



Sağlıklı Yarınlar için Bilimin izindeyiz

**Kurucu, İmtiyaz Sahibi ve Baş Editör /**  
**Founder, Franchise Owner and Editor in Chief**

**Prof. Dr. Mehmet Yekta Öncel**

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları - Neonatoloji - Başhekim  
E-mail: dryekta@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-0760-0773

**Editörler/Editors**

**Prof. Dr. Berna Dirim Mete**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Radyoloji  
E-mail: berna.dirim@idu.edu.tr

ORCID ID: 0000-0002-2380-4197

**Prof. Dr. Banu İşbilen Başok**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi / Tıbbi  
Biyokimya

E-mail: banu.basok@saglik.gov.tr

ORCID ID: 0000-0002-1483-997X

**Doç. Dr. Hakan Gülmez (Yazı İşleri Müdürü)**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Aile Hekimliği

E-mail: hakan.gulmez@idu.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-5467-3743

**Doç. Dr. Halil Gürsoy Pala**

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Kadın Hastalıkları  
ve Doğum - Perinatoloji

E-mail: halilgursoy.pala@saglik.gov.tr

ORCID ID: 0000-0003-1569-4474

**Yönetim Yeri / Administrative Office**

İzmir Buca Seyfi Demirsoy EAH,

Başhekimlik, Buca/İzmir

Tel: +90 (232) 452 52 52 /4156

E-mail: forbestipdergisi@gmail.com

**Yayın Türü:** Yaygın Süreli

**Yayınevi / Publisher**

**GALENOS YAYINEVİ**

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1

34093 Fındıkzade, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (212) 621 99 25

E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

**Yayınlanma Tarihi/Online Publication Date:**

Temmuz 2023/July 2023

Yılda üç kez yayımlanan süreli yayındır. / International  
periodical journal published three times in a year.

**Ağustos / August 2023**

**Cilt / Volume: 4**

**Sayı / Issue: 2**

Forbes Tıp Dergisi, İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin  
yayın organıdır.

Dergi dört ayda bir yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayımlanan  
açık erişim, ücretsiz ve hakemli bir dergidir.

Forbes Tıp Dergisi, Ulakbim TR Dizin, EBSCO, Türk Medline, J-Gate,  
Türkiye Atıf Dizini, Gale ve DOAJ tarafından indekslenmektedir.

**Yayın politikaları ve yazım rehberine [www.forbestip.org](http://www.forbestip.org)  
adreslerinden ulaşılabilir.**

Forbes Journal of Medicine is the publication of İzmir Buca Seyfi Demirsoy  
Training and Research Hospital.

It is published three times a year (April, August, December) FJM is an open  
access, free and peer-reviewed Journal

Forbes Journal of Medicine is indexed in Ulakbim TR Dizin, Turkey Citation  
Index, EBSCO, Türk Medline, J-Gate, Gale and DOAJ.

**You can reach publication policies and writing guide from  
[www.forbestip.org](http://www.forbestip.org)**

#### Editör Yardımcıları / Editorial Assistants

##### Prof. Dr. Umut Varol

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / İç Hastalıkları - Tıbbi Onkoloji

E-mail: varolumut@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-4669-2052

##### Doç. Dr. Atilla Ersen

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Çocuk Nöroloji

E-mail: atillaersen@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2404-170X

##### Dr. Öğr. Üyesi Esra Duğral

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi / Göğüs Hastalıkları - Fizyoloji

E-mail: esra.dugral@deu.edu.tr

ORCID ID: 0000-0001-9783-7752

#### Dil Editörleri / Language Editors

##### Doç. Dr. Ahu Pakdemirli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi / Fizyoloji

E-mail: ahu@pakedemirli.com

ORCID ID: 0000-0001-9224-3007

##### Dr. Gürkan Kazancı

##### Ümit Özkan

#### Biyoistatistik Danışmanı / Biostatistics Consultant

##### Prof. Dr. Ferhan Elmalı

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Biyoistatistik

E-mail: elmaliferhan@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-1967-1811

#### Yayın Sekreteri / Publication Secretary

##### Gül Aslan

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Eğitim Birimi

E-mail: gul.aslan2@saglik.gov.tr

## Danışma Kurulu

##### Uzm. Dr. Hüseyin Acar

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Acil Tıp

##### Doç. Dr. Arsal Acarbaş

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Beyin ve Sinir Cerrahisi

##### Uzm. Dr. Duygu Adıyaman

Universitätsklinikum Ulm Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Pränatale Medizin / Kadın Hastalıkları ve Doğum / Perinoloji

##### Prof. Dr. Servet Akar

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / İç Hastalıkları - Romatoloji

##### Prof. Dr. Murat Aksun

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve Reanimasyon

##### Doç. Dr. Saliha Aksun

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya

##### Uzm. Dr. Gülşah Şehitoğlu Alpağut

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Acil Tıp

##### Prof. Dr. Karel Allegaert

Katholieke Üniversitesi / Kalkınma ve Yenileme / Leuven, Belçika Erasmus Tıp Merkezi / Klinik Eczacılık / Rotterdam, Hollanda

##### Prof. Dr. Ayşe Berna Anıl

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Yoğun Bakım

##### Prof. Dr. Murat Anıl

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Acil

##### Doç. Dr. Ali Taner Anuk

İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Kadın Sağlığı ve Hastalıkları / Perinatoloji

##### Doç. Dr. Melda Apaydın

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Radyoloji

##### Uzm. Dr. Cenk Sinan Atalay

Alsancak Devlet Hastanesi / Kalp Damar Cerrahisi

##### Doç. Dr. Yeliz Çağan Appak

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Gastroenteroloji

##### Prof. Dr. Arzu Latife Aral

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / İmmünoloji

##### Dr. Öğr. Üyesi Sercan Aydın

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Göğüs Cerrahisi

##### Doç. Dr. Pınar Ayvat

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Anesteziyoloji ve Reanimasyon

##### Prof. Dr. Maşallah Baran

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Gastroenteroloji

##### Prof. Dr. Hüseyin Şener Barut

Buca Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Enfeksiyon Hastalıkları

##### Dr. Öğr. Üyesi Aysel Başer

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıp Eğitimi

##### Prof. Dr. Erem Kaan Başok

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Üroloji

##### Doç. Dr. Tevfik Berk Bildacı

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Kadın Hastalıkları ve Doğum

##### Doç. Dr. Özlem Bilgiç

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Dermatoloji

##### Doç. Dr. Merve Gürsoy Bulut

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Radyoloji

##### Doç. Dr. Başak Büyük

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Histoloji-Embriyoloji

##### Uzm. Dr. Nagehan Can

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Göz Hastalıkları

##### Doç. Dr. Hafize Öztürk Can

Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi / Ebelik Bölümü

##### Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat

Ankara Şehir Hastanesi / Neonatoloji

##### Dr. Öğr. Üyesi Hakan Cici

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ortopedi ve Travmatoloji

##### Prof. Dr. Deniz Çankaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma ve Hastanesi / Ortopedi ve Travmatoloji

##### Prof. Dr. Gönül Çatlı

İstanbul Liv Hospital / Çocuk Endokrinoloji

##### Dr. Öğr. Üyesi Atilla Çilengir

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Radyoloji

##### Dr. Öğr. Üyesi Burcu Acar Çinleti

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Yoğun Bakım

## Danışma Kurulu

**Doç. Dr. Mehmet Nevzat Çizmeci**

Toronto Üniversitesi Çocuk Hastanesi, Kanada / Neonatoloji

**Dr. Öğr. Üyesi İstemihan Çoban**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Anatomi

**Prof. Dr. Belde Kasap Demir**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Nefroloji - Çocuk Romatoloji

**Prof. Dr. Can Duman**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyokimya

**Prof. Dr. Bumin Nuri Dünder**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Endokrinoloji

**Prof. Dr. Nihal Olgaç Dünder**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Nöroloji

**Uzm. Dr. Yasemin Ece**

İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Acil Tıp

**Uzm. Dr. Rahmi Gökhan Ekin**

Foça Devlet Hastanesi / Üroloji

**Prof. Dr. Umut Elboğa**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi / Nükleer Tıp

**Doç. Dr. Yasser Elsayed**

Kanada Manitoba Üniversitesi / Neonatoloji

**Doç. Dr. Mustafa Emiroğlu**

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Genel Cerrahi

**Prof. Dr. Ömer Erdeve**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi / Neonatoloji

**Prof. Dr. Kıvanç Ergen**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Biyofizik

**Doç. Dr. Selçuk Erkinç**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Kadın Hastalıkları ve Doğum / Jinekolojik Onkoloji

