmış etik komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde etik komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı da yazarlardan talep edilebilir. Deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık bir şekilde belirtilmelidir. Hasta onamları, etik kurulun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi tam metin dosyasında yer alan Yöntemler başlığı altına yazılmalıdır.

Yazılar ilk aşamada Editörler tarafından ön değerlendirmeye alınır. İntihal, kopya ve duplicate yayın denetimleri de bu aşamada yapılır. Bu türden etik sorunların tespiti halinde Committee on Publication Ethics (COPE) kılavuzları çerçevesinde işlem yapılacaktır. Akabinde inceleme için çift-kör yöntemle en az 2 hakeme gönderilir. Hakemler, yazının konusuyla ilgili uluslararası literatürde yayınları ve atıfları olan bağımsız uzmanlar arasından seçilmektedir. Araştırmalar, sistematik derlemeler ve meta-analiz yazıları ayrıca istatistik kontrolünden geçirilmektedir. Yazarlar, metinde büyük bir değişiklik yapılmaması şartıyla, Editörler tarafından gerekli görülen düzeltmelerin yapılmasını kabul ederler.

Yazılar basıma kabul edildikten sonra yazar sayısında ekleme, çıkarma veya isim sırasında değişiklik yapılamaz.

Yazı dosyaları Microsoft Office Word programında hazırlanmalı ve türlerine göre aşağıdaki yapıda hazırlanmalıdır.

Başlık Sayfası

Her yazı türünde başlık sayfası online sisteme ayrı bir Microsoft Word dosyası olarak yüklenmeli, yazının Türkçe-İngilizce başlığı, en son akademik dereceleriyle, yazarların tam adları, çalışmanın yapıldığı bölüm, kurum, şehir ve ülke bilgilerini içermelidir. Çalışma değişik kurumlarda gerçekleştirildi ise, kurumlar simgeleri ile belirtilmelidir. Yazışma adresinde, sorumlu yazarın tam adı, posta ve E-posta adresleri, telefon ve faks numaraları yer almalıdır. Yazının içeriği daha önce herhangi bir sunumun bir parçası olmuşsa toplantının adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir. Çıkar Çatışması Beyanı, Kurumsal ve Finansal Destek Beyanı, Yazar Katkıları ve Teşekkür bölümleri bu sayfada yer almalıdır.

Özgün Araştırma: Özet sayfası, Türkçe ve İngilizce dillerinde, Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklı hazırlanmalı, sözcük

sayısı 250'yi geçmemelidir. Anahtar sözcükler, National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) terimlerine uygun olacak şekilde en az 3, en fazla 6 adet ile sınırlandırılmalı, Türkçe ve İngilizce olarak özetin hemen altına yazılmalıdır. Tam metin; Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın Kısıtlılıkları, Sonuç, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller ve Resimler şeklinde sıralanır ve Kaynaklar hariç en fazla 5000 sözcükle sınırlı tutulur. Kaynakların 50 adet ile sınırlı olması kabul edilebilirlik açısından genellikle yeterlidir.

İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanıldığı zaman, verilerin ortalama±standart sapmalarıyla bildirilmesi gerekir. Parametrik olmayan testler için de Medyan (Minimum-Maksimum) veya Medyan (25. ve 75. persantil) değerleri olarak bildirilmesi gerekir. İleri ve karmaşık istatistiksel analizlerde, göreceli risk (RR-Relative Risk), olasılık (OR-Odds Ratio) ve tehlike (HR-Hazard Ratio) oranları, güven aralıkları (Confidence Intervals) ve p değerleri ile desteklenmelidir.

Editöryel Yorum: Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan hakemi tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, Anahtar Sözcük, Tablo, Şekil, Resim ve diğer görseller kullanılmaz. Tam metin, alt başlıksız, en fazla 1500 sözcük, kaynaklar ise 15 adet ile sınırlandırılmıştır.

Derleme: Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansıtmış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için varlığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Özet Türkçe ve İngilizce dillerinde, alt başlıklara ayrılmamış olarak en fazla 250 kelime olacak şekilde yazılır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) terimlerine uygun olacak şekilde en az 3, en fazla 6 adet olarak verilir. Tam metin; Giriş, Klinik ve Araştırma Etkileri ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Toplam metin en fazla 5000 sözcük, kaynaklar ise 50 adet ile sınırlandırılmıştır.

Derleme yazılarında yer alan görsellerin özgünlükleri yazarlar tarafından dergiye gönderilecek olan ek bir mektup ile teyit edilmelidir. Yayınlanmış bir kaynaktan alınarak yeniden kullanılacak olan görsellerin özgün versiyonlarının basılı veya elektronik kopyasına uygun atıflar yapılmalı ve telif hakkı sahibinden (yayıncı, dergi veya yazarlar) alınan izin dergiye gönderilmelidir.

Olgu Sunumu: Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavide güçlük gösteren hastalıklarla ilgili olan, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Özet alt başlıklara ayrılmamalı ve 250 kelimeyi geçmemelidir. Anahtar kelimeler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) terimlerine uygun olacak şekilde en az 3, en fazla 6 adet olarak yazılmalıdır. Tam metin; Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller ve Resimler şeklinde hazırlanır ve 700 sözcükle sınırlıdır. Kaynaklar en fazla 10 adet olmalıdır.

Editöre Mektup: Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışan yazı türüdür. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, Anahtar sözcük, Tablo, Şekil, Resim ve diğer görseller kullanılmaz. Tam metin; alt başlıksız en fazla 500 sözcük, kaynaklar ise 5 adet olarak sınırlandırılmıştır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Klinik Uygulamalarda Görüntüler: Klinik uygulamalarda karşılaştığımız olgular ile ilişkili, konunun önemine ya da nadir olmasına atıf yapan, görsel boyutun ön plana çıktığı ve bilimsel ortamlarda paylaşılması gereken önemli bilgi kaynakları olan orijinal, yüksek kaliteli görüntüler dergimizde değerlendirilmektedir. Görüntülerin başlık kelime sayısı 10'u geçmemeli ve Türkçe İngilizce olarak bildirilmelidir. Yazar sayısı 3 ile sınırlandırılmış olup, şekil, fotoğraf ve görüntü alt yazıları en fazla 200 kelimeden oluşmalıdır. Her bir görüntü için en fazla 3 şekil, fotoğraf ya da görüntü yüklemesi yapılabilir. Video gönderimi kabul edilmemektedir.

Özel Kurallar

Çift-kör hakem değerlendirmesinin yapılabilmesi için dergiye gönderilen yazı dosyalarının ve görsellerin hiçbir yerinde sorumlu yazar ve diğer yazarların adları, kurumları ve çalışmanın yapıldığı merkezlerin bilgileri yer almamalıdır. Bu bilgiler online sistemde ilgili bölümlere yazılmalı ve başlık sayfasına ayrıca eklenmelidir.

Tüm tablo, şekil, grafik ve diğer görseller tam metnin içinde görünür şekilde, sıra ile numaralandırılmalı, hasta, doktor ve kurum adları görülmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde Tablo Ekle komutu kullanılarak hazırlanmalı ve ana metin içinde kaynak listesinin sonuna yerleştirilmelidir. Tablolar JPEG, TIFF veya diğer görsel formatlarda gönderilmemelidir. Mikroskopik şekillerde açıklayıcı bilgilere ek olarak, büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği de belirtilmelidir. Tüm görseller yüksek çözünürlükte ve minimum 300 dpi olmalıdır. Grafiklerde kullanılan çizgiler yeterli kalın-

lıkta olmalıdır. Böylece baskı aşamasında küçültme gerektiğinde kayıplar en aza inecektir. Genişlikler 9 veya 18 cm olmalıdır. Çizimlerin profesyonellerce yapılması daha uygundur. Gri renkler kullanılmamalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt bölümde alfabetik sıra ile mutlaka açıklanmalıdır. Tablo ve şekil başlıklarında ve tablonun yazı içinde anılmasında Roma rakamları kullanılmamalıdır. Metin, tablo ve şekillerde kullanılan ondalık sayılar, Türkçe bölümlerde virgül ile İngilizce bölümlerde ise nokta ile ayrılmalıdır. Özellikle tablolar, metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirecek biçimde hazırlanmalı ve metnin tekrarı niteliğinde olmamalıdır.

Farmasötik ürünler jenerik adlarıyla yazılmalı, tıbbi malzeme ve aygıt isimlerinde marka ve firma adı ile, şehir ve ülke bilgisi yer almalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar metin içindeki geçiş sırasına göre düzenlenmelidir. Yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanmak üzere kabul edilmiş ve yeni çalışmalar kullanılmalıdır. Ulaşılması mümkün olmayan ve veritabanlarında indekslenmeyen kaynaklar kullanılmamalıdır. Dergi adları National Library of Medicine formatına uygun yazılmalıdır (Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2011 Sep 15; cited Year Month Day]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). Altı ya da daha az yazarlı kaynaklarda tüm isimler yazılmalı, yazar sayısı altıyı aştığında ise, ilk altı yazarın adı yazılarak arkasından Türkçe kaynaklarda ve ark., İngilizce kaynaklarda et al. ifadesi eklenmelidir. Kaynakların yazım şekli ve noktalamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır.

Dergi: Muller C, Buttner HJ, Peterson J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC,

Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Erken Çevrimici Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/ELD/cid.htm>.

Değerlendirme aşamasındaki yazıların güncel durumuna ve dergiyle ilgili diğer bilgilere www.bezmialemscience.org adresinden ulaşılabilir. Ayrıca her türlü konuda aşağıdaki iletişim bilgileri kullanılarak dergiyle bağlantı kurulabilir.

Editör: Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA

Adres: Bezmialem Vakıf University, Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi 34093 Fatih, İstanbul

Telefon: +90 212 453 17 00

Faks: +90 212 621 75 80

E-posta: info@bezmialemscience.org

Yayıncı: AVES

Adres: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul

Tel: 0212 217 17 00

Faks: 0212 217 22 92

Web sayfası: www.avesyayincilik.com

E-posta: info@avesyayincilik.com

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Biz aşağıda imzaları bulunan yazarlar olarak kayıt numaralı ve
.....
.....

başlıklı yazıyla ilgili Bezmialem Science, Bezmialem Vakıf Üniversitesi ve AVES Yayıncılık Ltd. Şti.'nin hiç bir sorumluluk taşımadığını kabul ederiz.

Sunduğumuz yazının (metin, tablolar, şekiller, grafikler, resimler ve diğer tüm içerik dahil olmak üzere) özgün olduğunu, halen herhangi bir başka dergiye yayınlanmak üzere gönderilmediğini, daha önce kısmen de olsa yayınlanmadığını, eğer tümüyle ya da bir bölümü yayınlandı ise Bezmialem Science'da yayınlanabilmesi için gerekli her türlü izinlerin alındığını ve bu izinlerle ilgili gerekli belgelerin Bezmialem Science, Bezmialem Vakıf Üniversitesi ve AVES Yayıncılık Ltd. Şti.'ne gönderileceğini garanti ederiz.

Yazının ve içeriğinin yerel ve uluslararası tüm telif haklarından feragat etmeyi kabul ederek, sorumluluğu üstlenir ve imza ederiz. Bu vesileyle, yazının yerel ve uluslararası tüm telif hakları, yazı Baş Editör tarafından iade ya da ret edilinceye kadar geçen süre boyunca ve kabul edildikten sonra da Bezmialem Vakıf Üniversitesi'ne devredilmiştir. Bununla birlikte, biz yazarların aşağıdaki hakları saklıdır (Aşağıdaki bütün durumlarda, yazının Bezmialem Science tarafından yayınlandığına ilişkin tam olarak referans verilmelidir).

1. Telif hakkı dışında kalan patent ve benzeri tüm tescil edilmiş olan haklar.
2. Yazarların bilimsel dergiler ve kitaplardaki yayınları dışında kalan eğitim faaliyetlerinde, yazının tümü ya da bir bölümünü ücret ödemeksizin sadece eğitim amacıyla kullanma hakkı.
3. Yazıyı satmamak koşulu ile, kendi amaçları için bir takvim yılı içinde en fazla 50 adet çoğaltma hakkı.

AD-SOYAD

İMZA

TARİH

.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....

...../...../.....
...../...../.....
...../...../.....
...../...../.....
...../...../.....
...../...../.....

Bu form yazarlar tarafından imzalandıktan sonra aşağıdaki yöntemlerden birisiyle dergiye gönderilmelidir.

Adres : Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Türkiye (Kargo ile)
Faks : +90 212 217 17 00
E-posta : info@avesyayincilik.com (Tarayıcıdan geçirilmiş JPEG veya PDF dosyası)

YAZAR KATKI FORMU

YAZI NUMARASI :
YAZI BAŞLIĞI :
.....
.....

1. Yazarlık hakkı; aşağıdaki yazı ölçütlerden en az 3 tanesine ilişkin katkıda bulunmuş olmayı gerektirir ve aynı zamanda yazıda yer alan yazarların hepsinin ilk 3 maddede belirtilen tüm koşulları karşılamaları zorunludur.
2. Yazı taslağının hazırlanmasında tüm yazarların pay sahibi olmaları veya içerik açısından önemli entellektüel ve eleştirel inceleme ve katkılarda bulunmaları gerekir.
3. Yazının, baskıdan önceki son versiyonunun onaylanması tüm yazarların sorumluluğundadır.
4. Belirtilen katkı sayısı ve koşulları karşılamayan yazarlar, "Teşekkür" başlığı altında belirtilebilir.
5. Bu kurallar Council of Science Editors (CSE) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) kılavuzları çerçevesinde oluşturulmuştur.

KATKI TÜRÜ	AÇIKLAMA	KATKIDA BULUNAN YAZARLAR
FİKİR	Araştırma ve/veya yazı için fikir ya da hipotezin oluşturulması	
TASARIM	Sonuçlara ulaşmak için yöntemlerin planlanması	
DENETLEME	Proje ve yazının organizasyonu, seyrinin gözetimi ve sorumluluğu	
KAYNAKLAR	Proje için "yaşamsal önem taşıyan" personel, mekân, finansal kaynak, araç ve gereç sağlanması	
GEREÇLER	Biyolojik gereçler, reaktifler ve araştırma için gönderilen hastalar	
VERİ TOPLAMA VE/VEYA İŞLEME	Deneylerin yapılması, hastaların izlenmesi, verilerin düzenlenmesi ve bildirilmesi için sorumluluk almak	
ANALİZ VE/VEYA YORUM	Bulguların mantıklı açıklaması ve sunumu için sorumluluk almak	
LİTERATÜR TARAMASI	Kaynak taraması için sorumluluk almak	
YAZI YAZAN	Yazının tümü veya asıl bölümün yaratılması için sorumluluk almak	
ELEŞTİREL İNCELEME	Yazıyı teslim etmeden önce yalnızca yazım ve dil bilgisi açısından değil, aynı zamanda entellektüel içerik açısından yeniden çalışma yapmak	
DİĞER	(Yeni katkıları belirtiniz)	

SORUMLU YAZAR :

İMZA :

TARİH:/...../.....

Bu form yazarlar tarafından imzalandıktan sonra aşağıdaki yöntemlerden birisiyle dergiye gönderilmelidir.

Adres : Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Türkiye (Kargo ile)
Faks : +90 212 217 17 00
E-posta : info@avesyayincilik.com (Tarayıcıdan geçirilmiş JPEG veya PDF dosyası)

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

Original Articles / Özgün Araştırmalar

- 1 Effects of External Ventricular Drainage on Serum Sodium Levels in Adult Neurosurgical Patients**
Erişkin Nöroşirurji Hastalarında Eksternal Ventriküler Drenajın Serum Sodyum Düzeyine Etkisi
Oğuz BARAN, Rahşan KEMERDERE, Odhan YÜKSEL, Sima SAYYAHMELLİ, Nazan AKKAYA, Taner TANRIVERDİ,
Ali Metin KAFADAR; İstanbul, Turkey **84**
- 2 Measles Seroprevalence among Health Care Workers in a Tertiary Hospital, Istanbul Turkey**
Bir Üçüncü Basamak Hastanedeki Sağlık Çalışanlarında Kızamık Seroprevalansı, İstanbul Türkiye
Bülent DURDU, Yasemin DURDU, Nuray GÜLEÇ, Turan ASLAN; İstanbul, Turkey **89**
- 3 Television-viewing Habits in a Preschool Age Clinical Population with Autism Spectrum Disorders and Other Clinical Groups**
Okul Öncesi Dönem Otizm Spektrum Bozukluğu ve Diğer Klinik Gruplarda Televizyon İzleme Alışkanlıkları
Abdurrahman Cahid ÖRENGÜL, Vahdet GÖRMEZ; İstanbul, Turkey **94**
- 4 Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Palyatif Bakım Konusundaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Awareness of Medical Students on Palliative Care
Rıza ÇİTİL, İsmail OKAN, Yalçın ÖNDER, Nagehan Y. ÇELTEK, Mustafa SÜREN, Yunus Emre BULUT, Hüseyin ZİHNİ;
Tokat, Bitlis, Ağrı, Türkiye **100**
- 5 Düşük Doz Radyoterapi Volümlerinin Akciğer Kanseri Hastalarında Yaşam Üzerine Etkileri**
Effects of Low-Dose Radiation on the Survival of Lung Cancer Patients
Huriye Şenay KIZILTAN, Alpaslan MAYADAĞLI, Ali Hikmet ERİŞ, Özgür KABLAN, Sezgi TURAN, Evrim EVREN,
Pelin ALTINOK SÜT, Ertuğrul TEKÇE, Ayşe GÜNEŞ BAYIR, Esra KIRSEVER; İstanbul, Türkiye **108**
- 6 Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Semptom Değerlendirmesi**
Evaluation of Symptoms in Patients Undergoing Hemodialysis
Sevilay HİNTİSTAN, Amine DENİZ; Trabzon, İzmir, Türkiye **112**
- 7 TLR4 ve NOD2 Polimorfizmlerinin Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi ile İlişkisi**
Association of the TLR4 and NOD2 Polymorphisms with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia
Bahadır BATAR, Tuba MUTLU, Nihal ÖZDEMİR, Tiraje CELKAN, Mehmet GÜVEN; İstanbul, Türkiye **119**
- 8 Could the ENPP1 p.D85H Mutation be Associated with Hypophosphatemic Rickets?**
ENPP1 p.D85H Mutasyonu Hipofosfatemik Rikets ile İlişkili Olabilir mi?
Ender COŞKUNPINAR, Sakin TEKİN, Şükrü PALANDUZ, Hakan AVCI, Kivanç CEFLE, N. Ozan TİRYAKİOĞLU,
Ayşe KUBAT ÜZÜM, Refik TANAKOL, İlhan SATMAN; İstanbul, Turkey **126**

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

9	Elektrokonvulsif Terapinin Hematolojik Parametreler Üzerindeki Etkisi Effect of Electroconvulsive Therapy on Hematological Parameters Mehmet ASOĞLU, Meltem GÖBELEK, İsmail KARKA, Faruk PİRİNÇÇİOĞLU, Hakim ÇELİK, Halil AY, Hatice TAKATAK; Şanlıurfa, Türkiye	130
10	<i>Helicobacter pylori</i> as an Etiologic Factor in Primary Lung Carcinoma Primer Akciğer Kanseri Etyolojik Faktör Olarak <i>Helicobacter Pylori</i> Nur BÜYÜKPINARBAŞILI; İstanbul, Turkey	134
Reviews / Derlemeler		
11	Labor Support: An Application is Starting Again Come into Prominence Doğum Desteği: Yeniden Önem Kazanmaya Başlayan Bir Uygulama Samiye METE, Özlem ÇİÇEK; İzmir, Türkiye	138
12	Fertilitenin Korunması Fertility Preservation Nermin AKDEMİR; Sakarya, Türkiye	143
Case Reports / Olgu Sunumları		
13	Memede Dikkatli Olunması Gereken Bir Patoloji: Mukosel Benzeri Lezyon A Pathological Process Should be Carefully Conducted in the Breast: Mucocele-Like Lesion Zühal GÜCİN; İstanbul, Türkiye	147
14	Development of Hyperprolactinemia Induced by the Addition of Bupropion to Venlafaxine XR Treatment Venlafaksin XR Tedavisine Bupropion Eklenmesiyle Gelişen Hiperprolaktinemi Olgusu Alperen KILIÇ, Ahmet ÖZTÜRK, Erdem DEVECİ, İsmet KIRPINAR; İstanbul, Turkey	150
15	Medial Longitudinal Fasciculus Acute Ischemic Changes may be Missed During Imaging Medial Longitudinal Fasikül Akut İskemik Değişiklikleri Görüntülemeye Gözden Kaçabilir Ertan SÖNMEZ, Abuzer ÖZKAN, Emin NASIROV, Bedia GÜLEN; İstanbul, Turkey	153
16	Ebstein Barr Virus Ensefalitiyle Prezente Bir Status Epileptikus Olgusu Presence of Status Epilepticus with Ebstein Barr Virus Encephalitis Çiğdem DENİZ, Talip ASIL, Sibel BOLUKÇU, S. Ülgen ZENGİN; İstanbul, Türkiye	156
17	Konjonktivada Aynı Lezyon İçerisinde Nevüs ve Papillom Birlikteliği A Combination of Nevus and Papilloma in the Same Lesion in the Conjunctiva Melin GEÇER, Berna ŞAHAN, Ferda ÇİFTÇİ; İstanbul, Türkiye	160

EDİTÖRDEN

Değerli Meslektaşlarımız,

Bezmialem Science dergimize gerek kurumumuz ve gerekse yurt içinden çok sayıda yazı gelmekte ve kabul edilen yazılarımızın sayısı bir yıllık yayınlanacak orana ulaşmış bulunmaktadır. Ocak ayından itibaren artan sayıda makale, olgu sunumu ve derleme ile her dergide yayınlanan yazı sayımız 17 ye ulaştı. Her dergide yayınlanan yazımızın kalitesinin artırılması ve atıf sayısını yükseltmek için çaba göstermemiz gerekmektedir. Web sayfamızın erişim oranını ve okunan makale sayısını artırmamız bu amaca ulaşmamızda katkı sağlayacaktır.

2018 yılının ikinci sayısını sizlerle paylaşmaktan onur ve mutluluk duyarız. Bu sayımızda sizlere birbirinden ilginç ve kıymetli makaleler sunmaktayız. Bu makalelerimizden Baran ve arkadaşlarının “Erişkin Nöroşirurji Hastalarında Eksternal Ventriküler Drenajın Serum Sodyum Düzeyine Etkisi”, Çıtıl ve arkadaşlarının “Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Palyatif Bakım Konusundaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi” ve Batar ve arkadaşlarının “TLR4 ve NOD2 Polimorfizmlerinin Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi ile İlişkisi” başlıklı yazıları ön plana çıkan makalelerimizdendir.

Şahsım ve Bezmialem Science Yayın Kurulu adına siz değerli akademisyenlerimizden göstermiş olduğunuz yoğun ilginin devamını dileriz. Sizlerin destekleriyle dergimizi bilimsel platformlarda daha ileriye taşıyacağımız inancındayız. Dergimize katkıda bulunan herkese teşekkür eder saygılarımızı sunarız.

Prof. Dr. Adem Akçakaya
Baş Editör

EDITORIAL

Dear Colleagues,

Many studies both from our institution and from other institutions in our country are submitted to our Journal of Bezmialem Science and the number of accepted studies has reached to the rate to be published in a year. As of January, a total of 17 studies including original research articles, case reports, and reviews are published in each issue. We should make an effort for increasing the quality of articles in each issue and elevating the rate of citation. Increasing access rate to our website and the number of articles that are read will contribute to the accomplishment of this goal.

We are honored and glad to share the second issue of 2018 with you. In this issue, we present you interesting and valuable articles.

The articles "The Effect of External Ventricular Drainage on Serum Sodium Level in Adult Neurosurgical Patients" by Baran et al., "The Evaluation of Awareness in Medical Students on Palliative Care" by Çitil et al., and "The Association of TLR4 and NOD2 Polymorphisms with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia" by Batar et al. are among the studies at the forefront.

On behalf of myself and the Editorial Board of Bezmialem Science, I expect the continuance of great interest shown by our valuable academicians. We believe that we will carry our journal further away in scientific platforms with your supports. We thank everybody for their contributions to our journal and present our respects.

Adem Akçakaya, MD, Prof.
Editor in Chief

Effects of External Ventricular Drainage on Serum Sodium Levels in Adult Neurosurgical Patients

Erişkin Nöroşirürji Hastalarında Eksternal Ventriküler Drenajın Serum Sodyum Düzeyine Etkisi

Oğuz BARAN¹, Raşan KEMERDERE² , Odhan YÜKSEL² , Sima SAYYAHMELLİ² , Nazan AKKAYA² ,
Taner TANRIVERDİ² , Ali Metin KAFADAR² 

¹Clinic of Neurosurgery, İstanbul Research and Training Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Neurosurgery, İstanbul University Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Hyponatremia is a common electrolyte abnormality observed in neurosurgical practice. The purpose of this article is to report the preliminary findings on the relationship between hyponatremia and continuous external ventricular drainage in adult neurosurgical patients.

Methods: We retrospectively studied the mean serum sodium (Na⁺) levels of 67 patients (29 females, 38 males) who were operated for intracranial pathologies and underwent external ventricular drainage insertion to monitor and decrease the intracranial pressure. We correlated serum Na⁺ levels with cerebrospinal fluid (CSF) drainage in three time periods (early, medium, and late).

Results: The mean duration of CSF drainage was 10±6.4 days. Fifteen patients experienced hyponatremia during CSF drainage. Thirteen of them (86.6%) had borderline hyponatremia. One patient with the diagnosis of pituitary macroadenoma and one with subarachnoid hemorrhage had the mean serum Na⁺ level of 129 mmol/L during the medium period. There was no significant correlation between the mean serum Na⁺ levels and the CSF drainage values in any of the periods.

Conclusion: Our findings showed no association between hyponatremia and continuous CSF drainage in adult patients, indicating that external ventricular drainage can be safely used except in certain intracranial pathologies that require cautious observation for low Na⁺ levels.

Keywords: External ventricular drainage, hyponatremia, adult, cerebrospinal fluid, sodium

ÖZ

Amaç: Hiponatremi; erişkin nöroşirürji hastalarında sık görülen elektrolit bozukluklarından birisidir. Çalışmamızın amacı, eksternal ventriküler drenajla BOS kaybı ile serum sodyum düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Yöntemler: Çalışmada intrakranial patolojiler nedeniyle opere edilmiş ve eksternal ventriküler drenaj takılmış 67 hastanın (29 kadın, 38 erkek) serum sodyum düzeyleri retrospektif olarak çalışılmıştır. Hastaların serum sodyum düzeyleri; erken, orta ve geç dönem olmak üzere 3 farklı zaman dilimine ayrılmıştır.

Bulgular: Ortalama BOS drenaj süresi 10±6,4 gün olarak hesaplanmıştır. 15 hastada BOS drenajı süresince hiponatremi gelişmiştir. Bu hastaların 13'ünde (%86,6) cerrahi öncesi sınırda hiponatremi bulunmaktaydı. Hipofiz makroadenomu olan bir hasta ile subaraknoid kanama tanısı ile takip edilen bir hastanın serum sodyumu postoperatif 3-7. günler arasında ortalama 129 mmol/L olarak hesaplanmıştır. BOS drenajı ile serum sodyum düzeyi arasında postoperative erken, orta veya geç dönemde anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: BOS drenajı ile hiponatremi arasından anlamlı bir farklılık saptanmamış olması nedeniyle; EVD, hiponatremi yaratabilecek intrakranial patolojiler haricinde erişkin nöroşirürji hastalarında güvenle kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Eksternal ventriküler drenaj, hiponatremi, erişkin, beyin omurilik sıvısı, sodyum

Introduction

Hyponatremia is a frequent cause of clinical alterations in neurosurgical patients. It may be due to the use of medications (e.g., carbamazepine and thiazides), syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), hypocortisolism, polydipsia, or cerebral salt wasting, which are commonly seen in neuro-intensive care units (1-4). Clinical consequences of hyponatremia due to cerebral edema in the presence of hypoosmolality vary between mild symptoms, such as nausea and vomiting, and serious adverse effects including convulsions, coma, and even death (5, 6). Since neurosurgical patients are more vulnerable to the effects of cerebral edema owing to compromised osmoregulation, clinical results of severe hyponatremia can be devastating. In neurosurgical practice, low levels of sodium (Na⁺) are often observed in patients with subarachnoid hemorrhage (SAH), pituitary adenomas, intracerebral space-occupying lesions, and brain injury

Cite this article as: Baran O, Kemerder R, Yüksel O, Sayyahmelli S, Akkaya N, Tanriverdi T, Kafadar AM. Effects of External Ventricular Drainage on Serum Sodium Levels in Adult Neurosurgical Patients. Bezmialem Science 2018; 6: 84-8.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Oğuz BARAN, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye E-mail: oguzbaran@gmail.com

Received / Geliş Tarihi : 15.06.2016
Accepted / Kabul Tarihi: 13.02.2017

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

(7-9). Intracranial pathologies leading to cerebrospinal fluid (CSF) circulation problems benefit from acute external ventricular drainage (EVD) for both intracranial pressure (ICP) monitoring and CSF drainage for pressure relief. Continuous EVD has certain complications, such as infection, technical obstructions, and recurrent hemorrhages, especially in SAH patients (10). In the current neurosurgical literature, there are sufficient data regarding the effects of continuous CSF drainage on serum Na^+ levels in children (11-15), but to the best of our knowledge, no report has been published regarding the same in case of adults.

In the present study, we aimed to analyze the relationship between hyponatremia and controlled CSF drainage in adult patients with various intracranial pathologies, and in the light of the findings, we wanted to research if CSF drainage induces hyponatremia or not. We evaluated whether long-term EVD has adverse effects on serum Na^+ levels and discussed the validity of this technique in the light of research results, patient characteristics, and scarce data published in the current literature.

Methods

Sixty-seven patients (29 female, 38 male) who were operated for various intracranial pathologies between 2014 and 2015 at the Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Neurosurgery and Istanbul Research and Training Hospital, Department of Neurosurgery, were included in this preliminary study. The study was performed with patients ≥ 17 years of age with various intracranial pathologies that increased ICP levels and applied EVD. Patients >17 years and those with SIADH were excluded from this study. External ventricular drainage was used to monitor and decrease high ICP in all cases. The pressure of the EVD system was set at the level of external auditory meatus to maintain the ICP level of ≤ 15 mmHg. CSF drainage was controlled according to the ICP levels in patients with subarachnoid hemorrhage, whereas continuous drainage was performed in other cases. Drainage systems were changed every 10 days in cases with long-term follow-up to decrease the risk of infection. Patients with iatrogenic infection or meningitis and with serious systemic diseases (e.g., cardiac or renal disorders) were excluded from the study.

The information on the daily measurements of CSF drainage and electrolyte levels was gathered from the patient records. The medical treatments that can affect blood electrolyte levels were noted. The follow-up of external ventricular drainage was divided into three periods: the early period, 0–72 hours; the medium period, 3–7 days; and the late period, >7 days. The basal serum levels of Na^+ before EVD placement and the mean Na^+ levels during the early, medium, and late periods were also recorded. Hyponatremia was defined as the serum Na^+ concentration <136 mmol/L. For the treatment of hyponatremia, isotonic and isolyte solutions were given for patients with Na^+ levels <136 mmol/L, and 3% NaCl solution for those with the levels <130 mmol/L. The patients who had

pre-existing hyponatremia before EVD and who also experienced decreased serum Na^+ levels during the CSF drainage ($n=7$) were excluded from the analysis of hyponatremia related to EVD. Informed consents were signed by the relatives of the patients.

Statistical analyses

Statistical analyses were done using the IBM Statistical Package for the Social Sciences version 22 (IBM SPSS Statistics; Armonk, NY, USA). Bivariate correlation analyses were performed, and the Pearson's correlation coefficient was used to show the relationship between CSF drainage and serum Na^+ levels in each time period.

Ethics statement

Application to ethics committee has been made for this study, and the study has been exempted from approval since it was a retrospective data analysis. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Results

The patients ranged between 17 and 88 years of age (mean: 50.8 ± 19.3 years). The mean duration of CSF drainage was 10 ± 6.4 (range: 3–29; median: 9) days. The mean values of daily CSF drainage were 214.3, 186.1, and 180.8 ml for the early, medium, and late periods, respectively. Basal serum Na^+ levels before the insertion of the EVD system ranged between 131 and 146 mmol/L (mean: 139.6 ± 3.4).

Hyponatremia was observed in 11 patients before the insertion of EVD. Four of them showed no abnormalities during CSF drainage, whereas hyponatremia (mean Na^+ : 135 mmol/L) persisted in two patients only during the early period, in one only during the medium period (mean Na^+ : 134 mmol/L), and in one patient during both the early and medium periods (mean Na^+ : 135 mmol/L for both periods), but it returned to normal in the rest of their follow-up. On the other hand, hyponatremia continued during all drainage periods in three patients who already had low Na^+ levels before the procedure (mean Na^+ : 133 mmol/L, 131.6 mmol/L, and 132 mmol/L for early, medium, and late periods, respectively).

A total of 15 patients (25%) experienced hyponatremia following the placement of EVD (Table 1). The rate of hyponatremia during drainage was 11.6%, 19.6%, and 17.1% for the early, medium, and late periods, respectively; it was noted in seven patients in the early period of CSF drainage. Of these, hyponatremia persisted in the medium period in five cases, during all drainage periods in one patient, and was noticed after 1 week (the late period) in the other. Five of these patients with hyponatremia had the diagnosis of intracranial aneurysm, two had frontobasal tumors (e.g., meningioma and pituitary adenoma), four had intraventricular hematoma, whereas one patient had intraaxial tumor, one had meningitis, and one had posterior fossa hematoma. When we compared the CSF drainage and the mean Na^+ levels in the early period, no significant correlation was observed ($p>0.05$).

Table 1. Characteristics of patients with hyponatremia

No	Age	Sex	Diagnosis	EVD Duration	Early period		Medium period		Late period	
					CSFd (cc/d)	Na (mmol/l)	CSFd (cc/d)	NaCSFd (mmol/l)	CSFd (cc/d)	Na (mmol/l)
1	30	F	Aneurysm (BA), SAH	9	195	135	122.5	136	110	133
2	24	F	Glial tumour	7	197.6	137	265	134	-	-
3	24	M	Pituitary macroadenoma	7	176.6	134	90	129	-	-
4	52	F	Frontobasal meningioma	20	336.6	139	242	136	118.4	131
5	55	M	Meningitis	26	240	138	196.8	138	146.4	135
6	62	F	IVH	13	216	136	184.8	135	213.6	136
7	69	F	Aneurysm (MCA), SAH	4	132	136	96	135	-	-
8	69	F	Posterior fossa hematoma	9	192	133	158.4	135	84	136
9	73	F	IVH	9	228	134	256.8	135	206.4	138
10	54	F	Aneurysm (ACoA), SAH	9	206.4	131	185.7	133	187.4	132
11	79	M	IVH	9	283.6	138	256.3	134	259.4	136
12	74	M	IVH	12	249.6	132	259.2	134	196.8	136
13	46	M	Aneurysm (ACoA), SAH	10	163.2	137	174.6	134	134.4	135
14	50	F	Aneurysm (ACoA), SAH	16	196.3	134	177.6	129	156	136
15	28	F	Meningitis	17	235.2	138	225.6	136	211.2	135

ACoA: anterior communicating artery; BA: basilar artery; CSFd: mean amount of CSF measured daily; EVD: external ventricular drainage; F: female; IVH: intraventricular hematoma; M: male; MCA: middle cerebral artery; SAH: subarachnoid hemorrhage

Four patients suffered borderline hyponatremia (Na^+ : 134–135 mmol/L) only in the medium period and three (Na^+ : 131–135 mmol/L) only in the late period. In one patient with SAH and aneurysm of anterior communicating artery, the mean serum Na^+ level decreased to 134 mmol/L three days after EVD insertion and maintained at the mean level of 135 mmol/L in the late period. There was no statistically significant correlation between the mean Na^+ levels and the CSF drainage values in the medium and late periods ($p > 0.05$). The frequencies of the mean serum Na^+ levels in the patients with EVD system during the early, medium, and late periods are shown in Figure 1.

A total of 86% of the patients with hyponatremia ($n = 13$) had serum Na^+ levels between 135 and 130 mmol/L. One patient with the diagnosis of pituitary macroadenoma (nonsecretory) had a reduced mean serum Na^+ level (129 mmol/L) three days after the EVD procedure. An increased urine output was noted in this patient, and his urine Na^+ concentration was 256 (Normal: 40–220) mEq/L and urine osmolality was 1250 (Normal: 50–1200) mOsm/kg in the 24-hour urine collection. Another patient with SAH due to a rupture of the middle cerebral artery aneurysm suffered from hyponatremia as low as 129 mmol/L during the medium period, but recovered to normal with hypertonic solutions.

Besides low serum Na^+ concentrations, hypernatremia ($\text{Na}^+ > 145$ mmol/L), although rarely, was also observed when

draining CSF. A total of 9% ($n = 6$) of the patients had hypernatremia during the early period, while it occurred during the medium and late periods in 1.5% and 2.5% of the patients, respectively.

Discussion

In a retrospective study of intensive care patients, Funk et al. (16) classified their patients depending on the Na^+ levels as those with borderline hyponatremia (serum Na^+ : 130–135 mEq/L), mild hyponatremia (serum Na^+ : 125–129 mEq/L), and severe hyponatremia (serum $\text{Na}^+ < 125$ mEq/L).

We want to discuss our findings by separating the patients into two groups: the hyponatremia and the non-hyponatremia group. A total of 25% (15 patients) of patients were in the hyponatremia group of our study. After this, we performed the second classification for the hyponatremia group; borderline, mild, and severe hyponatremia, as mentioned in the previous study (16). Accordingly, the rate of subclassification for hyponatremia group was 53.3%, 46.7%, and 0%, respectively. During CSF drainage in the borderline group, only two patients had the mean serum Na^+ level of 129 mmol/L between the third and the seventh day of the procedure. As overt symptoms such as seizure and obtundation are usually expected with much lower (i.e., < 115 mEq/L) serum Na^+ levels (17), we did not observe serious neurological complications due to the decreased serum Na^+ levels.

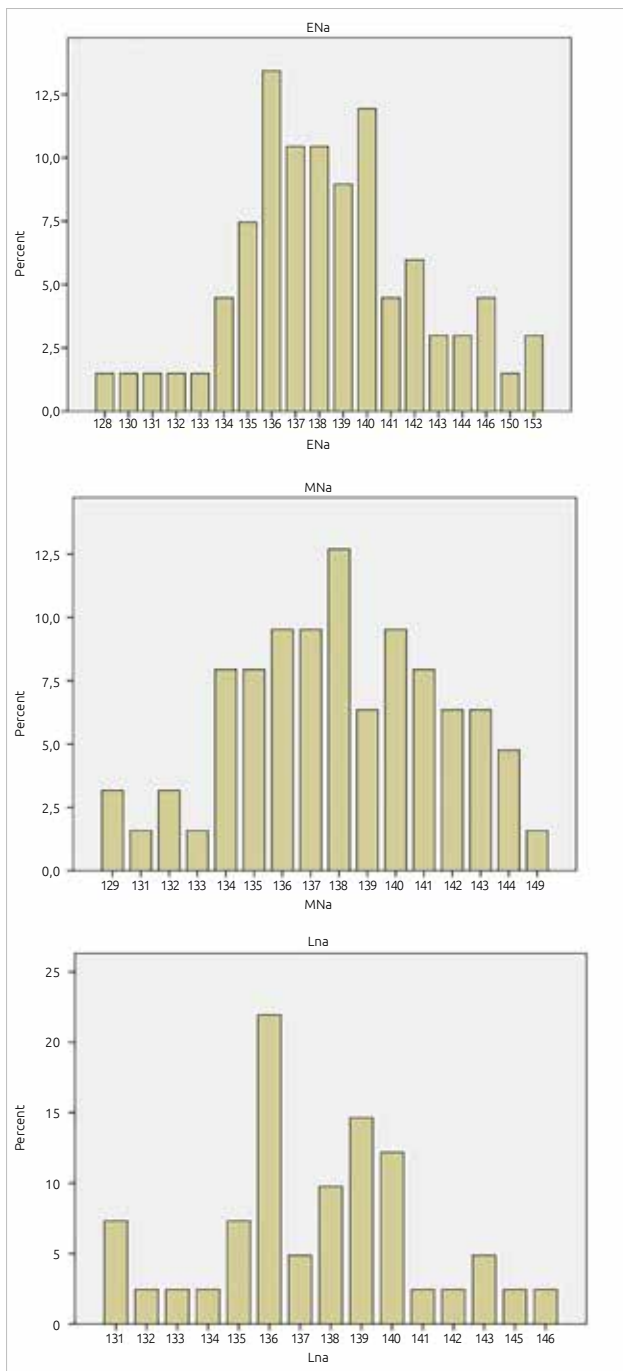


Figure 1 . The frequencies of mean serum sodium levels in the early, medium, and late periods

Our subjects in the study showed no significant correlation between hyponatremia and daily measurements of CSF drainage during the EVD follow-up periods. According to urine output and urine Na^+ and osmolality measurements, low serum Na^+ levels were attributed to cerebral salt wasting syndrome, which is frequently encountered after intracranial surgery, especially among SAH patients (18). The incidence of hyponatremia in SAH due to intracerebral aneurysm is reported to be 34% (8). In fact, five of the 11 aneurysm patients in our study had pre-existing, borderline hyponatremia before EVD insertion, and it was observed in

83% of the remaining aneurysm cases during CSF drainage. Of note, none of our patients had severe hyponatremia. The most prominent Na^+ imbalance occurred in a patient with pituitary macroadenoma (Na^+ : 129 mmol/L), which can be expected due to high prevalence of hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery (7). The hyponatremia observed in this case was ascribed to cerebral salt wasting due to surgery rather than EVD. Therefore, the hyponatremia successfully profited from the volume repletion therapy with hyperosmolar fluids.

CSF is a slightly hypertonic fluid relative to plasma, with a constant Na^+ concentration of approximately 150 mmol/L (19-21). During the CSF production by choroid plexus, Na^+ ions are actively pumped across the epithelial surface by the Na^+ , K^+ ATPase, and other Na^+ co-transporters. The resultant osmotic gradient leads to the secondary active transport of chloride and water molecules (22). Therefore, excessive CSF loss by drainage is assumed to deplete total Na^+ and water composition of the body (14). The relationship between EVD and hyponatremia has generally been shown in pediatric cases with raised ICP and hydrocephalus, which demonstrates that over or uncontrolled drainage may cause severe dehydration and hyponatremia with life-threatening conditions in children. This seems to be associated with high susceptibility of infants to electrolyte imbalances due to disproportions between their body weight and body surface area (12). On contrary, the situation appears to be slightly different in adults. In the present study evaluating the effects of short, medium, and long-term CSF drainage on serum Na^+ levels, we could detect no significant correlation between those two parameters. Moreover, hyponatremia that was observed in 15 patients (25%) was within reasonable limits, without leading to clinical derangements.

Serum electrolyte levels are influenced by many factors and systemic events as well. Our study seems to have limitations from this point of view, as it did not present the evaluation of volume status and analysis of urine Na^+ levels and osmolality for all patients. Nonetheless, we preferred to explain the details for specific cases as serum Na^+ concentrations were not dramatically affected, and we aimed to focus on the relationship between hyponatremia and CSF drainage, but not on the other factors related to this condition.

Conclusion

Although hyponatremia can be observed during the long-term EVD (>1 week) in adult patients with the intracranial surgical pathologies increasing ICP, it is not directly related to draining CSF. The cranial disease itself is more likely to be a risk factor contributing to hyponatremia. However, serum Na^+ concentrations need to be regularly measured in patients with EVD who have systemic disorders that make them vulnerable to electrolyte imbalances, as well as cranial pathologies such as SAH and pituitary adenoma. As no previous literature data have been found, we believe that our preliminary results

will be useful for further investigations of specific neurosurgical cases focusing on detailed electrolyte changes in CSF loss.

Ethics Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”, (amended in October 2013).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients’ parents who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – T.T., R.K., O.Y.; Design – R.K., T.T.; Supervision – T.T., A.M.K.; Resources – N.A., S.S.; Materials – O.B., N.A.; Data Collection and/or Processing – O.B., N.A.; Analysis and/or Interpretation – T.T., A.M.K., R.K.; Literature Search – R.K., O.Y., O.B.; Writing Manuscript – R.K., O.B.; Critical Review – T.T., A.M.K., O.Y., S.S.; Other – S.S., N.A.

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

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

Etik Komite Onayı: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”, (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – T.T., R.K., O.Y.; Tasarım – R.K., T.T.; Denetleme – T.T., A.M.K.; Kaynaklar – N.A., S.S.; Malzemeler – O.B., N.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – O.B., N.A.; Analiz ve/veya Yorum – T.T., A.M.K., R.K.; Literatür Taraması – R.K., O.Y., O.B.; Yazıyı Yazan – R.K., O.B.; Eleştirel İnceleme – T.T., A.M.K., O.Y., S.S.; Diğer – S.S., N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Peters JP, Welt LG, Sims EA, Orloff J, Needham J. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950; 63: 57-64.
2. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-42. [CrossRef]
3. Bhardwaj A. Neurological impact of vasopressin dysregulation and hyponatremia. *Ann Neurol* 2006; 59: 229-36. [CrossRef]
4. Silvani A, Gaviani P, Lamperti E, Botturi A, Ferrari D, Simonetti G, et al. Metabolic, electrolytes disorders and trombo-

- embolic risk in malignant glioma patients. *Neurol Sci* 2011; 32: 229-31. [CrossRef]
5. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: A Review. *J Intensive Care Med* 2016; 31: 223-36. [CrossRef]
6. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med* 2008; 18: 111-21. [CrossRef]
7. Olson BR, Gumowski J, Rubino D, Oldfield EH. Pathophysiology of hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg* 1997; 87: 499-507. [CrossRef]
8. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1990; 27: 106-8. [CrossRef]
9. Audibert G, Hoche J, Baumann A, Mertes PM. Water and electrolytes disorders after brain injury: mechanism and treatment. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31: 109-15. [CrossRef]
10. Bogdahn U, Lau W, Hassel W, Gunreben G, Mertens HG, Brawanski A. Continuous-Pressure Controlled, External Ventricular Drainage for Treatment of Acute Hydrocephalus-Evaluation of Risk Factors. *Neurosurgery* 1992; 31: 898-904. [CrossRef]
11. Macmahon P, Cooke RWI. Hyponatraemia caused by repeated cerebrospinal fluid drainage in posthaemorrhagic hydrocephalus. *Arch Dis Child* 1983; 58: 385-6. [CrossRef]
12. Phi JH, Shin CH, Wang KC, Park SH, Kim SK. Catastrophic electrolyte imbalance caused by excessive production and over-drainage of cerebrospinal fluid in an infant with choroid plexus papilloma. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1153-6. [CrossRef]
13. Saito A, Nishimura S, Fujita T, Sasaki T, Nishijima M. A case of difficult management of fluid-electrolyte imbalance in choroid plexus papilloma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014; 54: 659-63. [CrossRef]
14. Simpson S, Yung M, Slater A. Severe Dehydration and Acute Renal Failure Associated with External Ventricular Drainage of Cerebrospinal Fluid in Children. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 659-63.
15. Tobias JD. Cerebrospinal fluid losses through ventricular catheters leading to hyponatremia in two children. *South Med J* 1991; 84: 279-80. [CrossRef]
16. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 2010; 36: 304-11. [CrossRef]
17. Ellis SJ. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM* 1995; 88: 905-909.
18. Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 194-6.
19. Hladky SB, Barrand MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS* 2014; 11: 26. [CrossRef]
20. Venkatesh B, Scott P, Ziegenfuss M. Cerebrospinal fluid in critical illness. *Critical Care and Resuscitation* 2000; 2: 42-54.
21. Robertson DS. The physical chemistry of brain and neural cell membranes: an overview. *Neurochem Res* 2010; 35: 681-7. [CrossRef]
22. Praetorius J. Water and solute secretion by the choroid plexus. *Pflügers Arch* 2007; 454: 1-18. [CrossRef]

Measles Seroprevalence among Health Care Workers in a Tertiary Hospital, Istanbul Turkey

Bir Üçüncü Basamak Hastanedeki Sağlık Çalışanlarında Kızamık Seroprevalansı, İstanbul Türkiye

Bülent DURDU¹, Yasemin DURDU², Nuray GÜLEÇ³, Turan ASLAN¹

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Eyüp State Hospital, İstanbul, Turkey

³Department of Medical Microbiology, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Measles is a vaccine-preventable disease that has a potential for outbreaks. Health care workers (HCWs) are the most vulnerable group to get infected. In this study, measles seroprevalence in HCWs and the relationship of seroprevalence with age and occupational groups was studied.

Methods: The measles serology of 422 HCWs tested between January 2010 and January 2011 was retrospectively searched from the electronic data system. The names, ages, and occupations were obtained from the personnel registration department. The blood samples were examined for measles immunoglobulin G using a micro-ELISA kit qualitative (NovaTec Immundiagnostica GmbH, Dietzenbach, Germany). The results were compared according to the occupational groups (doctors, nurses, and non-medical staff).

Results: A total of 94% HCWs were immune to measles. Employees in the non-medical staff (91%) were below this percentage while doctors (98%) and nurses (95%) were above. Although the immune status to measles was more remarkable for the doctor group, no statistical significance was found ($p=0.080$).

Conclusion: The measles seroprevalence is increasing with age and is particularly higher in the medical staff rather than the non-medical staff.