**Doç. Dr. Aliihsan Gemici**

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Hematoloji

**Prof. Dr. Pınar Gençpınar**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Nöroloji

**Dr. Öğr. Üyesi Önay Gerçik**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Romatoloji

**Doç. Dr. Gamze Gökalp**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Acil

**Uzm. Dr. Kemal Gökçek**

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Acil Tıp

**Doç. Dr. Salih Gözmen**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Hematoloji

**Doç. Dr. Serhat Gür**

Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / Genel Cerrahi

**Uzm. Dr. Erkan Güvenç**

Sağlık Bakanlığı / Acil Tıp

**Doç. Dr. Fatma Aslı Hapa**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Dermatoloji

**Dr. Öğr. Üyesi Abdullah İnal**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Genel Cerrahi

**Prof. Dr. Muhammet Ali Kanık**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

**Prof. Dr. Cem Karadeniz**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Kardiyoloji

**Doç. Dr. Eda Karadağ Öncel**

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları

**Dr. Öğr. Üyesi Müge Karakayalı**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Mikrobiyoloji

**Doç. Dr. Rezan Karaali**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Acil Tıp

**Doç. Dr. Ömer Kartı**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Göz Hastalıkları

**Prof. Dr. Derya Özer Kaya**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi / Fizyoterapi

**Prof. Dr. Semra Ulusoy Kaymak**

Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü / Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

**Dr. Selahattin Keskindemirci**

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Prof. Dr. Konstantin Kenigsberg**

MRI-Center OrthoClinic / Radyoloji, Belarus

**Dr. Öğr. Üyesi Osman Hasan Tahsin Kılıç**

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

**Prof. Dr. İpek Devenci Kocakoç**

Dokuz Eylül Üniversitesi / Ekonometri Bölümü / Yöneylem Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Melis Köse**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Metabolizma Hastalıkları

**Doç. Dr. Esra Meltem Koç**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Aile Hekimliği

**Prof. Dr. Emel Ebru Pala**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi / Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Tıbbi Patoloji

## Danışma Kurulu

**Prof. Dr. Barış Önder Pamuk**

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / İç Hastalıkları - Endokrinoloji*

**Doç. Dr. Salih Polat**

*İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Üroloji*

**Dr. Öğr. Üyesi Pelin Kıyat Özalp**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Göz Hastalıkları*

**Prof. Dr. Ramazan Özdemir**

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları / Neonatoloji*

**Prof. Dr. Esra Arun Özer**

*Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji*

**Hm. Merdiye Öztürk**

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Sağlık Bakım Hizmetleri*

**Doç. Dr. Orkun Sarıoğlu**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi / Radyoloji*

**Dr. Öğr. Üyesi Nurbanu Sezak**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Enfeksiyon Hastalıkları*

**Doç. Dr. Zeynep Sofuoğlu**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Halk Sağlığı*

**Prof. Dr. Burak Cem Soner**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi Farmakoloji*

**Prof. Dr. Hanifi Soylu**

*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları / Neonatoloji, Tıbbi Farmakoloji*

**Doç. Dr. Melih Kaan Sözmen**

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Halk Sağlığı*

**Dr. Öğr. Üyesi Suzan Şahin**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji*

**Prof. Dr. Nimet Şenoğlu**

*İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi / Yoğun Bakım*

**Prof. Dr. Mehmet Şenoğlu**

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Nöroşirürji*

**Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Şimşek**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Kardiyoloji*

**Prof. Dr. Zeynep Gülden Sönmez Tamer**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi Mikrobiyoloji*

**Dr. Öğr. Üyesi Ümmü Taş**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Kardiyoloji*

**Prof. Dr. Betül Taşpınar**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*

**Prof. Dr. Ferruh Taşpınar**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*

**Dr. İbrahim Tuğlu**

*İzmir İl Sağlık Müdürlüğü Acil Sağlık Hizmetleri*

**Prof. Dr. Tuba Tuncel**

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Alerji ve İmmünoloji*

**Doç. Dr. Turgay Turan**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Üroloji Kliniği*

**Prof. Dr. Murat Ulukuş**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi / Kadın Hastalıkları ve Doğum*

**Prof. Dr. Ayşe Gülden Diniz Ünlü**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi Patoloji*

**Prof. Dr. İlhan Yaylım**

*İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü / Moleküler Tıp*

**Prof. Dr. Sadık Yurttutan**

*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Neonatoloji*

**Prof. Şefik Kaan Yücel, MD**

*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Anatomi*

**Doç. Dr. Natalia Zarbailov, MsPHM, PhD**

*Devlet Tıp ve Eczacılık Üniversitesi / Aile Hekimliği, Moldova*

## Advisory Board

**Hüseyin Acar, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital / Emergency Medicine*

**Assoc. Prof. Arsal Acarbaş, MD**

*Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Brain and Nerve Surgery*

**Duygu Adiyaman, MD**

*Universitätsklinikum Ulm Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Pränatale Medizin / Obstetrics and Gynecology / Perinatology*

**Prof. Servet Akar, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Internal Disease Rheumatology*

**Prof. Murat Aksun, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Anesthesiology and Reanimation*

**Assoc. Prof. Saliha Aksun, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Medical Biochemistry*

**Gülşah Şehitoğlu Alpağut, MD**

*Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Emergency Medicine*

**Prof. Karel Allegaert, MD**

*Katholieke Universiteit / Development and Regeneration / Leuven, Belçika  
Erasmus Medical Center / Clinical Pharmacy / Rotterdam, Hollanda*

**Prof. Ayşe Berna Anıl, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Intensive Care*

**Prof. Murat Anıl, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Pediatric Emergency*

**Assoc. Prof. Ali Taner Anuk, MD**

*İzmir Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Obstetrics and Gynecology / Perinatology*

**Assoc. Prof. Melda Apaydın, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Training and Research Hospital / Radiology*

**Cenk Sinan Atalay, MD**

*Alsancak State Hospital / Cardiovascular Surgery*

**Assoc. Prof. Yeliz Çağan Appak, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Gastroenterology*

**Prof. Arzu Latife Aral, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Immunology*

**Asst. Prof. Sercan Aydın, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Thoracic Surgery*

**Assoc. Prof. Pınar Ayvat, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Anesthesiology and Reanimation*

**Prof. Maşallah Baran, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Gastroenterology*

**Prof. Hüseyin Şener Barut, MD**

*Buca Training and Research Hospital / Infectious Diseases*

**Asst. Prof. Aysel Başer, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Medical Education*

**Prof. Erem Kaan Başok, MD**

*İzmir University of Economics Faculty of Medicine / Urology*

**Assoc. Prof. Tevfik Berk Bildacı, MD**

*Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Obstetrics and Gynecology*

**Assoc. Prof. Özlem Bilgiç, MD**

*Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Dermatology*

**Assoc. Prof. Merve Gürsoy Bulut, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Radiology*

**Assoc. Prof. Başak Büyük, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Histology-Embryology*

**Nagehan Can, MD**

*Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Ophthalmology*

**Assoc. Prof. Hafize Öztürk Can, PhD**

*Ege University Faculty of Health Sciences / Department of Midwifery*

**Prof. Fuat Emre Canpolat, MD**

*Ankara City Hospital / Neonatology*

**Asst. Prof. Üyesi Hakan Cici, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Orthopedics and Traumatology*

**Prof. Deniz Çankaya, MD**

*İnönü University Faculty of Medicine / Child Health and Diseases / Neonatology*

**Prof. Gönül Çatlı, MD**

*İstanbul Liv Hospital / Pediatric Endocrinology*

**Asst. Prof. Atilla Çilengir, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Radiology*

**Asst. Prof. Burcu Acar Çinleti, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Intensive Care*

**Assoc. Prof. Mehmet Nevzat Çizmeci, MD**

*The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Canada / Neonatology*

**Asst. Prof. İstemihan Çoban, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Anatomy*

**Prof. Belde Kasap Demir, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Nephrology - Pediatric Rheumatology*

**Prof. Can Duman, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Medical Biochemistry*

## Advisory Board

**Prof. Bumin Nuri DüNDAR, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Endocrinology*

**Prof. Nihal Olğaç DüNDAR, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Neurology*

**Yasemin Ece, MD**

*Izmir Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Emergency Medicine*

**Rahmi Gökhan Ekin, MD**

*Foça State Hospital / Urology*

**Prof. Umur Elboğa**

*Gaziantep University Faculty of Medicine / Nuclear Medicine*

**Assoc. Prof. Yasser Elsayed MD,**

*University of Manitoba / Neonatology, Winnipeg, Canada*

**Assoc. Prof. Mustafa Emiroğlu, MD**

*Tepecik Training and Research Hospital / General Surgery*

**Prof. Ömer Erdeve, MD**

*Ankara University Faculty of Medicine / Pediatrics - Neonatology*

**Prof. Kıvanç Ergen, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Biophysics*

**Assoc. Prof. Selçuk Erkinç, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Obstetrics and Gynecology / Gynecological Oncology*

**Assoc. Prof. Alihsan Gemici, MD**

*Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Hematology*

**Prof. Pınar Gençpınar, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Neurology*

**Asst. Prof. Önay Gerçik, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Rheumatology*

**Assoc. Prof. Gamze Gökalp, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Emergency*

**Kemal GÖKÇEK, MD**

*Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Emergency Medicine*

**Assoc. Prof. Salih Gözmen, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Hematology*

**Assoc. Prof. Serhat Gür, MD**

*Tınaztepe University Faculty of Medicine / General Surgery*

**Erkan Güvenç, MD**

*Ministry of Health / Emergency Medicine*

**Assoc. Prof. Fatma Aslı Hapa, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Dermatology*

**Asst. Prof. Abdullah İnal, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / General Surgery*

**Prof. Muhammet Ali Kanık, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatrics*

**Prof. Cem Karadeniz, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Cardiology*

**Assoc. Prof. Eda Karadağ Öncel, MD**

*Tepecik Education and Research Hospital / Pediatric Infectious Diseases*

**Asst. Prof. Müge Karakayalı, MD**

*İzmir Democracy University Medical Faculty / Microbiology*

**Assoc. Prof. Rezan Karaali, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Emergency Medicine*

**Assoc. Prof. Ömer Kartı, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Ophthalmology*

**Prof. Derya Özer Kaya, PhD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Health Sciences / Physiotherapy*

**Prof. Semra Ulusoy Kaymak, MD**

*Ministry of Health General Directorate of Health Services / Mental Health and Diseases*

**Selahattin Keskindemirci, MD**

*Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital*

**Prof. Konstantin Kenigsberg, MD**

*MRI-Center OrthoClinic / Radiology, Belarus*

**Asst. Prof. Osman Hasan Tahsin Kılıç, MD**

*İzmir Democracy University Medical Faculty / Psychiatry*

**Prof. İpek Devenci Kocakoç, MD**

*Dokuz Eylül University / Department of Econometrics, Department of Operations*

**Assoc. Prof. Melis Köse, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Metabolism*

**Assoc. Prof. Esra Meltem Koç, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Family Medicine*

**Prof. Emel Ebru Pala, MD**

*University of Health Sciences / Tepecik Training and Research Hospital / Medical Pathology*

**Prof. Barış Önder Pamuk, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Internal Medicine - Endocrinology*

**Assoc. Prof. Salih Polat, MD**

*İzmir Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital / Urology*

**Asst. Prof. Pelin Kıyat Özalp, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Ophthalmology*

## Advisory Board

**Prof. Ramazan Özdemir, MD**

*İnönü University Faculty of Medicine / Child Health and Diseases / Neonatology*

**Prof. Esra Arun Özer, MD**

*Tinaztepe University Faculty of Medicine / Pediatrics - Neonatology*

**Merdiye Öztürk, RN**

*Tepecik Training and Research Hospital / Health Care Services*

**Assoc. Prof. Orkun Sarıoğlu, MD**

*Dokuz Eylül University Faculty of Medicine / Radiology*

**Asst. Prof. Nurbanu Sezak, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Infectious Diseases*

**Assoc. Prof. Zeynep Sofuoğlu, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Public Health*

**Prof. Burak Cem Soner, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Medical Pharmacology*

**Prof. Hanifi Söylü, MD**

*Selçuk University Faculty of Medicine / Child Health and Diseases / Neonatology, Medical Pharmacology*

**Assoc. Prof. Melih Kaan Sözmen, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Public Health*

**Asst. Prof. Suzan Şahin, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Child Health and Diseases - Neonatology*

**Prof. Nimet Şenoğlu, MD**

*İzmir Bakırçay University Faculty of Medicine / Intensive Care*

**Prof. Mehmet Şenoğlu, MD**

*Tepecik Training and Research Hospital / Neurosurgery*

**Asst. Prof. Ayşe Şimşek, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Pediatric Cardiology*

**Prof. Zeynep Gülden Sönmez Tamer, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Medical Microbiology*

**Asst. Prof. Ümmü Taş, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Cardiology*

**Prof. Betül Taşpınar, MD**

*İzmir University of Democracy Faculty of Health Sciences - Physiotherapy and Rehabilitation*

**Prof. Ferruh Taşpınar, MD**

*İzmir University of Democracy Faculty of Health Sciences - Physiotherapy and Rehabilitation*

**İbrahim Tuğlu, MD**

*İzmir Provincial Health Directorate Emergency Health Services*

**Prof. Tuba Tuncel, MD**

*İzmir Kâtip Çelebi University Faculty of Medicine / Pediatric Allergy and Immunology*

**Assoc. Prof. Turgay Turan, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Urology*

**Prof. Murat Ulukuş, MD**

*Ege University Faculty of Medicine / Obstetrics and Gynecology*

**Prof. Ayşe Gülden Diniz Ünlü, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Medical Pathology*

**Prof. İlhan Yaylım, MD**

*İstanbul University Aziz Sancar Experimental Medicine Research Institute / Molecular Medicine*

**Prof. Sadık Yurttutan, MD**

*Kahramanmaraş Sütçü İmam University / Pediatrics - Neonatology*

**Prof. Şefik Kaan Yücel, MD**

*İzmir Democracy University Faculty of Medicine / Anatomy*

**Assoc. Prof. Natalia Zarbailov, MD, MsPHM, PhD**

*State University of Medicine and Pharmacy / Family Medicine, Moldova*



## Amaç ve Kapsam

Forbes Journal of Medicine, çift-kör hakemli bir dergi olarak Tıp ve Sağlık Bilimleri alanında deneysel, temel, özgün klinik çalışmaları içerir ve yılda üç kez (Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında); editöre derlemeler, olgu sunumları ve mektup makaleleri yayınlar. Editörlerin makale seçiminde ana faktör olarak dikkate alacakları hakemler, alanında uzman ve bağımsız dış hakemlerden seçilir. Amaç, derginin Tıp ve Sağlık Bilimleri alanlarındaki akademisyenlerin bilimsel çalışmalarını yayınlamaya paylaşıma olanağı bulacağı ve kaynak olarak da faydalanabilecekleri nitelikli bir yayın olmasıdır.

Forbes Tıp Dergisi'nin yayınının temelini araştırma makaleleri, derlemeler, olgu sunumları, editöre mektuplar, kongre ve bildiri özetleri oluşturmaktadır. Forbes Tıp Dergisi'ne gönderilecek çalışmaların daha önce basılmamış, elektronik ortamda yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere başka bir dergiye gönderilmemiş olması gerekmektedir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar ilk olarak editör kurulu tarafından derginin yayın politikalarına uygunluğu açısından değerlendirilir. Uygun görülen makaleler çift-kör hakem incelemesine gönderilir. Yazılar alındıktan sonra iki ay içinde değerlendirilerek ilk karar yazara iletilir. Editörlerin yazı seçiminde temel unsur olarak dikkate alacağı hakemler, konusunda uzman olan dış bağımsız kişilerden seçilir.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "DOAJ Akademik Yayıncılıkta En İyi Uygulama İlkeleri" ile uyum içindedir.