Keywords: Measles, seroprevalence, health care workers

ÖZ

Amaç: Kızamık aşıyla önlenilebilen ve potansiyel olarak salgınlara neden olabilen bir hastalıktır. Sağlık çalışanları, enfeksiyona maruziyet açısından en hassas grubu oluşturur. Bu çalışmada sağlık çalışanlarında kızamık seroprevalansı ve seroprevalans ile yaş ve meslek grupları arasındaki ilişki incelenmiştir.

Yöntemler: Ocak 2010 ve Ocak 2011 tarihleri arasında kızamık serolojisi bakılan 422 sağlık çalışanının sonuçları elektronik bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak tarandı. Personel kayıt biriminden isim yaş ve meslek bilgileri alındı. Kan örnekleri kızamık immunoglobulin G tespiti için mikro-ELISA kiti ile çalışıldı (NovaTec Immundiagnostica GmbH, Dietzenbach, Germany).

Bulgular: Kızamığa karşı immünite genel olarak %94 tespit edildi. Tıp dışı çalışanlarda bu oran düşükken (%91), doktorlarda (%98) ve hemşirelerde (%95) bu oran daha yüksek bulundu. Doktorlarda kızamığa karşı immünite oranı dikkat çekici olarak yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.080$).

Sonuç: Kızamık seroprevalansı yaşla birlikte artmaktadır, özellikle tıbbi çalışanlarda bu oran tıp dışı çalışanlara göre daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Kızamık, seroprevalans, sağlık çalışanı

Introduction

Measles is a highly infectious disease that causes mortality and morbidity in children as well as adults. It is a vaccine-preventable disease. Thus, to control measles, vaccination campaigns are conducted all around the world. The herd immunity, in the conventional sense of total protection of susceptible individuals by the immunity of persons around them, is very difficult to establish against measles because the virus is extremely contagious, and a very high level of the population immunity is required (1). The herd immunity to achieve this effect is 95% for the elimination of measles. The goal according to the global measles and rubella strategic plan is to eliminate measles in at least five regions (African, South-East Asia, Eastern Mediterranean, European, Western Pacific) of World Health Organization by 2020 (2).

Cite this article as: Durdu B, Durdu Y, Güleç N, Aslan T. Measles Seroprevalence among Health Care Workers in a Tertiary Hospital, Istanbul Turkey. Bezmialem Science 2018; 6: 89-93.

This paper was presented as a poster at the IDWeek congress organized by the Infectious Disease Society of America, San Diego, USA, October 7-11, 2015.

Bu çalışma 7-11 Ekim 2015 tarihleri arasında, San Diego CA, USA'de Infectious Disease Society of America tarafından düzenlenen IDWeek kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Bülent DURDU, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi 34093 Fatih, İstanbul, Türkiye E-mail: bulentdurdu@gmail.com

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 17.11.2016

Accepted / Kabul Tarihi: 13.02.2017

Health care workers (HCWs) are particularly at risk of becoming infected with measles. The risk of acquiring the disease is 13 times higher in the HCWs than in the general population (3). The Advisory Committee of Immunization Practices strongly recommends HCWs to get vaccinated or to document their immunity status against measles, as well as hepatitis B, influenza, mumps, rubella, and varicella (4). In Turkey, vaccination against these infectious diseases in HCWs is recommended but not mandatory. Vaccination of HCWs is important because of an increased risk of becoming infected and spreading the disease to their patients, family members, and also other hospital employees. Vaccination is also part of the control program for the elimination of measles.

There are reports describing nosocomial outbreaks of measles among HCWs (4, 5). Preparedness against an outbreak by at least knowing the immune status of HCWs against measles is very helpful because limited storage of the vaccine is preferred and more rapid, and managing transmission control is easier as well.

Screening studies for measles seroprevalence in HCWs are limited but the immunity rates are reported to be mostly above 90% (6-20).

We aimed to determine the serological status of our hospital's HCWs (The Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital) for measles and gathering epidemiological data before a possible outbreak. The relationship of seroprevalence between age and occupational groups were also investigated.

Methods

The Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital is a 611-bed tertiary referral hospital with 2100 employees. The measles serology of 422 HCWs tested between January 2010 and January 2011 were retrospectively searched in the electronic data system after the consent from hospital admin-

istration was obtained. The names, ages, and occupations were obtained from the personnel registration department. Immune-suppressed HCWs were excluded from the study, whereas all immune-competent HCWs were included.

Venous blood samples (3-5 mL) were collected in sterile tubes, and serum was separated by centrifuging the clotted samples and stored at -20°C. The samples were examined for measles immunoglobulin G with the qualitative micro-ELISA kit (NovaTec Immundiagnostica GmbH, Dietzenbach, Germany). This test is routinely used in our hospital for clinical diagnosis. For calculation of measles antibodies, we expressed the results in NovaTec units (NTU) as follows: NTU = patient absorbance value / the absorbance of cutoff controls. The cutoff point is 10 NTU, negative are <10, and positive are >11 NTU. Results between 9 and 11 were considered to be equivocal. Tests that were equivocal were studied for a second time. All of the repeated equivocal samples were negative.

A written consent form was signed by all employees. The ethics committee approved the study.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using the NCSS 2007 statistical software, and the Chi-square test was used as well.

Results

There are 2100 employees in our hospital, and they were grouped into three categories: doctors (staff physicians, residents), nurses (nurses, nurse residents, and midwives), and non-medical staff (housekeepers, secretaries, etc.), with a distribution of 481 (23%), 661 (31%), and 958 (46%), respectively. The serological results of immune-competent 422 employees were found. Forty-seven percent (n=200) were females. Nineteen percent were doctors, 26% nurses, and 55% non-medical staff. The age range was between 19 and 61, with an average age of 30.8±7.6 years.

Table 1. Results compared according to the age and the occupational group

Age (years)	Doctors		Nurses		Non-medical Staff	
	Total (n)	IgG + ((n)/%)	Total (n)	IgG + ((n)/%)	Total (n)	IgG + ((n)/%)
19-24	1	0	17	(17)/100	60	(55)/91
25-29	36	(36)/100	42	(38)/90	77	(67)/87
30-34	10	(10)/100	21	(20)/95	44	(43)/97
35-39	19	(19)/100	18	(18)/100	22	(21)/95
40-44	5	(5)/100	5	(5)/100	17	(16)/94
45-49	3	(3)/100	7	(7)/100	10	(9)/90
50-54	1	(1)/100	0	0	4	(4)/100
55-59	2	(2)/100	1	(1)/100	0	0
60-64	1	(1)/100	0	0	0	0
Total	78	(77)/98	111	(106)/95	234	(215)/91

IgG: immunoglobulin G

A total of 94% employees (398) were immune to measles, non-medical staff were below this (91%), while doctors (98%) and nurses (95%) were above. Although distribution of the immune status against measles was more remarkable for the doctor group, no statistical significance was found ($p=0.080$). The mean age of the employees in the immune group was 30.7 ± 7.5 years, ranging between 19 and 61 years. Moreover, there were no statistical differences between the groups for se-

ropevalence [doctor–nurse ($p=0.411$), doctor–non-medical staff ($p=0.071$), nurse–non-medical staff ($p=0.360$)].

Only 6% (25) were not immune to measles with an average age of 28 ± 6.5 years, ranging between 20 and 45 years. The median age was 26 years, and 80% of the employees in the susceptible group were younger than 30 years. The susceptible group had 1 doctor resident, 5 nurses (20%), and 19 non-medical staff (76%), and none of them were born before 1957.

The demographical data of HCWs and rates of measles immunoglobulin G (IgG) seropositivity are summarized in Table 1 and Table 2.

Table 2. Results of all health care workers according to ages

Age (years)	Total (n)	IgG + ((n)/%)
19–24	78	(72)/92
25–29	155	(141)/90
30–34	75	(73)/97
35–39	59	(58)/98
40–44	27	(26)/96
45–49	20	(19)/95
50–54	5	(5)/100
55–59	3	(3)/100
60–64	1	(1)/100
Total	423	(398)/94

IgG: immunoglobulin G

Discussion

In our study, we determined that 94% of our HCWs were immune to measles. In other studies completed in Turkey, higher rates were achieved. In Celikbas' study, including 363 HCWs, 98.6% were immune; in Hatipoglu's study, including 81 HCWs, 97.5% were immune (12, 15).

In Alp's study, including 1255 HCWs, which is the largest study conducted in Turkey, the immunity rate was 94%, similar to that observed in our study (19). In Aypak's study, including 288 HCWs, it was 90.8%, the lowest rate determined in Turkey (20).

Table 3. Other studies summarized and compared to our study

Investigator	Reference	Year	Place	HCWs Number	Immune %
Botelho-Nevers	5	2011	France	153	93
L'Ecuyer	6	1998	USA	5,007	97.9
Sellick	7	1992	USA	1,768	90.6
Hatekayama	8	2004	Japan	877	98.5
Porru	9	2007	Italy	2,934	92
Campagna	10	2010	Italy	9,000	71.4–97.8
Dinelli	11	2009	Brazil	187	86.6
Hatipoglu	12	2010	Turkey	81	97.5
Uckay	13	2007	Switzerland	2,600	95.5
Wright	14	1994	USA	5,825	89.7
Celikbas	15	2006	Turkey	363	98.6
Almuneef	16	2006	Saudi Arabia	4,006	87
Ziegler	17	2003	England	528	96.3
Subbaro	18	1991	USA	222	86
Alp	19	2012	Turkey	1,255	94
Aypak	20	2012	Turkey	288	90.8
Abbas	21	2007	Saudi Arabia	380	95.5
Our Study		2012	Turkey	422	94

HCWs: health care workers

The study conducted in Ankara, with a percentage of 98.6, had the highest rate of immunity that we reviewed in the literature (15).

A similar high rate was also observed in a study from Japan with a seroprevalence of 98.5%. This study was an age-limited study with participants below the age of 32 years, whereas other studies in Turkey and our study had no age limitations (8). In our study, we wanted to emphasize that the ages of our HCWs were mostly under 35 (72.8%), which can also be a reason for a relatively low rate of immunity compared to other Turkish studies.

Other studies, including more than 1000 HCWs, determined the seroprevalence rates as follows: Washington, 97.9%; New York, 90.6%; Italy, 92%; Switzerland, 95.5%; Utah, 89.7%; Saudi Arabia, 87%; and another multicenter study from Italy 71.4%-97.8% (6, 7, 9, 10, 13, 14, 16). The seroprevalence rate of 94% detected in our study is consistent with that in the literature. The review of these studies is presented in Table 3.

We found that the immunity to measles was relatively lower in non-medical staff (91%), although it is not statistically significant. This might be because of less close contact with patients infected with measles, relative older age of exposure risk than doctors and nurses, and also insufficient vaccination coverage. A study by Dinelli et al. (11) showed that the employees in the non-medical staff were significantly less immune to measles than those in other occupational groups. Similarly, a study in Saudi Arabia also found an association between less immunity against measles and housekeeping staff (21).

Doctors contributed to the highest immunity group with a percentage of 98%, which is higher than the goal for the measles herd immunity, while the nurses (95%) were at the goal level for herd immunity. There were no significant differences between the occupational groups consistent with other similar studies (5, 10).

Similar to other studies, there was no significant difference between the age groups (10, 16). Also we did not find an age threshold similar to Uckay et al.'s study (13), such as 30s, to say that it will replace serology, while in a study conducted in France, (5) it was done, but was mainly completed among medical staff. Although, according to our study, we can say that all HCWs born before 1957 are immune to measles, other studies show that it can also mean that some non-immune HCWs are missing from the results (7, 18).

As expected, the immune status against measles increased with age, 80% of employees in the non-immune group were under the age of 30 years, and no one was found non-immune after the age 45 years.

Conclusion

We want to report that the measles seroprevalence is high, particularly in medical staff, which is above the desired herd im-

munity. So, prevaccination screenings may also be a significant alternative choice. Also, screening newly recruited hospital staff and vaccinating them as required will also reduce incidence during an outbreak and help us contain it. We also want to emphasize that vaccination against measles must be mandatory, specifically when targeting to eliminate the disease.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital (Date: 11.04.2016; Protocol No: 2016-95).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all employees who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – B.D.; Design – B.D.; Supervision – B.D., Y.D.; Materials – N.G.; Data Collection and/or Processing – B.D., Y.D.; Analysis and/or Interpretation – B.D.; Literature Search – B.D., Y.D.; Writing Manuscript – B.D., Y.D.; Critical Review – B.D., T.A.; Other - T.Ç., İ.S.K., Y.B.Ü.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden (Tarih: 11.04.2016, Protokol No: 2016-95) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan tüm çalışanlardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – B.D.; Tasarım – B.D.; Denetleme – B.D., Y.D.; Malzemeler – N.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – B.D., Y.D.; Analiz ve/veya Yorum – B.D.; Literatür Taraması – B.D., Y.D.; Yazıyı Yazan – B.D., Y.D.; Eleştirel İnceleme – B.D., T.A.; Diğer - T.Ç., İ.S.K., Y.B.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Black FL. The role of herd immunity in control of measles. *Yale J Biol Med* 1982; 55: 351-60.
2. Plan S. Global Measles And Rubella. 2012.
3. Williams WW, Preblud SR, Reichelderfer PS, Hadler SC. Vaccines of importance in the hospital setting. Problems and developments. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 701-22.
4. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 1997; 46: 1-42.

5. Botelho-Nevers E, Cassir N, Minodier P, Laporte R, Gautret P, Badiaga S, et al. Measles among healthcare workers: a potential for nosocomial outbreaks. *Euro Surveill* 2011; 16: pii: 19764.
6. L'Ecuyer PB, Miller M, Winters K, Fraser VJ. Tuberculosis, hepatitis B, rubella, rubeola, and varicella infection and immunity among medical school employees. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 915-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Sellick JA, Jr., Longbine D, Schifeling R, Mylotte JM. Screening hospital employees for measles immunity is more cost effective than blind immunization. *Ann Intern Med* 1992; 116: 982-4. [\[CrossRef\]](#)
8. Hatakeyama S, Moriya K, Itoyama S, Nukui Y, Uchida M, Shintani Y, et al. Prevalence of measles, rubella, mumps, and varicella antibodies among healthcare workers in Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 591-4. [\[CrossRef\]](#)
9. Porru S, Campagna M, Arici C, Carta A, Placidi D, Crotti A, et al. Susceptibility to varicella-zoster, measles, roseola and mumps among health care workers in a Northern Italy hospital. *G Ital Med Lav Ergon* 2007; 29(Suppl 3): 407-9.
10. Campagna M, Bacis M, Belotti L, Biggi N, Carrer P, Cologni L, et al. Exanthemic diseases (measles, chickenpox, rubella and parotitis). Focus on screening and health surveillance of health workers: results and perspectives of a multicenter working group. *G Ital Med Lav Ergon* 2010; 32: 298-303.
11. Dinelli MI, Moreira T, Paulino ER, da Rocha MC, Graciani FB, de Moraes-Pinto MI. Immune status and risk perception of acquisition of vaccine preventable diseases among health care workers. *Am J Infect Control* 2009; 37: 858-60. [\[CrossRef\]](#)
12. Hatipoglu CA, Ergin F, Ertem GT, Bulut C, Berkem R, Demiroz AP. Reliability of self-reported history in predicting immunity against measles, rubella, mumps, and varicella among health care workers. *Turk J Med Sci* 2010; 40: 937-41.
13. Uckay I, Hugonnet S, Kaiser L, Sax H, Pittet D. Age limit does not replace serologic testing for determination of immune status for measles. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1117-20. [\[CrossRef\]](#)
14. Wright LJ, Carlquist JF. Measles immunity in employees of a multihospital healthcare provider. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 8-11. [\[CrossRef\]](#)
15. Celikbas A, Ergonul O, Aksaray S, Tuygun N, Esener H, Tanir G, et al. Measles, rubella, mumps, and varicella seroprevalence among health care workers in Turkey: is prevaccination screening cost-effective? *Am J Infect Control* 2006; 34: 583-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, Otaibi B, Helmi M. Seroprevalence survey of varicella, measles, rubella, and hepatitis A and B viruses in a multinational healthcare workforce in Saudi Arabia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1178-83. [\[CrossRef\]](#)
17. Ziegler E, Roth C, Wreghitt T. Prevalence of measles susceptibility among health care workers in a UK hospital. Does the UK need to introduce a measles policy for its health care workers? *Occup Med* 2003; 53: 398-402. [\[CrossRef\]](#)
18. Subbarao EK, Amin S, Kumar ML. Prevaccination serologic screening for measles in health care workers. *J Infect Dis* 1991; 163: 876-88. [\[CrossRef\]](#)
19. Alp E, Cevahir F, Gokahmetoglu S, Demiraslan H, Doganay M. Prevaccination screening of health-care workers for immunity to measles, rubella, mumps, and varicella in a developing country: What do we save? *J Infect Dis Public Health* 2012; 5: 127-32. [\[CrossRef\]](#)
20. Aypak C, Bayram Y, Eren H, Altunsoy A, Berktaş M. Susceptibility to measles, rubella, mumps, and varicella-zoster viruses among healthcare workers. *J Nippon Med Sch* 2012; 79: 453-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Abbas M, Atwa M, Emara A. Seroprevalence of measles, mumps, rubella and varicella among staff of a hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *J Egypt Public Health Assoc* 2007; 82: 283-97.

Television-viewing Habits in a Preschool Age Clinical Population with Autism Spectrum Disorders and Other Clinical Groups

Okul Öncesi Dönem Otizm Spektrum Bozukluğu ve Diğer Klinik Gruplarda Televizyon İzleme Alışkanlıkları

Abdurrahman Cahid ÖRENGÜL , Vahdet GÖRMEZ 

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Bezmialem University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare the television (TV)-viewing habits in a clinical sample of children with autism spectrum disorders (ASD) and those diagnosed with language delay, disruptive behavior disorders, and depression/anxiety and those who had no clinical diagnosis (no dx).

Methods: The main outcome measures involved the onset and frequency of TV viewing and the content (type of programs) and context (co-viewing) of viewing habits. A comprehensive psychiatric assessment, the Childhood Autism Rating Scale (CARS), which is a clinician rated psychometric tool, and the Aberrant Behavior Checklist-Community (ABC), which is a parent rated questionnaire, were used for diagnostic evaluation.

Results: In a total of 148 preschool children (range=10–60 months; mean=42.02, SD=10.23), the onset of TV viewing before the age of 12 months differed significantly among the groups ($p=0.038$). The ASD group had the highest percentage of children who started watching TV before 12 months (56.7%) and of those viewing adult (non child) programs (87.5%). The content of viewing (watching adult programs) and duration of playtime with siblings significantly differed between the groups ($p=0.003$).

Conclusion: Children with ASD have an earlier onset of TV viewing and watch more adult programs. Further research is required to examine the relationship between early exposure to screens and psychiatric diagnoses, particularly in those with impairment in social interactions and language.

Keywords: Autism spectrum disorder, children, preschool, television, language delay

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olan okul öncesi yaş grubundaki klinik örneklemde televizyon izleme alışkanlıklarının dil gecikmesi, yıkıcı davranış bozuklukları, depresyon/anksiyete gibi psikiyatrik tanı grupları ve tanı almayan çocuklar ile karşılaştırmalı olarak araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntemler: Gruplardaki çocuklar televizyon izlemeye başlangıç yaşları, günlük TV izleme süreleri, ortamı ve izledikleri programların türü ve içeriğini kapsayan alışkanlıklar açısından karşılaştırıldı. Psikiyatrik tanılandırma için, ayrıntılı psikiyatrik muayene, klinisyen tarafından skorlanan Çocukluk Otizmini Derecelendirme Ölçeği (ÇODÖ) ve ebeveyn tarafından skorlanan Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (SDKL) kullanılmıştır.

Bulgular: Okul öncesi dönemdeki 148 çocukta (yaş aralığı=10-60 ay, ortalama=42,02, SS=10,23) yapılan değerlendirmede, televizyon izlemeye 12 ay ve öncesinde başlama ($p=0,038$), yetişkin programları izleme ($p=0,003$) ve kardeşleri ile geçirilen oyun süresi ($p=0,003$) açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bir yaşından önce TV izlemeye başlama (%56,7) ve yetişkin programları izleme oranı (%87,5) OSB'li çocuklarda diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada, OSB'li çocukların diğer klinik gruplara göre daha erken yaşta televizyon izlemeye başladıkları ve daha fazla yetişkin programları izledikleri gözlemlenmiştir. Özellikle sosyal etkileşim ve dilde bozulma ile seyreden psikiyatrik tanı gruplarında ekrana erken yaşta maruz kalmanın etkilerini gösterecek daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, çocuk, okul öncesi, televizyon, konuşma gecikmesi

Introduction

Extensive offerings of household media have been reported to expose children to 3–6 hours of daily screen viewing, which is the longest single activity, excluding sleeping (1-3). This finding indicates that many children aged <2 years spend one-third of their waking hours watching screens (4). It appears that the excessive exposure to screens is not only confined to the children in the home setting. In a large scale national survey conducted to examine the predictors of TV viewing in a home-based child care compared with the licensed child care settings, Christakis et al (2006) reported that as many as 89% of children in the former group and 35% of those in the latter group regularly watched television (TV). Approximately 30% of the programs for children in home-based child care settings were noted to be “non-educational” (3). Almost on-

Cite this article as: Örengül AC, Görmez V. Television-viewing Habits in a Preschool Age Clinical Population with Autism Spectrum Disorders and Other Clinical Groups. Bezmialem Science 2018; 6: 94-9.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Abdurrahman Cahid ÖRENGÜL, Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: aorengul@bezmialem.edu.tr

Received / Geliş Tarihi : 19.09.2016
Accepted / Kabul Tarihi: 27.02.2017

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Available online at www.bezmialemscience.org
©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

ethird of preschool children and threequarters of adolescents in the USA were reported have TV sets in their bedrooms, which has been attributed to the dictation of market forces on families (1, 2, 5). Less than four decades ago, children would begin to watch TV at around 4 years of age, but this figure seems to have dropped to 5 months (6).

Research-based data about the impact of TV viewing on young children emphasizes the effect of content (what they watch) and context (how they watch) of TV viewing rather than the duration. Exposure to TV in infancy limits the caregiver's verbal interactions with the infant independent of the types of media content, except for child-oriented educational programs that parents co-viewed with their infants. However, the authors noted that such programs with educational content were not preferred over other programs for co-viewing (7). The mediating effect of social interaction with adults during learning process has been reported in interesting research designs. For example, infants were able to learn Chinese from a native speaker; however, the same speaker's videotape recording was not sufficient to learn the language. The authors concluded that the learning process of the infants aged 9–10 months is enhanced by social interaction and not by long-term listening (8). A negative association between vocabulary acquisition and viewing of baby DVDs/videos at 8–16 months of age has also been reported. Every hour of viewing was noted to be associated with almost a 20% drop, which corresponds to a difference of about 6–8 words for a typical child on the MacArthur Bates Communicative Development Inventory (9). Similar results were replicated in a study from Thailand (10), which demonstrated that TV viewing of 2 or more hours per day before the age of 12 months was associated with a six-fold increase in the likelihood of delayed language acquisition. Similar deleterious effect also applies to the commonly known educational programs designed for 3-year-old children, such as Sesame Street, which has also been associated with delayed language acquisition (11).

In addition, studies have emphasized a possible link between attention problems and TV viewing. For example, in an observational study with >1300 children, TV viewing before the age of 3 years and problems with inattention at the age of 7 years was noted to have a modest association. An increase of one standard deviation (SD) in the number of hours of TV viewing at 1 year of age was reported to be associated with a 28% increase in the probability of having inattention problems at 7 years of age (12).

Despite the relatively large amount of research-based data on the impact of exposure to screens, the relationship between TV viewing and autism spectrum disorders (ASD) has been neglected in research. The only study where such a relationship was researched demonstrated that children with ASD started watching TV significantly earlier than the control group ($p < 0.0001$), and they spent more time viewing TV compared to those with language delay ($p < 0.0001$) and controls ($p < 0.0001$) (13). A psychometric tool to assess symptoms specific to ASD was however not used in the mentioned study.

To our knowledge, the present study is the first that examined TV viewing habits in a sample of preschool children with ASD who presented to a child psychiatry outpatient clinic. Therefore, our aim was to compare TV viewing habits in children from different diagnostic groups, while focusing on those with ASD and language delay. Based on the existing evidence, we hypothesized that the TV viewing habits of preschool children with ASD and language problems differ from the other clinical groups.

Methods

Participants

A total of 148 preschool age children [male (m)/female (f): 104/44] aged younger than 60 months (range=10–60; mean=42.02, SD=10.23) were recruited from the Bezmialem University Child and Adolescent Psychiatry Clinic between July 2015 and February 2016. Those with mental retardation were excluded. The average age of mothers was 31.87 years (SD=5.24; range=17–48) and that of fathers was 35.28 years (SD=5.56; range=18–52). Twenty one percent of mothers were employed; 27% of the mothers and 28% of fathers were university graduates, whereas 31.4% of mothers and 34.5% of fathers were high school graduates.

Procedure

Parents completed the sociodemographic data tool, where developmental variables were also enquired. Details such as the age of both parents; monthly income in the household; prenatal variables, such as prenatal diseases, and drug and tobacco use during pregnancy; birth weight; problems about delivery; and postpartum depression in mothers (based on parental report) were also asked in the data tool.

Children underwent a comprehensive clinical assessment by two experienced child and adolescent psychiatrists, based on the practice parameters for psychiatric evaluation in early childhood (14). Diagnoses were confirmed using the criteria set in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (15). The assessment of children with ASD and language delay included assessment of expressive and receptive language and stereotyped behaviors displayed by the child; in addition to observation of the child playing games, and evaluation of his/her social responsiveness whilst in the clinical room.

The language delay group comprised children with expressive and receptive language disorders and developmental speech/language delay. Those with genetic syndromes and neurological disorders were excluded from the study, and all children with suspected ASD and language delay had a normal outcome in a hearing test.

The Childhood Autism Rating Scale (CARS) was completed by the clinician, and the Aberrant Behavior Checklist-Community (ABC) was completed by the parents. Participants were grouped into five broad diagnostic categories: (1) no diagnosis group; (2) disruptive behavior disorder (DBD) group (disor-

ders related to conduct and/or inattention); (3) depression/anxiety group; (4) ASD group; and (5) language delay group. Because of the small sample size in the diagnostic categories, the participants were classified in broad categories (i.e., DBD and depression/anxiety) instead of providing a comparative analysis of the DBD and depression/anxiety subgroups.

Parental informed consent and the children's verbal assent were obtained. The study protocol was approved by the institutional review board of Bezmiâlem Vakıf University, Istanbul (Ref no: 71306642-050.01.04).

Measures

Aberrant behavior checklist (16, 17)

The checklist consisted of 58 items, each rated on a 4-point scale ranging from 0, "indicating no problem" to 3 representing "severe problem." The ABC has the following five subcategories: 15 items representing problems with irritability, crying, agitation; 16 items related to social withdrawal and lethargy; 7 items assessing stereotypic behavior; 16 items related to problems with hyperactivity and noncompliance; and 4 items assessing inappropriate speech. Excellent validity and reliability was demonstrated in the Turkish version, which was reported to discriminate several syndromes in early childhood (18).

Childhood Autism Rating Scale (19)

CARS is a commonly used tool to assess the presence and severity of symptoms related to ASD. It can also be used to distinguish ASD from other developmental disorders. The child's behavior is rated by a trained observer on each of the 15 dimensions or symptoms. The presence or severity of each symptom is rated on a 4-point Likert scale; the maximum total score is 60, and a 30-point cutoff indicates the presence of ASD (20).

Television-viewing-habits questionnaire and diagnostic assessments

In terms of defining TV-viewing habits, we mainly adopted the definitions proposed by Chonchaiya et al. (13). The TV-

viewing habits consisted of the average duration of time spent viewing TV and the content (what programs watched) and context (how and alone or with whom they watched) as well as the earliest age when children started watching TV. Instead of asking about the total interactive activities with their children, we only assessed the average duration the parents spent playing with the children. This is because we aimed to primarily focus on the duration that the children are likely to spend watching TV, which usually takes over the time that should be set for playing. However, we also enquired about the duration of playtime spent with siblings with the same purpose. This has been largely neglected in previous research.

Statistical analysis

One-way analysis of variance (ANOVA) or nonparametric comparison (Kruskal–Wallis test) was performed for the analysis of continuous data depending upon the homogeneity of variance and the assumption of normality in each group. The LSD (least significant difference) post hoc analysis was performed in the case of a significant difference between groups in ANOVA. The categorical variables were compared using the chi-square test. Statistical Package for the Social Sciences version 19.0 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis; *p* values <0.05 were considered significant, and all values reported were two-sided.

Results

Characteristics of the participants

The children's age and sex differed significantly between the groups. The children in the ASD group were the youngest (37.5 ± 11.9 months), and those in the anxiety/ depression group were the oldest (46.5 ± 10.1 months). The sex ratio (male/female) was highest in the autism group (M/F: 28/4) and the lowest in the no diagnosis group (M/F: 14/13). Other parameters showed no significant difference between the groups (Table 1).

The family and socioeconomic characteristics revealed no significant difference between the groups (Table 2).

Table 1. Characteristics of the participants

Variables (Mean/SD)	ASD (n=32)	DBD (n=28)	LnD (n=36)	Dep/Anx (n=19)	No dx (n=27)	<i>p</i>
Age (months)	37.5 (11.9)	45.1 (8.7)	40.5 (10.0)	46.5 (10.1)	42.1 (8.9)	0.012
First meaningful word (months)	14.3 (7.0)	11.0 (3.6)	13.6 (5.6)	11.7 (7.0)	12.3 (5.4)	0.350
Sex (M/F)	28/4	22/6	28/8	10/9	14/13	0.001
Preterm (GA $\leq$ 37 weeks)	10.8%	15.3%	22.9%	15.8%	10.5%	0.652
Birth weight (g)	3208.1 (528.6)	3260.0 (593.4)	3208.4 (661.6)	3214.1 (403.5)	3180.7 (739.3)	0.995
PND	6.7%	25.9%	8.6%	11.1%	19.2%	0.191
Past medical illness	16%	12.5%	3.2%	5.6%	7.4%	0.500

ASD= autism spectrum disorder; DBD: disruptive behavior disorder; LnD: language delay; Dep/Anx: depression/anxiety; dx: diagnosis; GA: gestational age; PND: postnatal depression

Table 2. Parental and family characteristics

Variables	ASD (n=32)	DBD (n=28)	LnD (n=36)	Dep/Anx (n=19)	no dx (n=27)	p
Father's age (years)	35.3 (5.5)	36.6 (6.6)	35.2 (4.2)	35.9 (4.3)	34.3 (7.3)	0.686
Father's education (above high school)	71%	44%	73.6%	53%	61.5%	0.134
Mother's age (years)	33.5 (5.5)	30.9 (4.9)	31.6 (4.4)	33.0 (3.9)	31.0 (6.8)	0.273
Mother's education (above high school)	63.4%	52%	47.1%	64.7%	72%	0.319
Single parent	3.2%	11.5%	6.1%	15.8%	8%	0.548
Combined parental income (> 10000\$/ year)	33.3%	16.7%	40.7%	38.9%	43.4%	0.299
Number of siblings (≥1)	60.7%	47.6%	66.7%	69.2%	55%	0.256

ASD: autism spectrum disorder; DBD: disruptive behaviour disorder; LnD: language delay; Dep/Anx: depression/anxiety; dx: diagnosis

Table 3. ABC and CARS statistics for each diagnostic group

	ASD n=32	DBD n=28	LnD n=36	Dep/Anx n=19	no dx n=27	p	Source of significance
ABC-Irritability	9.8 (8.2)	23.0 (9.6)	10.0 (8.1)	9.9 (8.4)	9.7 (5.6)	<0.001	1:2, 2:3, 2:4, 2:5
ABC-Lethargy	8.0 (7.4)	11.2 (8.9)	6.2 (5.9)	4.2 (4.3)	4.0 (4.6)	<0.001	2:3, 2:4, 2:5
ABC-Stereotypic	3.1 (4.3)	5.7 (6.1)	2.6 (3.3)	1.1 (1.7)	1.4 (1.9)	0.001	2:3, 2:4, 2:5
ABC-Hyperactivity	14.7 (9.9)	26.5 (10.8)	12.6 (10.5)	12.5 (10.2)	7.7 (5.2)	<0.001	1:2, 2:3, 2:4, 2:5
ABC- Inap. Speech	1.8 (2.5)	5.7 (3.2)	2.0 (2.6)	2.8 (3.0)	2.3 (1.6)	<0.001	1:2, 2:3, 2:4, 2:5
ABC-Total	37.8(27.8)	71.0 (33.9)	33.4 (26.0)	30.6 (22.8)	25.2 (13.4)	<0.001	1:2, 2:3, 2:4, 2:5
CARS	31.1 (6.9)	18.0 (1.9)	19.0 (2.8)	16.3 (1.2)	16.6 (1.8)	<0.001	1:2, 1:3, 1:4, 1:5

ABC: aberrant behavior checklist; CARS: childhood autism rating scale; Inap: inappropriate; ASD: autism spectrum disorder; DBD: disruptive behaviour disorder; LnD: language delay; Dep/Anx: depression/anxiety; dx: diagnosis

Table 4. Television viewing habits

	ASD (n=32)	DBD (n=28)	LnD (n=36)	Dep/Anx (n=19)	No dx (n=27)	p
TV viewing, onset <12 months	56.7%	22.2%	36.1%	21.1%	29.6%	0.038
TV viewing, onset <24 months	96.7%	81.5%	80.6%	68.4%	81.5%	0.137
TV viewing, duration >4 h/day	28.1%	25%	28.6%	21.1%	18.5%	0.883
TV viewing, duration >2 h/day	56.3%	67.9%	65.7%	57.9%	59.2%	0.866
Viewing non-child TV programs	87.5%	50%	65.4%	42.9%	33.3%	0.003
No interaction during TV viewing	62.5%	29.2%	38.5%	42.9%	38.1%	0.197
Total domestic TV viewing >5h/day	30%	42.9%	45.7%	38.9%	40%	0.380
Play time with mother >1 h/day	69%	73.1%	61.7%	47.3%	76%	0.284
Play time with father >1 h/day	42.3%	45.8%	39.4%	35.3%	30.5%	0.844
Play time with sibling >1 h/day	37%	25%	66%	67%	18%	0.003

ASD: autism spectrum disorder; DBD: disruptive behaviour disorder; LnD: language delay; Dep/Anx: depression/anxiety; dx: diagnosis

Scale scores

All subscales differed between the groups (Table 3). The CARS scores ($p<0.001$), ABC total ($p<0.001$), and the ABS subscale scores were significantly different between groups. The post hoc analysis revealed that the ABC total and subscale scores

were significant in the DBD group and the CARS scores were significant in the autism group (Table 3).

Television viewing habits

The percentage of children who started watching TV before the age of 12 months was significantly different between

groups ($p=0.038$). The ASD group differed significantly from the DBD, anxiety/depression, and no diagnosis groups.

The TV-viewing time and interaction while watching TV was not different between the groups; however, the content of TV showed a statistically significant difference between the diagnostic groups ($p=0.003$). Children with ASD watch more adult programs than the rest of the sample, except the other diagnosis group.

The total time children spend playing with their parents did not differ significantly between the groups, but the total time playing with their siblings was significantly different between the groups ($p=0.003$). The children in the depression/anxiety group and those in the other diagnosis group were spending significantly more hours playing with their siblings than the rest of the samples (Table 4).

Discussion

To the best of our knowledge, TV-viewing habits in preschool children with a variety of clinical diagnoses, including the ASD, language delay, DBD, depression/anxiety, and nodiagnosis clinical groups, have not been previously studied. Results based on the parental report show different TV-viewing patterns among preschool children with different diagnoses. Infants in the first 12 months of their lives, who later had been diagnosed with ASD, vastly outnumber those in the other diagnostic groups in terms of the earlier onset of and adult-oriented content of TV viewing, except those with language delay. This similarity between the ASD and delayed language groups is consistent with the findings of the study by Chonchaiya et al. (13).

According to the existing literature, different diagnostic groups, especially those with language delay (9-11), attention deficit hyperactive disorder (12), and ASD (13) show different patterns of TV-viewing habits. The findings presented here are grossly in line with the existing research. The content of viewing (adult programs) differed among the diagnostic groups ($p=0.003$), but the context (co-viewing with adults) only differed significantly between subjects with ASD (the least co-viewing) and DBD (the most co-viewing).

An interesting finding of our study is that the duration of playtime with parents did not differ among the diagnostic groups. However, the time spent with siblings in the ASD group was significantly lower compared to the language delay group and depression/anxiety group. As deficits in social interaction form one of the core symptoms of ASD, it is not surprising to see that the sibling interaction in this group is grossly restricted. It is worthwhile to mention that the family size and the number of siblings did not differ among the groups. Children with language delay and those with depression/anxiety had longer playtime with siblings compared with the other three groups.

Our results demonstrated that a vast majority of the participants, including children with no psychiatric diagnosis,

started watching TV before the age of 24 months. Guidelines about the media use advice against “screen time” for those under age of 2 years and restrict the “screen time” to a maximum of 2 hours a day for children above the 2 years of age (21, 22). However, more recent recommendations draw attention to family participation, which is reported to facilitate learning and social interactions. Parents are therefore encouraged to co-play video games with their older children when necessary and co-view screens with the younger ones (23).

Although the age when children start watching TV did not largely differ between groups in the first 2 years of their lives, the difference was statistically significant for the ASD and language delay groups in the first 12 months. This indicates that the children with ASD and language delay started viewing TV earlier than the other groups. Based on the findings presented here, we propose that the currently suggested “two years as the minimum age for TV-viewing” needs to be lowered and parents to warned and educated about the deleterious effect of TV viewing and exposure to screens on healthy development of their children.

Study limitations

The present study has several limitations. Although this is the first study that evaluated TV-viewing habits in a number of diagnostic groups in a clinical setting, a small sample size and the selection of clinical sampling limits the generalizability of the results to the non-clinical population. Although we used the Denver-II (23) developmental test for developmental screening, it was not performed to assess language delay in suspected participants because of lack of resources (i.e., staffing and funding). Lack of standardized ASD assessment is another limitation of the present study; however, it is important to mention that such standardized diagnostic tools (ADOS, DISCO, etc.) have not been validated in Turkish language. We therefore conducted a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5based detailed clinical examination and used the CARS for diagnostic assessment of patients with ASD and language delay. Findings about the TV-viewing habits were based on parental reports and checklists. Lack of a more objective measure, such as video recordings or direct observations in the home setting, can also be listed as a study limitation. The diagnostic groups are not matched in terms of the age and sex; hence, the results need to be interpreted with caution. Overall, the results should be interpreted carefully because of the crosssectional nature of the present study. Therefore, prospective, longitudinal studies are required to conclude a cause-effect relationship.

Conclusion

The TV-viewing habits appear to be significantly associated with language delay and ASD and we suggest that TV viewing habits should be included in the routine psychiatric assessment, particularly for infant mental health. Parents need to be provided with appropriate guidance.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bezmialem Vakıf University School of Medicine (Reference no: 71306642-050.01.04).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – A.C.Ö.; Design – A.C.Ö.; Supervision – A.C.Ö., V.G.; Data Collection and/or Processing – A.C.Ö.; Analysis and/or Interpretation – A.C.Ö., V.G.; Literature Search – A.C.Ö.; Writing Manuscript – A.C.Ö., V.G.; Critical Review – A.C.Ö., V.G.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (Referans no: 71306642-050.01.04) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – A.C.Ö.; Tasarım – A.C.Ö.; Denetleme – A.C.Ö., V.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – A.C.Ö.; Analiz ve/veya Yorum – A.C.Ö., V.G.; Literatür Taraması – A.C.Ö.; Yazıyı Yazan – A.C.Ö., V.G.; Eleştirel İnceleme – A.C.Ö., V.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

- Christakis DA, Ebel BE, Rivara FP, Zimmerman FJ. Television, video, and computer game usage in children under 11 years of age. *J Pediatr* 2004; 145: 652-6. [CrossRef]
- Donald F. Roberts UGF, Victoria Rideout Generation M: media in the lives of 8–18 year olds. Menlo Park, CA: Kaiser Family Foundation; 2006.
- Christakis DA, Garrison MM, Zimmerman FJ. Television viewing in child care programs: A national survey. *Communication Rep* 2006; 19: 111-20. [CrossRef]
- Christakis DA. The effects of infant media usage: what do we know and what should we learn? *Acta Paediatr* 2009; 98: 8-16.
- Vandewater EA, Rideout VJ, Wartella EA, Huang X, Lee JH, Shim MS. Digital childhood: electronic media and technology use among infants, toddlers, and preschoolers. *Pediatrics* 2007; 119: e1006-e15.
- Zimmerman FJ, Christakis DA, Meltzoff AN. Television and DVD/video viewing in children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 473-9. [CrossRef]
- Mendelsohn AL, Berkule SB, Tomopoulos S, Tamis-LeMonda CS, Huberman HS, Alvir J, et al. Infant television and video exposure associated with limited parent-child verbal interactions in low socioeconomic status households. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 411-7. [CrossRef]
- Kuhl PK, Tsao FM, Liu HM. Foreign-language experience in infancy: Effects of short-term exposure and social interaction on phonetic learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 9096-101. [CrossRef]
- Zimmerman FJ, Christakis DA, Meltzoff AN. Associations between media viewing and language development in children under age 2 years. *J Pediatr* 2007; 151: 364-8. [CrossRef]
- Chonchaiya W, Pruksananonda C. Television viewing associates with delayed language development. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 977-82. [CrossRef]
- Linebarger DL, Walker D. Infants' and toddlers' television viewing and language outcomes. *American Behavioral Scientist* 2005; 48: 624-45. [CrossRef]
- Christakis DA, Zimmerman FJ, DiGiuseppe DL, McCarty CA. Early television exposure and subsequent attentional problems in children. *Pediatrics* 2004; 113: 708-13. [CrossRef]
- Chonchaiya W, Nuntanarumit P, Pruksananonda C. Comparison of television viewing between children with autism spectrum disorder and controls. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1033-7. [CrossRef]
- Thomas JM, Benham AL, Gean M, Luby J, Minde K, Turner S, et al. Practice parameters for the psychiatric assessment of infants and toddlers (0–36 months). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 21S-36S.
- Association AP. DSM 5: American Psychiatric Association; 2013.
- MianEL G, SINGH NN. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. 1985.
- Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. Psychometric characteristics of the aberrant behavior checklist. *Am J Ment Defic* 1985; 89: 492-502.
- Karabekiroglu K, Aman MG. Validity of the aberrant behavior checklist in a clinical sample of toddlers. *Child Psychiatry Hum Dev* 2009; 40: 99-110. [CrossRef]
- Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* 1980; 10: 91-103. [CrossRef]
- Sucuoglu B, Oktem F, Akkok F, Gokler B. A study of the scales for the assessment of the children with autism. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji (3P)* 1996; 4: 116-21.
- Brown A. Media use by children younger than 2 years. *Pediatrics* 2011; 128: 1040-5. [CrossRef]
- Strasburger VC, Hogan MJ, Mulligan DA, Ameenuddin N, Christakis DA, Cross C, et al. Children, adolescents, and the media. *Pediatrics* 2013; 132: 958-61. [CrossRef]
- Brown A, Shiffrin D, Hill D. Beyond 'turn it off': How to advise families on media use. *AAP News* 2015; 36: 54.

Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Palyatif Bakım Konusundaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi

Evaluation of the Awareness of Medical Students on Palliative Care

Rıza ÇİTİL¹ , İsmail OKAN² , Yalçın ÖNDER¹ , Nagehan Y. ÇELTEK³ , Mustafa SÜREN⁴ , Yunus Emre BULUT⁵ , Hüseyin ZİHNİ⁶ 

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

³Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

⁴Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

⁵İl Halk Sağlığı Müdürlüğü, Bilis, Türkiye

⁶Eleşkirt İlçe Devlet Hastanesi, Ağrı, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinin son dönem kanser hastalarında PB konusundaki farkındalıklarının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikteki araştırmada Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tüm öğrencilere (n=363) yüz yüze standart anket formu uygulandı, 210 öğrenci (%57,9) anketi doldurarak çalışmaya katıldı. Öğrencilerin tanımlayıcı özellikleriyle PB konusundaki bilgi ve tutumları karşılaştırıldı. Farklılıkların test edilmesinde Ki-kare testi kullanıldı, p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması 20,8±2,0, %62,9'u kadındı. Katılımcıların %52,9'u son dönem kanser hastasıyla karşılaştığını, %64,3'ü bu hastalar ve aileleriyle iletişim konusunda huzursuzluk hissettiğini belirtti. Katılımcıların %51,9'u PB kavramını duymadığını, PB konusunda bilgisi olduğunu belirtenlerin %9,7'si bu bilgiyi yeterli bulduğunu, %9'u PB alan hastalara kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) yapılmasına gerek olmadığını, %16,2'si bu hastalarda ötanazinin yasal olması gerektiğini düşünmekteydi. Cinsiyet ve yaş grubuna göre PB kavramının duyulmasıyla son dönem hastalara KPR ve ötanazi yapılmasının belirtilmesi arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Katılımcıların %75,7'si PB konusunda eğitime katılmayı, %44,8'i mezuniyet sonrası PB alanında çalışmayı istediğini belirtti.

Sonuç: Öğrencilerin yarısından fazlası PB kavramını duymamıştır. PB konusunda bilgisi olanların büyük çoğunluğu bilgilerinin yetersiz olduğunu belirtmiştir. Son dönem hastalara KPR yapılması ve ötanazi konusunda doğru yaklaşımları olan öğrencilerin oranı düşüktür. Dört öğrenciden üçü PB eğitimine katılmayı düşünmekte ve yaklaşık yarısı mezuniyet sonrası PB alanında çalışmayı istemesine rağmen öğrencilerin PB konusundaki farkındalıkları istenilen düzeyde değildir. Bu nedenle tıp fakültesi ders müfredatında PB konularına mutlaka ağırlık verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Palyatif bakım, farkındalık, tıp fakültesi öğrencileri

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the awareness of medical students on palliative care (PC) for terminal cancer patients.

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted in Gaziosmanpaşa University Medical Faculty. A face-to-face questionnaire form was presented to all students (n=363), and 210 students (57.9%) completed the form. Descriptive features of the students were compared with their knowledge of and attitude toward PC. Chi-square test was used for statistical analysis, and p<0.05 was considered to be statistically significant.

Results: The mean age was 20.8±2.0 years, and 62.9% of the students were female. A total of 52.9% encountered terminal cancer patients, and 64.3% felt anxious to communicate with the patients and their families. 51.9% of the students never heard of PC, 9.7% of the students who were aware about PC believed that the known information was sufficient, 9% believed in not performing cardiopulmonary resuscitation (CPR) in terminal cancer patients, and 16.2% thought that euthanasia should be legally available for these patients. There was no significant difference among the students who did not hear about PC before, who believed in not performing CPR necessity, and who believed in euthanasia in terms of gender and age (p>0.05). 75.7% of the students emphasized on the need of PC education, and 44.8% wished to attend PC postgraduate training.

Conclusion: More than half of the students had never heard of PC. Most students who had the knowledge about PC did not find it sufficient. The number of students who had an appropriate approach concerning CPR implementation to end-stage patients and euthanasia was low. Although three-quarters of the students considered attending PC education and nearly half of them considered working in the PC field, student awareness on PC was not at the desired level. Therefore, student needs to be indicated that the medical curriculum should contain PC subjects.

Keywords: Palliative care, awareness, medical students

Cite this article as: Çitil R, Okan İ, Önder Y, Çeltekt NY, Süren M, Bulut YE, et al. Evaluation of the Awareness of Medical Students on Palliative Care. Bezmialem Science 2018; 6: 100-7.

Bu çalışma 18. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde (05-09 Ekim 2015, Konya) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

This study was presented as a poster presentation at the 18th National Public Health Congress (05-09 October 2015, Konya).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Rıza ÇİTİL, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Kaleardı Mahallesi, Muhittin Fisunoğlu Caddesi, Ali Şevki Ereker Yerleşkesi, Merkez, Tokat, Türkiye
E-mail: rcitil38@gmail.com - riza.citil@gop.edu.tr

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 24.11.2016

Kabul Tarihi / Accepted: 08.03.2017

Giriş

Palyatif Bakım (PB) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “yaşamı tehdit eden hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkan ağrı ve diğer çok sayıda fiziksel, psikolojik, sosyal ve ruhsal sorunun erken tanımlanması, doğru değerlendirilmesi ve uygun yöntemlerle tedavisi yoluyla, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini arttıran bir yaklaşım” olarak tanımlanmaktadır (1, 2). PB hizmetlerinde yaşam ve ölüm normal süreçler olarak görülmektedir. Temel amaç yaşam süresini uzatmak değil yaşamın kalitesini artırmaktır (3-5). Türkiye’de 2015 yılında yürürlüğe giren “PB Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge” kapsamında yaşamı tehdit eden hastalıkları olan hastalarda ağrı ve diğer semptomların erken tanısı, bu kişilere ve aile bireylerine tıbbi, psikolojik, sosyal ve manevi destek vererek acılarının hafifletilmesi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için yataklı sağlık tesislerinde PB merkezleri kurulmaya başlanmıştır. Bu merkezlerde ağırlıklı olarak ileri dönem organ yetmezlikleri, motor nöron hastalıkları, ilerleyici nörolojik hastalıkları ve son dönem kanser hastalıkları olan hastaların takipleri yapılmaktadır (6). Hastanelerde bu amaçla ayrılmış yeterli ve donanımlı birimlerin olmaması, yaşam kalitesine yönelik yeterli bakım uygulanmaması, yasal ve etik düzenlemelerin yetersiz olması gibi eksikliklere rağmen PB hizmetlerinin uygulanması önemli bir gelişmedir (4).