Forbes Tıp Dergisi, **Ulakbim TR Dizin, EBSCO, Türk Medline, J-Gate, Türkiye Atf Dizini, Gale ve DOAJ** tarafından indekslenmektedir.

**Dergi Adı (İngilizce):** Forbes Journal of Medicine

**Dergi Adı (Türkçe):** Forbes Tıp Dergisi

**Resmi Kısaltma:** Forbes J Med

**E-ISSN:** 2757-5241

### Açık Erişim Politikası

Bu dergi, araştırmaları halka ücretsiz olarak sunmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar.

Yazar(lar) ve telif hakkı sahibi/sahipleri, Forbes Journal of Medicine'de yayınlanan makaleler için tüm kullanıcılara ücretsiz olarak erişim sağlar. Makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanılabilir.

Açık Erişim Politikası, Budapeşte Açık Erişim Girişimi (BOAI) kurallarına dayanmaktadır. [Hakemli araştırma literatürüne] "açık erişim" ile, herhangi bir kullanıcının bu makalelerin tam metinlerini okumasına, indirmesine, kopyalamasına, dağıtmasına, yazdırmasına, aramasına veya bağlantı vermesine izin veren, kamuya açık internete ücretsiz olarak erişilebilirliğini kastediyoruz, bunları dizine eklemek için tarayın, yazılıma veri olarak iletin veya internete erişmenin ayrılmaz bir parçası olmayanlar dışında finansal, yasal veya teknik engeller olmaksızın başka herhangi bir yasal amaç için kullanın. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama ve telif hakkının bu alandaki tek rolü, yazarlara çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol ve uygun şekilde tanınma ve alıntılanma hakkı vermek olmalıdır.

**Forbes Tıp Dergisi, gönderim, değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep etmez.**

### Creative Commons

Forbes Journal of Medicine, yayınlanan tüm makaleler için "Creative Commons Uluslararası Atıf Lisansı 4.0 (CC BY 4.0)" kabul eder.

Bu lisans, tüm taraflara bu dergide yayınlanan her türlü ortam veya formattaki makaleleri; veri madenciliği, arama motorları, web siteleri, bloglar ve diğer dijital platformlarda kaynak göstermek koşuluyla kopyalayıp yeniden dağıtma hakkı verir.

Açık erişim, disiplinler arası gelişimi destekleyen ve farklı disiplinler arasında işbirliğini teşvik eden bir yaklaşımdır. Bu nedenle Forbes Journal of Medicine, makalelerine daha fazla erişim ve daha şeffaf bir inceleme süreci sağlayarak bilimsel yayıncılık literatürüne katkıda bulunur.

### Reklam Politikası

Potansiyel reklam verenler, Yazı İşleri ile iletişime geçmelidir. Reklam görselleri sadece Genel Yayın Yönetmeni'nin onayı ile yayınlanır.

### **Materyal Sorumluluk Reddi**

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

### **İletişim**

Dergi Editörlüğü

Adres: İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başhekimlik, Buca/İzmir, Türkiye

Telefon: +90 232 452 66 66

Faks: +90 232 452 77 88

E-posta: forbestipdergisi@gmail.com

### **Yayınevi Yazışma Adresi**

#### **Galenos Yayınevi**

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: , 34093 Fındıkzade/İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 (530) 177 30 97

E-posta: info@galenos.com.tr



## Aims and Scope

Forbes Journal of Medicine, as a double-blind peer-reviewed journal, includes experimental, basic, original clinical studies in the field of Medicine and Health Sciences and is published three times a year (in April, August and December); publishes reviews, case reports, and letter articles to the editor. The referees that editors will consider as the main factor in the selection of the manuscript are selected from external independent persons who are experts in their fields. We aim to qualify the journal as a publication where academicians of Medicine and Health Sciences will have the opportunity to share their scientific studies by publishing and benefit as a reference.

Studies that emphasize these aims provide the basis for publication, including original articles, reviews, case reports, letters to the editor, and annual meetings' abstracts. All articles must be submitted to Forbes Journal of Medicine exclusively with the understanding that they have not been published previously in print or electronic format and not under consideration by any other journal or electronic medium for publication.

All submitted manuscripts are first evaluated by the editorial board in terms of compliance with the journal's publishing policies. Appropriate articles are sent to double blind peer review. After the articles are received, they are evaluated and the first decision is forwarded to the author within two months.

The editorial and publication process of the Forbes Journal of Medicine are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing.

Forbes Journal of Medicine is indexed in **Ulakbim TR Dizin, Turkey Citation Index, EBSCO, Türk Medline, J-Gate, Gale and DOAJ.**

**Journal Title (English):** Forbes Journal of Medicine

**Journal Title (Turkish):** Forbes Tıp Dergisi

**Official Abbreviation:** Forbes J Med

**E-ISSN:** 2757-5241

### **Open Access Policy**

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Author (s) and copyright owner (s) grant access to all users for the articles published in the Forbes Journal of Medicine as free of charge. Articles may be used provided that they are cited.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI). By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

**Forbes Journal of Medicine does not demand any subscription fee, publication fee or similar payment for access to electronic resources.**

### **Creative Commons**

Forbes Journal of Medicine accepts the "Creative Commons Attribution License (Attribution 4.0 International (CC BY 4.0))" for all published articles.

This license entitles all parties to share copy and redistribute the articles in any medium or format files published in this journal in data mining, search engines, web sites, blogs and other digital platforms under the condition of providing references.

Open access is an approach that supports interdisciplinary development and encourages collaboration between different disciplines. Therefore, Forbes Journal of Medicine contributes to the scientific publishing literature by providing more access to its articles and a more transparent review process.

### **Advertisement Policy**

Potential advertisers should contact the Editorial Office. Advertisement images are published only upon the Editor-in-Chief's approval.

### Material Disclaimer

Statements or opinions stated in articles published in the journal do not reflect the views of the editors, editorial board and/or publisher; The editors, editorial board and publisher do not accept any responsibility or liability for such materials. All opinions published in the journal belong to the authors.

### Contact

#### Editorial Office

**Address:** İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başhekimlik, Buca/İzmir/Turkey

**Phone:** +90 232 452 66 66

**Fax:** +90 232 452 77 88

**E-mail:** forbestipdergisi@gmail.com

#### Publisher

#### Galenos Publishing House

**Address:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sok. 21/1 Fındıkzade, Fatih, İstanbul/Turkey

**Telephone:** +90 (530) 177 30 97

**Web page:** <http://www.galenos.com.tr>

**E-mail:** info@galenos.com.tr



## Yayın Politikaları

### Açık Erişim Politikası

Forbes Tıp Dergisi, Budapeşte Açık Erişim Bildirgesi (BOAI)'nde yer alan, hakemli dergi literatürünün açık erişimli olması girişimini destekler ve yayınlanan tüm yazıları herkesin okuyabileceği ve indirebileceği bir ortamda ücretsiz olarak sunar. Bu bildirmede açık erişim, "bilimsel literatürün İnternet aracılığıyla finansal, yasal ve teknik bariyerler olmaksızın, erişilebilir, okunabilir, kaydedilebilir, kopyalanabilir, yazdırılabilir, taranabilir, tam metne bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması" anlamında kullanılmıştır. Bilimin ilerlemesinde bilgi paylaşımının rolü düşünüldüğünde, açık erişim, araştırmacılar ve okuyucular için büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple Forbes Tıp Dergisi'nde yer alan makaleler, yazarına ve orijinal kaynağa atıfta bulunduğu sürece kullanılabilir.

12 Eylül 2012 tarihinde kabul edilen, yayın kurulumuzun da benimsediği bu açık erişim politikalarına <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai-10-translations/turkish-translation> adresinden ulaşılabilir.

### Creative Commons

Creative Commons lisansı, telif hakkı bulunan bir eserin veya çalışmanın ücretsiz olarak dağıtılmasını sağlayan bir telif hakkı lisansıdır. Bir yazar oluşturduğu eseri yeniden kullanılmak üzere paylaşmak veya üzerinde değişiklikler yapma hakkını vermek istediğinde CC lisansı kullanır.

Forbes Tıp Dergisi yayınlanan tüm yazılar için "Creative Commons Attribution License (Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International CC BY)" lisansını uygundur.

Bu lisans kapsamında taraflar, yayınlanan tüm makaleleri, veri setlerini, grafik ve ekleri kaynak göstermek şartıyla veri madenciliği uygulamalarında, arama motorlarında, web sitelerinde, bloglarda ve diğer tüm platformlarda çoğaltma, paylaşma ve yayma hakkına sahip olurlar.

Açık erişim, disiplinler arası gelişimi pekiştiren ve farklı disiplinler arasında işbirliğini teşvik eden bir yaklaşımdır. Bu nedenle Forbes Tıp Dergisi, makalelerine daha fazla erişim ve daha şeffaf bir inceleme süreci sunarak kendi alanına katkıda bulunmaktadır.

### Etik Politikası

Bilimsel bir çalışma ortaya koyan tüm paydaşların (yazar, editör, hakem, yayıncı ve okuyucu), bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlaması hedeflenir. Bu hedef gereğince hazırlanan bilimsel çalışmalarda bilimsel etik ilkelere uygunluk önemlidir.

Bu etik ilkeler, COPE (Committee on Publication Ethics) tarafından hazırlanan yönerge esas alınarak hazırlanmıştır.

### Yazarların Etik Sorumlulukları

Çalışmayla ilişkili verilerin doğruluğundan emin olmak, araştırmasına ilişkin kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu verilere erişim verebilmek.

Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmak.

Sunduğu içerik yayınlanmış veya sunulan içerikle eşleşirse, bu çakışmayı kabul etmek ve alıntı yapmak, gerektiğinde editöre, çalışmasıyla ilgili benzer içeriğe sahip olabilecek herhangi bir çalışma varsa bunun bir kopyasını sunmak, başka kaynaklardan herhangi bir içeriği çoğaltmak ya da kullanmak için izin almak, atif göstermek.

İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi) gerekli onayların alındığını onaylamak, denek mahremiyete saygı göstermek. Çalışmasına dair ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını çalışmanın "Gereç ve Yöntem" kısmında belirtmek.

Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beyanı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda çalışmayı geri çekmek.

### Editörlerin Etik Görev ve Sorumlulukları

Cinsiyet, dini veya politik inançlar, yazarların etnik veya coğrafi kökenleri üzerine ayırım yapılmaksızın görevlerini yerine getirirken dengeli, objektif ve adil bir şekilde hareket etmek.

Dergiye gönderilen çalışmaları içeriğine göre değerlendirmek, hiçbir yazara ayrıcalık göstermemek.

Olası çıkar çatışmalarını önlemek adına gerekli önlemleri almak ve varsa mevcut beyanları değerlendirmek.

Sponsorlu çalışmaları veya özel konulardaki çalışmaları diğer çalışmalarla aynı şekilde ele almak.

Etik ihlali niteliğinde bir şikayet olması durumunda, derginin politika ve prosedürlerine bağlı olarak gerekli prosedürleri uygulamak. Yazarlara, gelen şikayete cevap vermek için bir fırsat vermek, çalışma kime ait olursa olsun gerekli yaptırımları uygulamaktan kaçınmak.

Derginin amaç ve kapsamına uygun olmaması durumunda gelen çalışmayı reddetmek.

### Hakemlerin Etik Sorumlulukları

Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi objektif olarak zamanında incelemeli ve sadece uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmelidir.

Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmalıdır. Dini, siyasi ve ekonomik çıkarlar gözetmeden çalışmayı değerlendirmelidir.

Yayınlanacak makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmak ve çalışmayı titizlikle incelemek. Yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille yazara iletmek.

## Yayın Politikaları

Editör ve yazar tarafından sağlanan bilgilerin gizliliğini korumak, gizlilik ilkesi gereği incelediği çalışmayı değerlendirme sürecinden sonra yok etmek, kör hakemliğe aykırı bir durum varsa editöre bildirmek ve çalışmayı değerlendirmemek.

Potansiyel çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazar ve yazar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmak ve gerekirse bu yazı için yardımlarını geri çekmek konusunda editörü uyarmak.

### Yayıncının Etik Sorumlulukları

Bilimsel bir çalışmada görev alan paydaşlardan yayıncının da bütün bu etik ilkeler kapsamında hareket etmesi gerekir.

Bunların yanı sıra elinde bulundurduğu iletişim gücünü hiçbir bireysel çıkar gözetmeden kullanmak ve hedef kitlesini doğru yönlendirmekle yükümlüdür.

Bünyesinde yayınlanan her çalışmanın mülkiyet ve telif hakkını korur ve yayınlanmış her ürünün arşivlenmesi görevini üstlenir.

Kişiler etik olmayan bir durumla karşılaştıklarında yayıncıyla iletişime geçmekten çekinmemelidir.

Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı olduğu düşünülen eylemlerden bazıları:

- İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atfı yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek.
- Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak
- Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek.
- Tekrar yayım: Mükerrer yayınlarını akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.
- Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dahil etmek veya olan kişileri dahil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dahil ettirmek.
- Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek.
- Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmaları, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak.
- İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymamak, yayınlarda hasta haklarına saygı göstermemek, hayvan sağlığına ve ekolojik dengeye zarar vermek, gerekli izinleri almamak.
- Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekanları, imkanları ve cihazları amaç dışı kullanmak.
- Akademik atama ve yükseltmelerde bilimsel araştırma ve yayınlara ilişkin yanlış veya yanıltıcı beyanda bulunmak.

### İntihal Politikaları

İntihal (aşırma) kasti olup olmaması önemsenmeksizin, bir etik ihlalidir. Çalışmaların başka kaynaklarla, referans gösterilmeden benzeşmesi ve bu haliyle yayına alınması etik olmamasının yanında suçtur ve kabul edilemez. Forbes Tıp Dergisi, yayınlanacak olan bütün çalışmalar için, intihal denetimini zorunlu kılar.

Dergimize gönderilen makalelerde kör hakem değerlendirmesini tamamlayan çalışmalar, iThenticate değerlendirmesine tabi tutulmaktadır.

Çalışmalarda kıstasımız eşleşme yüzdesi değildir. Eşleşen paragraflar, atfı ve göndermelerin düzgün olması, eşleşen yerlerin makaledeki yeri, çalışmanın hangi kaynakla eşleştiği gibi yüzde oranının dışında parametrelere bağlı olarak, uzman bir ekip tarafından, bir denetleme yapılır. Hazırlanan intihal raporu çalışmanın ilgili editörüne iletilir. Yayın kurulu rapora göre yazardan makalede bulunan hataları düzeltip tekrar göndermesini isteyebilir ya da kabul veya reddedebilir. Çalışmanın kabul edilip edilmemesi uzman editörün inisiyatifindedir.

Yayın Kurulu, dergiye gönderilen çalışmalarla ilgili aşırma, atfı manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edebilmektedir.

# Publication Policies

---

## Open Access Policy

Forbes Journal of Medicine supports the open access initiative declared in Budapest Open Access Initiative which states that the peer-reviewed journal literature should be open access, and offers all the published articles free of charge in an environment where everyone can read and download. The term "open access" in this declaration means that" by means of internet, scientific literature can be accessed, read, recorded, copied, printed, scanned, linked to full text, indexed, transferred as data to the software, and used for all legal purposes without the financial, legal and technical barriers

Considering the role of information sharing in the advancement of science, open access is of great importance for researchers and readers. For this reason, the articles published in this journal may be used as long as the author and the original source are cited. No permission is required from authors or publishers. The articles in Forbes Journal of Medicine are accessible through search engines, websites, blogs and other digital platforms.

These open access policies, which were accepted on September 1, 2012 and adopted by our Editorial Board, are also accessible at <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai-10-translations/turkish-translation>.

No fees are charged from authors for article submission, processing or publication.

## Creative Commons

A Creative Commons license is a public copyright license that provides free distribution of a copyrighted works or studies. An author uses the CC license when he or she wants to transfer the right to use, share or modify his/her work to third parties

For all published articles, our journal accepts the "Creative Commons Attribution License" (Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International CC BY)"

This license entitles all parties to share copy and redistribute the articles in any medium or format files published in this journal in data mining, search engines, web sites, blogs and other digital platforms under the condition of providing references.

Open access is an approach that reinforces interdisciplinary development and encourages cooperation between different disciplines. For this reason, Forbes Journal of Medicine contributes to its field by offering more access to its articles and a more transparent review process.