Ülkemizde halen yeterince önem verilmeyen alanlardan biri olan PB hizmetleri mutlaka multidisipliner bir yaklaşımla yürütülmelidir. Deneyimli ve eğitimli sağlık personeli ve gönüllülerden oluşması gereken bu ekipte büyük rol oynayan hekimlerin PB konusunda yeterli eğitimi alarak bilinçlenmeleri oldukça önemlidir. Eyigör ve ark. (7) tarafından tıp fakültesi 5. sınıf öğrencilerinde yapılan çalışmada, öğrencilerin PB konusun-

daki bilgilerinin yetersiz olduğu, müfredatta bu konunun yer almadığı ve sağlık personelinin bu konuya gereken önemi vermediği bildirilmektedir. Çalışmanın sonunda PB hizmetlerinin günümüzde sağlık sistemi içindeki yeri önemli hale gelmesine rağmen sağlık personelinin bilgi eksikliğinin PB hizmet kalitesinin iyileştirilmesinin önündeki en büyük engel olduğu belirtilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde yapılan bir çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinin yaşamlarının son dönemindeki hastaların bakımında çok önemli olan birçok unsuru sağlamak için yeterince hazır olmadıkları belirtilmekte olup öğrencilerin %20’den daha azının resmi müfredatta yer alan yaşam sonu bakım eğitimini aldığı bildirilmektedir (8). Nüfusun yaşlanması, kronik hastalık ve kanser sıklığının artması gibi nedenlerden dolayı PB hizmetlerinin geliştirilmesi gerekmekte olup, bu ekibin vazgeçilmez unsuru olan geleceğin hekimleri olarak tıp fakültesi öğrencileri PB konusunda eğitilmelidirler (9). Bu çalışmada, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin son dönem kanser hastalarında PB konusundaki farkındalıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

15 Ocak-15 Mart 2014 tarihleri arasında yürütülen kesitsel ve tanımlayıcı nitelikteki araştırmanın verileri, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenim görmekte olan tüm öğrencilerde araştırmacılar tarafından ilgili literatür eşliğinde hazırlanan anket formunun yüz yüze uygulanması ile elde edilmiştir. Araştırmanın evrenini 2013-2014 döneminde tıp fakültesinde öğrenim görmekte olan toplam 363 öğrenci oluşturmakta olup örneklem seçilmeden evrenin tamamına ulaşılması planlanmıştır. Çalışmaya, onam veren gönüllü 210 öğrenci (%57,9) katılmıştır. Çalışmanın yürütülmesi için etik kurul onayı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan alınmıştır (13-KAEK-237, 08.01.2014).

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS Statistics versiyon 20.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics; Armonk, NY, ABD) istatistik paket programı ile değerlendirilmiş olup, öğrencilerin tanımlayıcı özellikleri ile PB konusundaki farkındalıkları karşılaştırılmıştır. Tanımlayıcı veriler sayı (n), yüzde (%) ve ortalama±standart sapmaları ile gösterilmiş, farklılıkların test edilmesinde Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılan öğrencilerin 132’si (%62,9) kadın, 78’i (%37,1) ise erkektir. Ortalama yaş 20,8±2,0 olup, %31’i 19 yaş ve altında, %69’u 20 yaş ve üzerindedir. Öğrencilerin %62,4’ü temel tıp bilimlerinin verildiği ilk üç sınıfta, %37,6’sı ise klinik stajlardadır. %12,9’u herhangi bir kronik hastalığı olduğunu belirtmiştir. %65,7’si kendi sağlık durumlarını iyi, %29’u orta, %5,3’ü kötü olarak hissettiğini ifade etmiştir. %4,3’ünün birinci derece yakınlarında (anne, baba ve kardeşlerinde) kanser olan veya bu nedenle yaşamını kaybetmiş olan birey vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Tıp fakültesi öğrencilerinin çeşitli tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımı

Tanımlayıcı Özellikler (n=210)	n	%
Cinsiyet		
Erkek	78	37,1
Kadın	132	62,9
Yaş Grubu		
≤19 yaş	65	31,0
≥20 yaş	145	69,0
Sınıfı		
1, 2, 3. sınıf	131	62,4
4, 5, 6. sınıf	79	37,6
Kronik hastalık varlığı		
Var	28	12,9
Yok	182	87,1
Kendi sağlığını nasıl hissettiği		
İyi	138	65,7
Orta	61	29,0
Kötü	11	5,3
Ailede kanser öyküsü		
Var	9	4,3
Yok	201	95,7
Toplam	210	100,0

Tablo 2. Tıp fakültesi öğrencilerinin son dönem kanser hastalarında palyatif bakım ile ilgili bazı özelliklere göre dağılımı (n=210)

Özellikler	Evet n (%)	Hayır n (%)
Son dönem kanser vakası görme durumu	111 (52,9)	99 (47,1)
Ölüm vakasıyla karşılaşma durumu	137 (65,2)	73 (34,8)
Son dönem kanser hasta/yakınlarıyla iletişimde huzursuzluk duyma	135 (64,3)	75 (35,7)
Palyatif bakımı duyma	101 (48,1)	109 (51,9)
Palyatif bakımı duyanların (n=101) bu konuda bilgisi olma durumu	72 (72,0)	29 (28,0)
Palyatif bakım bilgisi olanların (n=72) bu bilgiyi yeterli bulma durumu	7 (9,7)	65 (90,3)
Palyatif bakım eğitime katılmayı isteme durumu	159 (75,7)	51 (24,3)
Son dönem kanser bakımında çalışmayı isteme durumu	94 (44,8)	116 (55,2)

Öğrencilerin %52,9'u şimdiye kadar yakın çevresinde veya klinik stajları sırasında son dönem kanser hastaları ile karşılaştığını ve %64,3'ü bu tür hastalar ve aileleriyle iletişim konusunda huzursuzluk hissettiğini belirtmiştir. Öğrencilerin %48,1'i (101 öğrenci) PB kavramını duyduğunu ve bunların %72'si PB konusunda bilgisi olduğunu belirtmiştir. PB konusunda bilgisi olanların sadece %9,7'si bu bilgiyi yeterli bulmaktadır. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre PB kavramının duyulması arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Öğrencilerin %75,7'si PB konusunda bir eğitime katılmayı istediğini ve %44,8'i mezuniyet sonrası son dönem kanser hastalarına bakım verilen bir alanda çalışmayı istediğini belirtmiştir (Tablo 2).

Öğrencilerin %65,2'si daha önce ölüm vakasıyla karşılaştığını belirtmiş olup, o durumda ne hissettikleri sorulduğunda; %37,9'u ağladığını ve üzüldüğünü, %32,1'i doğal karşıladığını, %12,4'ü korktuğunu, %10,2'si hastanın acılarının sona erdiğini düşündüğünü, %8,8'i hiçbir şey hissetmediğini ifade etmiştir. Öğrencilere ölüm olgusuyla karşılaştıklarında

Tablo 3. Tıp fakültesi öğrencilerinin çeşitli özelliklerine göre palyatif bakım alan son dönem kanserli hastalara kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) yapılmasını isteme durumu

Öğrencilerin bazı özellikleri			Son dönem kanserli hastalara KPR yapılmalı mı?						
			Evet (n=73)		Hayır (n=19)		Kararsızım (n=118)		
			Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	p
Cinsiyet	Erkek	78	30	38,4	7	9,0	41	52,6	0,677
	Kız	132	43	32,6	12	9,1	77	58,3	
Yaş Grubu	≤19 yaş	65	22	33,8	2	3,1	41	63,1	0,104
	≥20 yaş	145	51	35,2	17	11,7	77	53,1	
Sınıf	1, 2, 3	131	43	32,8	10	7,6	78	59,6	0,398
	4, 5, 6	79	30	40,0	9	11,4	40	50,6	
Ailede kanser öyküsü	Var	9	1	11,1	3	33,3	5	55,6	0,022*
	Yok	201	72	35,8	16	8,0	113	56,2	
Son dönem kanser vakası görme	Evet	111	41	37,0	10	9,0	60	54,0	0,774
	Hayır	99	32	32,3	9	9,1	58	58,6	
Ölüm vakasıyla karşılaşma	Evet	137	48	35,0	12	8,8	77	56,2	0,978
	Hayır	73	25	34,2	7	9,6	41	56,2	
İletişimde huzursuzluk duyma	Evet	135	45	33,3	13	9,6	77	57,1	0,814
	Hayır	75	28	37,3	6	8,0	41	54,7	
Palyatif bakımı duyma	Evet	101	38	37,6	12	11,9	51	50,5	0,191
	Hayır	109	35	32,1	7	6,4	67	61,5	
Palyatif bakım konusunda bilgi alma (n=101)	Evet	72	27	37,5	10	13,9	35	48,6	0,644
	Hayır	29	11	37,9	2	6,9	16	55,2	
Palyatif bakım eğitimine katılmayı isteme	Evet	159	58	36,5	18	11,3	86	54,2	0,555
	Hayır	51	15	29,4	4	7,8	32	62,8	
Son dönem kanser bakımında çalışmayı isteme	Evet	94	36	38,3	8	8,5	50	53,2	0,625
	Hayır	116	37	31,9	11	9,5	68	58,6	

* $p<0,05$. KPR: kardiyopulmoner resüsitasyon .

yaşadıkları duygularla nasıl başa çıkacakları sorulduğunda, “%56,7’si ölümün doğal olduğunu düşünürüm, %50,4’ü dua ederim, %23,3’ü ailemle bunu konuşurum, %22,9’u ağlarım, %11,9’u arkadaşlarla bu durumu konuşurum, %6,7’si hiçbir şey yapmam” şeklinde cevaplamıştır. Öğrencilere göre son dönem kanser hastalarında PB amaçları sırasıyla; ağrı kontrolü (%83,3), hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi (%78,6), psikolojik sorunlara yönelik destek (%75,7), rahat/huzurlu ölümün sağlanması (%64,8), fiziksel bakımla ilgili destek (%46,7), beslenme desteği (%42,9), sosyal sorunlara yönelik destek (%41,4), hastanın ailesinin yaşam kalitesinin yükseltilmesi (%38,6), yasal ve etik konularda destek (%37,6), kayıp ve yas sürecinde aileye destek (%37,1), iletişim sorunlarının çözülmesi (%32,4) ve diğer (gereken her şeyin yapılması) (%1,4) şeklinde belirtilmiştir.

Öğrenciler son dönem kanserli hastaların en sık hastaneye başvuru semptomunun sırasıyla; ağrı (%90), iştahsızlık (28,6), bulantı ve kusma (%23,3), depresyon (%21), kanama (%16,7), nefes darlığı (%11,4), konstipasyon (%6,2) ve asit (%5,7) olduğunu ifade etmiştir. Öğrencilerin %61’i son dönem kanser hastalarına verilen tıbbi destek yanında alternatif tıp verilmesi gerektiğini düşünmektedir. PB gerektiren son dönem kanser hastalarının bakımının nerelerde olması gerektiği sorulduğunda katılımcıların %69’u evinde ailesinin yanında; %24,8’i hastane yataklı servislerinde (%63,5’ü tek kişilik odalarda, %34,6’sı iki kişilik odalarda, %1,9’u üç ve daha fazla kişilik odalarda); %22,9’u son dönem kanser hastalarına özel bakım evlerinde; %1’i yaşlı bakım evlerinde, %1’i de hastanın istediği izole bir yerde olması gerektiğini belirtmiştir.

PB konusunda bilgisi olduğunu belirten öğrencilerin bilgi aldıkları kaynaklar sırasıyla zorunlu dersler dışında Palyatif Bakım Çalışma Grubu (PBÇG) öğretim üyeleri (%50,1), tıp fakültesi eğitim müfredatında yer alan Genel Cerrahi stajı sırasında alınan palyatif bakım dersi (%45,8), sağlıkla ilgili web siteleri (%25), kitap ve dergiler (%23,6), üyesi oldukları öğrenci kulübü etkinlikleri (%20,8), katıldıkları kongre, konferans ve paneller (%13,9), hemşireler (%8,3), asistan hekimler (%4,2) şeklinde belirtilmiştir. PB kavramını duyduğunu belirten öğrencilere göre PB en sık (%64,4) “yaşam kalitesinin yükseltilmesi” olarak tanımlanmıştır, daha sonra sırasıyla son dönem bakım (%55,4), destek tedavisi (%51,5), rahat/huzurlu ölüm (%46,5), tüm semptomlara yönelik tedavi ve bakım (%39,6), koruyucu bakım (%20,8) ve bağımlı hastaların tüm ihtiyaçlarının karşılanması (%16,8) şeklinde tanımlanmıştır.

Öğrencilerin %34,8’i son dönem kanser hastalarına kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) yapılması gerektiğini düşünmekte olup, %9’u KPR yapılmasına gerek olmadığını, %56,2’si ise bu konuda kararsız olduğunu belirtmiştir. Ailesinde kanser öyküsü olan öğrencilerde KPR yapılmasını isteme durumu ailesinde kanser öyküsü olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Öğrencilerin cinsiyeti, yaş grubu, sınıfı, son dönem kanser vakası görmesi, daha önce ölüm vakasıyla karşılaşma

durumu, son dönem kanser hastalarıyla iletişimde huzursuzluk çekme durumu, PB kavramını duyma durumu, PB konusunda bilgi alma durumu, PB eğitimine katılmayı isteme durumu ve son dönem kanser hastalarına PB verilen birimlerde çalışmayı isteme durumuna göre son dönem kanser hastalarına KPR yapılmasını isteme durumu arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 3). Öğrencilerin %16,2’si son dönem kanser hastalarına ötanazi yapılmasının yasal olması gerektiğini düşünmekte olup, %56,2’si ötanazi yapılmasına gerek olmadığını, %27,6’sı ise fikri olmadığını belirtmiştir. Öğrencilerin cinsiyeti, yaş grubu, sınıfı, ailesinde kanser öyküsü, son dönem kanser vakası görme, daha önce ölüm vakasıyla karşılaşma, son dönem kanser hastalarıyla iletişimde huzursuzluk çekme, PB kavramını duyma, PB konusunda bilgi alma, PB eğitimine katılmayı isteme ve son dönem kanser hastalarına PB verilen birimlerde çalışmayı isteme durumuna göre son dönem kanser hastalarına ötanazi yapılmasını isteme durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tartışma

Çalışmamıza katılan tıp fakültesi öğrencilerinin yarısından fazlası (%52,9) şimdiye kadar yakın çevresinde veya klinik stajları sırasında terminal dönem kanser hastası ile karşılaşmış olup bu hastaların büyük bir çoğunluğu (%97,3) 40 yaşın üzerindedir. Wechter ve ark. (10) tarafından yapılan bir çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinin tıp eğitimleri boyunca yaşam sonu bakım konusunda deneyimli olmalarının öğrencilere önemli katkılar sağlayacağı ve pratik uygulama açısından hekimliğe daha hazır olmalarına yardımcı olacağı bildirilmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada, tıp fakültesi öğrencilerinin ölmek üzere olan hastalarla çok az karşılaştıkları belirtilmekte olup, öğrencilerin %35’inin hiç terminal dönemde hasta görmediği için ölmek üzere olan hastalara bakım konusundaki klinik deneyimlerinin gelişigüzel ve denetimsiz olabileceği belirtilmektedir (11). Doktorların yaşamının son dönemindeki hastalara yüksek kalitede bakım verilmesinin önemini bilmelerine rağmen hastalarıyla etkili iletişim sağlamadıkları, bu durumun tıp fakültesi eğitimindeki temel ve klinik dönemlerdeki eksikliklerden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (10).

Palyatif bakım alan son dönemdeki hastalarla iletişimde karşılıklı güven ve saygı ilişkisi; dürüst, doğru, açık, samimi ve birbirlerinin haklarına saygılı bir iletişim kurmayı, paternalistik (hasta adına karar veren) tutum ve davranışlardan kaçınmayı, hastanın onuruna ve özerkliğine saygıyı korumayı gerektirmektedir. Günümüzde “ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım” konusunun bazı ülkelerde tıp eğitiminin ayrılmaz bir parçası olduğu belirtilmektedir (12). Çalışmamızda öğrencilerin %64,3’ü son dönem kanser hastası ile karşılaştığında hasta ve aileyle iletişim konusunda huzursuzluk hissettiğini ifade etmiştir. Eyigör ve ark. (7) tarafından tıp fakültesi 5. sınıf öğrencilerinin PB konusundaki bilgileri ve klinik uygulamalarda PB konusundaki görüşlerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmada, öğrencilerin %64,6’sının PB konusunda aldıkları eğitimin yetersiz oldu-

ğu, %90,3'ünün PB hastalarıyla iletişim konusunda herhangi bir eğitim almadıkları ve öğrencilerin PB konusundaki bilgilerinin yetersiz olduğu bildirilmiştir. 2011 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım konusunun incelendiği bir çalışmada, mezuniyet öncesi dönemde verilen tıp eğitiminin öğrencilerin ölüm, ölümcül hastalar ve bu hastaların yakınlarına yaklaşım konusundaki tutumlarını etkilemediği, öğrencilerin tıp eğitimi süresince kaçınıcı tutumlarının mezuniyet öncesinde de devam ettiği belirlenmiş olup, tıp fakültesi öğrencilerine ölüm ve ölümcül hastaya yaklaşım konusunda kapsamlı eğitim verilmesinin gerekli olduğu bildirilmektedir (12).

DSÖ'ye göre, son dönem hastalarda yaşam sonu bakım sağlık kalitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. PB alan hastalarda ağrının yaşam kalitesini olumsuz etkilediği ve temel amacın en önemli semptom olan ağrıyı gidermek olduğu belirtilmektedir (4). Çalışmamızda öğrenciler son dönem kanserli hastaların en sık hastaneye başvuru semptomunun ağrı olduğunu, bu nedenle de bu hastalara yönelik verilecek bakım hizmetlerinin amaçları içinde en sık ağrı kontrolü olduğunu belirtmiş olup, daha sonra sırasıyla hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi, psikolojik sorunlara yönelik destek ve rahat/huzurlu ölüm şeklinde ifade etmişlerdir. Çalışmamızda öğrenciler son dönem kanser hastalarının bakımının en sık evinde, ailesinin yanında olması gerektiğini düşünmektedir. Terminal dönemdeki birçok hastanın özellikle de kanser hastalarının yaşamlarının son dönemlerini evlerinde geçirmek istediği bilinmektedir. Bugün modern dünyada da önerilen son dönem bakımın evde olmasıdır. Hele bizim gibi ülkelerde aile ilişkileri bu denli güçlü iken bu tür hastaların evde bakımına öncelik verilmelidir. PB hizmetlerinin verilmesinde evde bakım hizmetleri ile koordinasyon sağlanmalıdır (8). Çalışmaya katılan öğrencilerin yarısından fazlası (%51,9) şimdiye kadar PB kavramını duymadığını belirtmiştir. PB kavramını duyan öğrencilerin ise %72'si PB konusunda bilgisi olduğunu belirtmiş olup, bunların büyük bir kısmı (%90,3) ise bu bilgiyi yeterli bulmamaktadır. PB konusunda bilgisi olduğunu ifade eden öğrencilerin en sık bilgi aldıkları kaynaklar sırasıyla zorunlu dersler dışında PBÇG öğretim üyeleri, tıp fakültesi eğitim müfredatında yer alan Genel Cerrahi stajı sırasında alınan palyatif bakım dersi, sağlık ile ilgili web siteleri şeklinde belirtilmiştir. Çalışmaya katılan dört öğrenciden üçü son PB konusunda bir eğitime katılmayı istediğini ve öğrencilerin yaklaşık yarısı (%44,8) mezun olduktan sonra dönem kanser hastalarına bakım verilen bir alanda çalışmayı istediğini belirtmiştir. Pandey ve ark. (13) tarafından Nepal'de tıp fakültesi öğrencilerinde yürütülen çalışmada, öğrencilerin %56,3'ünün PB kavramını duyduğu, tıp fakültesinin ilk yılında bu oranın düşük olduğu (%6,1) ve öğrencilerin %84,1'inin bu konuda eğitim almak istediği saptanmıştır. Pakistan'da yapılan bir çalışmada da PB konusunun her geçen gün öneminin artmasına rağmen, tıp öğrencilerinin bu konudaki bilgilerinin eksik olduğu bildirilmektedir (14).

Tıp fakültesi öğrencilerinin son dönem hastalarda yaşam sonu bakımı konusundaki eğitimi için zorunlu ve seçmeli müfredat içinde birçok eğitim yöntemi olmalıdır. Hem dünyada hem de ülkemizde tıp fakültelerinin müfredat içerikleri belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada tıp eğitimi sırasında yaşam sonu bakımıyla ilgili seçmeli derslerin öğrenciler için oldukça yararlı olduğu gösterilmesine rağmen, dünya genelinde birçok tıp fakültesinde bu konuyla ilgili seçmeli ders olmadığı bildirilmektedir (11). Ülkemizde PB hizmetlerine şimdiye kadar yeterince önem verilmeme nedenlerinden birisinin de PB konusunun temel tıp eğitiminde yer almayışı olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda hekimlerin ve tıp eğitimcilerinin birçoğu mezuniyet öncesi tıp eğitimi sırasında verilen PB eğitiminin sınırlı düzeyde olduğu görüşüne katılmakta olup, tıp öğrencilerinin PB alanındaki bilgi, tutum ve davranışlarının verilecek eğitimlerle olumlu şekilde etkileneceği belirtilmektedir (3, 15).

Weber ve ark. (16) tarafından Almanya'da iki üniversitede tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin PB konudaki bilgi ve tutumlarının belirlenmesi amacıyla yürütülen bir çalışmada, öğrencilerin PB konusundaki temel bilgilerinin sınırlı düzeyde olduğu saptanmış olup, bu çalışma aynı zamanda tıp müfredatında PB derslerinin zorunlu olarak verilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Nitekim 2013 yılından itibaren Almanya'da PB dersi mezuniyet öncesi tıp eğitim müfredatında zorunlu dersler içinde yer almıştır (17). Avustralya'da yapılan bir çalışmada da tıp eğitimi içinde PB eğitiminin önemli olduğu, palyatif tıp eğitiminin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalara devam edilmesinin gerektiği belirtilmektedir (18). Horowitz ve ark. (19) tarafından ABD'de yapılan çalışmada, temel düzeyde PB eğitiminin tıp eğitim müfredatının her yılına entegre edilmesi gerektiği önerilmektedir. PB alanında hızlı gelişmeler olduğu birçok Avrupa Birliği ülkesinde PB eğitime öncelik verilmeye başlanmış olup üniversitelerin eğitim müfredatlarını kendi ülkelerinin demografik ve sosyal ihtiyaçlarına uygun şekilde adapte etmeleri teşvik edilmektedir (20). Bizim fakültemizde de genel cerrahi stajı sırasında zorunlu PB dersi, intörnlik döneminde ise seçmeli PB stajı verilmektedir. Ayrıca müfredata üniversite seçmeli dersi olarak tıp fakültesi öğrencileriyle birlikte diğer fakültelerden de katılımın olduğu PB dersi eklenmiştir. Bu dersler PBÇG öğretim üyeleri tarafından ülkemizin ihtiyaçlarına uygun olarak adapte edilerek yürütülmektedir. Böylece tıp fakültesi öğrencilerinin ilk sınıftan itibaren PB konusunda temel düzeyde eğitim almaları sağlanmaktadır.

Güncel literatür bilgilerine göre PB eğitimi konusundaki yetersizlik devam etmekte olup, konuya gereken önem verilmekte, hem doktorlar hem de tıp öğrencileri tarafından yaşam sonu bakım ve PB konularındaki eğitimlerin eksik olduğu bildirilmektedir. Nüfusun yaşlanması ve ölmeye önceki kronik dönemin uzaması nedeniyle doktorların çoğu hastalarının PB almaya ihtiyacı olacağını düşünmektedir. Bu nedenle PB eğitimindeki yetersizliğe dünya genelinde çok önem verilmekte-

dir. Yapılan çalışmalarda tıp fakülteleri genelinde PB eğitiminin birbirinden çok farklı ve standart olmayan bir yaklaşımla verilmekte olduğu için bu konuda endişeler olduğu belirtilmektedir (21).

PB alan hastalarda yaşamı destekleyici tedaviye devam etme veya tedaviyi sonlandırma konusunda en doğru kararın verilmesi oldukça önemlidir. Tıp öğrencilerinin yaşamın son dönemi ile ilgili tutumları konusunda yapılan bir çalışmada, tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinin terminal dönemde olan kişilerin ölümü ile ilgili kararı söz konusu olduğunda bu durumu bir hak olarak görmedikleri tespit edilmiş olup, hekimlerin yaşamın sonuyla ilgili etik sorunların ele alındığı eğitim programları düzenlenmesi önerilmektedir (22). Çalışmamıza katılan yaklaşık üç öğrenciden biri (%34,8) son dönem kanser hastalarına KPR yapılması gerektiğini düşünmekte olup, ailede kanser öyküsü olanlarda KPR yapılmasını isteme durumunun anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Öğrencilerin yarısından fazlası (%56,2) bu tür hastalara KPR yapılması konusunda kararsız olup, KPR yapılmaması gerektiğini belirtenlerin oranı ise %9'dur. Çin'de tıp fakültesi öğrencilerinin yaşam sonu kararlarının değerlendirildiği bir çalışmada, tıp öğrencilerinin %62'si son dönem hastalarda KPR yapılması gerektiğini belirtmiş olup ilk sınıfta bu oran %80 iken üst sınıflara doğru azalarak 5. sınıfta %27'ye düştüğü saptanmıştır (23). Sadhu ve ark. (24) tarafından Hindistan'da yapılan çalışmada ise tıp fakültesi 4. ve 5. sınıf öğrencilerinin %36,5'inin son dönem kanserli hastalarda KPR yapılmasının uygun olmadığını düşündükleri ve öğrencilerin PB hastalarında KPR uygulaması, semptom yönetimi, hasta ve yakınlarıyla iletişim, interdisipliner bakım ve PB'nin felsefesinin anlaşılması gibi konularda oldukça yetersiz oldukları bildirilmektedir. PB alan hastalarda canlandırmama kararı (Do Not Resuscitate: DNR), bazı batı ülkelerinde yasal olarak uygulanmasına karşılık ülkemizde yasal değildir. Türkiye'de hastanede ölen herkese yasal olarak mutlaka KPR yapılmaktadır. Çalışmamızda öğrencilerin yalnızca %9'unun PB alan hastalara KPR yapılmaması gerektiğini belirtmiş olması yasal zorunluluğun bilinmesine bağlı olabilir. Ayrıca ailesinde kanser öyküsü olan öğrencilerin önemli bir bölümü olaya daha gerçekçi gözle bakarak bu hastalara KPR yapılmasının fayda sağlamayacağını düşünmektedir.

PB alan hastalarda karar verilmesinde en çok zorlanılan etik sorunlardan biri de ötanazidir. PB hizmetlerinin yaygınlaşması, analjeziklerin kullanımı ve etkili terminal sedasyon yapılması gibi nedenlerden dolayı günümüzde ötanaziye olan ihtiyacın azaldığı bildirilmektedir (25). Ülkemizde ötanazi yasal olmayıp, Türk Ceza Kanunu'na göre aktif ötanazi "kasten adam öldürme", pasif ötanazi ise "taksirle adam öldürme" olarak kabul edilmektedir. Çalışmamıza katılan yaklaşık altı öğrenciden biri (%16,2) son dönem kanser hastalarına ötanazi yapılmasının yasal olması gerektiğini düşünmekte olup, mevcut değişkenlerin ötanazi yapılmasını isteme durumu üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Pakistan'da

devlet ve özel tıp fakültelerinden öğrencilerin katıldığı çalışmada, öğrencilerin büyük çoğunluğunun ötanazi konusundaki farkındalığının yüksek olduğu ancak bizim çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde sadece %14'ünün PB hastalarında ötanazi yapılmasını onayladığı saptanmış olup, tıp fakültesi eğitim programlarında ötanazi ve PB konularının olması gerektiği bildirilmektedir (26). Polonya'da iki tıp fakültesinde yürütülen ve çalışmaya katılan öğrencilerin %85'inin katolik olduğu araştırmada ise, öğrencilerin %30'u ötanazinin yasal olması gerektiği görüşünü desteklerken, %47'si karşı olduğunu, %23'ü ise kararsız olduğunu bildirmiştir. Öğrencilerin %95'inin PB kursu sonrasında ötanazi konusundaki fikrinin değişmediği, cinsiyet ve dini görüşün öğrencilerin cevapları üzerine etkisi olduğu, iki üniversitedeki tıp öğrencileri arasında gözlenen farkın cinsiyet ve kültürel farklılıklara bağlı olabileceği belirtilmektedir (27).

Çalışmanın kısıtlılıkları

Sadece Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri çalışmaya dahil edilmiş ve klinik stajlar dönemindeki öğrenci katılımı, iş yükünün yoğunluğu, öğrencilere toplu şekilde ulaşmanın zor olması gibi nedenlerden dolayı temel bilimlere göre istenilen düzeyde olmamıştır. Araştırma sonuçları tüm tıp fakültesi öğrencilerine genellenemez. Uygun örneklem yöntemleriyle farklı tıp fakültelerinden temel ve klinik bilimlerdeki öğrencileri yeterli oranda temsil eden daha çok sayıda katılımın olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi 5. sınıf öğrencilerine 2014 yılından itibaren seçmeli PB dersi verilmeye başlanmış olup, bu dersin etkinliğini ölçecek çalışmalar da yapılmalıdır.

Sonuç

Tıp fakültesi öğrencilerinin yarısından fazlası eğitimleri sırasında son dönem kanser hastası ile karşılaşmakta, üçte ikisi bu tür hastalar ve bunların aileleriyle iletişim konusunda huzursuzluk hissetmektedir. Öğrencilerin yarısından fazlası PB kavramını duymamıştır. PB konusunda bilgisi olduğunu belirten öğrencilerin büyük çoğunluğu bu konudaki bilgilerinin yetersiz olduğunu belirtmiştir. Son dönem hastalara KPR yapılması ve ötanazi uygulanması konusunda doğru yaklaşımları olan öğrencilerin oranı düşüktür. Öğrencilerin dörtte üçü PB konusunda bir eğitime katılmayı düşünmekte ve yaklaşık yarısı mezuniyet sonrası son dönem kanser hastalarına bakım verilen bir alanda çalışmayı istemesine rağmen genel olarak PB konusundaki farkındalıkları istenilen düzeyde değildir. Tıp fakültelerindeki resmi, resmi olmayan ve örtük müfredatın PB eğitimi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Türkiye'de tıp fakültesi öğrencilerinin PB konusundaki farkındalıkları ile ilgili çalışma sayısı sınırlı olduğu için bu çalışmanın sonuçlarının tıp fakültesi mezuniyet öncesi eğitim müfredatı hazırlanırken PB hizmetlerine de yer verilmesi hususunda bir rehber olarak katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Son dönem kanser hastalarında PB hizmetlerinin verilmesinde hekimlerin önemli rolü vardır. Bu nedenle tıp fakültesi ders müfredatında PB konularına ağırlık verilerek öğrencilerin farkındalıklarının artırılması sağlanmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (13-KAEK-237, 08.01.2014) alınmıştır.

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan öğrencilerden yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – R.Ç.; Tasarım – R.Ç.; Denetleme – R.Ç., Y.Ö.; Kaynaklar – R.Ç.; Malzemeler – R.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – R.Ç., H.Z., N.Y.Ç., Y.E.B.; Analiz ve/veya Yorum – R.Ç., Y.Ö.; Literatür Taraması – R.Ç.; Yazıyı Yazan – R.Ç.; Eleştirel İnceleme – R.Ç., İ.O., M.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Gaziosmanpaşa University School of Medicine (13-KAEK-237, 08.01.2014).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from students who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – R.Ç.; Design – R.Ç.; Supervision – R.Ç., Y.Ö.; Resources – R.Ç.; Materials – R.Ç.; Data Collection and/or Processing – R.Ç., H.Z., N.Y.Ç., Y.E.B.; Analysis and/or Interpretation – R.Ç., Y.Ö.; Literature Search – R.Ç.; Writing Manuscript – R.Ç.; Critical Review – R.Ç., İ.O., M.S.

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

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

Kaynaklar

- World Health Organisation (WHO). Definition of palliative care. Erişim Linki: www.who.int/cancer/palliative/definition/en. Son Erişim Tarihi: 21.04.2016.
- Bağ B. Almanya örneğinde sağlık sisteminde palyatif bakım uygulamaları. *Türk Onkoloji Dergisi* 2012; 27: 142-9.
- Gültekin M, Özgül N, Olcayto E, Tuncer M. Türkiye'de palyatif bakım hizmetlerinin mevcut durumu. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2010; 1: 1-6.
- Kabalak AA, Öztürk H, Çağır H. Yaşam sonu bakım organizasyonu; palyatif bakım. *Yoğun Bakım Dergisi* 2013; 11: 56-70.
- Ulusoy SK, Koç ZA, Çayköylü A. Kanseri hastalarında palyatif bakım. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics* 2014; 7: 85-8.
- Erişim Linki: <http://kanser.gov.tr/palyatifyonetmeligi.pdf>. Son Erişim Tarihi: 25.03.2016.
- Eyigor S. Fifth-year medical students' knowledge of palliative care and their views on the subject. *J Palliat Med* 2013; 16: 941-6. [CrossRef]
- Sullivan AM, Lakoma MD, Block SD. The status of medical education in end-of-life care: a national report. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 685-95. [CrossRef]
- Bickel-Swenson DJ. End-of-life training in U.S. medical schools: a systematic literature review. *Palliat Med* 2007; 10: 229-35. [CrossRef]
- Wechter E, O'Gorman DC, Singh MK, Spanos P, Daly BJ. The effects of an early observational experience on medical students' attitudes toward end-of-life care. *Am J Hosp Palliat Care* 2015; 32: 52-60. [CrossRef]
- Billings ME, Engelberg R, Curtis JR, Block S, Sullivan AM. Determinants of medical students' perceived preparation to perform end-of-life care, quality of end-of-life care education, and attitudes toward end-of-life care. *J Palliat Med* 2010; 13: 319-26. [CrossRef]
- Kavas MV, Öztuna D, Çelebi NN, Selvi H, Sayar D, Akaslan A. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde ölüm ve ölümcül hastadan kaçınıcı tutum düzeyleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2012; 65: 19-31. [CrossRef]
- Pandey S, Gaire D, Dhakal S, Jaishwal N, Kharel PM, Vaidya P. Perception of palliative care among medical students in a teaching hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2015; 53: 113-7.
- Arain AN, Ghaffar ZA, Naveed-ur-Rehman, Siddiqui MN, Rehman R. Knowledge and understanding of medical students about radiotherapy and palliative care. *Professional Med J* 2014; 21: 325-32.
- Oneschuk D, Hanson J, Bruera E. An international survey of undergraduate medical education in palliative medicine. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 174-9. [CrossRef]
- Weber M, Schmiedel S, Nauck F, Alt-Epping B. Knowledge and attitude of final-year medical students in Germany towards palliative care - an interinstitutional questionnaire-based study. *BMC Palliative Care* 2011; 10: 19. [CrossRef]
- Gerlach C, Mai S, Schmidtman I, Massen C, Reinholz U, Laufenberg-Feldmann R, et al. Does Interdisciplinary and multiprofessional undergraduate education increase students' self-confidence and knowledge toward palliative care? Evaluation of an undergraduate curriculum design for palliative care at a German academic hospital. *J Palliat Med* 2015; 18: 513-9. [CrossRef]
- Tai V, Cameron-Taylor E, Clark K. A mixed methodology retrospective analysis of the learning experience of final year medical students attached to a 1-week intensive palliative care course based at an Australian university. *Am J Hosp Palliat Care* 2014; 31: 636-40. [CrossRef]
- Horowitz R, Gramling R, Quill T. Palliative care education in U.S. medical schools. *Med Educ* 2014; 48: 59-66. [CrossRef]
- Canteno C, Ballesteros M, Carrasco JM, Arantzamendi M. Does palliative care education matter to medical students? The experience of attending an undergraduate course in palliative care. *BMJ Support Palliat Care* 2016; 6: 128-34. [CrossRef]
- Chiu N, Cheon P, Lutz S, Lao N, Pulezas N, Chiu L, et al. Inadequacy of palliative training in the medical school curriculum. *J Canc Educ* 2015; 30: 749-53. [CrossRef]
- Yıldırım G, Aksu M. Tıp öğrencilerinin yaşamın son dönemi ile ilgili tutumları. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2010; 32: 140-8.
- Gruber PC, Gomersall CD, Joynt GM, Lee A, Tang PY, Young AS, et al. Changes in medical students' attitudes towards end-of-life decisions across different years of medical training. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1608-14. [CrossRef]

24. Sadhu S, Salins NS, Kamath A. Palliative care awareness among Indian undergraduate health care students: a needs-assessment study to determine incorporation of palliative care education in undergraduate medical, nursing and allied health education. *Indian J Palliat Care* 2010; 16: 154-9.
25. van der Heide A, Onwuteaka-Philipsen BD, Rurup ML, Buiting HM, van Delden JJ, Hanssen-de Wolf JE, et al. End-of-life practices in the Netherlands under the euthanasia act. *N Engl J Med* 2007; 356: 1957-65. [\[CrossRef\]](#)
26. Hassan W, Ahmad F, Malik A, Ali S. Knowledge and attitude regarding euthanasia among medical students in the public and private medical schools of Karachi. *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 295-9.
27. Leppert W, Gottwald L, Majkiewicz M, Kazmierczak-Lukaszewicz S, Forycka M, Cialkowska-Rysz A, et al. A comparison of attitudes toward euthanasia among medical students at two Polish universities. *J Cancer Educ* 2013; 28: 384-91. [\[CrossRef\]](#)

Düşük Doz Radyoterapi Volümlerinin Akciğer Kanseri Hastalarında Yaşam Üzerine Etkileri

Effects of Low-Dose Radiation on the Survival of Lung Cancer Patients

Huriye Şenay KIZILTAN¹ , Alpaslan MAYADAĞLI¹ , Ali Hikmet ERİŞ¹ , Özgür KABLAN¹ , Sezgi TURAN¹ , Evrim EVREN¹, Pelin ALTINOK SÜT¹ , Ertuğrul TEKÇE¹ , Ayşe GÜNEŞ BAYIR² , Esra KIRSEVER³ 

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Özel Klinik, Bahçelievler, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yapılan bazı çalışmalar düşük dozlu radyoterapinin (RT), tümör invazyonu ve metastazları artırabileceğini göstermiştir. Risk altındaki organların zarar görmesini önlemek için genellikle çoklu RT alanları kullanılır. Çoklu alanlar kullanıldığında düşük doz RT alanları artacağından invazyon veya metastazları artırabileceği endişesi ile klinik bir çalışma gerçekleştirdik. İyonize Radyasyon (IR), tümör mikroçevresini değiştirerek, konakçı mikro-kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini artırabilir.

Yöntemler: Radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmış, ECOG performansları 1-3, yaşları 45-87 arası, herhangi bir metastazı olmayan, evre II-IIIb 50 akciğer kanseri hastası üzerinde klinik retrospektif bir çalışma yapıldı. RT, günlük 180-200 cGy fraksiyonla haftada 5 gün total 54-66 Gy uygulandı. Akciğerin V5, V10, V20, V40, V50, V60 değerlerinin hastalısız yaşam ve genel yaşam üzerine olan etkileri istatistiksel olarak Mann-Whitney U ve t par testleri ile analiz edildi.

Bulgular: Akciğerin düşük RT doz alanlarını oluşturan V5, V10 ve V20 değerlerinin nüksüz yaşam ve genel yaşamı r korelasyon değerlerine göre minimal düzeyde pozitif olarak etkilediği belirlendi.

Sonuç: Yaşam oranlarını daha da artırmak için düşük doz radyasyonun etkilerinin de yapılacak çalışmalarla daha net olarak araştırılması yoluna gidilebilir.

Anahtar Kelimeler: V5, V10, V20, mikroçevre, antiangiogenik

ABSTRACT

Objective: Some previous studies have shown that low-dose radiotherapy (RT) can increase tumor invasion and metastasis. Multiple RT fields are usually used to prevent the damage to the organs at risk. We performed a clinical study with a concern that low-dose RT might increase invasion or metastasis. Ionizing radiation (IR) can enhance the potential tumor micro-environment by modifying the host micro-metastatic cancer cells.

Methods: We conducted a retrospective study on 50 patients aged between 45 and 87 years, who were applied RT and/or chemotherapy, had the Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) between 1 and 3 and stage II-III lung cancer, and were without any metastasis. RT was applied at daily fractions of 180-200 cGy (5 days/week) and a 54-66 Gy total dose. V5, V10, V20, V40, V50, and V60 values of the lung in a disease-free life, and general life effects statistically analysed with Mann-Whitney U and t Par test.

Results: A lower RT dose range, which produced V5, V10, and V20 volume values of the lung, was analyzed. It was observed that the V5, V10, and V20 RT volumes of the lung provided a minimal positive effect on relapse-free and general survival according to the R-correlation values.

Conclusion: Larger studies are necessary according to these results to evaluate the impact of low-dose radiation and to increase the survival rates.

Keywords: V5, V10, V20, micro-environment, antiangiogenic

Giriş

İyonize Radyasyon (IR), tümör mikroçevresini değiştirerek, konakçı mikro-kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini artırabilir (1, 2). Lökositler, makrofajlar, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve sinir hücreleri, tümör mikro çevresini oluşturur (3-6). Risk altındaki ve tümör çevresindeki normal doku ve organların zarar görmesini önlemek için genellikle günlük düşük doz fraksiyonlu çoklu RT alanları kullanılır. Bu şekilde tümöre etkili potansiyel yüksek küratif doz uygulanırken tümör çevresindeki dokuların aldığı düşük doz RT hacmi artmaktadır (1, 2).

Günlük 0,5-0,8 Gy arasındaki RT dozlarının herhangi bir DNA çift sarmal kırığı oluşturmadığı, hücre siklusunda arrest veya apoptosis gerçekleştiremediği gösterilmiştir. Düşük dozlu RT endotelial hücre migrasyonunu artırarak Bevacizumab adlı kemoterapik ilacın VEGF nötralizan etkisi ile endotelial hücre öldürücü etkisini engellemektedir. Daha da fazlası, düşük dozlu RT angiogenezi de artırarak tümör büyümesini ve metastazları artırabilmektedir (7, 8). Bu araştırmalardan

Cite this article as: Kızıltan, HŞ, Mayadağlı A, Eriş AH, Kaban Ö, Turan S, Evren E, Altınok Süt, P, et al. Effects of Low-Dose Radiation on the Survival of Lung Cancer Patients. Alternative therapies in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Bezmialem Science 2018; 6: 108-11.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Huriye Şenay KIZILTAN, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: huriye_kiziltan_7@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 21.12.2016
Kabul Tarihi / Accepted: 08.03.2017

Tablo 1. Hasta özellikleri

Hasta özellikleri	Hasta sayısı	%
Yaş		
45-60	18	36
61-70	23	46
71-87	9	18
Performans (ECOG)		
1-2	31	62
3	19	38
Patoloji		
KHDAC	43	86
KHAC	7	14
Tedavi		
RT-KT	39	78
RT	11	22
IMRT	15	30
3D Konformal	35	70
Toplam	50	100

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KHDAC: küçük hücreli dışı akciğer kanseri; KHAC: küçük hücreli akciğer kanseri; RT: radyoterapi; KT: kemoterapi

Tablo 2. RT tedavi özellikleri

RT özellikleri	Median	Minimum	Maksimum
RT fraksiyon doz (cGy)	200	180	200
GTV (mL)	125	8	806
PTV (mL)	516	163	2133
V5 akciğer (mL)	1702	35	3518
V10 akciğer (mL)	1266	16	2801
V20 akciğer (mL)	986	4	1892
V30 akciğer (mL)	766	1	1472
RT alan sayısı	3	2	7

RT: radyoterapi; GTV: Gros tümör volüm; PTV: planlanan target volüm; V5: akciğer 5 Gy radyoterapi almış volümü; V10: akciğerin 10 Gy radyoterapi almış volümü; V20: akciğerin 20 Gy radyoterapi almış volümü; V30: akciğerin 30 Gy radyoterapi almış volümü

Tablo 3. Kemoterapi özellikleri

KT özellikleri	Hasta sayısı
Cisp Gems	11
Tax Cisp/Carbo	14
Cisp Etop	7
Diğer	7
Toplam	39

Cisp: Sisplatin Gems: Gempitabin Carbo: Karboplatin Etop: Etoposid

çıkın neticelere göre RT sonuçları farklı bir açıdan değeriendirilerek yaşam oranlarının artırılması yönünde farklı çalışmalar yapılabilir.

Yöntemler

Ocak 2011 ile Ocak 2015 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilimdalında radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmış, ECOG performansları 1-3, yaşları 45-87 arası, herhangibir metastazı olmayan, evre II-IIIB 50 akciğer kanseri hastası üzerinde klinik retrospektif kohort bir çalışma yapıldı (Tablo 1). Bu çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapılmıştır.

Radyoterapi

RT, LINAC cihazı ile, MLC bloklanmış alanlarla, konformal veya IMRT tekniğı ile, RT planlama pozisyonunda FDG 18 PET CT (F18- Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emission Tomography Computed Tomography) görüntüleri elde edildikten sonra CT simülasyonla elde edilen görüntüler füzyon yapılarak PET CT ile tutulu alanlar üst üste getirilmek sureti ile planlandı. RT, günlük 180-200 cGy fraksiyonla uygulandı. GTV alanına 0.5-1 cm sınır verilerek PTV alanları oluşturuldu. Mediastendeki tutulu lenf nodları da alana dahil edildi. 40-46 Gy uygulandıktan sonra, sadece GTV tümör bölgesine 0,3-0,5 cm sınır verilerek 60-66 Gy dozuna çıkıldı (Tablo 2). Volüm 5, volüm 10 ve volüm 20 (V5, V10, V20) sırası ile 5, 10, 20Gy doz alan akciğer volümü olarak tanımlanmıştır. Minimum GTV volümü 8 mL, maksimum GTV volümü 806ml, minimum V5 35ml, maksimum V5 3518 mL olarak bulundu (Tablo 2). Median conformite indexi %97 ve median homojenite indeksi 0,35 olarak bulundu. Hedeflenen PTV, %95 yüzey izodozunun, %90-95'ini aldı. Median 3 alanla 6-18MeV x ışınları ile RT uygulandı.

Kemoterapi

Otuz dokuz hastaya kemoterapi (KT) uygulandı. KT hastaların 18'inde RT ile eş zamanlı verilirken, 11 hastada RT öncesi ve 10 hastada RT sonrası verilmiştir. 11 hastada sisplatin ve gempitabin, 14 hastada Taxol sisplatin/Karboplatin içeren KT rejimleri uygulanmıştır (Tablo 3).

İstatistiksel analiz

Hastaların RT planlama verileri toplanarak analizleri yapıldı (Tablo 2). Akciğerin V5, V10, V20, V40, V50, V60 değerlerinin hastalıksız yaşam ve genel yaşam üzerine olan etkileri istatistiksel olarak lPar ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

Bulgular

Akciğerin düşük doz RT alanlarını oluşturan V5, V10 ve V20 değerlerinin nüksüz yaşam ve genel yaşamı r korelasyon değerlerine göre minimal düzeyde olumlu olarak etkilediğı belirlendi. Nüksüz yaşam ve V5 için $r=0,055$, genel yaşam V5 için $r=0,115$, V10 nüksüz yaşam için $r=0,153$, genel yaşam V10 için $r=0,120$, V20 nüksüz yaşam için $r=0,048$, genel yaşam V20 için $r=-0,021$ olarak tesbit edildi. Günlük fraksiyon

dozunun 180 cGy olmasının nüksüz yaşam oranını pozitif etkilediği görüldü ($r=0,388$). Median nüksüz yaşam 6 ay ve median genel yaşam 10 ay olarak bulundu. Çalışmanın hipotezinde yer almamakla beraber istatistiksel analizler neticesinde tam cevap alınması genel yaşamı pozitif etkileyen en önemli faktör olarak bulundu ($p=0,024$). Erken nükslerde anlamlı olarak daha çok beyin metastazı tesbit edildi ($p=0,006$).

Beş hastada grad II (%10), RT ve KT eş zamanlı uygulanmış olan 1 hastada grad III (%2) radyasyon pnömonisi, görüldü. 47 hastada (%94) grad I-II, 7 hastada (%14) grad III hematolojik toksisite görüldü. 45 hastada (%90) grad I-II ösofajit gelişti.

Tartışma

Literatürde, radyasyonun pro-metastatik etkisi ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur (2). RT etkisi ile, RT esnasında veya sonrasında oluşan dirençli hücreler, RT'nin tümör mikroçevresini hızla değiştirmesi gibi nedenlerle, metastazlara eğilim oluştuğuna dair bulgular vardır. Radyasyonun pro-anjiojenik molekülleri artırdığı da gösterilmiştir (4). Bunun yanında yüksek dozlu radyasyonun belirgin anti-anjiojenik ve sitotoksik etkisi ile adjuvant ve radikal RT protokollerinde yer aldığı ve nüksleri önlediği de bilinmektedir (9-11).