## Ethical Policy

It is targeted that all parties participating in the creation of a scientific study (author, editor, reviewer, publisher and reader) contribute to the proper progress of science. Compliance with scientific ethical principles is important in the scientific studies prepared in accordance with this target. Forbes Journal of Medicine adopted the ethical principles based on the directive prepared by the Committee on Publication Ethics (COPE) and recommended its adoption by all individuals contributing in the creation of a scientific work. Some items of this directive are mentioned below.

### Ethical Responsibilities of the Authors

To ensure that the data related to the study is correct, to keep the records of the study regularly and to provide access to these data upon a possible request.

To ensure that the article he/she submitted is not published or accepted elsewhere.

If the content submitted by the author matches the already published or presented content, to accept and quote this conflict and, when necessary, to provide the editor with a copy of any work that may have similar content related to his / her work, to obtain permission to reproduce, and use any content from other sources, and cite it as a reference.

To ensure that all studies involving human or animal subjects comply with national and international laws and guidelines (eg WMA Helsinki Declaration, NIH Policy on the Use of Laboratory Animals, EU Directive on the Use of Animals) to approve that necessary approvals have been obtained, to respect subject privacy, to indicate the relevant ethics committee approvals and research details in "Materials and Methods" section of the study.

In case of any conflict of interest, when he / she finds an ethical violation related to his / her article, he / she will share it with the editor and publisher, and publish a statement of error, addendum, indemnity notice or withdraw the work if deemed it necessary.

### Ethical Duties and Responsibilities of the Editors

Acting in a balanced, objective and fair manner while performing their duties without any discrimination based on gender, religious or political beliefs, ethnic or geographical origin of the authors.

To evaluate the work submitted to the journal according to its content without showing any privilege to any author.

To take necessary measures to prevent potential conflicts of interest and to evaluate existing statements, if any.

To deal with sponsored works or special studies in the same way as other studies.

In case of complaints related to violation of ethics, to enforce necessary procedures by adhering to the policies and procedures of the journal. To give the authors an opportunity to respond to the complaint, and without refraining from imposing the necessary sanctions, regardless of the identity of the owner of the work

To reject the study if it does not meet the purpose and scope of the journal.

### Ethical Responsibilities of the Reviewers

In order to contribute to the editor's decision-making process, the manuscript should be scrutinized in a timely fashion and reviews should only accept the critical evaluation of the study of his/her expertise.

## Publication Policies

The assessment should be done in an objective manner only in relation to the content of the study. The study should be evaluated without considering religious, political and economic interests.

To make suggestions to help improve the quality of the article to be published and to critically review the study. To communicate his/her comments to the author in a constructive and gentle language.

To protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author, to destroy the work after the evaluation process in accordance with the principle of confidentiality, to report to the editor if there is anything contrary to the blind review process and not to evaluate this study.

To be cognizant of potential conflicts of interest (financial, institutional, collaborative, or other relationships between the author and the author), and, if necessary, to alert the editor to withdraw his or her assistance for this article.

### Ethical Responsibilities of the Publisher

Among the parties involved in a creation of a scientific study, the publisher should act within all these ethical principles.

In addition to these, the publisher is obliged to use its communication power without any individual interest and to direct the target audience correctly.

It protects the ownership and copyright of each work published in its journals/books and undertakes the task of archiving every published work.

People should not hesitate to get contact with the publisher when they encounter an unethical situation.

Some of the actions considered to be against scientific research and publication ethics

- Plagiarism: To adopt the original ideas, methods, data or works of others partially or wholly without referencing them in compliance with scientific rules.
- Fraud: to use data that is not actually present or falsified in scientific research
- Distortion: Distorting the research records or data obtained, demonstrating unused devices or materials as if they were used in the research, and distorting or shaping the results of research in the interests of the people and organizations that sponsored the study;
- Republication: To present duplicates as separate publications in academic appointments and elevations
- Slicing: To present the results of a research as separate publications in academic appointments and upgrades by disseminating and publishing the results of a research in a way that disrupts the integrity of the research and submit them as separate publications more than once;
- Unfair authorship: to include people who are not active contributors or not to include those who are contributing to the study, to change the ranking of the authors inappropriately without any justification and, to remove the names of those who offered their active contributions in the previous editions, to include their names among the writers by using their influence even though they did not actively contributed to the work
- Not specifying the people, institutions or organizations that support the publications realized as a result of the researches carried out with their support, and contributions.
- To use the thesis or studies which have not been submitted yet or have not been accepted as a source without the permission of the owner.
- Failure to comply with ethical rules in human and animal researches, not to respect patient rights in its publications, to harm animal health and ecological balance, to refrain from obtaining necessary permissions.
- To misuse resources, places, facilities and devices provided for scientific research.
- To make false or misleading statements regarding scientific research and publications in academic appointments and elevations.

### Plagiarism Policy

Plagiarism (cheating) is a violation of ethics, regardless of whether it is intentional or not. It is a crime and an unacceptable code of conduct as it is unethical to submit, and publish manuscripts imitating other sources, without citing references. All studies to be published in Forbes Journal of Medicine, necessitates use of a plagiarism checker.

All studies submitted to our periodicals and passed the evaluation of the reviewers blinded to the studies, are evaluated by us using iThenticate software programs.

In our study, our criterion is not a percentage of matching. An auditing is carried out by a specialized team excluding percentages of matching but considering the parameters, such as identification of matching paragraphs, whether or not citations and references are properly written in accordance with the writing rules of the journal, the places of the matching sentences/paragraphs in the article, and the sources with which they are matched. The prepared plagiarism report is sent to the relevant editor of the study. In consideration of the report, the editorial board may request from the author correction of the errors in the manuscript and sent it again or accept or reject it. The acceptance of the study is on the initiative of the editor

The Editorial Board may act in accordance with the COPE rules against allegations, and suspicions related to plagiarism, citation manipulation and fraudulent misrepresentation of the works submitted to the journal.



## Makale Hazırlama

Forbes Tıp Dergisi'nde daha önce başka bir yerde yayınlanmamış, hakem değerlendirmesinde olmayan ve Dergi Yayın Kurulu ve Danışma Kurulu tarafından değerlendirilerek uygun bulunan yazılar basılır. Yayınlanan yazı ve resimlerin tüm hakları dergiye aittir. Dergiden alıntı yapıldığı takdirde dergi kaynak olarak belirtilmelidir. Dergimiz Türkiye Atıf Dizisinde indekslendiğinden makaleler hazırlanırken, dizinde yer alan diğer ulusal dergilerden atıf yapılması önerilmektedir ([www.atifdizini.com](http://www.atifdizini.com)).

Buna bağlı olarak makalelerinizde yer alan anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (Türkiye Bilim Terimleri: MeSH (Medical Subject Headings) terimlerinin, Türkçe karşılıklarını içeren anahtar kelimeler dizinidir) seçilmesi gerekmektedir.

**Araştırma makaleleri;** Bu bölümde Tıp ve Sağlık Bilimleri alanında yapılan temel veya klinik araştırmalara ilişkin çalışmalar yer almaktadır. Bu makaleler randomize kontrollü çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanımlayıcı çalışmalar, tanısız doğruluk çalışmaları, sistematik incelemeler ve meta-analizler, randomize olmayan davranışsal ve halk sağlığı müdahale denemeleri, deneysel hayvan denemeleri veya diğer herhangi bir klinik veya deneysel çalışmayı içerebilir. Bu tür yazılar 3500 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Araştırma makaleleri yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 250 kelimedenden oluşmalı), Giriş, Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç ve Kaynaklar

**Derleme;** Güncel ve gereksinime yönelik konularda, ulusal ve uluslararası literatür kullanılarak konu ile ilgili tartışmaların ve yazar/yazarların görüşlerinin ortaya konduğu çalışmalardır. Bu tür yazılar 5000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Derleme yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 250 kelimedenden oluşmalı), Giriş, Konu ile ilgili başlıklar ve Kaynaklar

**Olgu Sunumu;** Nadir görülen, tanı, tedavi ve bakımda farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla desteklenmiş olmalıdır. Bu tür yazılar 2000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Olgu sunumu yazım düzeni şöyle olmalıdır: Türkçe ve İngilizce Özet (en fazla 150 kelimedenden oluşmalı), Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar

**Editöre Mektup;** Daha önce basılmış yazılarla ilgili görüş, katkı, eleştiriler ya da farklı bir konu üzerindeki deneyim ve düşünceler için editöre mektup yazılabilir. Bu tür yazılar 1000 sözcüğü geçmemeli ve etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.