Yine literatürde 50-80 cGy günlük dozların metastazları artırdığına dair bulgular olduğundan (1), bu çalışmada günlük 50-80cGy'lik doza en yakın olan V5, V10 ve V20 akciğer dozları hedeflenmiştir.

Akciğerin düşük doz RT alanlarını oluşturan V5, V10 ve V20 değerlerinin p değerine göre nüksüz yaşam ve genel yaşam oranlarında anlamlı bir artış veya azalmaya sebep olmadığı görüldü. Sadece r korelasyon değerlerinde minimal pozitif değerler elde edildi. Median nüksüz yaşam 6 ay ve median genel yaşam 10 ay olarak bulunmuştur. Çalışmanın hipotezinde yer almamakla beraber istatistiksel analizler neticesinde tam cevap alınması genel yaşamı pozitif etkileyen en önemli faktör olarak bulundu ($p=0,024$). Toksisite oranları düşüktür.

Sonuç

Bu çalışmada akciğerin düşük RT doz alanları olan V5, V10 ve V20 değerlerinin yüksek olmasının nüksüz ve genel yaşamı minimal düzeyde olumlu etkilediği gösterilmiştir. Akciğer kanseri hastalarında hastaların tedavileri esnasında veya hemen bittikten sonra görülebilen metastazlar nedeniyle RT'nin olumsuz bir katkısı olabileceği düşünülerek böyle bir çalışma yapılmıştır. Çoklu alanların avantajlarının büyük olması nedeni ile yeni teknolojilerle daha çok çoklu alan ve daha fazla düşük doz RT alanı sorunu mevcuttur ve bu bizleri huzursuz etmektedir. Bu çalışma orjinal bir çalışmadır. Düşük doz RT alanlarının 4 yıllık bir dönemde yaşam oranlarını kısaltmadığı, hatta minimal bir katkı dahi sağlayabileceği gösterilmiştir. Bununla beraber hasta sayısının az ve heterojen olması nedeni ile daha homojen ve daha çok hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Akademik komite onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan 20.12.2011 tarihinde no: 35/2011 ile alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan veya hastanın ailesinden zaten tedavileri esnasında alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olması ve hasta haklarını ihlal edecek herhangi bir durum olmaması nedeni ile ayrıca onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – H.Ş.K.; Tasarım – H.Ş.K., A.G.B.; Denetleme – A.M., P.A.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – A.H.E., Ö.K., S.T., E.E.; Analiz ve/veya Yorum – H.Ş.K., A.M.; Literatür Taraması – H.S.K.; Yazıyı Yazan – H.Ş.K.; Eleştirel İnceleme – H.Ş.K., A.M., E.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Academic committee approval was received for this study from the Academic committee of Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology at 20.12.2014 with no:35/2011.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients or patients' parents during the treatment who participated in this study. It has not been approved for this study because it is a retrospective study and there are no circumstances that would violate patient rights.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – H.Ş.K.; Design – H.Ş.K., A.G.B.; Supervision – A.M., P.A.S.; Data Collection and/or Processing – A.H.E., Ö.K., S.T., E.E.; Analysis and/or Interpretation – H.Ş.K., A.M.; Literature Search – H.S.K.; Writing Manuscript – H.Ş.K.; Critical Review – H.Ş.K., A.M., E.K.

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

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

Kaynaklar

1. Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG. Radiation and the microenvironment - tumorigenesis and therapy. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 867-75. [CrossRef]
2. Madani I, De Neve W, Mareel M. Does ionizing radiation stimulate cancer invasion and metastasis? *Bull Cancer* 2008; 95: 292-300.
3. Abdollahi A, Griggs DW, Zieher H, Roth A, Lipson KE, Saffrich R, et al. Inhibition of $\alpha_v\beta_3$ Integrin Survival Signaling Enhances Antiangiogenic and Antitumor Effects of Radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 6270-9. [CrossRef]
4. McBride WH, Chiang CS, Olson JL, Wang CC, Hong JH, Pajonk F, et al. A sense of danger from radiation. *Radiat Res* 2004; 162: 1-19. [CrossRef]

5. Nozue M, Isaka N, Fukao K. Over-expression of vascular endothelial growth factor after preoperative radiation therapy for rectal cancer. *Oncol Rep* 2001; 8: 1247-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Sung HK, Morisada T, Cho CH, Oike Y, Lee J, Sung EK, et al. Intestinal and peri-tumoral lymphatic endothelial cells are resistant to radiation-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 345: 545-51. [\[CrossRef\]](#)
7. Sofia Vala I, Martins LR, Imaizumi N, Nunes RJ, Rino J, Kuonen F, et al. Low doses of ionizing radiation promote tumor growth and metastasis by enhancing angiogenesis. *PLoS One* 2010; 5: e11222.
8. Rüegg C1, Monnier Y, Kuonen F, Imaizumi N. Radiation-induced modifications of the tumor microenvironment promote metastasis. *Bull Cancer* 2011; 6: 47-57.
9. O'Brien CJ, Smith JW, Soong SJ, Urist MM, Maddox WA. Neck dissection with and without radiotherapy: prognostic factors, patterns of recurrence, and survival. *Am J Surg* 1986; 152: 456-63. [\[CrossRef\]](#)
10. Suit HD. Local control and patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 653-60. [\[CrossRef\]](#)
11. Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer* 2003; 97: 910-9.

Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Semptom Değerlendirmesi

Evaluation of Symptoms in Patients Undergoing Hemodialysis

Sevilay HİNTİSTAN¹ , Amine DENİZ² 

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü Trabzon, Türkiye

²Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı hemodiyaliz tedavisi alan hastaların yaşadıkları semptomların sıklığını ve şiddetini değerlendirmektir.

Yöntemler: Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikteki bu çalışma, Mayıs-Kasım 2015 tarihleri arasında 194 hasta ile yapıldı. Veriler, yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak "Hasta Bilgi Formu" ve "Diyaliz Semptom İndeksi" ile toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, t testi, Mann-Whitney U testi ve One-Way ANOVA testi kullanıldı.

Bulgular: Hemodiyaliz tedavisi alan hastalar en sık yorgun hissetme/enerjide azalma (%83,5; $3,77 \pm 1,03$), kas krampları (%74,7; $3,19 \pm 0,90$) ve kemik/eklem ağrısı (%73,7; $3,27 \pm 0,96$) semptomlarını deneyimlemektedir. Cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu, kronik böbrek hastalığına eşlik eden başka bir kronik hastalık varlığı, hemodiyaliz giriş yolu, son bir ay içinde ek hemodiyaliz alma ve eritropoetin kullanımı, diyaliz semptom indeksi puan ortalamalarını olumsuz etkilemektedir ($p < 0,05$).

Sonuç: HD tedavisi alan hastaların yaşadıkları semptomların sıklığı ve şiddeti düzenli olarak izlenmeli ve bu hastalara kronik böbrek hastalığı ve hemodiyaliz tedavisine ilişkin eğitimler düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz tedavisi, semptom, semptom değerlendirme

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate the frequency and severity of symptoms experienced in patients undergoing hemodialysis.

Methods: A cross-sectional and descriptive study including 194 patients was conducted between May and November 2015. Data were collected using a face-to-face interview method with "patient information form" and "dialysis symptom index." The number, percentage, mean, standard deviation, t-test, Mann-Whitney U test, and one-way analysis of variance test were used to evaluate the data.

Results: Most patients undergoing hemodialysis experience symptoms such as tiredness/a lack of energy (83.5%; 3.77 ± 1.03), muscle cramps (74.7%; 3.19 ± 0.90), and bone/joint pain (73.7%; 3.27 ± 0.96). Gender, marital status, educational level, working status and occupation, another chronic disease accompanying a chronic kidney disease, hemodialysis access route, additional hemodialysis in the past month, and erythropoietin use negatively affected the dialysis symptom index point average ($p < 0.05$).

Conclusion: The frequency and severity of the symptoms experienced by hemodialysis patients should be regularly monitored, and there should be an organized training on chronic renal disease and hemodialysis treatment in these patients.

Keywords: Hemodialysis treatment, symptom, symptom evaluation

Giriş

Hemodiyaliz (HD), vasküler bir giriş yolu aracılığıyla hastadan alınan kanın dışarıda bir makinede sıvı, elektrolit ve atık madde içeriğinin düzenlenerek hastaya geri verilmesi işlemidir (1, 2). Amerika Birleşik Devletleri Renal Veri Sistemi 2014 ve 2015 raporlarında, HD yeni hasta sayısının 2012'de 98.954 olduğu, 2013 yılında ise bu sayının 103.382'ye ulaştığı bildirilmektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2014 ve 2015 yılı raporlarında ise Türkiye'de 2013 yılında HD hasta sayısının 8.757 olduğu, 2014 yılında bu sayının 9.737'ye ulaştığı belirtilmektedir (3-6).

Hemodiyaliz hastalarında kronik böbrek hastalığı (KBH) ve tedavisi ile ilişkili bir çok fiziksel ve psikososyal semptom gelişmektedir (1, 7, 8). HD hastaları tarafından deneyimlenen semptomlar arasında yorgunluk, ağrı, kas krampları, bulantı, kusma, konstipasyon, diyare, kaşıntı, deride kuruluk, uyku bozuklukları, emosyonel ve cinsel sorunlar yer almaktadır (2, 7). Gelişen bu semptomlar ve semptomların şiddeti her hastada bireysel farklılıklar göstermekle birlikte

Cite this article as: Hintistan S, Deniz A. Evaluation of Symptoms in Patients Undergoing Hemodialysis. Bezmalem Science 2018; 6: 112-8.

Bu çalışma sözel bildiri olarak sunulmuştur (II Scientific – Expert Conference with International Participation "Nursing Yesterday, Today and Tomorrow" Zenica-Bosna i Hercegovina, 18-21 November 2015).

This study was presented as oral presentation (II Scientific – Expert Conference with International Participation "Nursing Yesterday, Today and Tomorrow" Zenica-Bosna i Hercegovina, 18-21 November 2015)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sevilay HİNTİSTAN, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü 61080 Trabzon, Türkiye E-mail: sevilayhindistan@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 03.11.2016
Kabul Tarihi / Accepted: 17.04.2017

semptomların şiddeti ve sıklığı arttıkça hastalar gelecekle ilgili ümitsizlik duyguları ve belirsizlikler yaşamakta ve yaşam kaliteleri bozulmaktadır (7, 9). HD tedavisi alan hastalarla yapılan bir çalışmada, en yaygın görülen semptomların kemik/eklem ağrıları, uykusuzluk, duyu durum bozuklukları, seksüel disfonksiyon, parestezi ve bulantı olduğu bildirilmiştir (2, 8, 9).

Hemodiyaliz hastalarındaki fiziksel ve mental semptomların sıklığı ve şiddeti palyatif bakım merkezinde yatan pek çok kanser hastasının semptomlarına benzemektedir, ancak kanser hastalarındaki kadar erken fark edilememektedir. Bu nedenle bu semptomların tedavisi ve bakımı da gecikebilmektedir. Bu süreçte hastaların semptom şiddeti ile birlikte tedavi ve bakım masrafları da artmaktadır. Son çalışmalar, ilerlemiş dört kronik hastalık olan son dönem böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp hastalığı ve AIDS'te görülen 11 semptomun ilerlemiş kanser hastalarındaki kadar yaygın olduğunu göstermektedir (10). Ayrıca HD hastaları, HD sürecinde karşılaştıkları birçok invaziv girişim, ilaç tedavileri ve kronik hastalıkları ile baş etmede ve yaşamları üzerindeki kontrol duygusu kazanmada pek çok güçlüklerle karşılaşmakta ve yaşamları süresince yardım gereksinimi hissetmektedirler (9, 11). HD hastalarının yardım gereksinimlerinin artmasına rağmen deneyimledikleri pek çok semptomları sağlık profesyonelleri tarafından fark edilememektedir (12). Claxton ve ark. (8), HD hastalarının farmakolojik tedavi ile tedavi edilebilir semptomlarının sık olduğunu ancak bu semptomların yaygın olarak tedavi altında olmadığını saptamışlardır.

Literatür incelendiğinde ülkemizde HD hastalarının semptom prevalansı, şiddeti, etkisi ve tedavisini değerlendiren çalışmaların sayısının istenilen düzeyde olmadığı görülmektedir (2, 5, 7, 8). Bu çalışma, HD tedavisi alan hastaların yaşadıkları semptomların sıklığını ve şiddetini değerlendirmek ve bu semptomları etkileyen sosyodemografik faktörlerle, kronik böbrek hastalığı ve HD tedavisine ilişkin özellikleri belirlemek amacıyla yapıldı.

Yöntemler

Araştırmanın tipi ve yeri

Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikte olan bu çalışma Trabzon ilinde iki özel diyaliz merkezinde gerçekleştirildi.

Araştırmanın evreni ve örnekleme

Araştırmanın evrenini Trabzon ili iki özel diyaliz merkezinde Mayıs 2015-Kasım 2015 tarihleri arasında HD tedavisi alan hastalar oluşturdu. Örneklem seçiminde süre esas alınmış olup Mayıs 2015-Kasım 2015 tarihleri arasında kronik böbrek yetmezliği nedeni ile HD tedavisi alan, bilinci açık, 18 yaş ve üzeri ve herhangi bir iletişim sorunu olmayan hastalar alındı. Araştırmanın örneklemini toplam 194 hasta oluşturdu.

Veri toplama araçları

Veriler "Hasta Bilgi Formu" ve "Diyaliz Semptom İndeksi" kullanılarak toplandı.

Hasta bilgi formu

Hasta Bilgi Formu, araştırmacı tarafından literatür taranarak oluşturuldu (7, 8, 10, 13). Hasta Bilgi Formu iki bölümden oluştu. Birinci bölümde, hastaların yaş cinsiyet, medeni durum ve eğitim düzeyi gibi sosyodemografik özelliklerini belirlemeye yönelik dokuz soru; ikinci bölümde kronik böbrek hastalığı süresi, hemodiyaliz süresi ve eşlik eden hastalıklar gibi KBH ve HD ile ilişkili özellikleri belirlemeye yönelik sekiz soru olmak üzere toplam 17 soru yer almaktadır.

Diyaliz semptom indeksi

Diyaliz Semptom İndeksi (DSİ), Weisbord ve ark. (12) tarafından HD hastalarının yaşadıkları semptomları ve hastayı etkileme düzeyini belirlemek amacıyla HD hastalarında geliştirilmiştir. Memorial Semptom Tanılama Ölçeği Kısa Form'dan geliştirilen ölçek 30 maddeden oluşmaktadır. Yanıtlar 5'li likert ölçeği ile elde edilmektedir. Son yedi gün içerisinde yaşanan semptomlar evet-hayır olarak cevaplanıp eğer evet ise bu semptomun ne kadar etkilendiği, 5'li likert olarak "0= hiç, 1= biraz, 2 = bazen, 3= çok az, 4= çok fazla" şeklinde değerlendirmeye sahiptir. Elde edilen puanlar toplanarak toplam ölçek puanı elde edilmektedir. Bu değer "0-150" arasında değişmektedir. "0" değeri semptomun olmadığını göstermektedir. Cevaplara verilen toplam puanların 150 puana doğru artış göstermesi sözü geçen semptomun etkisinin yükseldiğini göstermektedir (12). DSİ'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Önsöz ve Usta Yeşilbakan (13) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin iç tutarlılık kat sayısı 0,84 olarak belirlenmiştir. DSİ'nin bu çalışmada elde edilen alpha değeri ise 0,79'dur.

Veri toplama araçlarının uygulanması

Hasta Bilgi Formu ve DSİ araştırmacı tarafından Mayıs 2015-Kasım 2015 tarihleri arasında kronik böbrek yetmezliği nedeni ile HD tedavisi alan, bilinci açık, 18 yaş ve üzeri, herhangi bir iletişim sorunu olmayan ve araştırmaya katılmaya gönüllü hastalara yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulandı. Hasta Bilgi Formu ve DSİ'deki sorular hastalara HD tedavisi alırken soruldu ve verdikleri yanıtlar ilgili forma araştırmacı tarafından kaydedildi. Hasta Bilgi Formu ve DSİ'nin doldurulması yaklaşık 15-20 dakika sürdü.

İstatistiksel analiz

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 18.0 versiyon (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, t testi, Mann-Whitney U testi, One-Way ANOVA testi kullanıldı.

Araştırmanın etik yönü

Araştırmanın etik kurul izni Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2015/128) alındı. Ayrıca araştırmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş onam ile araştırmanın yapıldığı her iki özel diyaliz ünitesine araştırmanın amaç ve kapsamını içeren bilgi formu sunulurken gerekli izin alındı. Araştırmada "insan onuruna saygı" ilkesi de göz önünde bulunduruldu. Araştırmaya katılacak bireylere

kendileri ile ilgili bilgilerin başkalarına açıklanmayacağı konusunda açıklama yapıldı ve “gizlilik ilkesine” bağlı kalındı. Ayrıca, hastaların araştırmaya katılmasında gönüllülük esas alındı, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Bulgular

Hemodiyaliz hastalarının en sık ve en şiddetli deneyimlediği semptomların yorgun hissetme/enerjide azalma (%83,5), kas krampları (%74,7) ve kemik/eklem ağrısı (%73,7) olduğu belirlendi (Tablo 1).

Çalışmaya katılan HD hastalarının %60,3’ünün erkek, %48,5’inin 65 yaş ve üzeri, %83,0’nın evli, %49,0’inin ilköğretim mezunu, %61,3’ünün hastalık dışı nedenlerle çalışmadığı, %50,0’inin emekli, %90,7’sinin gelir durumunun orta/yüksek, %84,5’inin bakımına yardımcı birinin olduğu ve %59,3’ünün daha önce hiç sigara içmediği belirlendi. HD hastalarının sosyodemografik özelliklerine göre

Tablo 1. Hastaların diyaliz semptom indeksi’ne göre deneyimledikleri semptom sıklığı ve şiddeti (n=194)

Semptomlar	n	%	Semptom Şiddeti X±SS
Yorgun hissetme/Enerjide azalma	162	83,5	3,77±1,03
Kas krampları	145	74,7	3,19±0,90
Kemik/Eklem ağrısı	143	73,7	3,27±0,96
Kabızlık	134	69,1	3,37±1,00
Uykuya dalmada zorlanma	130	67,0	3,28±0,92
Uykuyu sürdürmede zorlanma	129	66,5	3,37±0,87
Ağız kuruluğu	122	62,9	3,06±0,89
Kaşınıtı	105	54,1	3,25±0,87
Kas ağrısı	102	52,6	2,75±1,03
Ayaklarda uyuşukluk/Karıncalanma	97	50,0	3,03±1,07
Bacaklarda şişlik	87	44,8	2,59±0,90
Baş ağrısı	87	44,8	2,70±0,94
Bulantı	84	43,3	2,99±0,91
Üzgün hissetme	83	42,8	2,31±0,76
Sersemlik/Baş dönmesi	74	38,1	2,34±0,86
Sinirli hissetme	71	36,6	2,42±1,00
İştahta azalma	69	35,6	2,61±0,89
Rahatsız hissetme	69	35,6	1,93±0,69
Endişelenme	67	34,5	2,04±0,70
Kusma	61	31,4	2,51±0,94
Konsantre olmada zorluk	60	30,9	2,60±1,07
Deride kuruluk	60	30,9	2,60±0,94
Kaygılı hissetme	60	30,9	2,00±0,78
Nefes darlığı	57	29,4	2,40±1,03
Bacakları hareketsiz tutmada zorlanma	46	23,7	2,33±0,99
İshal	36	18,6	2,44±0,84
Öksürme	35	18,0	2,49±0,85
Göğüs ağrısı	29	14,9	2,34±0,93
Sekse ilgide azalma	17	8,8	1,76±0,83
Cinsel yönden uyarılmada zorluk	14	7,2	1,50±0,51
Diğer	14	7,2	1,79±1,31

SS: standart sapma

DSİ puan ortalamaları kadınlarda (42,47±17,64), bekarlarda (45,73±21,27), okur yazar olmayanlarda (46,83±18,04), hastalık dışında başka nedenlerle çalışmayanlarda (40,76±17,88) ve ev hanımlarında (42,23±17,89) anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,05). Ancak yaş, gelir düzeyi, bakıma yardımcı birinin olması ve sigara içme durumu ile DSİ puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 2).

Hastaların KBH ve HD tedavi özellikleri incelendiğinde; hastaların %43,8’inin 1-5 yıldır KBH olduğu, %84,0’inin KBH’ye eşlik eden başka bir kronik hastalığının olduğu, %44,4’ünün 1-5 yıldır HD tedavisi aldığı, %89,2’sinin haftada üç kez HD tedavisi aldığı, %89,1’inin HD giriş yolunun fistül olduğu, %96,4’ünün son bir ay içinde diyaliz programı dışında HD’ye alındığı ve %60,8’inin eritropoetin (eritropoetin: Merck, Darmstadt, Almanya) kullandığı belirlendi. Hastaların KBH ve HD tedavisine ilişkin özelliklerine göre DSİ puan ortalamaları KBH’ye eşlik eden başka bir kronik hastalığı olanlarda (37,98±16,93), HD giriş yolu kateter olanlarda (47,52±20,41), son bir ay içinde ek HD alanlarda (50,86±13,20) ve eritropoetin kullananlarda (37,97±17,62) anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,05). Ancak KBH süresi, HD süresi ve haftalık HD seans sayısı ile DSİ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada HD hastalarının en sık ve en şiddetli deneyimlediği semptomun yorgunluk (%83,5) olduğu belirlendi. HD hastalarında gelişen L-carnitine eksikliği (diyaliz kaybı, böbreklerden üretiminin azalması ve diyetle alımın azalmasına bağlı), anemi ve yorgunluk gibi semptomların altında yatan neden olarak belirtilmektedir (7, 14). Yorgunluğun, HD hastalarında %45-80 oranında olduğu ve anemi, depresyon, uyku bozuklukları, malnutrisyon, komorbid durum, fiziksel inaktivite ve yüksek IL-6 ve CRP ile şiddetlendiği bildirilmektedir (7). Düşük yaşam kalitesi ve artmış mortalite ile de ilişkili olan yorgunluk; tükenmişlik, halsizlik, zayıflık, enerji eksikliği, bitkinlik, konsantrasyon yetersizliği, uyku hali, mental aktivite azlığı ve ağrı benzeri duyumlar gibi istenmeyen semptomlar olarak tanımlanmakta ve bireylerin günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmelerine engel oluşturmaktadır. Yorgunluk, motivasyon ve mental aktivite azalmasına, giderek artan tahammülsüzlüğe, depresif ve rahatsızlık hissine yol açmaktadır (11, 15). Yurtsever ve Bedük (15) 120 HD hastasında yorgunluğu değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, hastaların büyük çoğunluğunun (%92,50) yorgunluk deneyimlediğini belirtmiştir. HD hastaları ile yapılan başka bir çalışmada ise hastaların %79,8’inin “hastalığın başlangıcından beri yorgunluk yaşadıkları” saptanmıştır (16).

Çalışmamızda hastaların en sık ve en şiddetli deneyimlediği semptomlar arasında kas krampları (%74,7) yer almaktadır. Kasın uzun süreli ve istemsiz kasılması olarak tanımlanan kramp, HD hastaları için ciddi şekilde rahatsız edici bir semp-

Tablo 2. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre diyaliz semptom indeksi puan ortalamaları (n=194)

Sosyodemografik Özellikler		DSi		
		n (%)	X±SS	p
Cinsiyet	Kadın	77 (39,7)	42,47±17,64	t=4,444
	Erkek	117 (60,3)	31,78±15,51	p=0,000
Yaş	Yaş ortalaması 62,90±13,17			
	50 yaş ve altı	33 (17,0)	31,15±16,89	F=1,632
	51-64 yaş	67 (34,5)	37,36±17,03	p=0,198
	65 yaş ve üstü	94 (48,5)	36,78±17,25	
Medeni Durum	Evli	161 (83,0)	34,03±15,54	t=-2,998
	Bekar	33 (17,0)	45,73±21,27	p=0,005
Eğitim düzeyi	Okuryazar değil	42 (21,6)	46,83±18,04	
	Okuryazar	19 (9,8)	39,47±17,16	F=8,065
	İlköğretim	95 (49,0)	33,88±15,58	p=0,000
	Lise	22 (11,4)	26,41±12,48	
	Üniversite	16 (8,2)	29,44±16,05	
Çalışma durumu	Çalışıyor	36 (18,6)	28,58±12,16	
	Hastalık nedeni ile çalışmıyor	39 (26,1)	28,44±13,64	F=13,186
				p=0,000
Meslek	Hastalık dışı nedenlerle çalışmıyor	119 (61,3)	40,76±17,88	
	Emekli	97 (50,0)	32,59±15,21	F=8,330
	Ev hanımı	73 (37,6)	42,23±17,89	p=0,000
	Serbest Meslek	24 (12,4)	31,00±17,51	
Gelir düzeyi	Düşük	18 (9,3)	30,50±17,94	t=-1,436
	Orta/Yüksek	176 (90,7)	36,59±17,04	p=0,153
Bakıma yardımcı biri	Evet	164 (84,5)	35,83±17,30	Z=-0,478
	Hayır	30 (15,5)	37,07±16,66	p=0,633
Sigara	İçiyor	8 (4,1)	36,88±14,05	F=1,167
	Bırakmış	71 (36,6)	33,55±16,23	p=0,314
	Hiç içmedi	115 (59,3)	37,49±17,86	

DSi: Diyaliz Semptom İndeksi; SS: standart sapma. t: Independent Samples t-test; F: OneWay Anova testi; Z: Mann-Whitney U Testi

tomdur. Diyaliz hastalarında gelişen kas kramplarının patofizyolojisi net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen kas hücre morfolojisindeki değişiklikler ve karnitin eksikliği altta yatan neden olarak ifade edilmektedir. Diyaliz ilişkili kas krampları prevalansının %33-78 arasında olduğu belirtilmektedir (10, 14, 17). HD tedavisi alan KBY hastaları ile yapılan bir çalışmada, hastaların %47,2'sinin kramp ağrısı deneyimlediği belirlenmiştir (18).

Bu çalışmada HD hastalarının %73,7'si kemik/eklem ağrısı deneyimlemektedir. HD hastalarında sık görülen semptomlardan biri olan ağrı; metabolitlerin vücutta birikimi ve diabetes mellitus, kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi komorbid hastalıkların neden olduğu komplikasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (2, 19). Ayrıca HD hastalarının hem

akut hem de kronik ağrı yaşadığı ve %50'sinin kronik ağrı deneyimlediği özellikle baş ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısı ve sırt ağrısı gibi yakınmalarının olduğu belirtilmektedir (10). Bu çalışmaya benzer şekilde HD hastalarında ağrı sıklığını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, hastaların tamamına yakınının (%96,0) ağrı hissettiği saptanmıştır (20). Yine HD tedavisi alan KBY hastalarının %75,7'sinin ağrı deneyimlediği belirlenmiştir (18).

Hemodiyaliz tedavisi alan kadınların erkeklere göre deneyimledikleri semptomların ve semptom şiddetlerinin daha fazla olduğu görülmektedir (21). Bu araştırma bulgusuna benzer olarak Weisbord ve ark. (21) kronik HD hastaları ile yaptığı çalışmada, kadınların erkeklere göre tüm semptom yüklerinin ve semptom şiddetinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 3. Hastaların kronik böbrek hastalığı ve hemodiyaliz tedavisi özelliklerine göre diyaliz semptom indeksi puan ortalamaları (n=194)

Özellikler		n (%)	DSİ	p
Kronik böbrek hastalığı süresi	1 yıl altı	21 (10,8)	34,48±14,91	F=0,807 p=0,492
	1-5 yıl	85 (43,8)	34,60±16,60	
	6-10 yıl	54 (27,9)	39,04±19,13	
	11 yıl ve üzeri	34 (17,5)	35,74±16,65	
Kronik böbrek hastalığına eşlik eden başka bir kronik hastalık*	Evet	163 (84,0)	37,98±16,93	t=3,770 p=0,000
	Hayır	31 (16,0)	25,71±14,77	
Hemodiyaliz süresi	1 yıl altı	48 (24,7)	36,10±16,96	F=0,330 p=0,804
	1-5 yıl	86 (44,4)	35,87±17,44	
	6-10 yıl	40 (20,6)	37,73±17,82	
	11 yıl ve üzeri	20 (10,3)	33,05±15,91	
Haftalık hemodiyaliz seans sayısı	2	19 (9,8)	31,00±15,08	F=2,156 p=0,119
	3	173 (89,2)	36,35±17,30	
	4	2 (1,0)	55,50±6,36	
Hemodiyaliz giriş yolu	Kateter	21 (10,8)	47,52±20,41	F=5,564 p=0,004
	Fistül	171 (89,1)	34,59±16,31	
	Greft	2 (1,0)	37,50±13,43	
Son bir ay içinde ek hemodiyaliz alma	Evet	7 (3,6)	50,86±13,20	t=2,356 p=0,019
	Hayır	187 (96,4)	35,47±17,08	
Eritropoetin kullanımı	Evet	118 (60,8)	37,97±17,62	t=1,990 p=0,048
	Hayır	76 (38,2)	32,99±16,09	

DSİ: Diyaliz Semptom İndeksi; *Diyabetes Mellitus, Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları, Gastrointestinal Sistem Hastalıkları; t: Independent Samples t-test; F: One-Way Anova testi; Z: Mann-Whitney U Testi

HD tedavisi alan kadınlarda semptom yükü ve şiddetinin daha fazla olması, kadınların sosyal olarak belirlenen rol ve sorumluluklarının devam etmesi ve eğitim düzeyi, meslek gibi sağlık hizmetlerinden yararlanmayı etkileyen özelliklerin sınırlı olması ile ilişkilendirilebilir.

Medeni durum, sosyal desteğin artmasını sağlayarak hastaların iyilik durumunu ve buna bağlı olarak semptom algılama şiddetini etkilemektedir (22). HD hastalarının ruhsal durumlarının ve yaşam kalitelerinin incelendiği bir çalışmada, medeni durumla yaşam kalitesinin fizik alt boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmış (9), HD hastalarının yorgunluk, ağrı gibi fiziksel semptomları ile baş etmesinde eş desteğinin önemli olduğu belirtilmiştir (9, 21). Bu çalışmada da bekar HD hastalarının semptom şiddetinin daha yüksek bulunması, evli HD hastalarının sosyal destek algılarının daha yüksek olması ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda, eğitim düzeyi düşük hastaların diyaliz ilişkili semptomlardan daha fazla acı çektiği belirlenmiştir. Ünal ve Bilge'nin (9) HD hastaları ile yaptığı çalışmasında, eğitim düzeyi yüksek olan hastaların fiziksel sağlık, sosyal ilişkiler ve çevresel alanda yaşam kalitesi puanları eğitim düzeyi düşük

olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (9). Kronik HD hastalarında depresyon ve anksiyete düzeylerinin incelendiği bir çalışmada ise eğitim düzeyi düşük olan hastaların depresyon ve anksiyete düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (23).

Bu çalışmada KBH dışındaki nedenlerle çalışmayan HD hastaları daha fazla semptomdan acı çekmekte ve semptom şiddetini daha yüksek oranda yaşamaktadır. Bu durum, çalışmayan HD hastalarında sosyal statü ve sosyal destek kayıplarının olabileceğini ve semptomları ile yeterli baş edemeyebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca ev hanımı olan HD hastaları da daha yüksek DSİ puanlarına sahiptir. Bu durum ise söz konusu grubun kadınlardan oluşması ile açıklanabilir.

HD hastaları, KBH dışında diyabetes mellitus, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem hastalıkları gibi başka kronik hastalıklara da sahip olabilmektedir. KBH'a eşlik eden başka kronik hastalığa sahip HD hastaları daha fazla semptom yaşayabilmekte ve semptom şiddetleri artabilmektedir (10, 24). Bu çalışmada da KBH'a eşlik eden başka bir kronik hastalığı olan hastaların DSİ puan ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, çalışmamızda HD giriş yolu ka-

teter olan hastaların DSİ puan ortalamalarının daha yüksek olması, kateter ile HD tedavisi alan hastaların diyalize uyum sürecinde sorunlar yaşadıklarını düşündürmüştür.

Çalışmamızda son bir ay içinde kendi diyaliz programı dışında ek HD tedavisi alan hastaların, semptom sayısı ve şiddeti artmıştır. HD hastalarının laboratuvar bulguları ve iyilik hallerine göre haftalık HD seansı sayısı artırılabilir. Ancak üre, kreatinin, fosfor ve potasyum değerlerinin değişmesi ile hastaların daha fazla semptomdan acı çekebileceği ve yaşadıkları semptomların şiddetinin artabileceği belirtilmektedir (2, 7).

Bu çalışmada eritropoetin kullanan hastaların semptom şiddetinin daha yüksek saptanması anemi ve yorgunlukla ilişkilendirilmiştir. HD hastalarında böbrek fonksiyonlarının kaybı nedeniyle eritrosit üretiminden sorumlu olan eritropoetin hormonunun sentezi azalmakta ve anemi gelişmektedir. Bu nedenle hastalara eritropoetin takviyeleri yapılmaktadır. Bu preparatların kullanımı kabızlık ve yorgunluk gibi farklı semptomları tetikleyebilmektedir (2, 7, 24).

Çalışmanın kısıtlılıkları

Araştırmaya yalnızca Trabzon ili iki özel diyaliz merkezinde HD tedavisi alan hastaların alınması araştırmanın sınırlılığıdır. Bu nedenle bu araştırmanın sonuçları bu iki özel diyaliz merkezinde HD tedavisi alan hastalara yöneliktir. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlar tüm HD hastalarına genellenemez.

Sonuç

Araştırma kapsamına alınan HD hastalarının en sık ve en şiddetli deneyimlediği semptomların yorgun hissetme/enerjide azalma, kas krampları ve kemik/eklem ağrısı olduğu belirlendi. Çalışmamızda, HD hastalarının deneyimledikleri semptomları cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu, meslek, KBH'ye eşlik eden başka bir kronik hastalık varlığı, HD giriş yolu, son bir ay içinde ek HD alma ve eritropoetin kullanımının etkilediği saptandı.

Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların deneyimledikleri semptomların sıklığı ve şiddeti düzenli olarak izlenmelidir. Bu hastalara KBH, HD tedavisi ve semptomlarına ilişkin eğitim programları düzenlenmeli ve bu eğitim programlarında HD hastalarının sosyodemografik özellikleri, KBH ve HD tedavisine ilişkin özellikleri göz önüne alınmalıdır. Ayrıca, HD hastalarının sosyodemografik özellikleri, KBH ve HD tedavisi ile ilgili yaşadıkları semptomların güçlükleri arasında karşılaştırmalı farklı çalışmaların yapılması önerilir.

Çalışma sonuçlarının HD hastalarının deneyimledikleri semptomlara ilişkin farkındalığı artırabileceğine, HD tedavisinde bakımın planlanması, uygulanması ve sağlık hizmetlerinin izlenmesi için rehber olabileceğini düşünmekteyiz. HD tedavisi alan hastalara yönelik semptomlardan korunma programlarının hazırlanması, semptomlar ile etkin baş etme konusunda hastalara yardımcı olacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Karadeniz Teknik Üniversitesi'nden (2015/128) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – S.H., A.D.; Tasarım – S.H., A.D.; Denetleme – S.H., A.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – S.H., A.D.; Analiz ve/veya Yorum – S.H., A.D.; Literatür Taraması – S.H., A.D.; Yazıyı Yazan – S.H., A.D.; Eleştirel İnceleme – S.H., A.D.

Teşekkür: Özel Yavuz Selim Diyaliz Merkezi ve Özel RNS Diyaliz Merkezi'nde gerçekleştirilen bu çalışmaya gönüllü olarak katılan tüm hastalara ve bu merkezde çalışan hemşire ve hekimlere çalışmanın yürütülmesinde gösterdikleri destek için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Karadeniz Technical University (2015/128).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – S.H., A.D.; Design – S.H., A.D.; Supervision – S.H., A.D.; Data Collection and/or Processing – S.H., A.D.; Analysis and/or Interpretation – S.H., A.D.; Literature Search – S.H., A.D.; Writing Manuscript – S.H., A.D.; Critical Review – S.H., A.D.

Acknowledgements: We would like to thank all the patients who participated voluntarily in this study conducted at the Private Yavuz Selim Dialysis Center and the Private RNS Dialysis Center and the nurses and physicians working in this center for the support showed research conducted.

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

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

Kaynaklar

1. Yürügen B, Gökdoğan F, Nural N. Diyaliz Teknikleri için Nefroloji Kitabı. Birinci Baskı. Akademisyen Tıp Kitabevi, No.5, Ankara; 2015; 1-182.
2. Akpolat T, Utaş C. Hemodiyalizde sık karşılaşılan sorunlar [Online]. Erişim adresi: http://www.tsn.org.tr/folders/file/hemodiyaliz_hastasında_karşılaşılan_sorunlar.pdf. [Erişim Tarihi: 11 Haziran 2016].
3. USRDS Annual Data Report 2014 Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities [Online]. Erişim adresi: https://www.usrds.org/2014/download/V2_Ch_01_ESRD_Incidence_Prevalence_14.pdf. [Erişim Tarihi: 09 Haziran 2016].

4. USRDS Annual Data Report 2015 Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities [Online]. Erişim adresi: https://www.usrds.org/2015/download/vol2_01_IncidenceandPrevalence_15.pdf. [Erişim Tarihi: 09 Haziran 2016].
5. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu (2014) Ankara. [online]. Erişim adresi: http://www.tsn.org.tr/folders/file/registry_kitabi_2014.pdf. [Erişim Tarihi: 10 Haziran 2016].
6. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu (2015) Ankara. [online]. Erişim adresi: <http://www.tsn.org.tr/folders/file/2014-REGISTRY-KITABI.pdf>. [Erişim Tarihi: 10 Haziran 2016].
7. Moledina DG, Perry Wilson F. Pharmacologic treatment of common symptoms in dialysis patients: A narrative review. *Semin Dialysis* 2015; 28: 377-83. [CrossRef]
8. Claxton RN, Blackhall L, Weisbord SD, Holley JL. Undertreatment of symptoms in patients on maintenance hemodialysis. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 211-8. [CrossRef]
9. Ünal G, Bilge A. Hemodiyaliz tedavisindeki son dönem böbrek yetmezlikli hastaların ruhsal durumlarının ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi* 2005; 44: 35-8.
10. Davison SN, Jhangri GS. Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 477-85. [CrossRef]
11. Cho YC, Tsay SL. The effect of acupressure with massage on fatigue and depression in patients with end-stage renal disease. *J Nurs Res* 2004; 12: 51-9. [CrossRef]
12. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Rotondi AJ, Fine MJ, Levenson DJ, et al. Development of a symptom assessment instrument for chronic hemodialysis patients: The dialysis symptom index. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 226-40. [CrossRef]
13. Önsöz HB, Usta Yeřilbalkan O. Reliability and validity of the Turkish version of the dialysis symptom index in chronic hemodialysis patients. *Türk Neph Dial Transpl* 2013; 22: 60-7. [CrossRef]
14. Koç Y, Ünsal A, Sakacı T, Bařtürk T, Yılmaz M, Ahbap E, et al. L-Karnitin tedavisi hemodiyaliz hastalarında rutin olarak kullanılmalı mı?. *Türk Neph Dial Transpl* 2010; 19: 29-34.
15. Yurtsever S, Bedük T. Hemodiyaliz hastalarında yorgunluğun değerlendirilmesi. *HEMAR-GE* 2003; 2: 3-12.
16. Yılmaz Karabulutlu E, Okanlı A. Hemodiyaliz hastalarında hastalık algısının değerlendirilmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011; 14: 25-31.
17. Almutary H, Bonner A, Douglas C. Symptom burden in chronic kidney disease: A review of recent literature. *JORC* 2013; 39: 140-50. [CrossRef]
18. Yeřil S, Karlı B, Kayacan N, Süleymanlar G, Ersoy F. Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda ağrı değerlendirmesi. *Ağrı* 2015; 27: 197-204.
19. Holley, JL. Palliative care in end-stage renal disease: illness trajectories, communication and hospice use. *Adv Chronic Renal Disease* 2007; 14: 402-8. [CrossRef]
20. Özyiğit S, Yıldırım Y, Karaman E. Hemodiyaliz hastalarında ağrı. *Türk Neph Dial Transpl* 2016; 25: 88-94.
21. Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Fine MJ, Levenson DJ, Peterson RA, et al. Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients. *JASN* 2005; 16: 2487-94. [CrossRef]
22. Bath J, Tonks S, Edwards P. Psychological care of the haemodialysis patient. *EDTNA/ERCA* 2003; 29: 85-8. [CrossRef]
23. Çelik HC, Acar T. Kronik hemodiyaliz hastalarında depresyon ve anksiyete düzeylerinin çeşitli değişkenlere göre incelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2007; 12: 23-27.
24. Murtagh FEM, Addington-Hall JM, Donohoe P, Higginson IJ. Symptom management in patients with established renal failure managed without dialysis. *EDTNA/ERCA* 2006; 32: 93-8. [CrossRef]

TLR4 ve NOD2 Polimorfizmlerinin Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi ile İlişkisi

Association of the TLR4 and NOD2 Polymorphisms with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Bahadır BATAR¹ , Tuba MUTLU¹ , Nihal ÖZDEMİR² , Tırja CELKAN² , Mehmet GÜVEN¹ 

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: İmmün aktivasyon kansere karşı immün cevapta kritik bir rol oynamaktadır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) gelişimi ile ilişkili çeşitli genetik faktörler iyi tanımlanmasına rağmen, immünojenik genlerin ALL patogenezindeki rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Toll-like receptor (TLR) ve nucleotide binding oligomerization domain containing protein 2 (NOD2) reseptörleri immün cevabın başlamasında merkezi rol oynarlar. Biz çalışmamızda TLR4 Asp299Gly, TLR4 Thr399Ile, NOD2 Arg702Trp, NOD2 Gly908Arg ve NOD2 Leu1007fsinsC polimorfizmleri ile çocukluk çağı ALL riski arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: TLR4 ve NOD2 polimorfizmlerine ait genotip dağılımları çocukluk çağı 102 ALL hastasında ve benzer yaş ve cinsiyette 110 sağlıklı bireyde Real-time polimeraz zincir reaksiyonu (Real-time PZR) yöntemi kullanılarak belirlendi.

Bulgular: TLR4 Asp299Gly, TLR4 Thr399Ile, NOD2 Arg702Trp, NOD2 Gly908Arg ve NOD2 Leu1007fsinsC polimorfizmleri için çalışma gruplarının genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık ($p>0,05$). Fakat, C-G haplotipi (rs2066844-rs2066845) ve ALL riski arasında negatif yönde sınırda anlamlılık bulduk ($p=0,055$).

Sonuç: Bu çalışma sonuçları TLR4 ve NOD2 polimorfizmlerinin ALL riski ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Bu sonuçların daha büyük sayıdaki vaka-kontrol çalışmaları ile doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı ALL, NOD2, polimorfizm, TLR4

ABSTRACT

Objective: Immune activation plays a critical role in the immune response against cancer. Although several genetic factors are established with regard to the development of acute lymphoblastic leukemia (ALL), the role of immunogenic genes in ALL pathogenesis remains elusive. Toll-like receptor (TLR) and nucleotide-binding oligomerization domain containing protein 2 (NOD2) receptors are essential in immune response. The aim of the study was to investigate the association between TLR4 Asp299Gly, TLR4 Thr399Ile, NOD2 Arg702Trp, NOD2 Gly908Arg, and NOD2 Leu1007fsinsC polymorphisms and the risk of childhood ALL.

Methods: Genotype distributions of TLR and NOD2 polymorphisms were determined by real-time polymerase chain reaction in 102 ALL patients and 110 sex- and age-matched healthy individuals.

Results: We found no significant differences between the ALL and control groups in terms of TLR4 Asp299Gly, TLR4 Thr399Ile, NOD2 Arg702Trp, NOD2 Gly908Arg, and NOD2 Leu1007fsinsC polymorphisms ($p>0,05$). However, we found markedly negative correlation between the C-G haplotype (rs2066844-rs2066845) and the risk of ALL ($p=0,055$).

Conclusion: The results showed that the TLR and NOD2 polymorphisms were not associated with the risk of ALL. However, these results need to be confirmed by further, larger case-control studies.

Keywords: Childhood ALL, NOD2, polymorphism, TLR4

Giriş

Ülkemizde kanser sıklığı 0-19 yaş arası çocuklarda yüz binde 4-5 arasında değişmektedir (1). Çocukluk çağında ortaya çıkan kanserler, tipleri, prognozları ve yaşam süreleriyle yetişkin tip kanserlerden ayrılırlar. Epitelial kanserler yetişkinlerde daha sık görülürken, akut lösemiler çocuklarda daha sık görülür (2). Lösemi, öncü lenfoid ve miyeloid hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Çocukluk çağı akut lösemileri en sık rastlanılan maligniteler olup çocukluk çağı malign hastalıklarının %25-30'unu oluştururlar (3).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) en yaygın pediatrik kanser tipi olup, çocuklarda hastalık ilişkili ölümlerin başlıca nedenidir (4). Genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, ırk, belli kimyasallara ve radyasyona maruziyet ALL ile ilişkili olası risk faktörlerdir (5).

Cite this article as: Batar B, Mutlu T, Özdemir N, Celkan T, Güven M. Association of the TLR4 and NOD2 Polymorphisms with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Bezmialem Science 2018; 6: 119-25.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Bahadır BATAR, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: bahadirdatar@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 16.01.2017
Kabul Tarihi / Accepted: 17.04.2017

Anöploidi, kromozomal yeniden düzenlemeler ve nokta mutasyonları gibi çeşitli somatik genetik değişiklikler, çocukluk çağı ALL'de gözlemlenen genetik bozukluklardır (6). Bu genetik değişiklikler kan hücrelerinin normal çoğalma kontrolünü, farklılaşmalarını bozarak, ölüm sinyallerine dirençlerini arttırarak lösemi gelişimine neden olurlar (7). Genetik bozuklukların ALL patogenezi ile ilişkisi iyi bilinmesine rağmen, ALL gelişiminde rol oynayan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak açığa kavuşmamıştır.

İmmün sistem ile ilişkili hücrelerin reseptörlerdeki ekspresyon veya sinyalizasyon bozuklukları, azalmış immün cevaba ve artmış enflamasyonlara yol açarak karsinogenez, hematopoietik malignite de dahil olmak üzere, ile ilişkili süreçleri başlatabilir (8, 9). Hematolojik malignitelerin patogenezi ile kronik inflamasyon, immün yetmezlik, otoimmünite ve enfeksiyonlar arasındaki ilişkiler iyi bilinmektedir (5). Bununla beraber, immünojenik genlerin ALL gelişimindeki rolü ile ilişkili veriler yetersizdir.

İmmün yanıt, immün sistem hücrelerinin PRR (Patojen-Tanıyıcı Reseptörler) olarak adlandırılan transmembran veya intrasitoplazmik reseptörlerinin patojenlerin PAMP (Patojen-ilişkili Moleküler Patern) ile etkileşmesine bağlı olarak başlar. Bu etkileşim enflamatuvar ve immün cevapları modüle eder (10). PAMP'lar ile PRR'lerin etkileşimi, immün yanıtı başlatıcı hücrelerin aktivasyonuna yol açar ve adaptiv immün yanıtın kontrolü ile ilgili araçların yapımı gerçekleşir (11, 12).

PRR'lerin en önemli tipleri, Toll-benzeri reseptörler (TLR) ile nükleotid bağlayan oligomerizasyon domain içeren protein 2 (NOD2) reseptörleridir. İnsanlarda toplam 10 farklı tip TLR eksprese edilir. TLR'ler hematopoietik kök ve öncül hücrelerde yaygın olarak eksprese edilmektedir (9). En fazla çalışılan TLR'lerden biri TLR4'dür. TLR4 geninde birçok polimorfizm tanımlanmıştır. Bu polimorfizmlerden Asp299Gly (rs4986790) ve Thr399Ile (rs4986791) en fazla çalışılan ve hastalıklarla ilişkisi tespit edilen iki polimorfizmdir (13).

NOD2 proteinleri ise hücre içi patojenlerin reseptörleri olarak fonksiyon görmelerinin yanında NFκB'nin aktivasyonunun regülasyonu üzerinden nonspesifik immün yanıtı katılırlar (14, 15). NOD2 proteini, caspase recruitment domain-containing protein 15 (CARD15) olarakta isimlendirilir. NOD2/CARD15 geni içinde üç yaygın varyasyon tespit edilmiştir. İki amino asit değişimine yol açarken [Ekzon 4'te Arg702Trp (rs2066844) ve Ekzon 8'de Gly908Arg (rs2066845)], diğeri ise ekzon 11'de bir sitozin nükleotidinin girmesiyle oluşan insersiyon [1007fsinsC (rs2066847)] polimorfizmdir (16).

Gerek TLR4 ve NOD2'nin immün yanıtın başlatılmasında etkili rol oynamaları, gerekse de immün yanıtın lösemi gelişimindeki olası etkisi göz önünde bulundurulduğunda, TLR4 ve NOD2'deki polimorfizmlerin ALL gelişiminde önemli faktörler arasında olabileceğini göstermektedir. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızın amacı, bu polimorfizmlerin ALL riski ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntemler

Hasta ve kontrol grubunun oluşturulması

Çalışma grubu ALL tanısı almış 102 hastadan ve aynı dönemde rastgele seçilmiş daha önce kanser hikayesi olmayan 110 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. ALL tanısı konvansiyonel sitokimyasal ve yüzey markır analizleri sonrasında French-British-American (FBA) sınıflaması yapılarak konuldu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark olmamasına dikkat edildi ($p>0,05$). ALL grubu 60 erkek ve 42 kızdan (yaş; $5,8\pm3,9$ yıl), kontrol grubu ise 59 erkek ve 51 kızdan (yaş; $7,2\pm4,8$ yıl) oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen her bir çocuktan ve/veya ailesinden çalışma ile ilgili olarak bilgilendirilmiş olur alındı. Araştırma çalışmamız için yerel etik komite onayı alındı.

Genotipleme çalışması için deneklerden toplam 2 mL EDTA'lı kan alındı. Genomik DNA, kit kullanılarak ve üretici firmasının önerileri doğrultusunda izole edildi (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

TLR4 Asp299Gly ve Thr399Ile genotiplemesi

TLR4 genotiplemesi, Asp299Gly ve Thr399Ile varyantları için Lightcycler (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) spesifik hibridizasyon problemleri kullanılarak tanımlandı (17). PCR reaksiyonu ve melting curve 20 µL'lik bir son hacimde LightCycler kapillerlerde (Roche Diagnostics) gerçekleştirildi. PCR reaksiyonuna 50-100 ng genomik DNA, her bir primerden 0,5 µM, her bir hibridizasyon probundan 0,1 µM, 2 µL LightCycler DNA Master hibridizasyon Prob (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany) ve 3 mM MgCl₂ eklendi.

TLR4 primerleri: 5'-GTTTAGAAGTCCATCGTTTG-3' (forward) 5'-TAAGCCCAAGAAGTTTGAA-3' (reverse)

Asp299Gly için hibridizasyon probu: CTACCTCGATGATATTATTGACTT-fluorescein LC Red640-AATTGTTTGACAAATGTTTCTTCATTTTCC

Thr399Ile için hibridizasyon probu: CTTGAGTTTCA-AAGGTTGCTGTTCTCAAAG-fluorescein LC Red705-ATTTTGGGACAACCAGCCTAAAGTAT

NOD2 Arg702Trp, Gly908Arg ve Leu1007fsinsC genotiplemesi

NOD2/ CARD15 genotiplemesi, Arg702Trp, Gly908Arg ve Leu1007fsinsC varyantları için Lightcycler (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) spesifik hibridizasyon problemleri kullanılarak tanımlandı (18). PCR reaksiyonu ve melting curve 20 µL'lik bir son hacimde LightCycler kapillerlerde (Roche Diagnostics) gerçekleştirildi. PCR reaksiyonuna 50-100 ng genomik DNA, her bir primerden 0,5 µM, her bir hibridizasyon probundan 0,1 µM, 2 µL LightCycler DNA Master hibridizasyon Prob (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany) ve 3 mM MgCl₂ eklendi.

Arg702Trp primer: Forward: AGCCGCACAACCTTCA-GATCAC Reverse: GCGGGCACAGGCCTGGC

Prob: Anchor: Cy5.5-

GTCTGGCACTCAGCCAGCAGGCCCC-Pho Sensor:
GCGCCAGAGCAGGGCCTTCTCA-Fluorescein

Gly908Arg primer: Forward: ACACATATCAGGTACT-CACTGACACT Reverse: TTACCTGAGCCACCTCAAGC

Prob: Anchor: Cy5.5-

CTGAAAAGGCCAAAAGAGTCAACAGAC-Pho Sensor:
CCACTCTGTTGCGCCAGAA-Fluorescein

Leu1007fsinsC primer: Forward:

TCTTCTTTTCCAGGTTGTCCAA Reverse: TGAGGTT-
CGGAGAGCTAAAAACAG

Prob: Anchor: Cy5.5-

CCATCCTGGAAGTCTGGTAAGGCC-Pho Sensor:
AGGCCCTTGAAAGGAATGAC-Fluorescein

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise sayısal değer ve yüzde ile ifade edildi. Gruplar arasındaki yaş farkının istatistiksel analizi Student t testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık

Tablo 1. ALL ve kontrol gruplarında TLR4 ve NOD2 genotip dağılımları

Genotip/Allel	ALL n (%)	Kontrol n (%)	P	OR (%95 CI)
TLR4 299				
Asp/Asp	96 (94)	103 (94)	Ref.	
Asp/Gly	6 (6)	7 (6)	0,88	1,08 (0,31-3,80)
Gly/Gly	0 (0)	0 (0)		
Asp allel sıklığı	0,97	0,96		
Gly allel sıklığı	0,03	0,04	0,50	
TLR4 399				
Thr/Thr	94 (92)	102 (93)	Ref.	
Thr/Ile	8 (8)	8 (7)	0,92	0,92 (0,30-2,83)
Ile/Ile	0	0		
Thr allel sıklığı	0,96	0,96		
Ile allel sıklığı	0,04	0,04	0,50	
NOD2 Arg702Trp				
Arg/Arg	99 (97)	110 (100)	Ref.	
Arg/Trp	3 (3)	0	0,11	
Trp/Trp	0	0		
Arg allel sıklığı	0,99	1,00		
Trp allel sıklığı	0,01	0,00	0,50	
NOD2 Gly908Arg				
Gly/Gly	102 (100)	110 (100)	Ref.	
Gly/Arg	0	0	0,48	
Arg/Arg	0	0		
Gly allel sıklığı	1,00	1,00		
Arg allel sıklığı	0,00	0,00	0,50	
NOD2 Lue1007fsinsC				
Leu/Leu	102 (100)	108 (98)	Ref.	
Leu/fsinsC	0	2 (2)	0,27	
fsinsC/fsinsC	0	0		
Leu allel sıklığı	1,00	0,99		
fsinsC allel sıklığı	0,00	0,01	0,50	

Ref: referans; OR: olasılık oranı; CI: güven aralığı

Tablo 2. ALL hastalarında TLR4 ve NOD2 genotip dağılımlarına göre klinik özellikler

Genotip	>10 gün FN			Ağır mukozit			Ağır enfeksiyon		
	+	-	p	+	-	p	+	-	p
TLR4 299									
Asp/Asp	10	86	Ref.	6	90	Ref.	13	83	Ref.
Asp/Gly + Gly/Gly	0	6	1,00	0	6	1,00	2	4	0,21
TLR4 399									
Thr/Thr	10	84	Ref.	6	88	Ref.	15	79	Ref.
Thr/Ile + Ile/Ile	0	8	0,59	0	8	1,00	0	8	0,60
NOD2 Arg702Trp									
Arg/Arg	10	89	Ref.	6	93	Ref.	15	84	Ref.
Arg/Trp + Trp/Trp	0	3	1,00	0	3	1,00	0	3	1,00
NOD2 Gly908Arg									
Gly/Gly	10	92	Ref.	6	96	Ref.	15	87	Ref.
Gly/Arg + Arg/Arg	0	0	1,00	0	0	1,00	0	0	1,00
NOD2 Lue1007fsinsC									
Leu/Leu	10	92	Ref.	6	96	Ref.	15	87	Ref.
Leu/fsinsC + fsinsC/fsinsC	0	0	1,00	0	0	1,00	0	0	1,00

Ref: referans; FN: febril nötropeni

Tablo 3. ALL ve kontrol gruplarında rs2066844, rs2066845 rs4986790 ve rs4986791 polimorfizmlerine ait haplotip sıklıkları

Haplotip	Sıklık	Vaka: Kontrol oranları	Ki-kare	P
Blok 1				
rs2066844-rs2066845				
C-G	0,99	0,98:1,00	3,685	0,055
Blok 2				
rs4986790-rs4986791				
A-C	0,962	0,966:0,957	0,199	0,656
G-T	0,031	0,029:0,032	0,026	0,871

Pearson's ki-kare testi ve Fisher's exact test ile değerlendirildi. Çalışmadaki istatistiksel analizler için SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences; Armonk, NY, ABD) windows 20 programı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. TLR4 ve NOD2 polimorfizmleri için haplotip sıklığı analizi ve bağlantı eşitsizliği Haploview 4.2 programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Hasta ve kontrol gruplarında TLR4 ve NOD2 polimorfizmlerine ait genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg eşitliğinde olduğu gözlemlendi ($p > 0,05$). TLR4 Asp299Gly/Thr399Ile ve NOD2 Arg702Trp/Gly908Arg/Leu1007fsinsC polimorfizmlerine göre ALL ve kontrol grupları arasında genotip dağılımı açısından herhangi bir anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (Tablo 1). Ayrıca, TLR4 ve NOD2 polimorfizmlerine ait genotip dağılımları ile ALL hastalarındaki klinik bulgular (> 10

gün febril nötropeni, ağır mukozit ve ağır enfeksiyon) arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptamadık (Tablo 2).

Tablo 3 ALL hastalarında ve sağlıklı kontrollerde TLR4 ve NOD2 polimorfizmlerine ait haplotip sıklıklarını göstermektedir. Blok 1'deki C-G haplotipi (rs2066844-rs2066855) ve ALL riski arasında negatif yönde sınırda anlamlılık saptandı ($p = 0,055$) (Tablo 3). Blok 2'deki A-C ve G-T haplotipleri (rs4986790-rs4986791) ile ALL arasında ise herhangi bir anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,656$ ve $p = 0,871$, sırasıyla) (Tablo 3). Ayrıca, rs4986790-rs4986791 hemen hemen tam bir bağlantı eşitsizliğindeydi ($D' = 1,0$ ve $r^2 = 0,79$).

Tartışma

Normal hematopoietik hücrelerin farklılaşması TLR'lerin uyarılması ile bağlantılıdır. Özellikle, normal hematopoietik hücrelerde TLR2 veya TLR4 sinyalizasyonu hematopoietik kök hücre farklılaşmasını düzenler. TLR aktivasyonu immün

sistemi düzenleyici özelliklerinden bağımsız olarak anti-lösemi etkilere sahiptir (19). TLR'lerin immün yanıtta rolleri kanser tedavisi için halen araştırılmaktadır. Bununla birlikte, immünmodulasyon yoluyla, sitotoksik T hücre yanıtlarının aktivasyonu gibi, anti-kanser etkileri iletirmek için çeşitli TLR agonistleri geliştirilmektedir (20-22). Ayrıca, lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel ürünler üzerinden TLR aktivasyonuna bağlı sitokin uyarımının antitümör etkileri iletildiği gösterilmiştir (22).

Kronik enfeksiyonlar ile bazı lösemi ve lenfoma tiplerinin gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır (23). İlginç bir şekilde, çeşitli hematolojik maligniteler için enfeksiyon ve immünojenik reseptör ekspresyon paternleri arasında bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir, fakat ekspresyon paternleri çeşitlidir ve her bir hematolojik malignite için henüz tam olarak bilinmemektedir (23). Bu reseptör aktivasyonları hematolojik kanser alttiplerindeki spesifik bozukluklardan dolayı farklı mekanizmaları uyarak yada tümör mikroçevresindeki değişikliklere göre farklı etkilere yol açarlar (23). Bu bilgiler ışığında, enfeksiyöz ajanlar ve immün cevap arasındaki etkileşime başlıca aracılık eden TLR4 ve NOD2 reseptörlerinin hematolojik malign transformasyonda önemli rol oynaması muhtemel olduğu düşünülebilir.

Önceki çalışmaların büyük çoğunluğunda multipl miyeloma ve kronik lenfositik lösemi üzerine odaklanılmıştır, fakat son yıllarda TLR'lerin akut lösemiler üzerine olası rolü ilgi çekmektedir. Çeşitli TLR geni varyantlarının enflamatuar hastalıkların yanı sıra kansere yatkınlık ile de ilişkili olabildiği bildirilmiştir (24-27). Biz çalışmamızda, *TLR4 Asp299Gly* (rs4986790) ve *TLR4 Thr399Ile* (rs4986791) polimorfizmleri ile çocukluk çağı ALL riski arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Çalışma sonuçlarımız, bu polimorfizmler ile ALL riski arasında herhangi bir anlamlı ilişki olmadığını göstermektedir ($p>0,05$). *TLR4* gen polimorfizmleri ile çeşitli hematolojik kanserler arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim bulgularımız ile uyumlu olarak *TLR4* polimorfizmlerine ait allel sıklıklarının ve genotip dağılımlarının akut lösemi hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılıklar göstermediği saptanmıştır (28). Diğer bir çalışmada, Nieters ve ark. (29) *TLR4 Asp299Gly* varyantının mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma (OR=2,76; %95 CI=1,12-6,81) ve Hodgkin's lenfoma (OR=1,80; %95 CI=0,99-3,26) riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, bu araştırma grubu *TLR4* 299G alleli sıklığının MALT lenfoma (%13), T-hücreli non-Hodgkin's lenfoma (NHL) (%9,1) ve Hodgkin's lenfoma vakalarında (%9) kontrollere (%5,3) göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (29). Bu bulgulara ek olarak, *TLR2 -16933T>A* varyantının (A alleli) 2,8 kat artmış foliküler lenfoma riski ($p=0,003$) ve azalmış kronik lenfositik lösemi riski ($p=0,03$; OR=0,61, %95 CI=0,38-0,95) ile ilişkili olduğu saptanmıştır (29). Lenfoma alttiplerinde aynı varyant için gözlenen bu çelişkili sonuçlar lenfoma alttiplerinin moleküler patogenezi ve etyolojisi arasındaki farklılıklardan kaynaklanabilir (30).

Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapiye ikincil gelişen nötropeniye bağlı enfeksiyonlar önemli onkolojik acillerdir (31, 32). Enfeksiyon ajanlarına immün cevapta TLR'nin önemi iyi bilinmektedir, bundan dolayı çeşitli çalışmalarda TLR4 reseptör gen polimorfizmlerinin hematolojik kanserlerde nötropenik enfeksiyonlar riski üzerine olan etkileri de araştırılmıştır. Bizim önceki çalışma sonuçlarımız, *TLR4 Asp299Gly* ve *TLR4 Thr399Ile* polimorfizmlerinin Burkitt lenfoma (BL) hastalarında febril nötropeni (FN) gelişimi ile anlamlı derecede ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır (33). Bizim bulgularımızdan farklı olarak, Pehlivan ve ark. (28) akut lösemi hastalarında *TLR4* polimorfizmlerinin FN'nin genetik etyopatogenezi de rol oynayabileceğini saptamışlardır.

NOD2 polimorfizmleri fonksiyonel olarak iyi karakterize edilmiş immün sistem ile ilişkili gen polimorfizmleridir. NOD2 reseptör gen polimorfizmleri çeşitli kanser tiplerinde risk artışında önemli rol oynayabilir. NOD2 polimorfizmlerinin kanser ile olası ilişkisi bu reseptörlerin immün cevap yeteneğindeki değişikliklere dayanmaktadır (34). NOD2 polimorfizmleri ile hematolojik kanserler arasındaki ilişkilerin incelendiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bizim bulgularımız NOD2 polimorfizmlerinin ALL riski ile anlamlı düzeyde ilişkili olmadığını göstermektedir. NOD2 polimorfizmlerinin non-Hodgkin's lenfoma riski üzerine etkisinin araştırıldığı iki farklı çalışmada, NOD2 Lue1007fsinsC (rs2066847) varyant homozigot genotip ile non-Hodgkin's lenfoma riski arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (35, 36). Diğer bir çalışmada, Rosenstiel ve ark. (37) NOD2 rs2066844 polimorfizmi T alleli taşıyıcılarının MALT lenfoma riskine sahip olduklarını bulmuşlardır. Ancak, farklı bir çalışma bu polimorfizm ile MALT lenfoma riski arasındaki ilişkiyi doğrulamamıştır (38). Sonuçlardaki bu tutarsızlıklar etnik farklılıklardan, çevresel faktörlerden ve örneklem büyüklüğünden kaynaklanabilir.

Sonuç

Çalışmamızda TLR ve NOD2 polimorfizmlerinin çocukluk çağı ALL ile ilişkili olmadığını saptadık. C-G haplotipi (rs2066844-rs2066845) ve ALL riski arasında negatif yönde sınırdan anlamlılık bulduk. Bu araştırmadaki örnek sayısının az olması çalışmanın sınırlayıcı faktörü olduğundan dolayı, daha büyük vaka-kontrol gruplarında yapılacak çalışmalar ile bu veriler doğrulanmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden (Tarih: 20.07.2009, Sayı: 22493) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan ve hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – B.B., T.C., M.G.; Tasarım – B.B., T.C., M.G.; Denetleme – B.B., N.Ö., T.C., M.G.; Malzemeler – N.Ö., T.C.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – B.B., T.M., N.Ö.; Analiz

ve/veya Yorum – B.B., T.M., T.C., N.Ö., M.G.; Literatür Taraması – B.B., T.M., N.Ö., T.C., M.G.; Yazıyı Yazan – B.B., M.G.; Eleştirel İnceleme – N.Ö., T.C., M.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul University Cerrahpaşa School of Medicine (Date: 20.07.2009, No: 22493).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients and patients' parents who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – B.B., T.C., M.G.; Design – B.B., T.C., M.G.; Supervision – B.B., N.Ö., T.C., M.G.; Materials – N.Ö., T.C.; Data Collection and/or Processing – B.B., T.M., N.Ö.; Analysis and/or Interpretation – B.B., T.M., T.C., N.Ö., M.G.; Literature Search – B.B., T.M., N.Ö., T.C., M.G.; Writing Manuscript – B.B., M.G.; Critical Review – N.Ö., T.C., M.G.

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

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

Kaynaklar

- Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim* 2007; 20: 5-12.
- Çavdar AO. Çocukluk çağı kanserleri. Erişim Linki: <http://www.tuba.gov.tr>
- Yıldız İ. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemileri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5: 9-16.
- Ouimet M, Drouin S, Lajoie M, Caron M, St-Onge P, Gioia R, et al. A childhood acute lymphoblastic leukemia-specific lncRNA implicated in prednisolone resistance, cell proliferation, and migration. *Oncotarget* 2017; 8: 7477-88. [CrossRef]
- Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, Bruck O, Perricone C, Ehrenfeld M et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun* 2015; 65: 64-73. [CrossRef]
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373: 1541-52. [CrossRef]
- Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48. [CrossRef]
- Nguyen AH, Berim IG, Agrawal DK. Chronic inflammation and cancer: emerging roles of triggering receptors expressed on myeloid cells. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 849-57. [CrossRef]
- Monlish DA, Bhatt ST, Schuettelpelz LG. The Role of Toll-Like Receptors in Hematopoietic Malignancies. *Front Immunol* 2016; 7: 390. [CrossRef]
- Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 2003; 85: 85-95. [CrossRef]
- Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002; 111: 927-30. [CrossRef]
- Brown GD, Gordon S. Fungal beta-glucans and mammalian immunity. *Immunity* 2003; 19: 311-5. [CrossRef]
- Ferwerda B, McCall MB, Verheijen K, Kullberg BJ, van der Ven AJ, Van der Meer JW, et al. Functional consequences of toll-like receptor 4 polymorphisms. *Mol Med* 2008; 14: 346-52. [CrossRef]
- Franchi L, Park JH, Shaw MH, Marina-Garcia N, Chen G, Kim YG, et al. Intracellular NOD-like receptors in innate immunity, infection and disease. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1-8.
- Philpott DJ, Yamaoka S, Israël A, Sansonetti PJ. Invasive *Shigella flexneri* activates NF-kappa B through a lipopolysaccharide-dependent innate intracellular response and leads to IL-8 expression in epithelial cells. *J Immunol* 2000; 165: 903-14. [CrossRef]
- Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, Henegariu O, Inohara N, Nunez G et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; 307: 731-4. [CrossRef]
- Wittwer CT, Ririe KM, Andrew RV, David DA, Gundry RA, Balis UJ. The LightCycler: a microvolume multisample fluorimeter with rapid temperature control. *BioTechniques* 1997; 22: 176-81.
- Rodrigo L, Martínez-Borra J, Garrote JA, Niño P, León AJ, Riestra V, et al. CARD15 mutations are poorly related to Crohn's disease phenotypes in Asturias. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 570-7.
- Ignatz-Hoover JJ, Wang H, Moreton SA, Chakrabarti A, Agarwal MK, Sun K, et al. The role of TLR8 signaling in acute myeloid leukemia differentiation. *Leukemia* 2015; 29: 918-26. [CrossRef]
- Hennessy EJ, Parker AE, O'Neill LAJ. Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics? *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 293-307. [CrossRef]
- Oberg HH JM, Kabelitz D, Wesch D. Regulation of T cell activation by TLR ligands. *Eur J Cell Biol* 2011; 90: 582-92. [CrossRef]
- Wei MQ, Mengesha A, Good D, Anné J. Bacterial targeted tumour therapy-dawn of a new era. *Cancer Lett* 2008; 259: 16-27. [CrossRef]
- Isaza-Correa JM, Liang Z, van den Berg A, Diepstra A, Visser L. Toll-like receptors in the pathogenesis of human B cell malignancies. *J Hematol Oncol* 2014; 7: 57. [CrossRef]
- Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T, Herz U, et al. The Toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 565-7. [CrossRef]
- Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000; 25: 187-91. [CrossRef]
- Ogus AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I, et al. The Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 219-23. [CrossRef]
- Schroder NW, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 156-64. [CrossRef]

28. Pehlivan M, Sahin HH, Ozdilli K, Onay H, Ozcan A, Ozkinyay F, et al. Gene polymorphisms and febrile neutropenia in acute leukemia--no association with IL-4, CCR-5, IL-1RA, but the MBL-2, ACE, and TLR-4 are associated with the disease in Turkish patients: a preliminary study. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18: 474-81. [\[CrossRef\]](#)
29. Nieters A, Beckmann L, Deeg E, Becker N. Gene polymorphisms in Toll-like receptors, interleukin-10, and interleukin-10 receptor alpha and lymphoma risk. *Genes Immun* 2006; 7: 615-24. [\[CrossRef\]](#)
30. Grulich AE, Vajdic CM. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology* 2005; 37: 409-19. [\[CrossRef\]](#)
31. Woolner AF, Davidson A, Skinner R, King D. Evaluation of infection control advice for patients at risk of chemotherapy-induced neutropenia in 2 pediatric oncology centers: Cape Town, South Africa, and Newcastle-Upon-Tyne, UK. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29: 73-84. [\[CrossRef\]](#)
32. Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E ve ark. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 662-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Ozdemir N, Guven M, Batar B, Baris S, Tun O, Celkan T. The Association of TLR4 and NOD2 Polymorphisms and Febrile Neutropenia in Children with Burkitt Lymphoma. *Int J Hematol Oncol* 2015; 25: 70-1. [\[CrossRef\]](#)
34. Kutikhin AG. Role of NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 gene polymorphisms in cancer etiology. *Hum Immunol* 2011; 72: 955-68. [\[CrossRef\]](#)
35. Forrest MS, Skibola CF, Lightfoot TJ, Bracci PM, Willett EV, Smith MT, et al. Polymorphisms in innate immunity genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 134: 180-3. [\[CrossRef\]](#)
36. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, Morgan G, Lan Q, Smith MT, et al. Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: A report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol* 2006; 7: 27-38. [\[CrossRef\]](#)
37. Rosenstiel P, Hellmig S, Hampe J, Ott S, Till A, Fischbach W, et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Cell Microbiol* 2006; 8: 1188-98. [\[CrossRef\]](#)
38. Türe-Ozdemir F, Gazouli M, Tzivras M, Panagos C, Bovaretos N, Petraki K, et al. Association of polymorphisms of NOD2, TLR4 and CD14 genes with susceptibility to gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Anticancer Res* 2008; 28: 3697-700.

Could the ENPP1 p.D85H Mutation be Associated with Hypophosphatemic Rickets?

ENPP1 p.D85H Mutasyonu Hipofosfatemik Rikets ile İlişkili Olabilir mi?

Ender COŞKUNPINAR¹ , Sakin TEKİN² , Şükrü PALANDUZ¹ , Hakan AVCI³ , Kıvanç CEFLE¹ ,
N. Ozan TİRYAKIOĞLU¹ , Ayşe KUBAT ÜZÜM² , Refik TANAKOL² , İlhan SATMAN² 

¹Department of Internal Medicine, Division of Medical Genetics, İstanbul University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, İstanbul University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey

³Department of Otolaryngology, İstanbul University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: A 35-year-old Turkish male patient was referred to us with a year-long history of joint pain and congenital hearing loss. Family history revealed more family members with hearing loss without paraneoplastic syndrome. These findings led us to investigate the genetic alterations associated with familial hypophosphatemia, which revealed an ENPP1 mutation.

Methods: Serum samples were obtained after 12-hour fasting. The mutation analysis was performed using previously described primers. Total RNA was isolated from blood samples using Qia-gen Total RNA extraction mini kit. cDNA samples were amplified using polymerase chain reaction (PCR), and these PCR products were purified using commercial kits. Following amplification and purification, the PCR products were sequenced.

Results: The patient was found to have hypophosphatemia, a high level of PTH, and elevated plasma alkaline phosphatase. Sequencing results revealed an ENPP1 p.D85H mutation.

Conclusion: We present the identification of an inactivating mutation in the ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1. The substituted amino acid residue is highly conserved in ENPP1. At present, we have no further explanation, but our results suggest that ENPP1 p.D85H mutation may be associated with hypophosphatemic rickets accompanied by hearing loss.

Keywords: Hypophosphatemic rickets, hearing loss, ENPP1, mutation

Öz

Amaç: Otuz beş yaşında erkek hasta eklem ağrısı ve doğuştan duyma kaybı şikayetleri ile başvurmuştur. Aile hikayesi paraneoplastik sendrom ile ilişkili olmayan duyma kaybına sahip diğer aile üyeleri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu bulgular bizi ailesel hipofosfatemi ile ilişkili genetik değişiklikleri incelemeye yönlen-diren bir ENPP1 mutasyonu tespitini sağlamıştır.

Yöntemler: Serum örnekleri 12 saat açlık sonrası toplanmıştır. Mutasyon analizi için daha önce tarif edilen primerler kullanılmıştır. RNA izolasyonu kit ile gerçekleştirilmiştir. cDNA örnekleri PCR ile çoğaltılmış ve PCR ürünleri ticari kitlerle saflaştırılmıştır. Amplifikasyon ve pürifikasyon sonrası ürünler dizilenmiştir.

Bulgular: Hastada hipofosfatemi, yüksek PTH seviyeleri ve artmış alkalın fosfataz seviyeleri belirlenmiştir. Dizileme sonuçları ENPP1 p.D85H mutasyonunu ortaya çıkarmıştır.

Sonuç: Endonükleotid fosfodiesteraz 1 geninde inaktive edici bir mutasyon tanımladık. Değişen amino asit türler arası evrimsel korunum göstermektedir. Şu anda daha fazla açıklama sunamasa da sonuçlarımız ENPP1 p.D85H mutasyonunun duyma kaybı tarafından eşlik edilen hipofosfatemik rikets ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipofosfatemik rikets, duyma kaybı, ENPP1, mutasyon

Introduction

Serum phosphate levels of less than 2.5 mg/dL are defined as hypophosphatemia. Phosphate is a crucial component of bone structure. It facilitates adenosine triphosphate (ATP) transport during cell cycle, and its levels in serum affect the enzyme activity (1). Increased phosphate levels are regulated by decreased Vitamin D and increased parathyroid hormone levels. Phosphate regulation is facilitated by parathyroid hormone (PTH) via distal tubules; however, the mechanism remains unknown (2). Recent studies revealed that the gene responsible for the regulation of phosphate levels is located on the X chromosome, and mutations in this gene result in hypophosphatemic rickets (3). Hypophosphatemia is not associated with race or gender in Caucasians except X-linked hypophosphatemic rickets. Acquired hypophosphatemia is most commonly seen during the transition from puberty to adulthood. With increasing age, it accompanies alcoholism, cancers, malabsorption, and vitamin D deficiency (4). While patients with hypophosphatemia are usually asymptomatic, X-linked hypophosphatemic rickets is characterized by a short stature, bone pain, and

Cite this article as: Coşkunpinar E, Tekin S, Palanduz Ş, Avcı H, Cefle K, Tiryakioğlu NO, et al. Could the ENPP1 p.D85H Mutation be Associated with Hypophosphatemic Rickets? Bezmialem Science 2018; 6: 126-9

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ender COŞKUNPINAR, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Biyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: ecoskunpinar@gmail.com

Received / Geliş Tarihi : 30.03.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 17.04.2017

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

radiological findings (5). In addition, the patients have low 1.25 dihydroxyvitamin D3 levels. If hypophosphatemia and low 1.25 dihydroxyvitamin D3 levels are accompanied by high PTH levels, secondary hyperparathyroidism and intestinal malabsorption is suspected (6). Our case had all the mentioned symptoms, in addition to hearing loss. The accompanying hearing loss led us to the genetic investigation as previously described. An early onset conductive hearing loss may further distinguish the ENPP1-related hypophosphatemia from other types of hypophosphatemia (7). A 35-year-old Turkish male patient was referred to us with a year-long history of joint pain and congenital hearing loss. Magnetic resonance imaging (MRI) results were compatible with osteomalacia. Family history revealed other family members with hearing loss. Further investigations showed no signs of paraneoplastic syndrome. The TmP-GFR was also compatible with a phosphate loss in urine. These findings led us to investigate the genetic alterations associated with familial hypophosphatemia, which in turn revealed a ENPP1 mutation.

Methods

Written informed consent was obtained from all patients, and the study was approved by the Ethical Committee of the Istanbul Faculty of Medicine [2014/792-247]. All measurements were performed on the serum samples obtained after 12-hour fasting, isolated by centrifugation within 30 min following blood drawing, and stored at -80°C before the biochemical analysis. A mutation analysis was performed using the previously described primers, covering a 569 bp region on ENPP1 cDNA, corresponding to the region between amino acid residues 745 and 941. The total RNA was isolated from blood samples using Qiagen Total RNA extraction mini kit. The isolated RNA samples were converted to cDNA by commercial kits. The cDNA samples were am-

plified using the PCR, and these PCR products were purified. Following amplification and purification, the PCR products were sequenced.

Statistical analysis

The detected mutation was compared to the known sequences in various databases. None of the compared sequences included the p.D85H mutation. Since the study involves mutation detection by sequencing, a database comparison statistical analysis was not required.

Results

All ions and hormones were measured in the serum. The patient was found to have hypophosphatemia, a high level of PTH, an elevated plasma alkaline phosphatase level, normal levels of serum calcium, and vitamin D metabolites (25OH and 1.25 (OH) $_2$), consistent with hypophosphatemic rickets (Table 1). Sequencing results revealed a novel mutation (NM_006208.2: c.G1444C, NP_006199.2: p.D85H). The patient was heterozygous for this mutation, while his parents and sibling did not harbor the mutation (Figure 1).

Discussion

The ENPP1 gene resides in a chromosomal locus that is a suggestive quantitative trait locus for the bone loss in rats (8). We present the identification of an inactivating mutation in the ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1) gene causing autosomal recessive hypophosphatemic rickets (ARHR). Thus, we hypothesized that the ENPP1 activity may play a role in this trait, which will affect the bone loss in turn, as observed in the hypophosphatemic patients. Because the proband is from Turkey, we decided to investigate the previously reported mutations in Turkish patients. The substituted amino acid residue is highly conserved in ENPP1 (Figure 2). Since the 3D structure of the ectonucleotide pyrophosphatase is yet to be revealed, the mutation was not modeled. Instead, we used

Table 1. Biochemical data of the patients

Parameter	Results	Reference Range
Creatinine	0.6 mg/dL	0.7 -14 mg/dL
Albumin	4.95 g/dL	3.2 - 5.5 g/dL
Sodium	135 mmol/dL	135 - 146 mmol/dL
Potassium	4.9 mmol/dL	3.5 - 5.1 mmol/dL
Chloride	98 mmol/dL	95 - 107 mmol/dL
Phosphorus	1.9 mg/dL	2.7 - 4.5 mg/dL
Calcium	9.1 mg/dL	8.5 - 10.5 mg/dL
25OHD	38 (ng/ml)	20 - 40 (ng/ml)
Alkaline Phosphatase	246 IU/L	44 - 147 IU/L
TMP	80%	95% - 100%
TMP-GFR	0.62 mmol/L	0.96 - 1.44 mmol/dL

TMP: Tubular Reabsorption of Phosphate; TMP-GFR: Tubular Reabsorption of Phosphate - Glomerular Filtration Rate

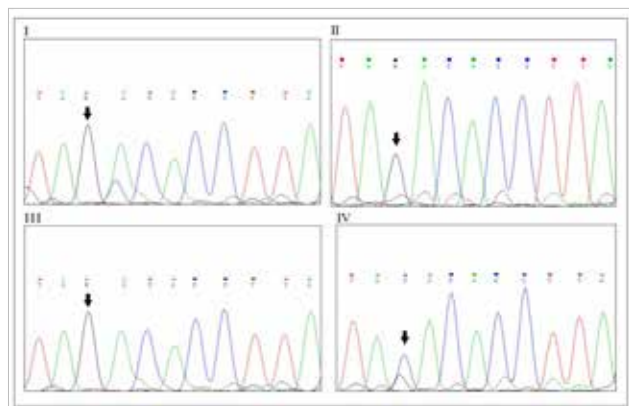


Figure 1. The father (I), mother (II), and brother (III) are homozygous (G/G) wildtype, whereas the patient (IV) harbors a heterozygous (G/C) c.1444G>C (Asp852His) mutation. Arrows indicate the position of the mutation



Figure 2 . The ENPP1 protein sequence alignment across different species. The black box indicates the conserved aspartic acid residue

the online mutation effect prediction software, which predicted a highly damaging mutation. The polyphen-2 scoring of mutation effect indicated a highly damaging mutation, where a score closer to 1 indicates a more damaging effect (score: 0.961, sensitivity: 0.78, specificity: 0.95) (9). The Sorting Intolerant from Tolerant (SIFT) scoring of mutation effect also indicated a damaging mutation (SIFT score: 0; a score closer to 0 indicates a more damaging effect) (10). At present, we have no further explanation, but our results suggest that the ENPP1 p.D85H mutation may be associated with hypophosphatemic rickets accompanied by hearing loss.

Conclusion

Our results suggest that the ENPP1 p.D85H mutation may be associated with hypophosphatemic rickets accompanied by hearing loss.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of the İstanbul University İstanbul School of Medicine (2014/792-247).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from volunteers who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – E.C., S.T., Ş.P.; Design – E.C., K.C., N.O.T.; Supervision – İ.S., Ş.P., Ş.Ö.; Resources – Ş.P., E.C.; Materials – E.C., H.A., S.T., A.K.Ü., R.T.; Data Collection and/or Processing – E.C., N.O.T., K.C.; Analysis and/or Interpretation – Ş.P., E.C., İ.S., A.K.Ü., R.T.; Literature Search – N.O.T., H.A.; Writing Manuscript – E.C.; Critical Review – E.C., H.A., S.T., Ş.Ö., K.C., A.K.Ü., R.T.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2014/792-247) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan gönüllülerden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – E.C., S.T., Ş.P.; Tasarım – E.C., K.C., N.O.T.; Denetleme – İ.S., Ş.P., Ş.Ö.; Kaynaklar – Ş.P., E.C.; Malzemeler – E.C., H.A., S.T., A.K.Ü., R.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.C., N.O.T., K.C.; Analiz ve/veya Yorum – Ş.P., E.C., İ.S., A.K.Ü., R.T.; Literatür Taraması – N.O.T., H.A.; Yazıyı Yazan – E.C.; Eleştirel İnceleme – E.C., H.A., S.T., Ş.Ö., K.C., A.K.Ü., R.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Hruska KA. and Lederer, ED. Hyperphosphatemia and hypophosphatemia. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th. 2006
2. Ambuhl PM, Meier D, Wolf B, Dydak U, Boesiger P, Binswanger U. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. Am J Kidney Dis 1999; 34: 875-83. [CrossRef]
3. Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia. Kidney Int 2000; 57: 9-18. [CrossRef]
4. Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N. Hypophosphataemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. J Intern Med 2005; 257: 461-8. [CrossRef]
5. Santos F, Fuente R, Mejia N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. Pediatr Nephrol 2013; 28: 595-603. [CrossRef]
6. Hicks W, Hardy G. Phosphate supplementation for hypophosphataemia and parenteral nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001; 4: 227-33. [CrossRef]
7. Steichen-Gersdorf E, Lorenz-Depiereux B, Strom TM, Shaw NJ. Early onset hearing loss in autosomal recessive hypophosphatemia.

- temic rickets caused by loss of function mutation in ENPP1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 967-70. [\[CrossRef\]](#)
8. Levy-Litan V, HersHKovitz E, Avizov L, Leventhal N, Bercovich D, Chalifa-Caspi V, et al. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 273-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods* 2010; 7: 248-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc* 2009; 4: 1073-81. [\[CrossRef\]](#)

Elektrokonvulsif Terapinin Hematolojik Parametreler Üzerindeki Etkisi

Effect of Electroconvulsive Therapy on Hematological Parameters

Mehmet ASOĞLU¹ , Meltem GÖBELEK¹ , İsmail KARKA¹ , Faruk PİRİNÇÇİOĞLU¹ , Hakim ÇELİK² , Halil AY³ , Hatice TAKATAK⁴ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

⁴Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Elektrokonvulsif terapi (EKT), beyin dokusunun kontrollü olarak elektrik akımı ile uyarılması sonucu jeneralize konvulsiyonlar oluşturulması esasına dayalı bir psikiyatrik tedavi yöntemidir. En yaygın kullanım alanı ilaç tedavisine cevap vermeyen depresyon olguları olmakla beraber mani, katatoni, affektif bozukluklarla seyreden şizofreni, parkinson hastalığı ve nöroleptik malign sendrom (NMS) gibi birçok hastalığın tedavisinde de etkilidir. EKT öncesi tam kan sayımı rutin olarak bakılsa da, EKT için herhangi bir hematolojik kontrendikasyon bulunmamaktadır. Bu yaptığımız çalışmanın amacı EKT tedavisinin hemogram parametreleri üzerindeki etkisini incelemektir.

Yöntemler: Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Kliniği'nde yatan ve EKT uygulanan 30 hasta alınmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametreleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın, 19 tanesi (%76) kadın, 6 tanesi (%24) erkektir. Hastaların yaşları 16 ile 56 arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 33,12±12,06 olarak saptanmıştır. Ortalama EKT sayısı 9,04±3,12 olarak değerlendirildi. EKT öncesi ve sonrası karşılaştırılan hemogram parametrelerinin istatistiksel analiz sonuçlarına göre, RBC (eritrosit hücrelerinin sayısı) ve MCH (eritrosit hücrelerindeki ortalama hemoglobin miktarı) değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmıştır. RBC ortalama değerinde 4,90'dan 4,68'e düşüş gözükmemektedir (p=0,018). MCH ortalama değerinde ise 27,37'den 27,85'ye yükseliş tespit edilmiştir (p=0,036). Diğer hemogram parametrelerindeki değişiklikler ise istatistiksel açıdan önem arz etmemektedir.

Sonuç: EKT, yan etkisi oldukça az, etkili, güvenli ve kolayca uygulanabilir bir tedavi yöntemidir. Bu çalışma EKT'nin birçok hemogram parametresi üzerinde anlamlı bir istatistiksel değişiklik yapmadığını göstermektedir. Çalışmamızda anlamlı değişiklik gösteren 2 parametre (RBC ve MCH) bulunmuştur. EKT'nin kırmızı kan hücrelerinde ve hemoglobin miktarlarında nasıl bir değişiklik yaptığı ile ilgili net verilere ulaşmak için, daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Elektrokonvulsif terapi, hemogram parametreleri, EKT

ABSTRACT

Objective: Electroconvulsive therapy (ECT), a method of psychiatric treatment based on the establishment of generalized convulsions, results in a controlled stimulation of the brain tissue by an electrical current. The aim of this study was to examine the impact of the ECT treatment on hemogram parameters. Although the most common areas of use are depressive episodes that do not respond to medication, it is also effective in the treatment of many diseases such as mania, catatonia, schizophrenia with affective disorders, parkinson's disease and neuroleptic malignant syndrome (NMS). Though full blood count before ECT routine, there is no hematologic contraindication for ECT.

Methods: This study included 30 patients who were admitted to the Department of Psychiatry of Harran University Medical Faculty and who underwent ECT. Hemogram parameters were recorded before and after treatment of patients.

Results: Of the 25 patients included in the study, 19 (76%) were female, 6 (24%) were male. The ages of the patients ranged from 16 to 56, and the mean age was 33.12±12.06. The mean number of the ECT seances was 9.04±3.12. Number of red blood cells (RBC) and mean hemoglobin amount in erythrocyte cells (MCH) were found to be significantly changes, according to the results of statistical analysis of hemogram parameters before and after ECT. The RBC average value appeared to decline from 4.90 to 4.68 (p=0.018). But the average value of the MCH increased from 27.37 to 27.85 (p=0.036). The changes in the other hemogram parameters were statistically in significant.

Conclusion: ECT is a safe and an effective and easily applicable treatment method with few adverse effects. This study shows that ECT did not produce any significant statistical changes on many hemogram parameters. Two parameters (RBC and MCH) were found that showed significant changes in our study. More studies are needed to clearly understand how ECT changes the red blood cell count and hemoglobin levels.

Keywords: Electroconvulsive therapy, hemogram parameters, ECT

Cite this article as: Asoğlu M, Göbelek M, Karka İ, Pırınççioğlu F, Çelik H, Ay H, Takatak H, et al. Effect of Electroconvulsive Therapy on Hematological Parameters. Bezmalem Science 2018; 6: 130-3.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet ASOĞLU, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye E-mail: mehmetasoglu@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 02.02.2017
Kabul Tarihi / Accepted: 25.04.2017

Giriş

Elektrokonvulsif terapi (EKT), beyin dokusunun kontrollü olarak elektrik akımı ile uyarılması sonucu jeneralize konvülsiyonlar oluşturulması esasına dayalı bir psikiyatrik tedavi yöntemidir (1, 2). İlk kez 1938 yılında İtalya'da uygulanmış olup, birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde etkili ve güvenli yöntemlerden biridir (3). En yaygın kullanım alanı ilaç tedavisine cevap vermeyen depresyon olguları olmakla beraber mani, katatoni, affektif bozukluklarla seyreden şizofreni, Parkinson hastalığı ve nöroleptikmaligensendrom (NMS) gibi birçok hastalığın tedavisinde de etkilidir (4). İntihar düşüncesi gibi hayatı tehdit eden durumlar, tedavinin aciliyeti, ilaç tedavisine yanıtızsızlık veya yeterli cevap alınamama ve gebelik gibi farmakoterapinin riskli olduğu durumlar temel EKT uygulama endikasyonlarıdır (5).

Psikiyatrinin en önemli somatik tedavi yöntemi olan EKT'nin uygulama süresi ve sıklığı hastanın klinik durumuna ve tedaviye verdiği yanıtı göre değişmekle birlikte, genel olarak haftada 2-3 kez yapılan 6-12 seanstır (6). EKT, genel anestezi altında uygulanan girişimler arasında en az riskli olanıdır (7).

Elektrokonvulsif terapinin etki mekanizması net olarak bilinmemekle beraber halen araştırılma konusudur. EKT nörotransmitterler ve reseptörlerini, nöropeptidler, hormonlar ve nörotrofik faktörler gibi birçok santral sinir sistemi (SSS) yapısını etkilemektedir (8). Özellikle iyileştirici etkisi kısa ve uzun dönemde, beyinin hipokampus, striatum, frontal korteks, entorhinal korteks ve temporo-parietal korteks gibi kısımlarında yaptığı moleküler değişikliklerden kaynaklanmaktadır (9). EKT öncesi tam kan sayımı rutin olarak bakılırsa da, EKT için herhangi bir hematolojik kontraendikasyon bulunmamaktadır (10). EKT'nin hemogram parametreleri üzerindeki etkisini inceleyen sistemik çalışmalar yetersizdir.

Bu yaptığımız çalışmanın amacı, EKT tedavisinin, hemogram parametreleri üzerindeki etkisini incelemektir. Bu nedenle hemogram değerlerinin, EKT seansları sonrası ve EKT öncesi düzeyine göre farklılık gösterip göstermediği değerlendirilecektir.

Yöntemler

Bu prospektif gözlemsel çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 01.09.2016 tarih, 07 nolu oturum ve 18 sayılı kararı onayı ile Helsinki kriterlerine uygun olarak Eylül 2015 ile Kasım 2016 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı kliniğinde yatan ve EKT uygulanan 30 hasta dahil edilmiştir. EKT yapılan hastaların EKT'ye başlamadan birkaç gün önce ve tedavi tamamlandıktan birkaç gün sonra alınmış hemogram parametreleri kaydedilmiştir. Altı seanstan az EKT almış hastalar, EKT'den fayda görmedikleri düşünülerek çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kliniğimizde EKT endikasyonu olan her hasta ve/veya birinci derece yakınlarından EKT öncesi EKT uygulamasına yönelik olarak aydınlatılmış onam alınmaktadır. Bunun yanında tüm

hastalara EKT öncesi elektrokardiyogram (EKG), tam kan ölçümü, posterior-anterior akciğer grafisi (PAAC) ve rutin biyokimya tetkikleri istenmektedir. Ciddi kardiyak patolojisi veya diğer sistemik rahatsızlığı olan hastalara kliniğimizde çok zorunlu kalınmadıkça EKT uygulaması yapılmamaktadır.

Tüm hastalar işlem öncesi bakılan tetkik sonuçları ile birlikte Anesteziyoloji ve Reanimasyon polikliniği tarafından değerlendirilmektedir. Hastalar uygulamadan 12 saat öncesinden aç bırakılmakta olup, psikotrop ilaç kullanımına devam edilmektedir. Sadece benzodiazapin grubu ilaç alanlarda uygulama öncesi ilaç kullanımına ara verilmiştir. Anestezi onayından sonra EKT seansları haftada 3 seans olacak şekilde Pazartesi, Çarşamba ve Cuma günleri uygulanmaktadır. Kliniğimizde her hastaya ortalama 6-8 seans EKT uygulanması tercih edilmekte, ancak hastanın klinik yanıtına göre bu sayı azaltılıp artırılabilir. İşlem, ameliyathane şartlarında, anestezi ve psikiyatri uzmanları gözetiminde, anestezi asistanı, anestezi teknisyeni, hemşire ve psikiyatri asistanından oluşan bir ekip ile birlikte uygulanmaktadır. Anestezik madde olarak propofol 1 mg/kg IV. bolus kullanılmaktadır. Kas gevşetici olarak ise 20-30 mg rokuronyum bromür ve antidotu olan sugammadex IV. olarak uygulanmaktadır. Bu ilaçların dozları anestezi asistanı tarafından ayarlanmaktadır. Bunun dışında EKT sırasında hastaya sürekli olarak yüksek dozda oksijen solutulmakta, hastanın EKG, nabız ve tansiyonu rutin olarak izlenip, herhangi bir komplikasyon gelişip gelişmediği kaydedilmektedir.

Elektrokonvulsif terapi uygulamalarında kliniğimizde bulunan Thymatron System II EKT cihazı kullanılmaktadır. Uygulama ise bilateralbitemporal şeklinde yapılmaktadır. Cihazın maksimum şarjı %100 dozunda, 504 milicoulomb (mC) olup, bu çalışmada her hastaya uygulanan şarj, hastaya uygulanan elektriksel dozun yüzde oranı olarak kaydedilmektedir. EKT başlangıç uygulama dozu olarak 'yarı yaş yöntemi' kullanılmıştır. Yarı yaş yönteminde hastanın yaşının yarısı % cinsinden temel değer olarak alınır. Bu sayıya nöbet eşiğini etkileyen parametreler (nöbet eşiğini etkileyen ilaçlar, anestezik ajanlar, epilepsi öyküsü, antiepiletik ilaç kullanımı) ekleme ve çıkarmalar yapılarak belirlenir. Belirlenen sayı yüzde şeklinde ilk uygulama dozu olarak alınır. Hastaların EKT uygulaması sırasında nöbet geçirip geçirmedikleri, cihazın elektroensefalografi (EEG) çıktıları üzerinden izlenmektedir ve hastaların 20 ile 60 sn arasında nöbet geçirmeleri sağlanmaktadır. Uygulanan EKT sayısı, sonucu, komplikasyonları ve anestezi notları her hastanın kendi dosyası içinde kaydedilmektedir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS versiyon 23.0 for Windows (IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics; Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk varsayımı Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. EKT öncesi ve sonrası değişkenleri karşılaştırmak için Paired Sample T Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Servisinde yatarak tedavi gören 30 hasta alınmıştır. Fakat 4 tanesinin gebe, 1 tanesinin de enfeksiyon hastalığı bulunduğu için toplamda 5 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın 19 tanesi (%76) kadın, 6 tanesi (%24) erkektir. Hastaların yaşları 16 ile 56 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $33,12 \pm 12,06$ olarak saptanmıştır. Bu hastaların 14 tanesi (%56) unipolar depresyon, 4 tanesi (%16) şizofreni, 4 tanesi (%16) bipolar bozukluk depresif dönem ve 3 tanesi (%12) de bipolar bozukluk manik dönem tanıları ile takip edilmekteydiler. Ortalama EKT seans sayısı $9,04 \pm 3,12$ 'dir. Ayrıca hastaların hepsi EKT tedavisi alırken ilaç tedavisi de almaktaydılar. Hastalar antipsikotikler, antidepresanlar, benzodiazepinler ve duygudurum düzenleyicilerini tek başına ve/veya kombineler olarak kullanmaktaydılar. Hastalarda EKT sonrası hafif ve geçici yan etkiler olarak en sık baş ağrısı ve bellek problemleri izlenmiştir.