Aşağıda, Forbes Tıp Dergisi tarafından makale türlerine özgü uygulanan kelime, tablo, şekil ve referans sınırları verilmiştir:

| Makale türü        | Öz  | Kelime sınırı* | Yazara sınırı | Kaynaklar sınırı | Tablo/şekil |
|--------------------|-----|----------------|---------------|------------------|-------------|
| Araştırma makalesi | 250 | 2000 to 3500   | Sınırlı değil | 40               | 5           |
| Derleme            | 250 | 2000 to 5000   | 3             | 50               | 3           |
| Olgu sunumu        | 150 | 500 to 2000    | 5             | 15               | 2           |
| Editöre mektup     | -   | 250 to 1000    | 3             | 5                | -           |

\*Minimum ve maksimum kelime, tablo, şekil ve referans sınırları; özet, teşekkür, çıkar çatışması beyanı, referanslar ve tablolar hariçtir.

Dergiye gönderilen yazılar Microsoft Word programında, her sayfa yanında 2,5 cm boşluk bırakılarak, Times New Roman 12 punto yazı karakterinde ve 2 satır aralığında yazılmalıdır. Sayfa numaraları metnin başladığı sayfadan başlayarak sağ alt köşede belirtilmelidir. Araştırma makaleleri ve derleme 30, olgu sunumları 15 sayfayı geçmemelidir.

Yazılar; <http://www.journalagent.com/forbes> internet adresinden online olarak sisteme yüklenebilir. Sorumlu yazarın "Telif Hakkı Onay Formu"nu doldurup, imzalayarak yazı ile göndermesi gerekmektedir.

### Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır.

**1. Başlık sayfası:** Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce), yazarların ad-soyadları, unvanları, çalıştıkları kurum ve adresleri, iletişimden sorumlu yazarın adı, telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir. Başka yerde yayınlanmamış olduğu, bildiri olarak sunulmuş ise bilgisi, çalışmayı destekleyen herhangi bir birim varsa bu sayfaya yazılmalıdır. Bu bilgiler online sisteme girilir. Bu bilgiler ana metin dosyasının içine koyulmaz.

**2. Özet ve anahtar kelimeler:** Türkçe makaleler İngilizce özet, İngilizce makaleler Türkçe özet içermelidir. Özetle kısaltma kullanılmamalıdır. Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'e ve Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. Bu bilgiler online sisteme girilir. Yüklenen ana metin dosyasının içine koyulmaz.

**3. Ana metin:** Araştırma yazılarında giriş, gereç ve yöntem, sonuçlar, tartışma ve kaynaklar bölümleri olmalıdır. Olgu sunumlarında giriş, olgu/olgular, tartışma ve kaynaklar bölümleri yer almalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Bu bölümde yazar ve kurum adı belirten ifade bulunmamasına dikkat edilmelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek bu bölümün sonunda ayrıca yazılmalıdır.

## Makale Hazırlama

**4. Kaynaklar:** Kaynaklar Vancouver stiline uygun yazılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Kaynak yazımında aşağıda belirtilen kurallara dikkat edilmelidir. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra üst simge olarak belirtilmelidir. Örnek.<sup>1</sup>, Örnek.<sup>1,2</sup>, Örnek.<sup>2-5</sup> Dergilerin adları Index Medicus'da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır. Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir. Yazar sayısı altıdan fazla ise, ilk üç isimden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

### ÖRNEKLER

#### Dergi:

*Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir.*

- Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. Crit Care Nurse. 2015;35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

*Eğer yazar sayısı 6'dan fazla ise ilk üç yazar belirtilir.*

- Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. BMJ. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

*Makalenin DOI numarası yok ise internet ulaşım adresi verilir.*

- Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. Am J Crit Care. 2003;12(3):535-44. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full.pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cdlcd63f0>

*Dergi eki (Supplement):*

- Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? Crit Care Nurse. 2003; 23(Suppl 5):2-15. Available from: <http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html>

*Kitaplar:*

- Jarvis C. Physical Examination and Health Assessment. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

*Editör bilgisi var ise:*

- Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

*Kitap içi bölüm:*

- Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. Teaching in Nursing: A Guide for Faculty. 3rd ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

*Çeviri kitap:*

- Ferry DR. ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

*Çeviri kitap bölümü:*

- Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M. editors. Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar. Ögüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

*Elektronik kitap:*

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194>

*Elektronik rapor/doküman:*

- World Health Organization. World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009. 1st ed. France; 2008. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO\\_IER\\_PSP\\_2008.04\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf)  
İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: [http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G\\_13082007\\_1.pdf](http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf)

*Tezler:*

- Bayram TY. Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.  
Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

**5. Tablolar:** Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, makale içindeki geçiş sırasına göre Latin rakamlarıyla numaralandırılmalı, metinde parantez içinde gösterilmeli, kısa-öz bir başlık taşımalıdır. Tablo numarası ve başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır.

## Makale Hazırlama

**6. Resimler ve şekiller:** Metin içinde kullanım sıralarına göre Latin rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Dijital kamera ile çekilmiş fotoğraflar en az 300 dpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır. Her resim ve şekil ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, gönderme formuna uygun olarak yazının ekleri olarak gönderilmelidir. Resim ve şekil alt yazıları: Alt yazılar ana metinde kaynaklardan sonra gelmeli, kısa ve öz bir şekilde yazılmalı, kullanılan boya/yöntem ve orijinal büyütme bildirilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve harfler tanımlanmalıdır.

**7. Etik Kurul Onayı, Çıkar Çatışması, Finansal Destek, Hasta Onamı ve Yazar Katkısı:** Bu bölümler yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.

**8. Teşekkür Bölümü:** Bu bölüm yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.

### Kaynakça, Gönderme ve Atıf Kontrolü

Bilimsel araştırmalar daha önce yapılmış olan çalışmaların üzerine geliştirilir. Yapılan çalışmalarda daha önce yapılmış çalışmalara belirli kurallar çerçevesinde gönderme ve atıf yapılarak kaynak gösterilir. Bilimsel çalışmalarda bilerek ya da bilmeyerek yapılan hatalar çalışmanın ve yayının güvenilirliğini zedelemektedir.

Forbes Tıp Dergisi yayın etiği kapsamında değerlendirme sonucu kabul edilen çalışmaların gönderme ve atıflarının doğru ve eksiksiz verilmesini zorunluluk olarak görmektedir. Bu kapsamda her çalışma kabul edildikten sonra yayın kurulunun uygun bulunduğu bir firma tarafından kaynakça, gönderme ve atıf kontrolünden geçirilir. Gerçekleştirilen kontrolün maddi sorumluluğu yazar(lar)a aittir.

Kabul edilen çalışmaların kaynakça, gönderme ve atıf kontrolü Türkçe ve İngilizce tam metin için aşağıdaki adımlarda yapılmaktadır:

- Kaynakça Vancouver Kaynak Gösterme Kurallarında yer alan usul ve esaslara uygun olarak düzenlenir.
- Kaynakçada yer alan her bir atıfa ait metin içi göndermelerin usul ve esaslara göre verilmediği kontrol edilir, hatalı olanlar düzeltilir.
- Metin içi göndermelerin atıfları kontrol edilir. Eksik olanlar yazarlardan talep edilir, hatalı olanlar düzeltilir.

Türkçe tam metin için Türkçe, İngilizce metin için İngilizce kaynak gösterme usul ve esasları dikkate alınır.

### Mizanpaj ve Dizgi İşlemleri

Forbes Tıp Dergisi makalelerin şekilsel bütünlüğü, okunabilirliği ve standartlar gereği tek tip ve eksiksiz bir sayfa düzeni ile baskı biçimini zorunlu kılar. Bu bağlamda intihal denetimi ve kaynakça düzenlemesi tamamlanan çalışmaların sayfa düzeni ve dizgisi yayın kurulunun uygun bulunduğu bir firma tarafından gerçekleştirilir.