Tablo 1'de hemogram parametrelerinin EKT öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre RBC (eritrosit hücrelerinin sayısı) ve MCH (eritrosit hücrelerindeki ortalama hemoglobin sayısı) değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmıştır. RBC ortalama değerinde

4,90'dan 4,68'e düşüş gözükmemektedir ($p=0,018$). MCH ortalama değerinde ise 27,37'den 27,85' yükseliş tespit edilmiştir ($p=0,036$). Diğer hemogram parametrelerindeki değişiklikler ise istatistiksel açıdan önem arz etmemektedir.

Tartışma

Elektrokonvulsif terapinin etki mekanizması günümüzde halen araştırılma konusu olan bir alandır. Elektrokonvulsif terapinin etkisinin ortaya çıkmasında birçok nörotransmitter, nörohormon ve nörotrofik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (11, 12). Yapılan birçok çalışmada EKT'nin hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenindeki prolaktin, adrenokortikotrop hormon (ACTH), arjinin-vazopressin, nöropeptid Y ve büyüme hormonu gibi hormonların salınımında değişiklik yaptığı gösterilmiştir (13, 14). EKT uyarımı ile nöronlarda depolarizasyon olmaktadır ve depolarizasyon yoğun biçimde nörotransmitter [noradrenalin, serotonin, glutamat gibi] salınımına neden olur (15). EKT sonrası görülen kan sayımındaki değişiklikler adrenal medulla'dankatekolaminlerin salınımıyla bağlantılıdır (16). Çeşitli çalışmalarda duygudurum bozukluklarında nötrofil ve lenfopeni görüldüğü bildirilmiştir ve bu durumun ilaç kullanımına veya hipotalamus-hipofiz ekseninin uyarılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (17, 18).

Elektrokonvulsif terapinin immün sistem üzerindeki etkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır (19-21). Bununla ilgili olarak Kronfol ve ark. (22) yaptıkları bir çalışmada, EKT'nin hematolojik parametreler üzerindeki etkileri incelenmiş ve sonuç olarak total lökosit miktarında (TLC), eritrosit hücrelerinin sayısında (RBC), hemoglobin miktarında (Hb) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. TLC düzeyinde artış, RBC ve Hb düzeylerinde ise eş zamanlı olarak düşüş tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise RBC (eritrosit hücrelerinin sayısı) ve MCH (eritrosit hücrelerindeki ortalama hemoglobin kütlesi) değerlerindeki değişim anlamlı bulunmuştur. EKT öncesine göre EKT sonrasında RBC sayısında azalma, MCH sayısında ise artış görülmüştür. EKT'nin kırmızı kan hücrelerinde ve hemoglobin miktarlarında nasıl bir değişiklik yaptığı ile ilgili net bir veri yoktur.

Çalışmamızda hemogram parametreleri üzerindeki görülen değişikliklerin sebebi ile ilgili, EKT mi yoksa uygulanan ilaç tedavisi mi veya her ikisinin etkisi mi olduğu sorusu akla gelebilir. Ancak çalışmadaki hemen tüm hastaların, hem EKT öncesi hem de EKT sonrası ilaç tedavisi altında oldukları dikkate alındığında, hematolojik parametrelerdeki bu değişikliklerin, çok büyük olasılıkla EKT den kaynaklanmış olabileceği kanaati oluşmaktadır. EKT'nin hemogram parametreleri üzerindeki etkisi hakkındaki yetersiz veriler çalışmamızın önemini arttırmaktadır. EKT'nin hemogram parametreleri üzerindeki etkisi konusunda daha sağlam kanıtlara ulaşmak için daha büyük örnekleme ve ek ilaç tedavisi almayan hastaların alındığı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Tablo 1 . EKT öncesi ve EKT sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	EKT Sonrası Ortalama $\pm$ SS	EKT Öncesi Ortalama $\pm$ SS	p
Lökosit (10e3/uL)	8,26 $\pm$ 2,96	8,53 $\pm$ 2,35	0,641
Nötrofil (10e3/uL)	4,96 $\pm$ 2,66	5,14 $\pm$ 1,80	0,738
Lenfosit (10e3/uL)	2,51 $\pm$ 0,74	2,60 $\pm$ 0,85	0,446
Monosit (10e3/uL)	0,55 $\pm$ 0,14	0,58 $\pm$ 0,21	0,458
Eozinofil (10e3/uL)	0,16 $\pm$ 0,16	0,10 $\pm$ 0,08	0,073
Bazofil (10e3/uL)	0,07 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,03	0,214
RBC (10e6/uL)	4,68 $\pm$ 0,44	4,90 $\pm$ 0,49	0,018*
HGB (g/dL)	12,95 $\pm$ 1,46	13,35 $\pm$ 1,83	0,058
MCV (fL)	85,86 $\pm$ 8,27	85,04 $\pm$ 8,47	0,279
MCH (g/dL)	27,85 $\pm$ 3,50	27,37 $\pm$ 3,60	0,036*
MCHC (g/dL)	32,37 $\pm$ 2,04	32,09 $\pm$ 1,75	0,409
PLATELET (10e3/uL)	316,77 $\pm$ 86,40	298,67 $\pm$ 75,47	0,129
MPV (fL)	7,36 $\pm$ 1,36	7,64 $\pm$ 1,55	0,161
PDW (fL)	19,72 $\pm$ 0,95	19,72 $\pm$ 0,96	0,968
RDW (%)	12,67 $\pm$ 1,88	12,64 $\pm$ 2,41	0,895

* $p<0,05$. SPSS Paired Sample T Test kullanıldı. SS: standart sapma; EKT: elektrokonvülsif terapi; RBC: Red Blood Cell; HGB: Hemoglobin; MCV: Mean Corpuscular Volume; MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin; MCHC: Mean Cell Hemoglobin Concentration; MPV: Mean Platelet Volume; PDW: Platelet Distribution Width; RDW: Red Cell Distribution Width

Sonuç

EKT yan etki riski oldukça az, etkili, güvenli ve kolayca uygulanabilir bir tedavi yöntemidir. Literatür tarandığında EKT'nin hemogram değerleri üzerindeki etkisini inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma EKT'nin birçok hemogram parametresi üzerinde anlamlı bir istatistiksel değişiklik yapmadığını göstermektedir. Çalışmamızda anlamlı değişiklik gösteren 2 parametre (RBC ve MCH) bulunmuştur. EKT'nin kırmızı kan hücreleri ve hemoglobinin miktarı üzerinde nasıl etki yaptığı ile ilgili net verilere ulaşmak için daha fazla sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (Tarih: 01.09.2016, No: 07) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – M.A., M.G.; Tasarım – M.A., M.G., İ.K.; Denetleme / Supervision – M.A., M.G.; Kaynaklar – M.G., M.A.; Malzemeler – M.A., M.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.G.; Analiz ve/veya Yorum – M.A., M.G., H.Ç., İ.K., F.P., H.A., H.T.; Literatür Taraması – M.A., M.G.; Yazıyı Yazan – M.A., M.G.; Eleştirel İnceleme – M.A., M.G., H.A., H.Ç.; Diğer – İ.K., F.P., H.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Harran University School of Medicine (Date: 01.09.2016, No: 07).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – M.A., M.G.; Design – M.A., M.G., İ.K.; Supervision – M.A., M.G.; Resources – M.G., M.A.; Materials – M.A., M.G.; Data Collection and/or Processing – M.G.; Analysis and/or Interpretation – M.A., M.G., H.Ç., İ.K., F.P., H.A., H.T.; Literature Search – M.A., M.G.; Writing Manuscript – M.A., M.G.; Critical Review – M.A., M.G., H.A., H.Ç.; Other – İ.K., F.P., H.T.

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

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

Kaynaklar

- Challiner V, Griffiths L. Electroconvulsivetherapy: a review of the literature. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2000; 7: 191-8. [\[CrossRef\]](#)

- Evlice YE. Elektrokonvulsifoterapi. Gulec C, KorogluE, editorler. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2.Cilt. Ankara: Medico Graphics; 1998; 1019-34.
- Abrams R. History of ECT. R Abrams (Ed), *Electroconvulsive Therapy*, fourth ed. New York, Oxford University Press 2002, p.3-16.
- Atagün Mİ, Yıldırım MS, Canbek Ö. Elektrokonvulsif Tedavi: bir güncelleme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2012; 4: 350-70.
- American Psychiatric Association. Taskforce on ECT. *The Practice of ECT*, second ed., Washington DC, APA Press, 2001.
- Zeren T, Tamam L, Evlice YE. Elektrokonvulsif terapi: bir genel değerlendirme. *Arşiv* 2003; 12: 340-78.
- Tomruk NB, Kutlar MT, Menges OO, Canbek Ö, Soysal H. *Elektrokonvulsif Tedavi Klinik Uygulama El Kitabı*. İstanbul, Sağlık Bakanlığı, 2007.
- Wahlund B, vonRosen D. ECT of major depressed patients in relation to biological and clinical variables: a brief overview. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(Suppl 1): S21-6. [\[CrossRef\]](#)
- Altar CA, Laeng P, Jurata LW, Brockman JA, Lemire A, Bullard J, et al. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *J Neurosci* 2004; 24: 2667-7. [\[CrossRef\]](#)
- Dubovsky SL. Electroconvulsivetherapy. In: Kaplan HI, Sadock BJ. (Eds.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995. pp. 2129-40.
- McCall WV, Andrade C, Sienaert P. Searching for the mechanism(s) of ECT's therapeutic effect. *J ECT* 2014; 30: 879. [\[CrossRef\]](#)
- Bolwig TG. Imaging the brain during/after ECT: a look inside the mechanism of action. *J ECT* 2014; 30: 143-52.
- Haskett RE. Neuroendocrine hypotheses, including pituitary adrenal axis. *J ECT* 2014; 30: 107-10. [\[CrossRef\]](#)
- Bolwig TG. How does electro convulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Can J Psychiatry* 2011; 56: 13-8. [\[CrossRef\]](#)
- Duman RS, Vaidya VA. Molecular and cellular interactions of chronic electro convulsive seizures. *J ECT* 1998; 14: 181-93. [\[CrossRef\]](#)
- Skubitz KM. Neutrophilic leukocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. (Eds.), *Wintrobe's Clinical Hematology*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1999. pp. 300-350.
- Darko DF, Rose J, Gillin JC, Golshan S, Baird SM. Neutrophilia and lymphopenia in major mood disorders. *Psychiatr Res* 1988; 25: 243-51. [\[CrossRef\]](#)
- Darko DF, Gillin JC, Risch SG, Golshan S, Bulloch K, Baird SM. Peripheral white blood cells and HPA axis neurohormones in major depression. *Int J Neurosci* 1989; 45: 153-9. [\[CrossRef\]](#)
- Kronfol Z, Nair MP, Weinberg V, Young EA, Aziz M. Acute effects of electroconvulsive therapy on lymphocyte natural killer cell activity in patients with major depression. *J Affect Disord* 2002; 71: 211-5. [\[CrossRef\]](#)
- Albrecht J, Helderma JH, Schlessner MA, Rush AJ. A controlled study of cellular immune function in affective disorders before and during somatic therapy. *Psychiatry Res* 1985; 15: 185-93. [\[CrossRef\]](#)
- Fluitman SB, Heijnen CJ, Denys DA, Nolen WA, Balk FJ, Westenberg HG. Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2011; 131: 388-92. [\[CrossRef\]](#)
- Chaturvedi S, Chadda RK, Rusia U, Jain N. Effect of electroconvulsive therapy on hematological parameters. *Psychiatry Res* 2001; 104: 265-8. [\[CrossRef\]](#)

Helicobacter pylori as an Etiologic Factor in Primary Lung Carcinoma

Primer Akciğer Kanserinde Etyolojik Faktör Olarak *Helicobacter Pylori*

Nur BÜYÜKPINARBAŞILI 

Department of Pathology, Bezmalem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Although the importance of environmental and occupational exposure to carcinogenic agents in pulmonary carcinoma is well known, some other factors, such as familial predisposition, genetic abnormalities, and recently, the presence of *Helicobacter pylori* infection, are being disputed. This study focused on the relationship between pulmonary carcinoma and *H. pylori* infection.

Methods: In total, 48 histologically verified and operated patients with pulmonary carcinoma, including 38 males and 10 females, were included; 22 of the cases were of squamous cell carcinomas and 26 were adenocarcinomas. The control group composed of 20 patients who underwent pulmonary operation for causes other than lung cancer. Adjacent non-neoplastic parenchymal and bronchial tissue examples were stained using the Giemsa stain in carcinoma cases. The pulmonary tissue-contained bronchial sections were stained in control cases. The bronchial epithelia and lumina in the Giemsa stained slides were examined for *H. pylori* bacilli.

Results: *H. pylori* was found in 2 of 48 carcinoma cases. The histopathological diagnosis of these 2 cases was squamous cell carcinoma. But there wasn't any case stained for *H. pylori* in the control group.

Conclusion: The relationship between pulmonary carcinoma and *H. pylori* infection had been researched through serological studies; however, conflicting evidences have been obtained. The bacterium is transmitted to the lungs via seeding and inhalation was reported to be effective directly. Chronic *H. pylori* infection leads to bronchial epithelial proliferation via increased gastrin level and cyclooxygenase-2. Moreover, it contributes to pulmonary carcinogenesis. In conclusion, an association between *H. pylori* infection and pulmonary carcinoma may be revealed by variable studies, and the underlying mechanisms can be understood.

Keywords: *Helicobacter pylori*, etiology, lung carcinoma

ÖZ

Amaç: Akciğer kansinomlarında mesleki ve çevresel karsinojenlere maruziyet önemli olmakla birlikte, ailevi yatkınlık, genetik anormallikler ve son olarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ilişkisi gibi bazı diğer faktörler sorgulanmaktadır. Bu çalışmada *Helicobacter pylori* ve akciğer kansinomu ilişkisi üzerinde durulmuştur.

Yöntemler: Otuz sekiz erkek ve 10 kadından oluşan opere edilerek histolojik verifikasyonu sağlanan 48 akciğer kansinomu olgusu çalışmaya alınmıştır. Bunların 22'si skuamöz hücreli kansinom 26'sı adenokarsinomdur. Akciğer kansinomu dışı nedenlerle pulmoner operasyon geçiren 20 olgu kontrol grubunu oluşturmaktadır. Karsinom olgularında tümöre bitişik nonneoplastik parankimal ve bronşial doku örnekleri Giemsa ile boyanmıştır. Kontrol grubunda ise bronş kesiti içeren pulmoner doku örnekleri boyamaya alınmıştır. Giemsa boyalı kesitlerde bronş epiteli ve lümeninde basil aranmıştır.

Bulgular: *Helicobacter pylori* 48 kansinom olgusunun ikisinde saptanmıştır. Bu iki olguda histopatolojik tanı skuamöz hücreli kansinomdur. Kontrol grubunda ise basil saptanmamıştır.

Sonuç: Serolojik çalışmalarla akciğer kanseri ve *Helicobacter pylori* arasında ilişki ortaya konmaya çalışılmakla birlikte çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ekilme ya da inhalasyon ile akciğere ulaşan bakterinin direkt olarak etkili olduğu söylenmektedir. Kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun gastrin ve COX-2 seviyelerini artırarak bronş epitel proliferasyonu ve bunun ötesinde pulmoner karsinogeneze katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Sonuç olarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve akciğer kansinomu arasındaki ilişki farklı tipteki çalışmalarla ortaya konabilir ve altta yatan mekanizmalar açığa çıkarılabilir.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, etyoloji, akciğer kanseri

Introduction

Primary carcinoma of the lung is the most common cause of cancer death for both men and women and accounts for 28% of the overall cancer deaths (1). It frequently occurs in association with occupational and environmental exposure to carcinogenic agents. There are some other factors related to the development of lung cancer, such as familial predisposition, genetic alteration, and more recently, *Helicobacter pylori* (HP) infection (2-4).

Cite this article as: Büyükpınarbaşılı N. *Helicobacter pylori* as an Etiologic Factor in Primary Lung Carcinoma. Bezmalem Science 2018; 6: 134-7.

This study had been presented as a poster announcement at XXVth National Pathology Congress in Bursa. Araştırma XXV. Ulusal Patoloji Kongresi, 2015-Bursa'da poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Nur BÜYÜKPINARBAŞILI, Bezmalem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: nurbuyukpinar@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi : 18.04.2017
Accepted / Kabul Tarihi: 25.04.2017

©Copyright 2018 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalem-science.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalem-science.org web sayfasından ulaşılabilir.

Helicobacter pylori infection of the gastric mucosa affects approximately 50% of the world's population (5). A very high seroprevalence of HP has been reported worldwide, especially in developing countries (6). Overall, 70%–80% of the adults and 50%–60% of the children are seropositive for HP in Turkey (7, 8).

Helicobacter pylori is the main cause of chronic antral gastritis and is strongly associated with peptic ulcer disease, gastric cancer, and gastric MALT-lymphoma (9). Recently, some extradigestive disorders, including cardiovascular, skin, rheumatic, and liver diseases, have also been associated with HP infection (9). Furthermore, a number of studies have reported an association between HP infection and a variety of extradigestive disorders such as respiratory diseases. Moreover, lung cancer has been found to be 2–3 times more prevalent in peptic ulcer patients than in healthy subjects (10). These findings have suggested that HP plays a role in the pathogenesis of the lung cancer. We aimed to investigate the prevalence of HP in lung cancer cases.

Table 1. Distribution of age, gender, and pathological features of cases in patient and control groups

	Patient group (n=48)	Control group (n=20)
Age range (years)	45–84	22–70
Median age (years)	58	51
Gender (F/M)	10/38	6/14
Smoker (+/-)	46/2	17/3
Localization of tumor (Central/Peripheral)	23/25	-
Range of tumor size (cm)	1.5–9	-
Tumor type (SCC/AC)	22/26	-

F: female; M: male; SCC: squamous cell carcinoma; AC: adenocarcinoma

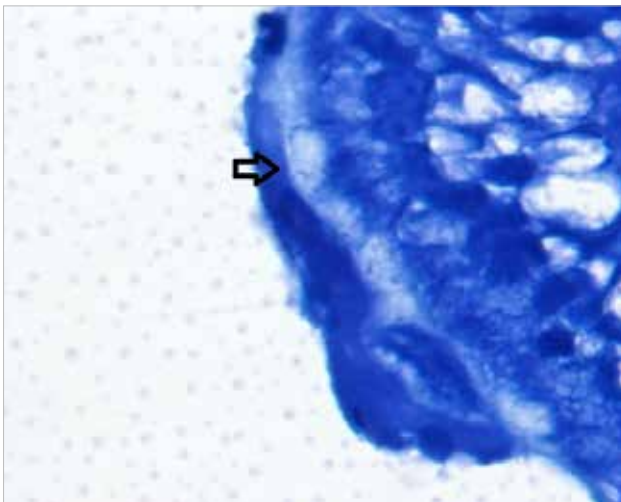


Figure 1. Sparse *Helicobacter pylori* presence on the epithelial surface (arrow) (100 ×)

Methods

In total, 48 histologically verified lung cancer cases operated in a thoracic surgery department in January 2013–June 2015 were included in this study. The characteristics of cases are shown in Table 1. The cases included 38 males and 10 females; 22 were squamous cell carcinoma cases and 26 were adenocarcinoma cases. The age of the patients ranged from 45 to 84 years and the median was 58. The exclusion criteria were (1) prior *Helicobacter* eradication therapy, (2) consumption of acid suppressive drugs or antibiotics in the preceding 6 months, and (3) a history of operation of the upper gastrointestinal tract.

Twenty cases underwent to thoracic surgery for reasons other than lung carcinomas constituted to control group (Table 1). The reasons for surgery in the control group were bullae in 10 cases, sequel lesions in 8 cases, and pulmonary hamartomas in 2 cases. The exclusion criteria for the control group were (1) a known history of lung cancer, (2) prior *Helicobacter* eradication therapy, (3) consumption of acid suppressive drugs or antibiotics in the preceding 6 months, and (4) a history of operation of the upper gastrointestinal tract.

In the pulmonary carcinoma cases, both adjacent non-neoplastic parenchymal and bronchial tissue examples were stained using the Giemsa stain. The same studies were also applied to the pulmonary tissue-contained bronchial sections in the control cases. HP bacilli were examined in the bronchial epithelia and lumina in the Giemsa stained slides. Histochemical studies were applied using the automatic Ventana-Benchmark Special Stain Device (Tuscon, Arizona, USA).

Results

Helicobacter pylori was found in 2 of 48 carcinoma cases (Figure 1). The ages of these cases were 52 and 54 years. Both of them were males and were smokers. These tumors were centrally localized. One tumor was 4.5 cm and the other was 6 cm in diameter. The histopathological diagnosis of these 2 cases was squamous cell carcinoma. Neither the control group nor the adenocarcinoma cases were stained for the bacillus. However, only 2 cases were positive for HP, which limits the statistical evaluation of this study.

Discussion

Helicobacter pylori is a spiral shaped gram negative bacterium. The phenotypical differences in isolated HP are either related or not to the production of vacuolated cytotoxin (VacA) and cytotoxin-related protein (CagA). Type I HP can produce these proteins. The others who are unable to produce these proteins are classified as Type II. Type I infections lead to a serious disorder (11). The International Agency for Research on Cancer classified HP as a group I carcinogenic agent (12). The upregulation of gastrin and cyclo-oxygenase-2 (COX-2), which may contribute in the angiogenesis and tumor development in HP infection, has been shown to lead to lung cancer development (4).

Urease, a surface enzyme of HP, is involved in HP infection. The urease mRNA was found to be highly expressed in gastric cancer tissues (13). Cell proliferation rate of gastric cancer cells was found higher after stimulation with HP exudate having strong urease activity than with low urease activity (13). These results suggest that urease has an important role in the development of gastric mucosal hyperproliferation. In recent years, HP urease enzyme was found to access the lung in the gastroesophageal reflux disease; thus, HP-associated urease may also have an important role in the proliferation and carcinogenesis of pulmonary mucosa (13).

Plasma gastrin level is high in HP infection, suggesting that this hormone contributes to the lung carcinogenesis by inducing higher proliferation of bronchial epithelium leading to the induction of COX-2 (1).

Lung cancers exhibit higher expression and content of gastrin and its receptors are akin to the upregulation of gastrin biosynthesis already described for gastric cancers and colorectal cancers (1).

Gastrin is known to be the most potent mucosal growth factor in the gastrointestinal tract and possibly also effective in the bronchial mucosa. It is assumed that this hormone has a key role in the initiation and progression of cancer both in the gastrointestinal tract and in the lungs, which have an embryologically common origin (4).

Lungs develop embryologically from the endodermal cells similar to the gastrointestinal tract and have similar cells producing several hormonal peptides (11). The increased plasma gastrin level associated with HP infection may contribute to pulmonary carcinogenesis via the introduction of the proliferation of bronchial mucosal cells (11).

Gastric mucosal colonization with HP stimulates the release of various inflammatory mediators, such as cytokines, eicosanoids, and proteins of the acute phase (14). Moreover, molecular mimicry between bacterial and host antigens exists in HP-infected patients (14). Therefore, a pathogenic link between HP infection and diseases activated by inflammatory mediators and/or induction of autoimmunity might exist. Chronic inflammation and increased immune response have been observed in a variety of respiratory diseases, including chronic bronchitis and bronchiectasis (14). Moreover, both chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis are more frequent in peptic ulcer patients than in the general population (14). Based on these facts, many recent studies have focused on the potential association between HP infection and various respiratory disorders.

The relationship between HP seropositivity and lung cancer has been investigated in many studies. Ece et al. (11) found a 93% seroprevalence of antibodies against HP in 40 consecutive patients with lung cancer and a 42% seroprevalence in 12 control subjects. The results of the study by Behroozian

and Moradkhans (1) showed that the population of patients with lung cancer has a significantly higher rate of seropositivity for antibodies against HP (48 of 66) than the population of subjects without lung cancer (34 of 66; OR=2.51, 95% CI=1.14–5.54; $p<0.05$). However, Philippou et al. (9) reported that the seropositivity for HP did not differ significantly between patients with lung cancer and controls (61.1% vs. 55.9%; $p>0.05$). Similarly, no such association was confirmed in the study by Najafzadeh et al. (10) in Iran performed on 40 patients with lung cancer, which may be due to the small sample size.

In a meta-analysis, Zhuo et al. (15) found that lung cancer risk among HP-infected individuals was 3.24-fold compared with the HP-non-infected controls.

The reason for the higher prevalence of HP infection in the lung cancer patients is not apparent. However, the majority of cancer patients were smokers (11). Furthermore, data on the relation between HP infection and smoking habits are controversial. The prevalence of HP infection in smokers has been varyingly reported as low (16), normal (17), and high (18). Besides the controversial serological results with respect to the relationship between HP and lung carcinoma, it is suggested that the bacterium (HP) reached the lung via seeding and inhalation and may have a direct effect (9). Nevertheless, a direct HP isolation has not been performed in pulmonary carcinoma specimens in these reported studies. Therefore, investigating the presence of HP directly in the pulmonary tissue has been aimed in this study.

There are obvious limitations of these published studies. First, the small sample sizes were likely inconclusive in the evaluation of the relationship between HP infection and lung cancer risk. Second, not all controls were comparable with the cases. Third, an important confounder, smoking, was not considered nor fully adjusted as a strong risk factor for lung cancer. Fourth, none of the studies explored the lung tissue HP+ rate and the differential association with different lung tumor types (13).

The limitations of this present study are (1) lack of entirely healthy individuals in the control group, (2) lack of serological evaluation aspect to HP through a retrospective study, and (3) a relatively small group for statistical evaluation.

Conclusion

An HP eradication therapy is a revolutionized concept of treatment and outcome prediction for microbial infection-related malignancies, specifically gastric cancers. Authors also propose the eradication of HP in lung cancer.

Therefore, we believe that further studies are needed to examine whether the association between these 2 diseases exists. If it is true, HP eradication would be a promising way in lung cancer therapy.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bezmialem Vakıf University.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

References

- Behroozian R, Moradkhan E. The assessment of probable relationship between lung cancer and *Helicobacter pylori* infection. *Trop Gastroenterol* 2010; 31: 34-6.
- Sellers TA, Bailey-Wilson JE, Elston RC, Wilson AF, Elston GZ, Ooi WL, et al. Evidence for Mendelian inheritance on the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1272-9. [CrossRef]
- Weinberg RA. Tumor suppressor genes. *Science* 1991; 254: 1138-46. [CrossRef]
- Gocyk W, Niklinski T, Olechnowicz H, Duda A, Bielański W, Konturek PC, et al. *Helicobacter pylori*, gastrin and cyclooxygenase-2 in lung cancer. *Med Sci Monit* 2000; 6: 1085-92.
- Mitchell H, Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002; 7(Suppl 1): 8-16.
- Reshetnikov OV, Denisova DV, Zavyalova LG, Haiva VM, Granberg C. *Helicobacter pylori* seropositivity among adolescents in Novosibirsk, Russia: prevalence and associated factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 72-6. [CrossRef]
- Us D, Hascelik G. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in an asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998; 37: 148-50. [CrossRef]
- Yilmaz E, Dogan Y, Gurgoze MK, Unal S. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 183-6. [CrossRef]
- Philippou N, Koursarakos P, Anastasakou E, Krietsepi V, Mavrea S, Roussos A, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with lung cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3342-4. [CrossRef]
- Najafizadeh K, Falah Tafti S, Shieh morteza M, Saloor M, Jamaali M. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with lung cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2349-51. [CrossRef]
- Ece F, Hatabay N, Erdal N, Gedik C, Guney C, Aksoy F. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in lung cancer? *Respir Med* 2005; 99: 1258-62.
- International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 61. Lyon, France: IARC; 1994.
- Deng B, Li Y, Zhang Y, Bai L, Yang P. *Helicobacter pylori* infection and lung cancer: a review of an emerging hypothesis. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1189-95. [CrossRef]
- Roussos A, Philippou N, Gourgoulis KI. *Helicobacter pylori* infection and respiratory diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 5-8. [CrossRef]
- Zhuo WL, Zhu B, Xiang ZL, Zhuo XL, Cai L, Chen ZT. Assessment of the relationship between *Helicobacter pylori* and lung cancer: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2009; 40: 406-10. [CrossRef]
- Ogihara A, Kikuchi S, Hasegawa A, Kurosawa M, Miki K, Kaneko E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and smoking and drinking habits. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 271-6. [CrossRef]
- Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. *BMJ* 1997; 315: 1489-92. [CrossRef]
- Parasher G, Eastwood GL. Smoking and peptic ulcer in the *Helicobacter pylori* era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 843-53. [CrossRef]

Labor Support: An Application is Starting Again Come into Prominence

Doğum Desteği: Yeniden Önem Kazanmaya Başlayan Bir Uygulama

Samiye METE, Özlem ÇİÇEK

Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Doğum desteği, maternal, fetal ve neonatal açıdan oldukça yararlı bir bakımdır. Yabancı literatürde uzun yıllardır üzerinde çalışılan ve doğum sonuçlarına etkisi incelenen bu girişim, ülkemiz için oldukça yenidir. Ülkemizde doğum desteğinin önemini inceleyen araştırma sayısı oldukça sınırlıdır. Oysaki anne-çocuk sağlığı doğumhanede başlamaktadır. Doğumhanede çalışan hemşire ve ebelerin doğum desteğinin amaçlarını, faydalarını, tiplerini ve etkilerini bilmesi son derece önemlidir. Doğum desteği çeşitleri ve içerikleri ise intrapartum bakım veren sağlık profesyonelinin bakımını planlayabilmesi için önemlidir. Bu derlemede doğum desteği tüm yönleri ile el alınmakta ve ülkemizde süresine göre doğum desteği ilk olarak bu çalışmada sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Doğum desteği, destekleyici bakım, doğumhane hemşireliği

ABSTRACT

Labor support is more important care for maternal, fetal and neonatal. This implemenatation is new for our country but foreign literature is examined it's impact of birth outcomes. The number of research which investigating the importance of labor support is very limited in our country. However, mother-child health begins in the delivery room. Labor support's objectives, benefits, types and its effect are known by nurses and midwives are worked in the delivery room is extremely important. Also labor support's types and content is important to health professionals to plan the intrapartum care. Labor support is taken in hand all aspects in this review and according to time to the labor support is first presented in this studies in our country.

Keywords: Labor support, supportive care, delivery nurse

Giriş

Doğum desteği ya da doğumda destekleyici bakım, doğum eylemindeki bakımın önemli bir bölümünü oluşturmakta ve hemşirelerin önemli bir görevi olarak kabul edilmektedir (1). Güvenilir, maliyeti düşük ve kadınlar için oldukça değerli bir bakım olan “doğum desteği”nin, kadınlar tarafından ilaç uygulamaları ve tıbbi destekten çok daha önemli bir girişim olduğu ifade edilmektedir (2, 3).

“Doğum desteği/doğumda destekleyici bakım” kavramı farklı şekillerde tanımlanmıştır:

- Barret ve Stark’a göre (2), normal doğum sürecinin ilerlemesini desteklemek,
- Davis ve Hodnett (3) ve Hodnett, Gates, Hofmeyr ve Skala’ya göre (4), doğum eylemi süresince kadına bakım vermek ve sosyal destek sağlamak,
- Sleutel (5) ve Rubin’e göre (6) “kadının doğum yapma gücünü kendi kontrolünde kullanmasını sağlamak”,
- Kadın Sağlığı, Obstetrik ve Yenidoğan Hemşireler Birliği’ne göre (7), profesyoneller tarafından verilen ve doğum sonuçlarını geliştiren bakım,
- Sauls’a göre (8), doğumhane hemşiresinin, gebenin doğum süreciyle baş etmesini sağlayacak tutum ve davranışları,
- Adams ve Bianchi’e göre (9), doğumhane hemşiresileri ve araştırmacılar tarafından uygulanan non-farmakolojik ağrı yönetimi ve kadının, doğum süresince desteklenmesidir.

Doğum desteğinin amaçları; doğum yapan kadına aktif olarak yardım etmek, duygusal ihtiyaçlarını ve isteklerini karşılamak, rahatlığını sağlamak, doğum sonuçlarını geliştirmek, benlik saygısını arttırmak, olumlu doğum deneyimi yaşamasını sağlamak ve annelik rolüne geçişi kolaylaştırmaktır (10-13). Aynı zamanda doğum hemşireleri tarafında uygulanan doğum desteği ile kadınların vaginal doğum yapmalarında da etkili olabilecekleri bilinmektedir (14). Hemşirelik bakım uygulamalarında doğum

Cite this article as: Mete S, Çiçek Ö. Labor Support: An Application is Starting Again Come into Prominence. Bezmialem Science 2018; 6: 138-42.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem ÇİÇEK; Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye E-posta: ozlem.cece@deu.edu.tr

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 20.01.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 08.05.2017

Çevrimiçi Yayın Tarihi

Available Online Date : 23.08.2017

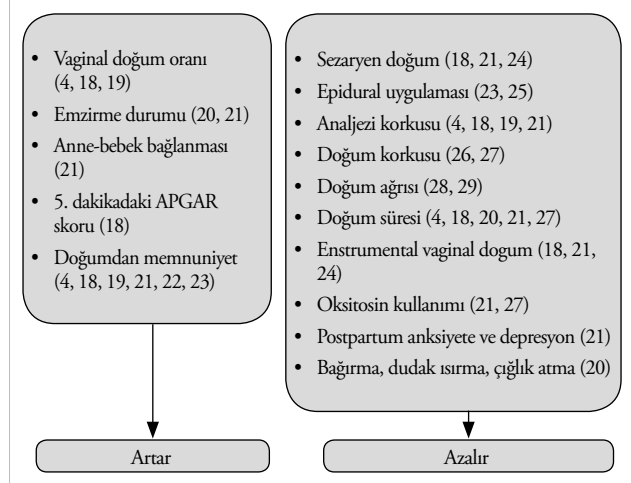
desteğinin önemine vurgu yapılsa da hemşirelerin %12,4'ünün doğum desteğine zaman ayırdıkları belirlenmiştir (15). Hemşirelerin doğum desteği uygulamasına engel olan durumlar ise; personel eksikliği, teknoloji kullanımının artması, kurumsal düzenlemelerin uygun olmayışı ve hemşirelik dışı işlerin hemşireler tarafından yapılması olarak ifade edilmiştir (3, 5, 16, 17).

Literatür incelendiğinde doğum desteğinin farklı sürelerle uygulandığı ancak sadece bir araştırmada uygulanan doğum desteğinin süresinin belirtildiği görülmektedir (18). Farklı araştırmacılar tarafından farklı içerikler (Tablo 1, fiziksel, duygusal vb.) ile uygulanan doğum desteği için hangi içeriğin ne kadar uygulanması ile ilgili ise herhangi bir çalışmaya ulaşamamıştır. Bu nedenle doğum desteğinin ve hangi içeriğin ne kadar uygulanabileceğini ortaya koyacak çalışmalara gereksinim vardır. Hemşirelerin doğum desteği uygulamama gerekçelerini inceleyen çalışmalar incelendiğinde ise bir çok engelleyici faktör olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, engelleyici faktörlere bağlı olarak doğum desteği uygulanma durumu ile ilgili farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır.

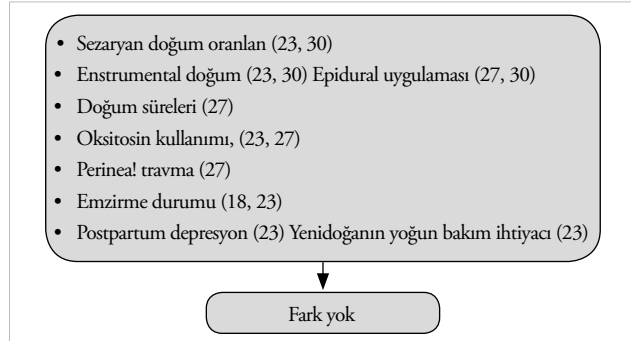
Doğum Desteğinin Maternal, Fetal ve Neonatal Yararları (Yararlar Şekil 1 ve 2'de yer almaktadır)

Doğum desteği uygulaması sadece maternal değil, aynı zamanda fetal ve neonatal yönden de yararlıdır. Yapılan çalışmalarla doğum desteğinin yararları Şekil 1'de yer almaktadır. Bazı çalışmalarda ise doğum desteği verilen kadınlar ile rutin bakım alan kadınların doğum sonuçları arasında fark olmadığı gösterilmiştir (Şekil 2).

Doğum desteğinin maternal, fetal ve neonatal etkilerini inceleyen çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlara ulaşıldığı gö-



Şekil 1. Doğum desteğinin yararı



Şekil 2. Doğum desteği ve rutin bakım uygulamasının birbirine üstünlüğünün olmadığı doğum sonuçları

Tablo 1. Doğum desteğinin içeriğine göre sınıflandırılması

Araştırmacı	Doğum Desteğinin İçeriği				Eş desteği	Somut / Teknik destek
	Fiziksel rahatlık	Duygusal destek	Bilgilendirme / Eğitim verme	Cesaretlendirme		
Hodnett (1)	X	X	X		X	
Davies ve Hodnett (3)	X	X	X			
Hodnett ve ark. (4)	X	X	X			
Sauls (8)	X	X	X			X
Miltner (11)	X	X	X	X		
Gale-Fothergill, Bourbonnais ve Chamberlain (15)	X	X	X			
Payant, Davies, Graham, Peterson ve Clinch (25)	X	X	X			
Gagnon ve Waghorn (30)	X	X	X			
McNiven, Hodnett ve O'Brein Pallas (32)	X	X	X			
Bianchi ve Adams (33)	X	X	X			
Hodnett, Gates, Hofmeyr ve Sakala (34)	X	X	X			
Taylor (35)	X	X	X			X
NICE (36)	X	X	X			

rılmaktadır. Destekleyici bakımın vaginal doğum oranlarını arttırdığı ise bir çok çalışma ile desteklenmiştir. Doğum desteğinin doğum sonuçları üzerine olumsuz herhangi bir etkisinin olmaması, bu desteğin gebelere sağlanması için hemşire ve ebelerin de desteklenmeleri gerektiğini düşündürmektedir. Çünkü çalışma sonuçlarının tamamı kadınların destekleyici bakımdan memnun olduklarını göstermektedir. Bu nedenle doğumda destekleyici bakımın geliştirilmesine yönelik çalışmaların arttırılmasına ve sonuçlarının araştırmalar ile ortaya konmasına gereksinim vardır.

Doğum Desteğinin Çeşitleri

Literatürde doğum desteği farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmalar doğum desteğinin içeriğine, desteğin uygulanış süresine ve desteği veren kişilere göre değişmektedir.

Doğum Desteğinin İçeriğine Göre Sınıflandırılması

Doğum desteği içeriğine göre; fiziksel rahatlık, duygusal destek, bilgilendirme/egitim verme, cesaretlendirme, savunuculuk, eş desteği ve somut/teknik destekten oluşmaktadır (Tablo 1). Tablo 1'deki içeriklerin dışında Hottenstein (37) doğum desteği içeriğini Watson'ın İnsan Bakım Teorisi'ne göre işitsel, görsel, koku alma, dokunsal, kinestetik ve bilinçli bakım olarak ifade etmektedir. Bu bilgilerden yola çıkılarak güncel uygulamalar doğrultusunda doğumhane hemşirelerinin bakım içeriklerini geliştirmeleri gerektiği vurgulanmaktadır (37). Literatür incelendiğinde bazı doğum desteği çeşitlerinin farklı kategoriler altında toplandığı da görülmektedir. Örneğin Bryanton, Fraser ve Sullivan (38), övgü ve cesaretlendirmeyi hem bilgisel hem de duygusal desteğin içinde ele almaktadır. Doğumhanede çalışan hemşirelerin bakım verdikleri kadınlara uygun doğum desteğini seçmeleri önerilmektedir (9).

Yapılan araştırmalar duygusal desteğin, fiziksel destekten daha önemli olduğunu göstermektedir (38, 39). Özellikle duygusal destek ve fiziksel desteğin doğum komplikasyonlarını önemli ölçüde azalttığı gösterildiği için doğum ve doğum sonuçlarına etkisini belirlemek için daha fazla çalışma yapmak önem kazanmaktadır (18).

Doğum desteğinin içeriğine bakıldığında oldukça geniş ve çeşitli sınıflandırmaların olduğu görülmektedir. Bu nedenle doğum desteği verecek kişilerin çok donanımlı olması gerekmektedir. Doğum desteği verecek kişilerin bu yeterliliğe sahip olabilmesi için hizmet içi eğitimler ve sertifika programları ile desteklenmelerine gereksinim bulunmaktadır. Özellikle duygusal destek, savunuculuk, eğitim ve danışmanlık alanlarında destek sağlanabilmesi için hemşire ve ebelerin çok iyi desteklenmesine gereksinim duyulmaktadır. Hemşire ve ebelerin bu konularda eğitim alması kadar kişisel gelişim programlarına katılmaları da yarar sağlayabilir.

Doğum Desteğinin Süreye Göre Sınıflandırılması

Doğum desteği, süresine göre sınıflandırıldığında literatürde karşımıza iki tip doğum desteği çıkmaktadır: Sürekli doğum desteği ve aralıklı doğum desteği (18). Doğum desteğini süresine göre sınıflandıran araştırmaların çok eskiye dayandığı ve

genellikle sürekli doğum desteğinden söz edildiği ise ayrı bir tartışma konusudur.

a) Sürekli Doğum Desteği

Literatürde "Sürekli doğum desteği" kavramı ile ilgili birçok tanım bulunmaktadır. Bu tanımlar şunlardır:

- Doğum desteği sağlayan kişinin doğumun %80-90'ından daha uzun süre boyunca gebeye birlikte olması, gebeyi cesaretlendirmesi ve rahatlatıcı dokunuşlarda bulunması (3),
- Yirmi dakika kahve molası ve iki defa 30'ar dakikalık yemek molası hariç, hemşirenin doğumun başından sonuna kadar gebeye birlikte olması (30),
- Gebenin tuvalet ihtiyacı dışında, doğum süresinin %80'inden daha uzun sürede hemşire/ebeden bakım alması (3, 18, 36),
- Gebenin tuvalet ihtiyacını gidermesi, yalnız kalmak istediği zaman yalnız bırakılması ve hemşire/ebenin çok kısa zaman dilimleri haricinde gebenin yanında olması (18) ve
- Doğum süresinin minimum %80'ini kapsayacak şekilde doğum desteği uygulanmasıdır (40).

Uluslararası Lamaze Kuruluşu da normal doğum eyleminde sürekli destek sağlanmasının oldukça önemli olduğunu vurgulamaktadır (41). Ayrıca kanıt çalışmalarıyla da "sürekli doğum desteği"nin A düzeyinde kanıt kalitesi olan en iyi girişim olduğu vurgulanmaktadır (20). Sürekli doğum desteği verilen gebelerde doğum ağrısı, oksitosin kullanımı, forsepsle doğum oranı, sezaryen doğum oranı ve analjezi kullanımı azalırken, doğumdan memnuniyetin arttığı saptanmıştır (3, 4, 18, 19, 22, 42, 43). Ayrıca sürekli doğum desteği alan kadınlarda doğum süresinin de kısaldığı belirlenmiştir (18, 43). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında, sürekli destek alan kadınların doğum süresinin 2.8 saat kısaldığı belirlenmiştir (42).

b) Aralıklı Doğum Desteği

"Aralıklı doğum desteği" kavramı ile ilgili literatürde tek tanıma ulaşılmıştır. Bu tanıma göre, gebenin tuvalet ihtiyacının olması ve yalnız kalmak istemesi haricinde de gebenin yalnız bırakılması" olarak tanımlanmaktadır (18). Bu tanımdan yola çıkılarak sürekli doğum desteğinin "doğumhaneye kabulden, doğum anına kadar geçen sürenin %80 ve daha fazlası" olarak kabul edilir ise biz yazarlar olarak aralıklı doğum desteğini "verilen doğum desteği süresinin %80'den daha az olması" olarak tanımlamaktayız.

Scott, Berkowitz ve Klaus'un (18) literatürde doğum desteğini karşılaştıran ilk meta-analize göre; aralıklı doğum desteği alan gebelerin doğum ağrısı, doğum süresi, doğum eylemi süresince analjezi kullanımı ve operatif doğum oranları sürekli doğum desteği alan kadınlardan daha yüksek bulunmuştur (18). Çiçek (44) tarafından yapılan "Doğum Eyleminde Uygulanan Hemşirelik Bakımının Doğum Korkusu, Ağrısı, Süresi ve Doğum Deneyiminden Memnuniyete Etkisi" isimli doktora

tezinde, doğum eyleminde aralıklı doğum desteği uygulanan kadınların indüksiyon kullanımı, amniyotomi uygulanması ve epidural anestezi kullanımının rutin hemşirelik bakımı alan kadınlara göre daha az olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ancak literatürde aralıklı doğum desteğinin etkinliğini gösteren araştırma sayısının yetersiz olmasından dolayı aralıklı doğum desteğini değerlendirecek daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

OECD ülkelerinde 1000 kişiye ortalama 9,1 hemşirenin bakım vermesine karşılık, Ülkemizde giderek artan doğum oranları ve 1000 kişiye ortalama 2,0 hemşirenin denk geldiği göz önüne alındığında (45) sürekli doğum desteğinin ülkemiz koşullarında uygun olmadığı düşünülmektedir. Aralıklı doğum desteği verildiğinde olumlu sonuçlar elde edildiğini gösteren daha fazla çalışmaya ulaşılması durumunda ise aralıklı doğum desteğinin rutin uygulamaya konması önerilebilir. Böylece yetersiz olan hemşire ve ebelerin daha etkin bir şekilde sorumluluklarını yerine getirmesi ve gebelerin de doğum desteğinin olumlu yönlerinden yarar görmeleri sağlanmış olacaktır.

Doğum Desteğinin Aynı ya da Değişen Kişiler Tarafından Uygulanmasına Göre Yapılan Sınıflama

Doğum eyleminde destekleyici bakım aynı kişi ya da değişen kişiler tarafından sağlanabilir. Bu konuda yeterince veri bulunmamaktadır. Ancak uygulamalarda doğum yapacak olan kadının doğumunun başından sonuna kadar aynı kişinin bakım verdiği uygulamalar olduğu gibi, belirli çalışma saati sonunda değişen kişiler tarafından bakım verildiği de bilinmektedir. Bu iki uygulama sonrasında doğum sonuçlarının nasıl etkilendiğini gösteren çalışmaya ise ulaşamamıştır.

Sonuç

Son yıllarda “doğumda destekleyici bakım” yeniden önem kazanmaya başlamıştır. Doğum desteği kavramının içeriği ve uygulanma süresi ile ilgili ortak bir görüş bulunmamaktadır. Doğum desteği temel olarak sürekli ve aralıklı olarak iki şekilde tanımlanmaktadır. Aralıklı doğum desteği ile ilgili tanımlamalarda da farklılıklar bulunmaktadır.

Doğum desteğinin etkisini inceleyen araştırmalar çoğunlukla sürekli doğum desteğinin etkisini incelemektedir. Sürekli doğum desteğinin maternal, fetal ve neonatal sağlık açısından olumlu etkileri olduğu görülmektedir. Ancak aralıklı doğum desteğinin tanımı, içeriği ve sonuçları hakkında yeterince araştırmaya ulaşılmamaktadır. Aralıklı doğum desteği ile ilgili olan sınırlı sayıdaki araştırmaya göre maternal, fetal ve neonatal açıdan olumlu sonuçları olduğu saptanmıştır. Ayrıca doğum desteğinin sürekli aynı kişi ya da farklı kişiler tarafından verilmesinin sonuçları hakkında da ise veriye ulaşamamıştır.

Araştırma sonuçlarının da gösterdiği gibi, sürekli doğum desteğinin yararlarına ilişkin iyi düzeyde kanıtlar var iken aralıklı doğum desteğine ilişkin yeterli kanıt olmadığı anlaşılmaktadır. Bununla birlikte birebir sürekli doğum desteği vermenin yetersiz hemşire ve ebe sayılarından dolayı uygulanması zor bir girişim olduğu bilinmektedir. Bu nedenle olumlu doğum sonuçlarına ulaşabilmek için aralıklı doğum desteği verilme-

sinin yararlı olacağı düşünülmektedir. Ancak aralıklı doğum desteğinin doğum sonuçlarına etkisini inceleyecek daha fazla çalışmaya gereksinim bulunmaktadır. Maternal, fetal ve neonatal açıdan oldukça fazla yararı olan doğum desteğinin uygulanabilmesi için; hemşire/gebe sayısının, kurumsal politikaların ve güncel bilimsel bilgi ile yaklaşımların göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.M., Ö.Ç.; Tasarım - S.M., Ö.Ç.; Denetleme - S.M., Ö.Ç.; Kaynaklar - Ö.Ç.; Veri Toplama ve/veya İşleme - Ö.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - S.M., Ö.Ç.; Literatür Taraması - Ö.Ç.; Yazıyı Yazan - Ö.Ç.; Eleştirel İnceleme - S.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.M., Ö.Ç.; Design - S.M., Ö.Ç.; Supervision - S.M., Ö.Ç.; Resources - Ö.Ç.; Data Collection and/or Processing - Ö.Ç.; Analysis and/or Interpretation - S.M., Ö.Ç.; Literature Search - Ö.Ç.; Writing - Ö.Ç.; Critical Review - S.M.

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

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

Kaynaklar

1. Hodnett ED. Nursing support of the laboring woman. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 1996; 25: 257-64. [CrossRef]
2. Barrett SJ, Stark MA. Factors associated with labor support behaviors of nurses. J Perinat Educ 2010; 19: 12-8. [CrossRef]
3. Davies BL, Hodnett E. Labor support: Nurses' self-efficacy and views about factors influencing implementation. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2002; 31: 48-56. [CrossRef]
4. Bohren MA, Hofmeyr GJ, Sakala C, Fukuzawa RK, Cuthbert A. Continuous support for women during childbirth. The Cochrane Library 2017; 7. [CrossRef]
5. Sleutel M, Schultz S, Wyble K. Nurses' views of factors that help and hinder their intrapartum care. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2007; 36: 203-11. [CrossRef]
6. Rubin R. Maternity nursing stops too soon. Am J Nurs. 1975; 75: 1680-84. [CrossRef]
7. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses. Clinical position statement: Continuous labor support for every woman. J Obstet Gynecol Neonat Nurs 2018; 47: 73-4. [CrossRef]
8. Sauls DJ. Dimensions of professional labor support for intrapartum practice. J Nurs Scholarsh 2006; 38: 36-41. [CrossRef]
9. Adams ED, Bianchi AL. A practical approach to labor support. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2008; 37: 106-15. [CrossRef]
10. Sleutel RM. Intrapartum nursing: Integrating Rubin's framework with social support theory. JOGNN 2003; 32: 76-82. [CrossRef]
11. Miltner RS. Identifying labor support actions of intrapartum nurses. JOGNN 2000; 29: 491-99. [CrossRef]
12. Yuenyong S, O'Brien B, Jirapeet V. Effects of labor support from close female relative on labor and maternal satisfaction in a Thai setting. JOGNN 2012; 41: 45-56. [CrossRef]

13. Waldenström U, Hildingsson I, Rubertsson C, Radestad I. A negative birth experience: Prevalence and Risk Factors in a national sample. *BIRTH* 2004; 31: 17-26. [CrossRef]
14. Simpson KR, Lyndon A. Labor Nurses' Views of Their Influence on Cesarean Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2017; 42: 81-7. [CrossRef]
15. Gale J, Fothergill-Bourbonnais F, Chamberlain M. Measuring nursing support during childbirth. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2001; 26: 264-71. [CrossRef]
16. Graham ID, Logan J, Davies B, Nimrod C. Changing the use of electronic fetal monitoring and labor support: A case study of barriers and facilitators. *BIRTH* 2004; 31: 293-301. [CrossRef]
17. Simpson KR, Lyndon A. Consequences of delayed, unfinished, or missed nursing care during labor and birth. *J Perinat Neonat Nurs* 2016; 31: 32-40. [CrossRef]
18. Scott KD, Berkowitz G, Klaus M. A comparison of intermittent and continuous support during labor: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999a; 180: 1054-59. [CrossRef]
19. Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr GJ, Sakala C. Continuous support for women during childbirth (Review) *The Cochrane Library*. 2013; 10. [CrossRef]
20. Berghella V, Baxter JK, Chauhan SP. Evidence-based labor and delivery management. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 445-54. [CrossRef]
21. Gençalp NS. Doğum eyleminde anneye verilen destekleyici hemşirelik bakımının doğum sürecine etkisi. 1. Uluslararası 8. Ulusal Hemşirelik Kongre Kitabı, Antalya, 2000; 276-79.
22. Scott KD, Klaus PH, Klaus MH. The obstetrical and postpartum benefits of continuous support during childbirth. *J Womens Health* 1999b; 8: 1257-64. [CrossRef]
23. Corbett AC, Callister LC. Nursing Support During Labor. *Clin Nurs Res* 2000; 9: 70-83. [CrossRef]
24. Gordon NP, Walton D, McAdam E, Derman J, Gallitero G, Garrett L. Effects of providing hospital-based doulas in health maintenance organization hospitals. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 422-426. [CrossRef]
25. Payant L, Davies B, Graham ID, Peterson WE, Clinch J. Nurses' intentions to provide continuous labor support to women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2008; 37: 405-14. [CrossRef]
26. Conniff J, Dresang L. Does continuous labor support decrease rates of cesarean and assisted vaginal delivery?. *Evidence-Based Practice* 2016; 19: 5.
27. Haines HM, Hildingsson I, Pallant JF, Rubertsson C. The role of women's attitudinal profiles in satisfaction with the quality of their antenatal and intrapartum care. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2013; 42: 428-41. [CrossRef]
28. Isbir GG, Serçekuş P. The Effects of intrapartum supportive care on fear of delivery and labor outcomes: A single-blind randomized controlled trial. *J Nurs Res* 2017; 25: 112-19.
29. Wilson CL, Simpson JA. Childbirth pain, attachment orientations, and romantic partner support during labor and delivery. *Personal Relationships* 2016; 23: 622-44. [CrossRef]
30. Gagnon AJ, Waghorn K. Supportive care by maternity nurses: A work sampling study in an intrapartum unit. *BIRTH* 1996; 23: 1-6. [CrossRef]
31. Gagnon AJ, Waghorn K, Covell C. Randomized trial of one-to-one nurse support of women in labor *BIRTH* 1997; 24: 71-7. [CrossRef]
32. McNiven P, Hodnett ED, O'Brien-Pallas LL. Supporting women in labor: A work sampling study of the activities of labor and delivery nurses. *BIRTH* 1992; 19: 3-8. [CrossRef]
33. Bianchi AL, Adams ED. Doulas, labor support, and nurses. *Int J Childbirth Educ* 2004; 19: 24-30.
34. Hodnett E, Gates S, Hofmeyr G, Sakala C. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003. [CrossRef]
35. Taylor JS. Caregiver support for women during childbirth: Does the presence of a labor-support person affect maternal-child outcomes? *Am Fam Physician* 2002; 6: 1205-06
36. National Institute for Health and Care Excellence. Intrapartum care: Care of healthy women and their babies during childbirth. Available from: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg55/resources/guidance-intrapartum-care-care-of-healthy-women-and-their-babies-during-childbirth-pdf>
37. Hottenstein SE. Continuous labor support. *Lifelines* 2005; 9: 243-47. [CrossRef]
38. Bryanton J, Fraser-Davey H, Sullivan P. Women's perceptions of nursing support during labor. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1994; 23: 638-44. [CrossRef]
39. Mackey MC, Flanders-Stepans ME. Women's evaluations of their labor and delivery nurses. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1994; 23: 413-20. [CrossRef]
40. Simkin P, Bolding A. Update on nonpharmacologic approaches to relieve labor pain and prevent suffering. *J Midwifery Womens Health* 2004; 49: 489-556. [CrossRef]
41. Green J, Amis D, Hotelling BA. Care practice: continuous labor support. *J Perinat Educ* 2007; 16: 25-8. [CrossRef]
42. Zhang J, Bernasko JW, Leybovich E, Fahs M, Hatch, M. C. Continuous labor support from labor attendant for primiparous women: A meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 1999; 88: 739-44. [CrossRef]
43. Kashanian M, Javadi F, Haghighi MM. Effect of continuous support during labor on duration of labor and rate of cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109: 198-200. [CrossRef]
44. Çiçek Ö. Doğum Eyleminde Uygulanan Hemşirelik Bakımının Doğum Korkusu, Ağrısı, Süresi ve Memnuniyete Etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İzmir. 2016.
45. Health at a Glance 2017 OECD Indicators. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/health_glance-2017-en.pdf?expires=1526838193&id=id&accname=ocid53022151&checksum=17219328FB1EA557F2D7BD1D58E2B5A8

Fertilitenin Korunması

Fertility Preservation

Nermin AKDEMİR 

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Fertilitenin korunması; Kemoterapi, radyoterapi, cerrahi gibi tıbbi müdahaleler, nononkolojik diğer nedenlerden dolayı, fertilitenin devamlılığını sağlayabilmek için, gonad hücreleri (oosit ya da sperm), dokularının (Over, Testis) gonadotoksiste maruziyetinden korunmasıdır. Güncel olarak fertilitenin korunması için en sık kullanılan metotlar; embriyo kriyoprezervasyonu, sperm ve oosit kriyoprezervasyonu, radyoterapi öncesi overin transpozisyonudur. Yumurtalık dokusu dondurma, GnRH analog kullanımı, Testiküler doku kriyoprezervasyonu ve izole Spermatogonyal kök hücre transplantasyonu, xenotransplantasyon ve invitro sperm matürasyonu üzerinde çalışmaların devam ettiği diğer metotlardır. Fertilite Koruyucu yaklaşımlarla ilgili hastaların yeterli düzeyde yönlendirilmesi, hasta ve hekimlerinin, toplumun konu hakkında bilgi ve farkındalığının artırılması, önemli giderek artan güncel bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Üremenin korunması, Overin Transpozisyonu, radyoterapi, over dokusunun dondurulması, Oosit dondurulması, GnRH, testis doku dondurulması ve saklanması, izole spermatogonyum hücre nakledilmesi

ABSTRACT

Gonad cells (oocyte or spermatozoon) and tissues (ovary, testicle) are protected from gonadotoxic exposure to ensure the continuity of fertility due to medical interventions such as chemotherapy, radiotherapy, surgery, and the other non-oncological reasons. Depending on the progress of the cancer treatment, an increasing rate of patient survival has led to an increased importance of the fertility preservation concept. The currently used methods for fertility preservation are cryopreservation of the embryo, cryopreservation of the sperm and oocytes, ovarian transposition before radiotherapy, ovarian tissue freezing, GnRH analogue use, testicular tissue cryopreservation, and isolated spermatogonial stem cell transplantation, xenotransplantation, and some other methods of ongoing sperm maturation. Fertility patients and physicians are increasingly aware of the importance of protecting patients, increasing the knowledge and awareness of the society about the subject, and that this is an increasing contemporary problem.

Keywords: Fertility preservation, ovarian transposition, radiotherapy, ovarian tissue freezing, cryopreservation of oocytes, GnRH, testicular tissue cryopreservation, and isolated spermatogonial stem cell transplantation

Giriş

Üremenin korunması, fertilitenin devamlılığını sağlayabilmek için; oosit ya da spermiler ile Over- ya da embriyonun saklanması ya da overlerin gonadotoksiste maruziyetinden korunmasıdır. Kadın ve erkeğin üreme kapasitesinde azalma riski yaratabilecek her durum, fertilitenin korunması için bir endikasyondur. Sosyal nedenlerle doğurganlığını erteleme isteği ve kanser üremenin korunması için yapılan hasta başvurularındaki en sık nedenlerdir (1).

2006'da, "Onkofertilite" terimi, kemoterapi, radyasyon veya cerrahinin bir sonucu olarak kısırlıkla yüz yüze gelebilecek kanserli kişiler için, üreme geleceği üzerine odaklanan yeni bir alt uzmanlık olarak tanımlandı. Onkofertilite hastaları pediatrik, ergen ve genç erişkin yaşam evrelerini içine almakta olup, hastalar 39 yaş ve altındadır (2-4).

Kanser tedavindeki gelişmelere bağlı olarak, hastaların sağkalım oranlarının gittikçe artması beraberinde üremenin korunması kavramının önemini artırmıştır. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi tıbbi müdahalelerin yumurtalık rezervine olumsuz etkileri vardır ve prematür over yetmezliği ve infertiliteye neden olabilir. Bununla birlikte, sosyal, ekonomik veya teknik engellerden dolayı, tüm hastaların yalnızca bir kısmı fertilitenin korunma için konsültasyona sevk edilebilmektedir (5).

Doğurganlığın korunması kanser hastaları ile sınırlı değildir. Kansere benzer şekilde, kemoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilen bazı otoimmün ve hematolojik sistemik hastalıklar da vardır (6). Fertilite koruyucu yaklaşımlarla ilgili hastaların yeterli düzeyde yönlendirilmesi, hasta ve hekimlerinin, toplumun konu hakkında bilgi ve farkındalığının artırılması, önemli giderek artan güncel bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Üreme Endokrinologları, Medikal ve Cerrahi Onkologlar,

Cite this article as: Akdemir N. Fertility Preservation. Bezmalem Science 2018; 6: 143-6.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nermin AKDEMİR, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye E-mail: drnerminakdemir@yahoo.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 25.01.2017
Kabul Tarihi / Accepted: 12.06.2017

Ürologlar, Hematologlar, Genel Cerrahlar, Aile Hekimleri ve ilgili diğer branşların iletişim halinde olabileceği, multi-disipliner çalışan merkezlere ihtiyaç giderek artmaktadır. Bu derlemede üremeyi koruyucu tedavi yaklaşımları konusunda güncel bilginin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Fertilitenin Korunması İçin Uygulanan Güncel Tedaviler

Fertilitenin korunması için en sık kullanılan yöntem embriyo kriyoprezervasyonudur. Bunuuoosit kriyoprezervasyonu, yumurtalık dokusu dondurma ve diğer yöntemler takip etmektedir.

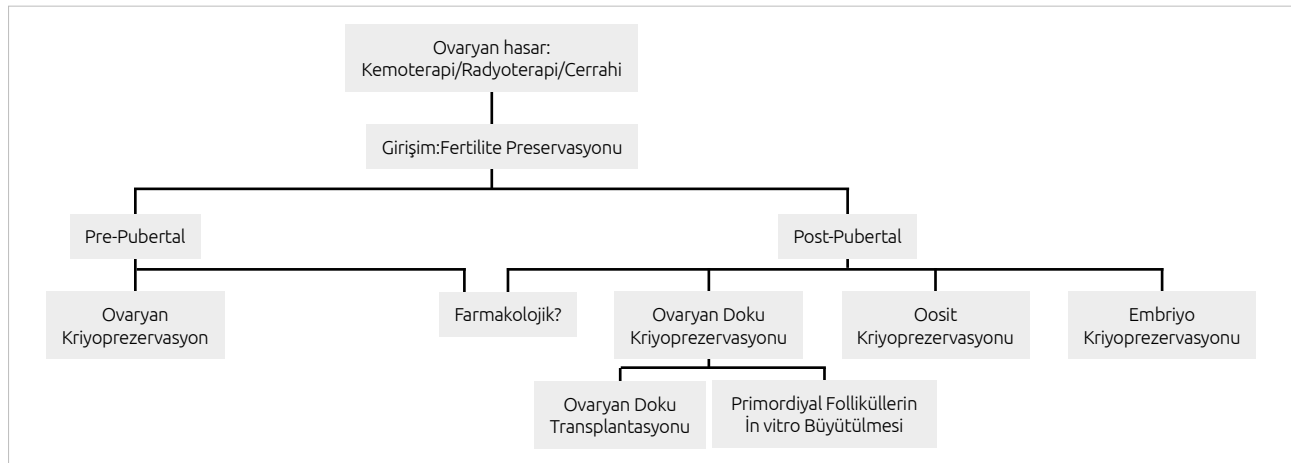
Fertilitenin korunması seçenekleri için basitleştirilmiş bir şema Şekil 1'de yer almaktadır (5).

Embriyo Kriyoprezervasyonu (Dondurulması)

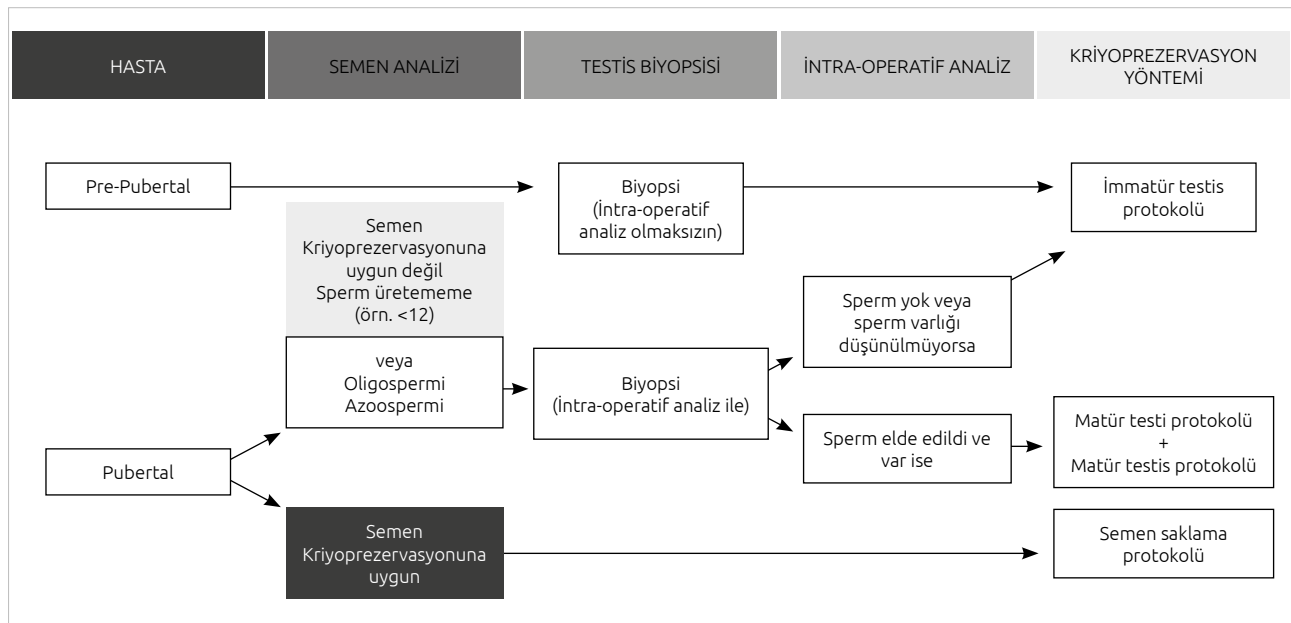
Fertilite koruyucu yaklaşımlar içinde günümüzde, başarı ve güvenilirliği ispatlanmış, en sık kullanılan metottur. Partner

veya donör sperme ihtiyaç duyulması çocuk ve adölesan popülasyonda bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır (3, 5, 7).

Konvansiyonel yardımcı üreme teknikler (YÜT) uygulamalarında, menstrüasyonun ilk günlerinde başlatılan kontrollü ovaryan stimulasyon tedavisi için yaklaşık 2 haftalık bir zaman gereklidir. Üstelik başvuran kadınlar menstrual sikluslarının herhangi bir döneminde olabildiklerinden, bu süre 6 haftaya kadar uzayabilmekte ve bazı hastalar bu durum kanser tedavisinde gecikmeye neden olacağı endişesiyle fertilitte prezervasyonundan vazgeçmektedir. Güncel literatürde ovarian stimulasyonla menstrual siklusun herhangi bir döneminde güvenli ve etkin bir şekilde başlanabileceğine ait çalışmalar mevcuttur. Stimulasyon süresinin uzaması ve toplam gonadotropin dozunun fazla olmasına karşın, elde edilen oosit sayısı ve kalitesi açısından fark yoktur. Bu seçenek gonadotoksik tedavi alacak olan reproduktif dönemdeki tüm hastalarla tartışılmalıdır (7).



Şekil 1 . Kadınlarda fertilitenin korunması seçenekleri için basitleştirilmiş bir şema (5)



Şekil 2 . Erkekte fertiliten korunması için kullanılan güncel yöntemler (3)

Oosit Kriyoprezervasyonu (Dondurulması)

Partner gerekliliği olmadığı için, evli olmayan ya da embriyo dondurmayı etik ve dini yönlerden uygun bulmayan hastalarda ilk seçenektir (8). Oosit dondurma işlemidaha önceden deneysel olarak kabul edilirken, 2013 yılında Amerikan Üreme Endokrinolojisi Derneği (ASRM) tarafından yayınlanan bülten ile artık deneysel değil, üremenin korunması endikasyonu olan hastalara rutin olarak sunulması gereken bir yöntem olarak kabul edilmiştir (9). Oosit dondurma için yavaş dondurma ya da vitrifikasyon yöntemi kullanılabilir de vitrifikasyon yönteminin başarısının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Bu yöntemde, başarı oranını etkileyen en önemli faktör yumurta dondurulurken hastanın yaşı ve dondurulan oosit sayısı ve kalitesidir. Çözülen yumurta sayısı ve dondurma yöntemine göre her yaş için canlı doğum oranları farklıdır. Otuz yaşında, 6 tane çözülecek oositi olan bir kadının canlı doğum ihtimali %10,5 iken 40 yaşında, 6 oositi olan kadının canlı doğum ihtimali %5,4'tür (10).

Over Dokusu Kriyoprezervasyonu (Dondurulması)

Over dokusunun dondurulup saklanması yöntemi özellikle puberte öncesi dönemde olan ya da radyoterapi veya kemoterapinin geciktirilmemesi gereken, seçili hastalarda seçenek olarak sunulmaktadır. Ayrıca over dokusu dondurmak teoride de çok fazla follikülü saklamak ve hormonal fonksiyonun da korunması için etkili bir yöntem gibi gözükmektedir (11).

Over dokusu kriyoprezervasyonu cerrahi işlem gerektirir. Kanser tedavisi öncesi laparoskopik veya laparotomi ile tek overin veya overin bir bölümünün alınarak, alınan dokudan kalınlığı 0,3-2 mm olacak şekilde kortikal şeritler hazırlanmasıdır. Bu küçük parçalar slow-freezing veya vitrifikasyon yöntemlerinden birisi ile dondurularak saklanır. Dokunun çözülmesi ve nakli yıllar sonra gerçekleştirilebilir (12). İnsanda yumurtalık dokusunun oto transplantasyonundan sonraki ilk canlı doğum 2004'te Donnez ve ark. (13) tarafından bildirilmiştir. 2011'de dünya genelinde 13 canlı doğumla Kriyoprezervasyonlu yumurtalık dokusunun 2013'te de 60 tekrar nakilden sonra 24 canlı doğumun gerçekleştiği bildirilmiştir (14, 15). Bu uygulamanın dondurulmuş dokuda bulunabilecek malign hücrelerin tekrar implante edilme ya da rekürrense neden olma gibi riskleri bulunabilir. Özellikle lösemi ve lenfoma gibi hematolojik kanserlerde overde malign hücre bulunma riski vardır. Transplantasyon sonrası iskemi gelişip, greftin fonksiyon görmemesi ihtimali de diğer bir risktir (16).

Güncel olarak over dokusu dondurma yöntemi deneysel bir yöntemdir. İki cerrahi girişim gerektiren zahmetli bir prosedürdür. Etkinlik, güvenilirlik ve sonuçları ile ilgili veriler yetersizdir, bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Ancak seçili hasta gruplarında faydalı gibi görünmektedir. Prosedürün bu konuda deneyimli ekip tarafından gerçekleştirilmesi de başarıyı arttıran önemli etkenlerdendir.

Overin Transpozisyonu

Pelvik maligniteleri olan ve pelvik ışınlama gerektiren hastalarda, radyasyonun gonadotoksik etkisinden overleri koru-

mak için, overlerin yerinin radyasyon alanından cerrahi olarak uzaklaştırılması işlemidir. İlk önce 1958'de laparotomi ile yapılan prosedür, günümüzde laparoskopik ve robotik teknikler kullanılarak da gerçekleştirilmektedir. İşlem radyoterapiden hemen önce yapılır (17). Pelvik radyasyon sonrası, yumurtalık DNA'sında ciddi hasar ve iyatrojenik over yetmezliği, erken menopoza, uzun süreli hormon replasman tedavisigereği ve infertilite gibi sorunlarla karşılaşmak mümkündür. Radyoterapi öncesi overin transpozisyonu yapılarak, over fonksiyonları %70 oranında korunabilmektedir (18).

GnRH Analogları Kullanımı

Kemoterapi sırasında GnRH analoglarının kullanımı fertilitenin korunması konusuna yönelik son stratejiler arasında yer almaktadır. Ancak bu yaklaşımın, kemoterapi hasarına karşı over dokusunu koruyup korumadığına dair yapılan randomize kontrollü çalışmalarda sonuçların uyumlu olmadığı, tartışmalı olduğu ve bu konuda daha çok araştırma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (19). Prevention of Early Menopause Study (POEMS) (20), çalışmada, kemoterapi sırasında GnRH analoglarının kullanımının over yetmezliği insidansında azalma, gebelik oranlarında artış, hastaliksız ve genel sağ kalımda belirgin bir artış olduğu belirtilmiş ancak etkisi net açıklanamamıştır (20). Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy (PROMISE) (21) isimli randomize kontrollü çalışmada kemoterapi sırasında Triptorelin ve Goserelin kullanımının over yetmezlik gelişimini anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir (21). POEMS çalışmada sadece kemoterapi alan hastalarda over yetmezlik %22 hastada gelişirken kemoterapi ile birlikte GnRH agonisti alan grupta bu oran %8'e kadar istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşmüştür. PROMİSE çalışmada ise bu oran benzer şekilde %8,9 ve %25,9 şeklindedir (21).

Bu konu ile ilgili yakın zamanda insan over dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada, GnRH kendi reseptörlerine bağlandığı ancak anti-apoptotik mekanizmaları aktive etmediği ve over dokusunu siklofosamid ve cisplatin gibi gonadotoksik kemoterapi ajanlarına karşı korumadığı gösterilmiştir (3, 21, 22). Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları çelişkili olduğu için, GnRH analoglarının kemoterapi ile birlikte kullanımıyla overlerin baskılanması güvenilirliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle GnRH agonistleri deneysel bir fertilitenin korunma metodu olarak kabul edilmekle birlikte, hastalarda kemoterapiye bağlı aşırı menstrüel kanama olmakta, bu nedenle diğer durumlar için koruyucu olarak uygulanması önerilmektedir (22).

Erkek Hastalarda Sperm ve Testis Dokusunun Kriyoprezervasyonu

Testisler de kemoterapötik ajanlar ve radyoterapinin etkisi ile negatif etkilenebilmekte ve spermatogenez bozulmaktadır. Sperm kriyoprezervasyonu adolesan erkeklerde fertilitenin korunma amaçlı ilk seçenektir. Kemoterapi, spermde DNA hasarını artıracağından tedavi öncesi işlem yapılmalıdır (3). Prepubertal dönemde; sperm elde edilmesinin mümkün olmadığı durumlarda uygulanabilen deneysel tedaviler; testiküler

doku kriyoprezervasyonu ve izole spermatogonyal kök hücre transplantasyonu, xenotransplantasyon ve invitro sperm matürasyonudur. Puberte sonrası erkeklerde ise; sperm kriyoprezervasyonu, testiküler sperm ekstraksiyonu ve kriyoprezervasyonu: Perkütan epididimal sperm aspirasyonu, testiküler sperm aspirasyonu ve mikroepididimal sperm aspirasyonu ile cerrahi olarak sperm elde edilmesidir ve elde edilen örneğin dondurularak saklanmasıdır (3, 21, 22). Erkeklerde fertiliten korunması için kullanılan güncel yöntemler Şekil 2’de gösterilmiştir (3).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Kaynaklar

1. TSRM Klavuzu-4. Üremenin korunması. Kasım 2015.
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 271-89. [CrossRef]
3. Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliesch S, et al; ESHRE Task force on fertility preservation in severe diseases. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Hum Reprod* 2015; 30: 2463-75. [CrossRef]
4. Waimey KE, Duncan FE, Su HI, Smith K, Wallach H, Jona K, et al. Future directions in oncofertility and fertility preservation: A Report from the 2011 Oncofertility Consortium Conference. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2013; 2: 25-30. [CrossRef]
5. Bedoschi G, Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation. *Fertil Steril* 2013; 99: 1496-502. [CrossRef]
6. Gidoni Y, Holzer H, Tulandi T, Tan SL. Fertility preservation in patients with non-oncological conditions. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 792-800. [CrossRef]
7. Boots CE, Meister M, Cooper AR, Hardi A, Jungheim ES. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 971-80. [CrossRef]
8. Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, Thomas M, Pisarska M, Widra E, et al. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing

- gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 100: 1214-23. [CrossRef]
9. Pfeifer S, Goldberg J, McClure R, Lobo R, Thomas M, Widra E, et al. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine. Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 99: 37-43. [CrossRef]
10. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100: 492-9. [CrossRef]
11. Dittrich R, Hackl J, Lotz L, Hoffmann I, Beckmann MW. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril* 2015; 103: 462-8. [CrossRef]
12. Meirou D, Roness H, Kristensen SG, Andersen CY. Optimizing outcomes from ovarian tissue cryopreservation and transplantation: activation versus preservation. *Hum Reprod* 2015; 30: 2453-6. [CrossRef]
13. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-10. [CrossRef]
14. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after VOL. 103 NO. 2 / FEBRUARY 2015 467 Fertility and Sterility® transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril* 2013; 99: 1503-13. [CrossRef]
15. Donnez J, Dolmans MM. Preservation of fertility in females with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2011; 154: 175-84. [CrossRef]
16. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2012; 97: 134-40. [CrossRef]
17. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014; 7: 69. [CrossRef]
18. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 3418-25.
19. Turner NH, Partridge A, Sanna G, Di Leo A, Biganzoli L. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain. *Ann Oncol* 2013; 24: 2224-35. [CrossRef]
20. Gerber B, Ortmann O. Prevention of Early Menopause Study (POEMS): is it possible to preserve ovarian function by gonadotropin releasing hormone analogs (GnRH)? *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 1051-3.
21. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 269-76. [CrossRef]
22. Bildik G, Akin N, Senbabaoglu F, Sahin GN, Karahuseyinoglu S, Ince U, et al. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation in vitro. *Hum Reprod* 2015; 30: 2912-25.

Memede Dikkatli Olunması Gereken Bir Patoloji: Mukosel Benzeri Lezyon

A Pathological Process Should be Carefully Conducted in the Breast: Mucocele-Like Lesion

Zühal GÜCİN 

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Memenin mukosel benzeri lezyonu (MBL) önceleri histolojik olarak memenin müsinöz karsinomuna benzeyen benign bir lezyon olarak tarif edilmiştir. Daha sonra duktal hiperplazi ya da karsinom ile ilişkili olarak da bildirilmiştir. Uzun dönem takiplerinde kanser riski bilinmemektedir. Bu nedenle perkutan meme biyopsisi ile tanı alan pür mukosel benzeri lezyonlara yaklaşım tartışmalıdır. Bu çalışmada 47 yaşındaki kadın hastada önce kor biyopside saptanan daha sonra eksize edilen materyalde insitu duktal karsinom alanlarının eşlik ettiği mukosel benzeri ekstrasöz müsin varlığı ile karakterli lezyon sunulmuştur. Amaç, memede az görülen, bu nedenle de yanlışlıkla neden olabilen mukosel benzeri lezyonları ve çeşitliliklerini sunulan vaka eşliğinde gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Mukosel benzeri lezyon, müsin, meme

ABSTRACT

Mucocele-like lesion (MLL) of the breast has been firstly described as a benign lesion resembling mucinous carcinoma of the breast. Subsequently, it has also been reported to be associated with ductal hyperplasia or breast carcinoma. The risk of cancer development in the long term is unknown. Therefore, the approach to pure MLL of the breast detected during percutaneous biopsy is controversial. In this report, a mucocele-like breast lesion in a 47-year-old woman was first noticed during a core biopsy and later detected to be associated with ductal carcinoma in-situ focuses in excisional biopsy material is presented. The aim of this paper was to provide an overview of this rare and controversial lesion and its variabilities with regard of the presented case.

Keywords: Mucocele-like lesion, mucin, breast

Giriş

Memenin mukosel benzeri lezyonu (MBL) 1986'da Rosen tarafından histolojik olarak memenin müsinöz karsinomuna benzeyen, ekstrasöz müsin içeren benign bir lezyon olarak tarif edilmiştir (1). Daha sonraları duktal hiperplazi ya da karsinom ile ilişkili olarak da bildirilmiştir (2-4).

Kor biyopside alışılmadık bazı lezyonlar patologlar için problem oluşturabilir. Meme patolojisinde karışıklığa yol açan bu tip lezyonlar içinde mukosel benzeri lezyonlar (MBL), işçi hücreli metaplastik karsinomlar, adenomyoepiteliom, psödo-anjiomatöz stromal hiperplazi (PASH), kollagenöz sferüloz, myofibroblastom, vasküler lezyonlar, lenfoid infiltrasyonlar sıralanabilir (5).

Uzun dönem takiplerinde MBL için kanser riski bilinmemektedir (6). Bu nedenle perkutan meme biyopsisi ile tanı alan pür mukosel benzeri lezyonlara yaklaşım tartışmalıdır (7).

Olgu Sunumu

Kırk yedi yaşında kadın hasta; sol memede nüks kitle nedeni ile dış merkezde yapılan tru-cut biyopsi sonucu mukosel benzeri lezyon ve atipik hiperplazi tanısı alarak hastanemize başvurdu. Hasta 3 yıl önce de aynı memeden yapılan eksizyonda atipik duktal hiperplazi tanısı almış ve takip edilmekte idi. Fizik muayenede sol meme saat 12 hizasında areola kenarında ve areolaya 2 cm mesafede 0,5 cm çaplı nodüler alanlar saptandı. Dış merkezde yapılan görüntüleme raporlarında sol meme saat 12 hizasında, meme başına 2 cm mesafede 13 mm heterojen mikrokalsifikasyon içeren alan tanımlanmakta idi. Tel ile işaretlenen lezyon eksize edildi. Makroskopik olarak eksizyon materyalinin santral bölümünde 1,6x1,2x0,8 cm ölçüde kısmen lobüle kenarlı, parlak jelatinöz görünümlü ve içerisinde küçük kistik

Cite this article as: Gücin Z. A Pathological Process Should be Carefully Conducted in the Breast: Mucocele-Like Lesion. Bezmialem Science 2018; 6: 147-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zühal GÜCİN, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: zgucin@bezmialem.edu.tr

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 15.08.2016
Kabul Tarihi / Accepted: 16.01.2017

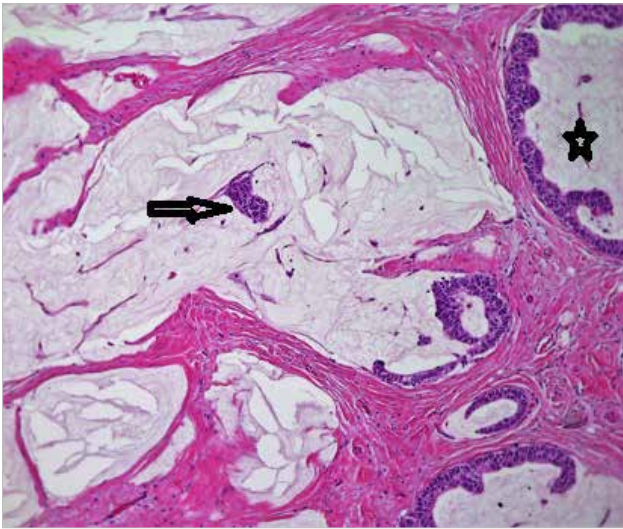
yapılar barındıran kitlesel lezyon izlendi (Resim 1). Mikroskopik incelemede düz, mikropapiller ve solid paternde intermedier dereceli insitu duktal karsinom alanları saptandı. Bu yapılarda hem yaygın intraluminal ve hem de mukosel benzeri ekstraselüler müsinöz materyal dikkat çekici idi (Resim 2). Lezyon alanı dışında ise atipik duktal hiperplazi ve atipik lobüler hiperplazi alanları saptandı. İstanbul dışında yaşayan hastanın daha sonra bir dış merkezde mastektomi olduğu öğrenildi ancak sonucu hakkında bilgi sahibi olunamadı.

Tartışma

Memede müsin içeren bir kist rüptüre olduğunda içerdiği sekret ve epitel çevre dokuya çıkabilir. Bu durum minör tükrük bezlerinin mukosel denilen lezyonunun benzeri olan ve hakkında az şey bilinen bir lezyon oluşturur (1). Histolojisi



Resim 1. Kitlenin makroskopik görünümü. Kismen lobüler kenarlı, müsinöz parlak yüzeyli ve küçük kistik yapıların seçildiği lezyon alanı



Resim 2. Sağ üstte mikropapiller formda in situ duktal karsinom odağı (yıldız), geniş alanda ekstravaze müsin ve müsin gölcükleri içinde yüzen (ok), bir kısmı ise müsin döşer tarzda dizilen epitel hücreleri (ok)

müsinöz karsinomu çağırıştırır. Aspirasyon biyopsisine gelen bol müsin içeriği ve arada izlenen epitelial yapılar müsinöz karsinomdan ayırımını güçleştirebilir (1, 4, 8). Özellikle müsinöz karsinomun nadir görüldüğü genç premenopozal kadında mukosel benzeri lezyonlar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (1).

Mamografik en önemli bulgu mikrokalsifikasyon (kümelenme gösteren yuvarlak kalsifikasyonlar) olarak bildirilmektedir (7, 9, 10). Sunulan olgu da görüntülemeye mikrokalsifikasyon içeren lezyon şeklinde tarif edilmekte idi.

Literatürde uzun perodlarda görüntüleme eşliğinde yapılan kor/iğne biyopsi ve eksizyonel biyopsi serilerinin tekrar incelenerek MBL oranlarının ve bunların takip sonuçlarının gözden geçirildiği görülmektedir (6-10). Meares ve ark. (6) çalışmasında 1967-2001 yılları arasında yapılan 13.412 meme biyopsisi içinde 102 MBL olgusu (%0,7) saptanmıştır. MBL olgularında atipik hiperplazi oranı ise %27 bulunmuş ve MBL sıklıkla atipik hiperplazinin eşlik ettiği nadir görülen bir meme lezyonu olarak yorumlanmıştır. Takiplerinde 13 hastada meme karsinomu geliştiği bildirilmiştir (6). Bir başka çalışmada 1997-2010 yılları arasındaki 21.340 meme biyopsisi gözden geçirilmiş ve 51 MBL olgulu hasta saptanmıştır (%0,23). Otuz beş olguda perkutan biyopsi sonrası cerrahi girişim yapılmış ve 33'ü benign sonuçlanırken, 2 olguda (%5,7) insitu duktal karsinom (DCIS) saptanmıştır (7). Pür mukosel benzeri lezyon nadir bir durumdur ve çoğunlukla iyi gidişlidir (7); eksizyon uygulanan olgularda DCIS saptanma oranı %5,7'dir (7). Benzer bir çalışmada 2003-2013 yılları arasında 18.111 hastaya uygulanan kor biyopsiler değerlendirildiğinde 32 MBL saptanmıştır (%0,17). Yirmi yedi olgu pür MBL iken; 5 olguda ise meme karsinomu/atipik hiperplazi/papiller lezyon/lobüler karsinoma insitu (LCIS) / radial skar gibi lezyonlar görülmüştür (9). Bir başka seride retrospektif olarak 9.286 olgu yeniden gözden geçirildiğinde MBL 35 olguda (%0,38) saptanmıştır (10). Yukarıdaki geniş hasta serilerine bakıldığında kor/eksizyon biyopsilerinde MBL rastlanma oranı %0,17 ile %0,7 arasındadır. MBL çoğunlukla pür lezyonlar şeklinde olsa da 1/4-1/3 kadar olguda proliferatif lezyonlar, atipik hiperplazi, in situ duktal karsinom gibi daha ileri bulgular eşlik edebilir. Sunulan olguda da benzer şekilde atipik duktal ve atipik lobüler hiperplazi ile insitu duktal karsinom alanları eşlik etmekte idi.

Mukosel benzeri lezyonlar nadir karşılaşılan meme patolojilerindendir. Kor biyopside mukosel benzeri yapılarla eşlik eden atipi bulguları varsa cerrahi girişim yapılması tavsiye edilmektedir. Cerrahi eksizyonda atipik hiperplazi dışında değişiklik yoksa kısa aralıklar ile izlenmesi yeterli bulunmaktadır (10). Sunulan olguda kor biyopsi sonucu mukosel benzeri ekstraselüler müsin varlığı ve eşlik eden atipik duktal hiperplazi alanları dikkati çekmiş, sonrasında yapılan geniş lokal eksizyonda insitu duktal karsinom alanları saptanmıştır.

Sonuç

Memenin mukosel benzeri lezyonu (MBL) tanımlayıcı özelliği bol ekstravaze müsin varlığı olan ancak içinde değişik patolojileri barındırabilen geniş bir tanı spektrumudur. Bu nedenle kor biyopside saptanan olguların mutlaka eksize edilerek yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Kaynaklar

1. Rosen PP. Mucocele-like tumors of the breast. Am J Surg Pathol 1986; 10: 464-9. [CrossRef]
2. Hamele-Bena D, Cranor ML, Rosen PP. Mammary mucocele-like lesions: Benign and malignant. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1081-5. [CrossRef]
3. Kikuchi S, Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Hayashi M, Toyozumi Y, et al. Mucocele-like tumor associated with ductal carcinoma in situ diagnosed as mucinous carcinoma by fine-needle aspiration cytology: report of a case. Surg Today 2012; 42: 280-4. [CrossRef]
4. Schnitt F, Sneige N, Lee A. Classification using needle-core biopsy and fine-needle aspiration. In: Lakhani SR, Ellis IO, Scnitt SS, Tan PH, van de Vijver MJ(eds). WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon, IARC, 2012: 26-7.
5. Hoda SA, Rosen PP. Observations on the pathologic diagnosis of selected unusual lesions in needle core biopsies of breast. Breast J 2004; 10: 522-7. [CrossRef]
6. Meares AL, Frank RD, Degnim AC, Vierkant RA, Frost MH, Hartmann LC, et al. Mucocele-like lesions of the breast: a clinical outcome and histologic analysis of 102 cases. Hum Pathol 2016; 49: 33-8. [CrossRef]
7. Diorio C, Provencher L, Morin J, Desbiens C, Poirier B, Poirier É, et al. Is there an Upgrading to Malignancy at Surgery of Mucocele-Like Lesions Diagnosed on Percutaneous Breast Biopsy? Breast J 2016; 22: 173-9. [CrossRef]
8. Bhargava V, Miller TR, Cohen MB. Mucocele-like tumors of the breast. Cytologic findings in two cases. Am J Clin Pathol 1991; 95: 875-7. [CrossRef]
9. Park YJ, Kim EK. A pure mucocele-like lesion of the breast diagnosed on ultrasonography-guided core-needle biopsy: is imaging follow-up sufficient? Ultrasonography 2015; 34: 133-8. [CrossRef]
10. Ha D, Dialani V, Mehta TS, Keefe W, Iuanow E, Slanetz PJ. Mucocele-like lesions in the breast diagnosed with percutaneous biopsy: is surgical excision necessary? AJR Am J Roentgenol 2015; 204: 204-10. [CrossRef]

Development of Hyperprolactinemia Induced by the Addition of Bupropion to Venlafaxine XR Treatment

Venlafaksin XR Tedavisine Bupropion Eklenmesiyle Gelişen Hiperprolaktinemi Olgusu

Alperen KILIÇ ^{ID}, Ahmet ÖZTÜRK ^{ID}, Erdem DEVECİ ^{ID}, İsmet KIRPINAR ^{ID}

Department of Psychiatry, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Hyperprolactinemia is characterized by abnormally increased serum prolactin levels. Menstrual irregularities and hyperprolactinemia can be caused by a variety of medical conditions as well as due to the use of some psychopharmacological drugs, namely antipsychotics; it can also develop during antidepressant treatment. Bupropion is an antidepressant functioning via the inhibition of noradrenaline and dopamine reuptake. The endocrine and sexual adverse events of this agent are rare. In the literature, only one case reporting hyperprolactinemia or galactorrhea caused by bupropion use is available. Here, we present the case of a patient diagnosed with depressive disorder and receiving venlafaxine, who developed hyperprolactinemia and oligomenorrhea after the addition of bupropion to the ongoing treatment and showed serum prolactin levels decreased to normal ranges shortly after the discontinuation of bupropion.

Keywords: Bupropion, venlafaxine, hyperprolactinemia

Öz

Hiperprolaktinemi kandaki prolaktin düzeyinin anormal yüksek olması durumuna denir. Menstrüasyon düzensizlikleri ve hiperprolaktinemi pek çok tıbbi duruma ve psikofarmakolojik ilaçlardan daha çok antipsikotik ajanlara bağlı olabileceği gibi antidepressanların kullanımı sonucunda da görülmektedir. Bupropion ise noradrenalin ve dopamine geri alım inhibisyonu yoluyla etki eden antidepressan bir ajandır. Bu ajanın endokrin ve cinsel yan etkileri çok nadirdir. Literatürde bupropionun hiperprolaktinemi ve yagalaktoreye neden olduğunu bildiren bir tane vaka bulunmaktadır. Biz bu yazıda depresif bozukluk tanısı ile venlafaksin XR başlanan sonrasında bupropion tedavisi eklenmesi ile hiperprolaktinemi ve oligomenore gelişen, bupropion tedavisinin kesilmesinin ardından kan prolaktin seviyesi düzelen bir vaka sunduk.

Anahtar kelimeler: Bupropion, venlafaksin, hiperprolaktinemi

Introduction

Mainly associated with antipsychotic use, hyperprolactinemia and menstrual irregularities can be seen as a result of antidepressant use. Reportedly, monoaminooxidase inhibitors, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors increase prolactin levels (1). The use of selective serotonin reuptake inhibitors, such as sertraline, fluvoxamine, fluoxetine or serotonin, and noradrenaline reuptake inhibitors, such as venlafaxine XR and duloxetine, have been shown to be associated with hyperprolactinemia and/or galactorrhea in some cases (2, 3). In these cases, the serotonergic mechanism is commonly attributed as the underlying cause of hyperprolactinemia and/or galactorrhea.

On the other hand, Bupropion is an antidepressant that inhibits noradrenaline and dopamine reuptake. In brief, it adjusts “decreased positive effect” symptoms in a positive way. Similar to our case, if “decreased positive effect” symptoms occur, and some residual symptoms or side effects are observed following the treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or selective noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), the addition of bupropion to previous SSRI or SNRI treatment or switching to bupropion treatment have been reported to be beneficial (4).

Acting as a noncompetitive antagonist for some neuronal acetylcholine receptors (5), bupropion is known to have various biological targets; however, the mechanism of action is not completely understood. An atypical antidepressant, bupropion, has been previously reported to be neutral for prolactin mechanism and even to cause a decrease in prolactin levels since it

Cite this article as: Kılıç A, Öztürk A, Deveci E, Kırpinar İ. Development of Hyperprolactinemia Induced by the Addition of Bupropion to Venlafaxine XR Treatment. Bezmialem Science 2018; 6: 150-2.

7th International Congress on Psychopharmacology 2nd International Symposium on Child and Adolescent Psychopharmacology April 15-19, 2015 Antalya, Turkey
7. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi 2. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakoloji Sempozyumu 15-19 Nisan 2015 Antalya, Türkiye

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ahmet ÖZTÜRK, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: doktorahmet23@hotmail.com

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 14.05.2016

Accepted / Kabul Tarihi: 27.02.2017

increases dopamine reuptake (6). In literature, only one case of hyperprolactinemia and galactorrhea secondary to bupropion treatment has been reported (7). Here, we present a case in which hyperprolactinemia and oligomenorrhea developed after the initiation of bupropion treatment and serum prolactin levels decreased to normal range after the treatment was discontinued.

Case Report

A 32-year-old, married, female patient with two children was referred to our clinic. The index patient provided written informed consent for the publication of this report. On admission, she complained of headache, apathy, unwillingness to work, misery, fatigue, insomnia, and forgetfulness. Physical examination revealed no abnormalities. Her routine hemogram and biochemistry were within the normal ranges.

Her psychological examination revealed that she had the appearance of an elderly woman and appeared miserable, reckless, and oblivious. She was in a depressed mood and her affect seemed to be shallow and limited.

Venlafaxine XR treatment was initiated one year previously at our clinic since she complained of depression. She was regularly using the drug and benefitted from it in that she did not experience any menstrual irregularities (oligomenorrhea or amenorrhea) or increase in prolactin levels. She did not present with any organic disease, the chronic use of any drug, or a history of any operation. She did not smoke cigarettes, consume alcohol, or abuse any kinds of drugs/narcotics. She experienced usual menstrual cycles. She was not pregnant and was not using oral contraceptives.

At the visit, her Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) score was 20. According to the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I Disorders (SCID-1), she was diagnosed as having a major depressive disorder. Venlafaxine XR was increased from 75 mg/day to 150 mg/day, and trazodone (50 mg/day) was initiated. She was followed up as an outpatient. After a month, at the follow-up, although her insomnia was resolved, she continued to complain of depression; thus, venlafaxine XR dose was increased to 225 mg/day and trazodone (50 mg/day) was discontinued. After a month, she reported increased appetite after using venlafaxine XR, but she continued to complain of depression, such as the lack of attention and desire to work, insomnia, and the lack of energy. Her HRSD score was 15. Trazodone (50 mg/day) was reinitiated, and bupropion (150 mg/day) was added to the existing treatment. Because her depressive symptoms continued at follow-up after a month, bupropion was increased to 300 mg/day. In the following month, she experienced menstrual irregularities (oligomenorrhea). No significant changes were reported in her hemogram, lipid profile, hepatic enzymes, urea, creatinine, or thyroid function tests. Her prolactin level was 200, which increased to 202 ng/ml in the following week. She did not present with a history increased prolactin lev-

els. To exclude the organic causes, cranial and hypophysical magnetic resonance imaging (MRI) were performed, which revealed no pathologies. Therefore, hyperprolactinemia and oligomenorrhea were considered to be drug induced. Because she had been using venlafaxine XR for a long time and because the clinical symptoms manifest a month previously, bupropion treatment was determined as the cause. Bupropion treatment was discontinued, and the control blood test a week later revealed the prolactin level decreased to 16 ng/mL. She experienced regular menstruation cycles. Venlafaxine XR (225 mg/day) and trazodone (50 mg/day) treatments were planned.

Discussion

We reported the case of bupropion-induced hyperprolactinemia and oligomenorrhea. Bupropion, an atypical antidepressant, is neutral in terms of its effect on dopamine levels. Furthermore, bupropion may decrease prolactin levels by inhibiting dopamine reuptake. In our opinion, prolactin levels may increase during bupropion use because of the arising bupropion metabolites. The release of dopamine may be inhibited either by bupropion or its metabolites (8). Some studies have shown that bupropion acts as a noncompetitive antagonist of some nicotinic receptors (5, 9).

In this case, the drug interaction between venlafaxine XR and bupropion may be another possible triggering factor. Bupropion is a potent inhibitor of CYP2D6, which can decrease the elimination of drugs metabolized by CYP2D6 isozyme. Furthermore, according to *in vitro* data, venlafaxine XR is primarily metabolized by CYP2D6 isozyme (10). Reportedly, the effect of venlafaxine XR is dose-dependent. In our study, the patient did not exhibit any negative effects on prolactin secretion when she was on 225 mg/day venlafaxine XR treatment. However, when bupropion was added to the ongoing treatment, she developed hyperprolactinemia and oligomenorrhea. Therefore, it is reasonable to say that the combined use of drugs may differ from their exclusive use in terms of their adverse events. We consider that these adverse events are due to drug-drug interactions. Thus, by inhibiting CYP2D6 isozyme, bupropion inhibits the metabolism of venlafaxine XR and potentiates its effect, which may explain our case.

Venlafaxine XR is an SSRI that affects serotonergic mechanism and induces hyperprolactinemia. There are two notable hypotheses regarding the increase of prolactin levels induced by serotonin. First, serotonin may increase prolactin levels by stimulating postsynaptic 5-HT receptors located in the paraventricular nucleus of the hypothalamus via serotonin agonism. Second, it may indirectly increase prolactin by inhibiting dopamine, which is known to have an inhibiting function on prolactin in the tuberoinfundibular pathway (3). Serotonin agonism has been considered to cause dopamine inhibition in the mesocortical/mesolimbic pathway using the 5-HT_{2C} receptor.

In our opinion, hyperprolactinemia evident in our case was caused by the potential interaction between venlafaxine XR and bupropion. In previous reports or studies, no hyperprolactinemia cases secondary to additional bupropion to any antidepressant treatments have been reported. We state that the hypothesis that bupropion metabolites act on nicotinic receptor antagonism and decrease dopamine levels, which in turn increase prolactin levels, is less likely to hold true. Only one poster presentation in the literature is available that has reported an increase in prolactin levels as a result of bupropion use (7). However, the increase in prolactin levels in this particular study was not thoroughly investigated.

Conclusion

Clinicians must be alert for hyperprolactinemia and menstrual irregularities and the possible drug–drug interactions during antidepressant treatment. The mechanism underlying the adverse events should be investigated through further research.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – A.K.; Design – A.K., A.Ö.; Supervision – E.D., İ.K.; Data Collection and/or Processing – A.K.; Analysis and/or Interpretation – A.Ö., E.D., İ.K., A.K.; Literature Search – A.K., A.Ö.; Writing Manuscript – A.K., A.Ö.; Critical Review – A.Ö., E.D., İ.K.; Other – A.Ö., İ.K., E.D.

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

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

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – A.K.; Tasarım – A.K., A.Ö.; Denetleme – E.D., İ.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – A.K.; Analiz ve/veya Yorum – A.Ö., E.D., İ.K., A.K.; Literatür Taraması – A.K., A.Ö.; Yazıyı Yazan – A.K., A.Ö.; Eleştirel İnceleme – A.Ö., E.D., İ.K.; Diğer – A.Ö., İ.K., E.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 199-204. [CrossRef]
2. Bronzo MR, Stahl SM. Galactorrhea induced by sertraline (letter). *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1269-70. [CrossRef]
3. Yang MS, Cheng WJ, Huang MC. Dose-related hyperprolactinemia induced by venlafaxine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 733-4. [CrossRef]
4. Stahl SM. Noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors, Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. Cambridge University Press; 2013. p.309-12.
5. Arias HR, Santamaria A, Ali SF. Pharmacological and neurotoxicological actions mediated by bupropion and diethylpropion. *Int Rev Neurobiol* 2009; 88: 223-55. [CrossRef]
6. Meltzer HY, Fang VS, Tricou BJ, Robertson A. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1982; 32: 303-16.
7. Bilgin A, Cam B. Bupropion associated with galactorrhea: a case report. *Bull Clin Psychopharmacol* 2012; 22: 153.
8. Damaj MI, Carroll FI, Eaton JB, Navarro HA, Blough BE, Mirza S, et al. Enantioselective effects of hydroxy metabolites of bupropion on behavior and on function of monoamine transporters and nicotinic receptors. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 675-82. [CrossRef]
9. Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 88-92.
10. Otton SV, Ball SE, Cheung SW, Inaba T, Rudolph RL, Sellers EM. Venlafaxine oxidation in vitro is catalysed by CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 149-56. [CrossRef]

Medial Longitudinal Fasciculus Acute Ischemic Changes may be Missed During Imaging

Medial Longitudinal Fasikül Akut İskemik Değişiklikleri Görüntülemeye Gözden Kaçabilir

Ertan SÖNMEZ¹ , Abuzer ÖZKAN¹ , Emin NASIROV², Bedia GÜLEN¹ 

¹Department of Emergency Medicine, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Neurology, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

The medial longitudinal fasciculus (MLF) is a pair of crossed fibers of axons, on each side of the brainstem that carries information about the direction of eye movement. An ischemic stroke is the most common cause of MLF syndrome. We report a patient with unilateral partial oculomotor paresis associated with internuclear ophthalmoplegia, which is a dysfunction of the MLF in the pontine. A second diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) showed a high-signal-intensity lesion in the brainstem. We would like to emphasize that detailed neurological physical examination and imaging control are essential aspects of clinical assessment for the diagnosis of MLF infarction because its detection based on imaging is challenging.

Keywords: Partial oculomotor paresis, brainstem, MLF, MRI

ÖZ

Medial longitudinal fasikül (MLF) beyin sapının her iki tarafına gözlerin hareket yönü hakkında bilgi taşıyan bir çift akson lifidir. İskemik inme MLF sendromunun en yaygın görülen nedenidir. Biz çekirdekler arası oftalmoplejili tek taraflı parsiyel okulomotor parezinin eşlik ettiği ponsun MLF bozukluğunu bir hastada sunuyoruz. DW-MRI'da beyin sapında aşırı yüksek sinyal görümlü lezyon görüldü. Görüntülemeye ki zorluğu nedeniyle MLF lezyonlarını tanımda, detaylı nörolojik muayene ve görüntüleme tekrarının önemini vurgulamak istedik.

Anhatar Kelimeler: Parsiyel okulomotor parezi, beyin sapı, MLF, MRI

Introduction

The levator palpebrae superioris, pupillary sphincter muscle, and four extraocular muscles (the superior rectus, inferior rectus, medial rectus, and inferior oblique muscles) are innervated by the oculomotor nerve. Internuclear ophthalmoplegia (INO) is characterized by the dysfunction of the medial longitudinal fasciculus (MLF). MLF is a tract that contains axons projecting from the VI nucleus to the medial rectus subnuclei of the contralateral III nuclear complex. Impaired adduction and abducting nystagmus during conjugate version movements are two of the most common findings of INO (1). DWI is the most sensitive for stroke imaging, which is sensitive to the restriction of Brownian motion of extracellular water because of imbalance caused by cytotoxic edema. Generally, water protons have the ability to diffuse extracellularly and lose signal. High intensity on DWI indicates restriction of the ability of water protons to diffuse extracellularly (2). In this case report, we present the radiological and ophthalmologic findings of a patient with MLF infarction and oculomotor paresis in the pons of the brainstem.

Case Report

An 81-year-old woman with a history of diabetes mellitus complained of diplopia and dizziness in the morning. On physical examination, her blood pressure was 145/80 mmHg, and her pulse was dysrhythmic with 120 beats per minute. Both eyes showed normal visual acuity, visual fields, color perception, and ocular fundi. Left lateral gaze showed significant strabismus (Figure 1). The right eye had impaired upward and medial gaze. The left eye exhibited normal ocular movements. Both eyes had equal pupillary size (3.0 mm) and normal light reflexes. Neuro-ophthalmological examination revealed mild palsy of the superior rectus, medial rectus, and inferior oblique muscles. Coordination, reactions, and other cranial nerve reflexes were found to be normal. The plantar reflexes were flexor. Routine laboratory tests revealed no abnormalities.

Cite this article as: Sönmez E, Özkan A, Nasirov E, Gülen B. MLF Acute Ischemic Changes may be Missed During Imaging. Bezmialem Science 2018; 6: 153-5.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ertan SÖNMEZ, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: ertansnmz@gmail.com

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 01.11.2016

Accepted / Kabul Tarihi: 20.02.2017

The brainstem pontine diffusion restriction was observed in DW-MRI (Figure 2a, b). Chest X-ray imaging and carotid ultrasonography also revealed no abnormalities. Frequent ven-



Figure 1 . Left lateral gaze showed apparent strabismus



Figure 2. a, b. (a) There was no clear pathological finding. (b) A high-signal-intensity lesion, approximately 4 mm in diameter, at the level of the right superior cerebellar peduncle of the pons in the brainstem

tricular premature beats with sinus tachycardia were observed in electrocardiogram. No cardiac pathology was noted in the transesophageal echocardiography. The patient was diagnosed with partial fascicular oculomotor paresis caused by a pontine stroke affecting the MLF. Clopidogrel sulfate (75 mg/day, p.o.) treatment was initiated. Incomplete oculomotor nerve paresis continued for one month.

Discussion

Clinical and radiological findings of a patient with MLF infarction were described in this case report. Impairment of the superior rectus, medial rectus, and inferior oblique muscles was observed upon neuro-ophthalmological examination. Inferior rectus muscles and the pupillary sphincter were protected. Because of presumed microvascular ischemia of the cranial nerves in the presence of atherosclerotic risk factors such as diabetes mellitus, old age, hypertension, and hyperlipidemia, isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies frequently occur in adults (3). The probability of detecting small lesions that are associated with INO has increased as a result of advancements in neuroimaging. Up to 75% of all etiologies may have visible lesions (4). Of the patients with presumed brainstem ischemia underlying their INO, a demonstrable lesion on MRI is not found in almost 50% of the cases (5), while another report showed that only four out of 34 patients did not have a lesion (6). Pupil sphincter fibers are placed on the upper side of the rostrocaudal area and this is followed by inferior rectus, lower oblique, medial rectus, superior rectus and levator palpebra superioris nerve fibers. Thus, oculomotor fascicular fibers that innervate inferior rectus muscles and pupillary sphincter were grouped in the rostral and medial parts, passing through the red nucleus (7). In our patient, the inferior rectus muscles and pupillary sphincter were not impaired as her lesion was in the caudal and lateral region of the oculomotor fascicle on MRI. Patients with diabetes mellitus are known to have pupil sparing oculomotor nerve palsy. Diabetic oculomotor mononeuropathy is a similar finding to oculomotor fascicular infarction. In our patient and in previous patients with oculomotor fascicular infarction, the inferior rectus was protected in addition to normal pupillary reactions (8, 9). Johkura (9) stated that the pupillary sphincter and neighboring topography of the inferior rectus muscles play a key role in the discrimination of extramedullary and fascicular oculomotor nerve palsy. It is useful to know the anatomy of the facial anatomy in the diagnosis of ophthalmoparasis.

Based on a variety of factors, including age, associated clinical findings, the pretest probability of identifying a causative lesion, vasculopathic risk factors, and the time and cost of the scan, a formal or informal risk stratification assessment is performed before ordering neuroimaging (10). Although there are continuous advancements in neuroimaging capacities, it is important to recognize that increasing specificity is not always accompanied by ever-increasing sensitivity; thus, as in the first imaging of our patient, conventional MRI may not reveal a causative lesion in early stages (11). Unrelated find-

ings require further testing or repetition of tests. We can use our knowledge of anatomy and pathophysiology to diagnose patients at high risk for neurological imaging of the underlying severe pathology.

Conclusion

In this case report, the neuro-ophthalmologic profile and DW-MRI findings of a patient with partial fascicular oculomotor paresis, which was caused by brainstem ischemic stroke were studied. The clinic radiological signs of our patient confirmed that palsy of the medial rectus, superior rectus, and inferior oblique muscles may be caused by MLF damage. For diagnostic differentiation from diabetic oculomotor mononeuropathy, preservation of ocular infraduction is a useful examination. In patients with medial and inferior rectus muscle sparing oculomotor fascicular paresis, physicians should consider the presence of an MLF lesion. It is important that emergency physicians be aware of the possibility of MLF infarction when examining patients that present with clinical oculomotor paresis. We would like to emphasize that performing a careful and detailed physical examination is an essential aspect of clinical assessment for the diagnosis of MLF infarction because of its difficult identification by DW-MRI. Imaging control should be performed in case of ambiguity.

Informed Consent: Due to the identity of the patient can not be defined, informed consent is waived.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – E.S., E.N.; Design – E.S., B.G.; Supervision – A.Ö., B.G.; Resources – E.S., A.Ö., E.N.; Data Collection and/or Processing – E.S., E.N., B.G.; Analysis and/or Interpretation – E.S., E.N., B.G., A.Ö.; Literature Search – B.G., E.N.; Writing Manuscript – E.S., A.Ö.; Critical Review – E.S.

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

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

Hasta Onamı: Hastanın kimliği tanımlanamayağından hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – E.S., E.N.; Tasarım – E.S., B.G.; Denetleme – A.Ö., B.G.; Kaynaklar – E.S., A.Ö., E.N.; Malzemeler – E.S., H.M.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.S., E.N., B.G.; Analiz ve/veya Yorum – E.S., E.N., B.G., A.Ö.; Literatür Taraması – B.G., E.N.; Yazıyı Yazan – E.S., A.Ö.; Eleştirel İnceleme – E.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Disorders of Eye Movements. Part V. Prenuclear Disorders: Brainstem. ii. Internuclear ophthalmoplegia (INO) contributed by Jason J S Barton, University of British Columbia, May 2008 [online] 2016 [cited 2016 May 29]. Available from: <http://www.neuroophthalmology.ca/textbook/disorders-of-eye-movements/v-prenuclear-disorders-brainstem/ii-internuclear-ophthalmoplegia-ino>.
2. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288-92. [CrossRef]
3. Tamhankar MA, Bioussé V, Ying GS, Prasad S, Subramanian PS, Lee MS, et al. Isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies from presumed microvascular versus other causes: a prospective study. *Ophthalmology* 2013; 120: 2264-9. [CrossRef]
4. Bolanos I, Lozano D, Cantu C. Internuclear ophthalmoplegia: causes and long-term follow-up in 65 patients. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 161-5. [CrossRef]
5. Eggenberger E, Golnik K, Lee A, Santos R, Suntay A, Satana B, et al. Prognosis of ischemic internuclear ophthalmoplegia. *Ophthalmology* 2002; 109: 1676-8. [CrossRef]
6. Kim JS. Internuclear ophthalmoplegia as an isolated or predominant symptom of brainstem infarction. *Neurology* 2004; 62: 1491-6. [CrossRef]
7. Ksiazek SM, Slamovits TL, Rosen CE, Burde RM, Parisi F. Fascicular arrangement in partial oculomotor paresis. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 97-103. [CrossRef]
8. Rabadi MH, Belmann MA. Midbrain infarction presenting isolated medial rectus nuclear palsy. *Am J Med* 2005; 118: 836-7. [CrossRef]
9. Johkura K. Examination of eye movements. *Neurol Med* 2009; 70: 1-7.
10. Volpe NJ, Lee AG. Do patients with neurologically isolated ocular motor cranial nerve palsies require prompt neuroimaging? *J Neuroophthalmol* 2014; 34: 301-5. [CrossRef]
11. Jawad RA, Rana AI, Sultan F, Saeed MA. Bilateral medial medullary infarction: a case report. *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 387-9.

Ebstein Barr Virus Ensefalitiyle Prezente Bir Status Epileptikus Olgusu

Presence of Status Epilepticus with Ebstein Barr Virus Encephalitis

Çiğdem DENİZ¹, Talip ASİL¹, Sibel BOLUKÇU², S. Ülgen ZENGİN³

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi, Anestezi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Enfeksiyöz mononükleoz (EM)'da ölümün en yaygın nedeni nörolojik tutulumdur. Bunlar arasında meningoensefalit ve ensefalit önemli yer tutmaktadır. Ebstein barr virus (EBV)'de santral sinir sistemi (SSS) tutulumu genellikle hastalığın 1-3 haftasından sonra ortaya çıkmakla beraber, nadiren nörolojik bulgularla olan vakalar bildirilmiştir. Bu yazıda ensefalitle olan, miyoklonik status tablosuyla gelen bir olguda; akut EBV enfeksiyonu ve dirençli miyoklonik nöbetler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: EBV, epilepsi, ensefalit

ABSTRACT

Neurological involvement, mostly in the form of meningoencephalitis or encephalitis, represents the leading cause of death in patients with infectious mononucleosis (EF). Central nervous system involvement usually occurs after the first 1 to 3 weeks of disease, although patients presenting with neurological signs and symptoms have been rarely reported. In this case presentation, our aim was to examine the association between acute Ebstein barr virus (EBV) infection and refractory myoclonic convulsions in a patient presenting with myoclonic status.

Keywords: EBV, encephalitis, myoclonic status

Giriş

Ebstein Barr Virus (EBV) enfeksiyonu genellikle çocuklarda gözlenen iyi huylu sistemik viral bir enfeksiyondur. EBV enfeksiyonunun santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ise ağır nörolojik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Meningoensefalit, serebrit, guillain barre (GBS), kranial sinir paralizileri, transvers myelit bunlardan bazılarıdır (1).

Ebstein Barr Virus ensefalitiyle birlikte epilepsi nöbeti görülmesi ise nadirdir. Bu nöbetler fokal, jeneralize tonik klonik, ya da status epileptikus şeklinde tanımlanmıştır (2).

Bu yazıda antiepileptiklere dirençli miyoklonik nöbetlerle seyreden status epileptikus tablosuyla karakterize bir hasta tanımlanmaktadır.

Olgu Sunumu

On yedi yaşında kadın hasta status epileptikus tablosuyla hastanemiz aciline başvurdu. Özgeçmişinde ilk nöbetini yaklaşık 1,5 yıl önce jeneralize tonik klonik tarzda geçirdiği öğrenildi. O zaman çekilen kranial magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) normal olduğu, elektroensefalografi (EEG) yapılmadığı ve takip önerildiği belirtildi.

Bir yıl önce tekrar aynı şekilde nöbeti olması üzerine başka bir merkezde değerlendirildiği, EEG çekildiği; çekim sırasında dahil olmak üzere toplam üç kez nöbet geçirmesi üzerine valproik asit başlandığı ifade edildi.

Son altı aydır İstanbul'da çocuk nörolojisi biriminde takip edildiği EEG ve MRG çekildiği öğrenildi. Çekilen kranial MRG'de sol temporal hornun sağa kıyasla asimmetrik dilatasyonu dışında ek bulgu saptanmadığı öğrenildi.

Çekilen EEG'nin parietookspital jeneralize epileptiform anomali varlığı ile uyumlu izlendiği, takibinde yapılan kontrol EEG'sinin normal olarak değerlendirildiği belirtildi. Valproik asit kullanımının devam ettiği fakat; valproik asite bağlı saç dökülme şikayetine ilişkin olarak iki ay önce ilacının kesilerek, levetirasetam başlandığı, levetirasetam sonrası herhangi bir jeneralize nöbet tanımlanmadığı ifade edildi.

Cite this article as: Deniz Ç, Asil T, Bolukçu S, Zengin SÜ. Presence of Status Epilepticus with EBV Encephalitis. Bezmialem Science 2018; 6: 156-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Çiğdem DENİZ, Memorial Hizmet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye E-mail: teriyaki9@hotmail.com

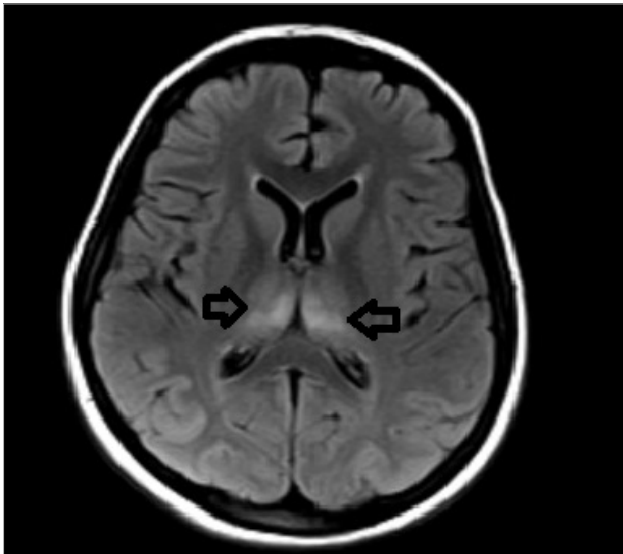
Geliş Tarihi / Received : 27.09.2016
Kabul Tarihi / Accepted: 20.03.2017

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Status epileptikus tablosuyla gelen hastaya acilde diazem tedavisi intravenöz iki kez uygulandı. Buna rağmen nöbetlerinin durmaması üzerine hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Jeneralize miyoklonik nöbetleri olan hastaya valproik asit yükleme tedavisi yapıldı. Nöbetlerin devam etmesi üzerine genel anestezi altında nöbetleri kontrol altına alınmaya çalışıldı. Antiepileptikleri düzenlenerek sırasıyla; valproik asit, klonezapam, topiramat, levetirasetam başlandı. Ancak dirençli nöbetler sebebiyle tedaviye genel anesteziyle devam edildi.



Şekil 1. Başlangıç magnetik rezonans görüntüleme flair sekansta bilateral talamik bölgede sinyal artışı mevcut



Şekil 2. Takibinde 1 ay sonrasında magnetik rezonans görüntüleme flair sekansta bilateral talamik bölgede mevcut sinyal artışının azaldığı görüldü

Ateş yüksekliği olması üzerine enfeksiyon hastalıklarıyla konsülte edildi. Seftriakson 2x2 gr başlandı.

Yapılan ekokardiografide ejeksiyon fraksiyonu 65%, kapaklarda endokardite işaret eden herhangi bir kitle ya da yapı görülmedi.

Kranial bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Çekilen BT'de kliniği açıklayıcı lezyon saptanmaması üzerine kranial MRG çekildi. İkinci gün çekilen kranial MRG'de bilateral talamik ve parietookspital bölgelerde flair sekans aksiyel kesitte hiperintensite tespit edildi (Şekil 1).

Leptomeningeal kontrastlanmasında olması üzerine hastada öncelikli meningoensefalit düşünüldü. Bu amaçla lomber ponksiyon (LP) yapıldı. 10 hücre izlendi. Protein artışı saptanmadı. Ensefalit etyolojisine yönelik beyin omurilik sıvısında (BOS) sitomegalovirus (CMV) ve herpes simplex virüs (HSV) gönderildi. Sonuçlar negatif geldi. Asiklovir tedavisine eklendi.

Ateşinin düşmemesi, nöbetinin devam etmesi ve hikayesinde kognitif bozukluklarının olması nedeniyle otoimmün limbik ensefalit? düşünülerek steroid başlandı. On gün pulse steroid sonrası yanıt alınamaması üzerine, 5 gün süre ile intravenöz immünglobulin (IVIG) verildi. Glutamat reseptör antikoru ve vaskülit antikorları negatif olarak sonuçlandı.

Otoimmün nedenlere bağlı status epileptikus açısından, hem de viremiyi azaltmak amaçlı 5 seans plazmaferez uygulandı. Ancak hastanın kliniğinde plazmaferez sonrası da değişiklik izlenmedi.

Çekilen EEG'de jeneralize diken dalga aktivitesi izlendi. Status tablosunda olan hastanın anestezi altında iken EEG'sinde supresyon paterninin izlenmemesi kognitif bozukluk hikayesi, miyoklonik tarzda nöbet olması üzerine subakut sklerozan panensefalit (SSPE) düşünülerek tekrar LP yapıldı. İlk LP'de protein artışı olmazken (22,6), tekrar yapılan LP'de protein 57,5 tespit edildi. BOS'da Rubeola immünglobulin g antikor spesifik indeks (IGG ASI index) ve oligoklonal bant (OKB) negatifti.

Kanda hepatit markırları, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ve John Cunningham (JC) virus sonuçları negatifti.

Kanda EBV IGG, IGM; Toxoplazma IGG, IGM; Borrelia IGG, IGM; Brucella gönderildi. EBV IGM pozitif (+) tespit edildikten birkaç hafta sonrada EBV IGG (+) geldi. Bir ay sonra yapılan kontrol EBV IGM negatifti.

Batın ultrasonografi ve batın BT sonucunda hepatomegali tespit edildi. Ateş yüksekliği hepatomegali ve kanda EBV IGM (+)'li akut EBV enfeksiyonunu destekledi.

Kontrol kranial MRG'de bilateral talamik bölgeden başlayıp parietookspital uzanım gösteren flair sekansta hiperintens tutulumun regrese olduğu izlendi (Şekil 2).

Tartışma

Primer EBV enfeksiyonu sıklıkla enfeksiyöz mononükleoz tablosu ile sonuçlanır. Klinik bulgular yüksek ateş, boğaz ağrısı, lenfadenopati varlığı ve prodromal semptomlardır. Prodromal semptomlar arasında terleme, iştahsızlık, kas ve eklem ağrıları sayılabilir (3).

Ebstein Barr Virus enfeksiyonu süresince nörolojik tutulum nadirdir (1). EBV enfeksiyonunda SSS tutulum sıklığı yayınlanmış verilerde %0,37 ile %7,3 arasında belirtilmiştir (2).

Ebstein Barr Virus enfeksiyon süreci içerisinde görülebilen nörolojik tablolar meningoensefalit, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), GBS, bell paralizi, serebellar ataksi veya transvers myelit şeklinde olabilir (2).

Santral sinir sistemi tutulumu genellikle hastalığın 1-3 haftasından sonra ortaya çıkmakla beraber, nadiren nörolojik bulgularla presente olan vakalar bildirilmiştir. Vakamızda ensefalitle presente olan nadir vakalardandır (1).

Ebstein Barr Virus ensefalitinin bir bulgusu olarak görülen, miyoklonik epileptik nöbetler nadirdir. Ensefalit süreci içerisinde görülen nöbetler genellikle fokal, jeneralize tonik klonik, yada status epileptikus şeklinde tanımlanmıştır (2).

Olgumuzun temel nörolojik bulgusu miyoklonik nöbetlerdi. Hastanın, öncesinde EEG'si normal, nöbet tipi jeneralize tonik klonik tipte ve kontrol altındaydı. Ayrıca eski MRG'lerinde sol temporal hornun sağa göre asimetrik dilatasyonu dışında herhangi bir bulgu, hiperintens tutulum mevcut değildi. EBV enfeksiyonu tablosuyla beraber miyoklonik tarzda nöbetler görüldü, status tablosu gelişti ve EEG' de jeneralize diken dalga aktivitesi ortaya çıktı. Hastada seroloji pozitifliği ile birlikte, nöbet tipi, EEG bulgusu, verilen antiviral tedaviye MRG yanıtın gözlenmesi, nöbeti provake edecek metabolik bozukluğun olmaması bu nöbet sıklığının EBV ile ilişkilendirilebileceğini gösterdi.

Dirençli miyoklonik epileptik nöbetlerle presente olan akut EBV enfeksiyonu yayınlanmış verilerde sadece olgu sunumları ile sınırlıdır. İlginç olarak bizim olgumuz daha önce epilepsi tanısı ile takip edilmekteyken ve nöbetleri kontrol altında seyrederken, öncesinde kognitif bir yıkım ve arkasından miyoklonik nöbeti takiben status epileptikus tablosu ile presente olmuştur. Bu durum tedaviye dirençli jeneralize miyoklonik statusda ayrı tanıda akut EBV enfeksiyonun da düşünülmesi gerektiğini işaret etmektedir.

Laboratuvar bulgularına bakarsak; beyin omurilik sıvısında EBV bakılmamasına rağmen; yatışından sonra, kanda EBV IGM pozitif, IGG negatif saptanmıştır. Yaklaşık 30 gün sonra da IGG'nin pozitif, IGM'in negatif olması hastanın EBV enfeksiyonu geçirdiğinin kanıtı olduğunu düşündürmüştür.

Ebstein Barr Virus ensefalitinde nörogörüntüleme çalışmaları çoğu hastada normaldir. Bazı yayınlarda hastalığın akut süre-

cinde bazal ganglion ve talamusda sinyal artışları belirtilmiştir. Ek olarak EBV enfeksiyonunda korpus kallozum spleniumu tutan lezyonlar da belirtilmiştir (2,4,5,6). Olgumuzda da daha önceki yayınları destekler nitelikte bilateral talamik tutulum izlenmiştir.

Kontrol kranial MRG'sinde lezyonların geri dönüşümlü olduğu gözükmemektedir. Bu lezyonlar nöbete sekonder bulgular olabilir. Sonuçta artan sitotoksik ödem bu alanlarda sinyal artışına neden olabilmektedir.

Vakamızda MRG bulgularında regresyon mevcuttu ancak, kliniğin MRG ile eş zamanlı düzelme olmadığı izlenmektedir. Antiviral tedaviyle MRG bulguları düzelmesine rağmen genel anestezi altında nöbet kontrolü tam olarak sağlanamadı. Bundan dolayı da MRG lezyonlarıyla status epileptikus arasında zamansal ilişki kurmak imkansız görünmektedir. Buna dayanarak da; antiviral tedaviye yanıt veren MRG değişikliklerinin EBV enfeksiyonuna bağlı geliştiği düşünülmüştür.

Tedavide ise antikonvülzan tedavi yanında; ilk planda meningoensefalit düşünüldüğü için seftriakson ve asiklovir verildi. Ancak nöbetlerin devam etmesi üzerine; otomimmün nedenlere bağlı status epileptikus da olabileceği düşüncesiyle önce IVIG ve sonrasında da plazmaferez uygulandı. Bu tedaviler neticesinde hastanın kliniğinde herhangi bir değişiklik izlenmedi. Antikonvülzan tedavilere yanıt vermeyen dirençli epilepsilerde ön planda otoimmün nedenler ve ensefalitler aklı gelmektedir. Otoimmün nedenlere bağlı status epileptikus vakalarında tedavide; immünomodülatörler verilmektedir. İmmünomodülatör tedavi içinde ise steroidler, IVIG, plazmaferez ve diğer immünsupresif ajanlar yer almaktadır (7).

Sonuç

Bu olgu miyoklonik status epileptikus tablosu ile başvuran hastalarda ayrı tanıda akut EBV enfeksiyonun da akılda tutulması gerektiğini göstermektedir. Ek olarak bilateral talamik tutulumun EBV ensefalitinde görülebileceğini, prognozun her zaman geri dönüşümlü MRG lezyonları ile eş zamanlı gitmediğini belirtmektedir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Tasarım – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Denetleme – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Kaynaklar – Ç.D., T.A., S.B.; Malzemeler – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Analiz ve/veya Yorum – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Literatür Taraması – Ç.D., S.Ü.Z., S.B.; Yazıyı Yazan – Ç.D., T.A., S.Ü.Z.; Eleştirel İnceleme – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients' parents who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Design – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Supervision – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Resources – Ç.D., T.A., S.B.; Materials – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Data Collection and/or Processing – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Analysis and/or Interpretation – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.; Literature Search – Ç.D., S.Ü.Z., S.B.; Writing Manuscript – Ç.D., T.A., S.Ü.Z.; Critical Review – Ç.D., T.A., S.Ü.Z., S.B.

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

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

Kaynaklar

1. Mathew AG, Parvez Y. Fulminant Epstein Barr virus encephalitis. *Indian Pediatr* 2013; 50: 418-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Bassan H, Bloch AM, Mesterman R, Assia A, Harel S, Fattal-Valevski A. Myoclonic seizures as a main manifestation of Epstein-Barr virus infection. *J Child Neurol* 2002; 17: 446-7. [\[CrossRef\]](#)
3. Matoba AY. Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Surv Ophthalmol* 1990; 35: 145-50. [\[CrossRef\]](#)
4. Baskin HJ, Hedlund G. Neuroimaging of herpesvirus infections in children. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 949-63. [\[CrossRef\]](#)
5. Ono J, Shimizu K, Harada K, Mano T, Okada S. Characteristic MR features of encephalitis caused by Epstein-Barr virus: a case report. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 569-70. [\[CrossRef\]](#)
6. Phowthongkum P, Phantumchinda K, Jutivorakool K, Suankratay C. Basal ganglia and brainstem encephalitis, optic neuritis, and radiculomyelitis in Epstein-Barr virus infection. *J Infect* 2007; 54: 141-4. [\[CrossRef\]](#)

Konjonktivada Aynı Lezyon İçerisinde Nevüs ve Papillom Birlikteliği

A Combination of Nevus and Papilloma in the Same Lesion in the Conjunctiva

Melin GEÇER¹ , Berna ŞAHAN², Ferda ÇİFTÇİ² 

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Yirmi sekiz yaşında kadın hasta karüncülde yer alan kitle ile kliniğimize başvurdu. Biyomikroskopik muayenede pigmente taban üzerinde pediküllü kırmızı-pembe renkli kitle görüldü. Kitle 10 mm boyutlarındaydı ve lobüler yapılar içermektedir. Eksizyonel biyopsi yapıldı. Histopatolojik olarak konjonktivada skuamöz hücrelerin proliferasyonu tespit edildi ve epitelde koilosit benzeri hücreler yer almaktaydı. Epidermisin bazal tabakasında ve subepitelyal alanda pigmente nevoid hücre toplulukları izlendi. İnsan papilloma virüsü (HPV) varlığını araştırmak amacıyla immunohistokimyasal testler yapıldı fakat anlamlı boyanma izlenmedi. Düşük risk in situ hibridizasyon çalışıldı. Nonspesifik ve zayıf sinyalizasyon nedeniyle sonuç negatif kabul edildi. Sonuç olarak kitle, konjonktivada aynı lezyon içerisinde nevüs ve papillom olarak raporlandı. İki yıllık takip süresince rekürrens izlenmedi. Konjonktivada nevüs ve papillom ayrı ayrı sık görülmesine rağmen bu olguda aynı lezyon içerisinde çok nadir bir şekilde bir arada görülmüşlerdir. Literatürde konjonktivada nevüs ve papillom birlikteliğinin olduğu ilk olgu sunumudur.

Anahtar Kelimeler: Konjonktiva, papillom, nevüs, insan papilloma virüsü

ABSTRACT

A 28-year-old female patient was admitted to our clinic with a mass in the caruncle of her left eye. As per a slit-lamp examination, a red-pink pedicle mass was hanging out of the pigmented base. The mass size was 10 mm, and it contained lobular structures. An excisional biopsy was performed. Histopathologically, the papillary proliferation of squamous epithelia on the conjunctiva was detected, and the epithelium showed koilocyte-like cells. Pigmented nevoid cells were seen on the basal layer of the epidermis and subepithelial zone. Immunohistochemistry tests were performed to investigate the effect of human papilloma virus (HPV), but HPV dye staining was not observed. Lower in-situ hybridization of the HPV test was studied. It was accepted as negative because of a non-specific and weak signal monitoring. Finally, the mass was reported as conjunctival nevus and squamous papilloma within the same lesion. No recurrence was observed at a 2-year follow-up. Despite the fact that the conjunctival nevi and papilloma often separately appear, they were simultaneously seen in the same lesion in this case, which is very rare. To the best of our knowledge, this is the first case report in the literature wherein the conjunctival nevi and papilloma are simultaneously seen in the same lesion.

Keywords: Conjunctiva, papilloma, nevus, human papilloma virus

Giriş

Konjonktival nevüs, konjonktivanın en sık görülen benign tümörüdür. Genellikle yaşamın ilk dekatlarında ortaya çıkmaktadır. Bulbusta, karüncülde, limbusta, konjonktivada ve nadir olarak da kapak kenarında lokalize olabilir.

Human Papilloma Virus (HPV) cilt ve müköz membranlarda benign ya da malign lezyonlara sebep olabilmektedir. Konjonktivada papillom, displazi, skuamöz hücreli karsinoma neden olabildiği gösterilmiştir (1).

Bu çalışmanın amacı, literatürde daha önce rastlanmamış bir şekilde aynı lezyonda bir arada görülen konjonktival nevüs ve papillom olgusunu sunmaktır.

Olgu Sunumu

Yirmi sekiz yaşında kadın hasta sol göz iç karüncülde ortaya çıkan kitle nedeniyle kliniğimize başvurdu. Kitlenin 6 ay önce ortaya çıktığı ve boyutlarında artış olduğu öğrenildi. Yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği her iki gözde tam seviyedeydi. Göz içi basınçları 15/15 mmHg olarak ölçüldü. Ön segment muayenesinde sol göz iç karüncülde pigmente taban

Cite this article as: Geçer M, Şahan B, Çiftçi F. A Combination of Nevus and Papilloma in the Same Lesion in the Conjunctiva. Bezmialem Science 2018; 6: 160-2.

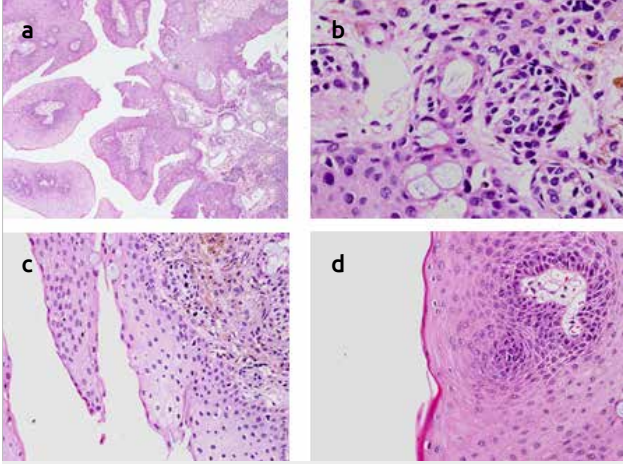
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Melin GEÇER, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: mgecer85@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 10.11.2016
Kabul Tarihi / Accepted: 20.03.2017

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org



Resim 1. Hastanın sol göz iç karünkülde pigmente taban kısmının üzerinde pedinküllü kırmızı- pembe renkli kitle



Resim 2. a-d. (a) Yüzeyde papiller yapılar ve epitel altında melanositler (HEx100), (b) Konjunktiva epitelinde yuvalar oluşturmuş melanositler (HEx400), (c) Nevüse ait pigment ve yuvalar (HEx200), (d) Epitelde koilosit benzeri hücreler (HEx200)

kısımının üzerinde pedinküllü kırmızı - pembe renkli bir kitle dışa doğru sarmaktaydı. Kitle 10 mm boyutlarındaydı ve büyük büyütmede (16x) incelendiğinde lobüle yapılar görülmekteydi (Resim 1). İçerisinde kist veya besleyici damar görülmedi. Primer pozisyonunda ortoforik olan hastanın glob hareketleri her yöne serbestti. Fundus muayenesi her iki gözde de normal sınırlarda bulundu. Kitlenin giderek büyümesi, oküler yüzeyde iritasyon oluşturması ve kozmetik görünümü bozması nedeniyle alınmasına karar verildi. Kitle eksizyonel biyopsi ile alındı ve patolojik inceleme yapıldı. Makroskopik incelemede 0,4x0,3 cm ölçülerinde tabana oturmuş; 0,6x0,5x0,3 cm boyutlarında papillomatöz gelişim gözlemlendi. Kitlenin mikroskopik incelemesinde ise konjunktiva yüzeyinde ekzofitik, strafiye skuamöz epitelin papiller proliferasyonu, epidermis bazal tabakasında ve subepitelyal alanda pigment içeren düzenli yuvalar oluşturan ve matürasyon gösteren nevoid hücre toplulukları izlendi. Bu yapılar hyalinize fibrovasküler kor içermekteydi. Yüzeyde papiller yapılar oluşturan skuamöz epitelde koilosit benzeri hücreler görüldü (Resim 2). Uygulanan immunhistokimyasal inceleme sonucu nevoid hücrelerde S100 ile pozitif, HMB-45 ile seyrek pozitif boyanma tespit edildi. Ki-67 ile bazal tabaka hücrelerinde seyrek nükleer ekspresyon izlendi. Lezyonda insan papilloma virüsü (HPV) etkisinin araştırılması için immunhistokimyasal olarak HPV boyası uygulandı ancak boyanma izlenmedi. İn-

situ hibridizasyon yöntemi ile düşük risk HPV (Inform HPV II Family 6 Probe, Ventana) çalışıldı. Nonspesifik ve zayıf bir sinyalizasyon izlendiği için negatif olarak kabul edildi. Olgu konjunktival nevüs ve skuamöz papillom olarak raporlandı. İki yıllık takip süresince olguda rekürrens izlenmedi.

Tartışma

Konjunktiva nevüsleri konjunktivanın en sık görülen benign tümörleridir. Genellikle pigmente, düz veya yüzeyden hafif kabank lezyonlardır. Tüm konjunktiva lezyonları incelendiğinde; %53'ünü melanositik lezyonların oluşturduğu tespit edilmiştir. Bunların da %52'sini konjunktival nevüs, %25'ini konjunktival melanom ve %21'ini primer kazanılmış melanozis oluşturmaktadır (1).

Histolojik yapılarına göre konjunktiva nevüsleri birleşik nevüs (%70), subepitelyal nevüs (%24), junctional nevüs (%3) ve blue nevüs (%3) olarak sınıflandırılır (2). Sınıflama lezyonun gelişim evresine göre yapılmıştır. Birleşik nevüsler, epitelyal stromal bileşke ve subepitelyal doku katlarını içeren nevüslerdir (3). Bu olgu da patolojik incelemede birleşik nevüs olarak tespit edilmiştir.

Konjunktiva nevüslerinin yerleşim yeri değişkenlik göstermekte ve en sık bulbar konjunktivada (%33) görülmektedir. Diğer yerleşim yerleri karünkül (%29), limbus (%27) kapak kenarında (%1) olabilmektedir (4). Olgumuzda birleşik nevüsün yerleşim yeri sol gözde karünkül bölgesidir.

Pigmentasyon derecesine göre konjunktiva nevüslerinin %51'i pigmente, %28'i parsiyel pigmente ve %21'i amelonotik nevüstür. Pigmente olgularda malign melanom gibi konjunktivanın diğer pigmente lezyonlardan ayrımı çok önemlidir. Bu ayrım klinik, histopatolojik ve immün histokimyasal yöntemlerle yapılabilir (5).

Konjunktiva nevüsleri genellikle yaşamın ilk ve ikinci dekatlarında ortaya çıkmaktadır. Progesteron reseptörleri içerdiğini bildirilen çalışmalar vardır ve nevüslerin puberte ve hamilelik dönemlerinde görünümünde değişkenlik olabileceği bildirilmiştir (5). Birleşik konjunktival nevüslere en sık 26 yaşında tanı konulmaktadır. Bizim olgumuz da tanı konulduğunda 28 yaşındaydı.

Konjunktiva nevüsleri genellikle düzenli aralıklarla takip edilmektedir, fakat boyutlarında büyüme, renginde farklılaşma, besleyici damarların varlığı gibi malignite şüphesi uyandıran durumlarda eksizyonu önerilmektedir.

Skuamöz papillomlar konjunktivada en sık görülen benign lezyonlardır. Konjunktiva epitelyal tümörlerinin %17,4'ünü papillomlar oluşturmaktadır. HPV'nin papillomların gelişiminde önemli bir yeri olduğu bilinmektedir ve özellikle tip 6,11,16,18,33'ün ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 7).

Bunun yanı sıra ultraviyole ışınlar veya trifluridin gibi kimyasallara maruziyet, oküler travma ve vitamin A eksikliği etyolojide yer alan faktörler arasındadır. Sjö ve ark. (8) 165 konjunktival papillomlu hastayı inceledikleri çalışmalarında, vakaların %81'inde HPV tespit etmiş ve en sık HPV 6 ve

11'in bulunduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise normal konjonktivada da HPV serotiplerinin olduğu ve bazı skuamöz karsinom olgularında da HPV tespit edilmediği bildirilmiştir (9). Bu olguda papillom tespit edilmiş fakat yapılan incelemelerde HPV tespit edilememiştir.

Konjonktival nevüslerin taban çapı 0,2 ile 30 mm arasında değişen boyutlarda bulunmuştur. Bu olguda nevüsün taban çapı 0,4 mm tespit edilmiştir.

Levecq ve ark. (10) 255 konjonktival nevüslü hastada yaptıkları çalışmalarında, hastaların %29'unda cerrahi eksizyon uygulanmıştır. Bu hastaların %13'üne biyomikroskopik muayenede tespit edilen malign transformasyon şüphesi, %4'ünde fotodokümetasyonla takip edilen nevüslerin boyutlarında artış, %45'inde hastanın maligniteye dönüşüm endişesi, %12'sinde kozmetik rahatsızlık, %25'inde ise oküler yüzey irritasyonu nedeniyle eksizyon kararı verilmiştir. Bu olguda üzerinde papillamatöz yapılar bulunan pigment tabanlı kitlenin giderek büyümesi, oküler yüzeyde irritasyon oluşturmaya ve kozmetik görünümü bozması nedeniyle eksize edilmesine karar verilmiştir.

Skuamöz papillomlar konjonktivanın herhangi bir yerinde lokalize olabilirler. En sık yerleşim yeri medial ve alt konjonktiva olarak bildirilmiştir. Epitel hücrelerinde görülen koilositoz HPV enfeksiyonun morfolojik işaretleyicisidir. Bu olguda skuamöz epitelde koilosit benzeri hücreler görülmüştür.

Konjonktivada skuamöz papillomlar genellikle spontan regrese olurlar bu nedenle olgular takip edilmelidir. Eksize edilen olgularda da rekürrens oldukça fazladır. Sjö ve ark. (11) çalışmasında eksize edilen olguların %11'inde bir veya daha fazla rekürrens görüldüğü bildirilmiştir.

Konjonktivada nevüs ve papillom ayrı ayrı sık görülmelerine rağmen çok nadir görülebilecek bir şekilde aynı lezyonda birlikte görülmüştür. Klinik olarak papillom görüntüsünde olması ve koilositoz olması ile birlikte serolojik olarak HPV tespit edilmemiştir. Kitlenin tabanında da pigment nevüs yer aldığı tespit edilmiştir. Eksizyon sonrası 2,5 yılda nevüs veya papillomun rekürrensi görülmemiştir.

Sonuç

Literatürde konjonktivada nevüs ve papillom birlikteliğinin olduğu ilk olgu sunumudur. Bu olgu bize göstermiştir ki papillom gibi benign lezyonların altında maligniteye dönüşebilme riski olan bir lezyon yer alabilmektedir. Konjonktiva lezyonlarında iyi bir biyomikroskopik muayene yapılmalı ve şüpheli lezyonlara eksizyon uygulanmalıdır.

Hasta Onamı: Sadece cerrahi için hasta onamı vardır. Olgu sunumu retrospektif olduğu için alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – F.Ç., M.G.; Tasarım – B.Ş.; Denetleme – F.Ç., M.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – F.Ç., B.Ş.; Analiz ve/

veya Yorum – F.Ç., M.G.; Literatür Taraması – M.G., B.Ş.; Yazıyı Yazan – M.G., B.Ş.; Eleştirel İnceleme – F.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Only written consent is given for surgical operation. The case presentation was retrospective and could not be obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – F.Ç., M.G.; Design – B.Ş.; Supervision – F.Ç., M.G.; Data Collection and/or Processing – F.Ç., B.Ş.; Analysis and/or Interpretation – F.Ç., M.G.; Literature Search – M.G., B.Ş.; Writing Manuscript – M.G., B.Ş.; Critical Review – F.Ç.

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

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

Kaynaklar

1. Kandemir ON, Barut F, Bektaş S, Gün DB at al. Göz Kapağı ve Konjonktivanın Tümörleri ve Tümör Benzeri Lezyonları. 2009; 25: 112-7.
2. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology* 2004; 11: 1747-54. [CrossRef]
3. Durukan AH, Sefalı M. Konjonktivanın pigmentli melanositik lezyonları. *Türk J Ophthalmol* 2002; 32: 952-8.
4. Gerner N, Norregaard JC, Jensen OA, Prause JU. Conjunctival naevi in Denmark, 1960-1980: a 21-year year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 334-7. [CrossRef]
5. Oellers P, Karp CL. Management of pigmented conjunctival lesions. *Ocul Surf* 2012; 10: 251-63. [CrossRef]
6. Sjö NC, Heegaard S, Prause JU, vonBüchwald C, Lindeberg H. Human papillomavirus in conjunctival papilloma. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 785-7. [CrossRef]
7. Okan G, Ayan I, Karslıoğlu S, Altıok E, Yenmiş G, Vural G. Conjunctival papilloma caused by human papillomavirus type 11 treated with systemic interferon in a five-year-old boy. *Türk J Pediatr* 2010; 52: 97-100.
8. Sjö NC, von Büchwald C, Cassonnet P, Norrild B, Prause JU, Vinding T, et al. Human papillomavirus in normal conjunctival tissue and in conjunctival papilloma: types and frequencies in a large series. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1014-5. [CrossRef]
9. Ateenyi-Agaba C, Franceschi S, Wabwire-Mangen F, Arslan A, Othieno E, Binta-Kahwa J, et al. Human papillomavirus infection and squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Br J Cancer* 2010; 102: 262-7. [CrossRef]
10. Levecq L, De Potter P, Jamart J. Conjunctival nevi clinical features and therapeutic outcomes. *Ophthalmology* 2010; 117: 35-40. [CrossRef]
11. Sjö N, Heegaard S, Prause JU. Conjunctival papilloma. A histopathologically based retrospective study. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 663-6. [CrossRef]