### DOI Numarasının Verilmesi

Dijital Object Identifier (DOI) elektronik ortamda yayınlanan her çalışmanın tanımlanmasına ve erişilmesine olanak sağlayan benzersiz bir erişim numarasıdır. Forbes Tıp Dergisi'nde yayınlanan veya erken görünümdeki her çalışma için DOI numarası verilmesi zorunludur.

Kabul aşamasından sonra intihal denetimi, kaynakça kontrolü ve baskı hali hazırlanan çalışmalara yayın kurulu tarafından DOI numarası verilir.

### Erken Baskı

Forbes Tıp Dergisi güncel ve özgün bilginin yayılmasını önemsemektedir. Bu kapsamda değerlendirme aşamasını tamamlayarak kabul edilen ve kabulden sonraki süreçleri tamamlanan çalışmalar elektronik olarak erken baskıda yayınlanır. Erken baskıda yayınlanan çalışmalar yayın kurulunun uygun bulunduğu cilt ve sayıda sayfa sayısı verilerek yayınlanır ve erken baskıdan kaldırılır. Erken baskıdaki çalışmalar normal sayıda yayınlanacak son sürüm olmayabilir. Son yayınlanacak halinde çalışmaların üzerinde küçük düzenlemeler yapılabilir.

### Dil Düzenlemesi

Forbes Tıp Dergisi'ne gönderilen çalışmalar tam metin dilinin (Türkçe ve İngilizce) dil bilgisi kurallarına ve bilimsel alanyazınına uygun, sade ve açık bir dil kalitesine sahip olmalıdır. Çalışmalar yabancı kelimelerden arındırılmış temiz ve akıcı bir dille yazılmalıdır. Bu kapsamda çalışmaların değerlendirme için gönderilmeden önce redakte edilmiş olması yayın süreçlerinin daha sağlıklı bir şekilde sürdürülmesini sağlamaktadır.

- Elsevier Dil Servisi, <http://webshop.elsevier.com/languageservices/>
- Editage, <http://www.editage.com/>
- Enago, <http://www.enago.com/>

## Makale Hazırlama

### Yazarlar Tarafından Uyulması Gereken Etik İlkeler

Dergimize yazı gönderen yazarlar; aşağıda belirtilen etik ilkelere kesinlikle uymak zorundadırlar.

1. “İnsan” ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda “Helsinki Bildirgesi”, “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” ve “İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu”nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığı’nın ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder.
2. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, “Klinik Araştırmalar Etik Kurul”undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur.
3. Yazarlar, makalenin “Metod” bölümünde ilgili etik kuruldan ve çalışmaya katılmış insanlardan imzalı “Bilgilendirilmiş gönüllü olur” (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Etik Kurul onayının bir kopyasının dergiye gönderilmemesi durumunda yazı yayınlanmayacaktır.
4. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden “Bilgilendirilmiş gönüllü olur” (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan “Bilgilendirilmiş gönüllü olur” belgesi dergiye yollanmalıdır.
5. Çıkar Çatışmaları: Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışmalarını (varsa) bildirmelidirler. Eğer makalede dolaylı veya dolaysız ticari bağlantı (istihdam edilme, doğrudan ödemeler, hisse senedine sahip olma, firma danışmanlığı, patent lisans ayarlamaları veya hizmet bedeli gibi) veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu, editöre sunum sayfasında ve ayrıca makalede kaynaklar bölümünden önce “Çıkar çatışması” başlığı altında bildirmek zorundadır.
6. Yazarlık Katkısı: Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, çalışma tasarımı, deneysel uygulamalar, istatistik, makalenin yazımı, vb) açıklanmalı ve imzalı olarak editöre (yayın hakkı devir formu kapsamı içinde) sunulmalıdır. Yazarlık katkısı bilgisi, kaynaklar bölümünden önce makalede bildirilmek zorundadır.
7. Maddi destek: Araştırma için alınmış finansal destek, bağış ve diğer bütün editöryal (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa açıkça makalenin kaynaklar bölümünden önce bildirilmek zorundadır. Ayrıca yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: (1) Çalışmanın tasarımı, (2) Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması, (3) Raporun yazılması, (4) Yayın için gönderilmesine karar verilmesi.

### Yazarlar için Kontrol Listesi

Başvuru sürecinde yazarlar gönderilerinin aşağıdaki listede bulunan tüm maddelere uygunluğunu kontrol etmelidirler, bu rehber uymayan başvurular yazarlara geri gönderilecektir.

- Gönderilen yazı daha önceden yayımlanmamış, ya da başka bir dergiye eşzamanlı değerlendirilmek üzere sunulmamış olmalıdır.
- Gönderi dosyası Microsoft Word dokümanı dosyası biçiminde olmalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Resimlerin kaliteli kopyaları ek dosya olarak gönderilmelidir.
- Orijinal Araştırmalar için “Etik Kurul Onay Belgesi” nin örneği sisteme yüklenmelidir.
- “Telif Hakkı Devir Formu” imzalandıktan sonra sisteme yüklenmelidir.
- Çalışmanın içinde yazar adı, kurum bilgisi, etik kuruluna dair teşekkür yazısı vb olmadığından emin olunuz. Çalışmanızın hakem değerlendirmesinde “blind review” ilkesince tarafsız bir şekilde ele alınabilmesi açısından bu önemlidir.
- Çalışmanızın konu bakımından yeterli ve uygun bulunması durumunda intihal denetimine alınacağını unutmamalı ve çalışmayı hazırlarken intihal kapsamına girecek alıntılar yapmaktan kaçınmalısınız.
- Makaleniz; tez, bildiri özeti, poster vb bir çalışmadan üretilmişse, bunu tarihini belirterek dip not olarak verdiğinizden emin olunuz.
- Çalışmanızın yayımlanması için yayınevi tarafından size gelen son bilgilendirmede çalışmanızı dikkatlice kontrol ettiğinizden emin olmanız gerekmektedir. Çalışma yayımlandıktan sonra üzerinde herhangi bir değişiklik yapmak mümkün olmayacaktır.

## Manuscript Preparation

In the Forbes Journal of Medicine, the articles which have not been published elsewhere, which are not evaluated by the referee and evaluated by the Editorial Board and Advisory Board are printed. All rights of published texts and images belong to the magazine. As the journal is indexed in the Turkish Citation Index, we recommend citations from other national journals ([www.atifdizini.com](http://www.atifdizini.com)).

According to this, your article's keywords of your article must be selected from the term of Sciences of Turkey (Turkey Science Terms: MeSH (Medical Subject Headings) terms, keywords are the directory containing the Turkish equivalent).

**Research articles:** These articles are for basic or clinical researches in the field of Medicine and Health Sciences. These articles may include randomized controlled trials, observational studies, descriptive studies, diagnostic accuracy studies, systematic reviews, and meta-analyses, non-randomized behavioral and public health intervention trials, experimental animal trials, or any other clinical or experimental study. Such articles should not exceed 3500 words and should be written under ethical rules. Research articles spelling should be as follows: Turkish and English Abstract (should not exceed 250 words), Introduction, Method, Findings, Discussion, Conclusion, and References.

**Review:** These are the studies in which the discussions and the opinions of the authors/authors are put forward by using national and international literature on current and need-oriented subjects. Such articles should not exceed 5000 words and should be written following ethical rules. The writing order of the review should be as follows: Turkish and English Abstract (maximum 250 words), Introduction, Titles related to the subject, and References.

**Case Report:** These are articles on cases that differ in diagnosis, treatment, and care. It should be supported by a sufficient number of photographs. Such articles should not exceed 2000 words and should be written following ethical rules. Case report spelling should be as follows: Turkish and English Abstract (should not exceed 150 words), Introduction, Case Report, Discussion, and References.

**Letter to the Editor:** A letter can be written to the editor for comments, contributions, criticisms, or experiences and thoughts on a different topic about previously published articles. Such articles should not exceed 1000 words and should be written following ethical rules. The number of references is limited to 5.

Below are the words, tables, figures and references limits applied by the Forbes Journal of Medicine, specific to manuscript types:

| Type of article      | Abstract | Word count*  | Number of authors | Number of references | Table/figure |
|----------------------|----------|--------------|-------------------|----------------------|--------------|
| Original article     | 250      | 2000 to 3500 | Unlimited         | 40                   | 5            |
| Review article       | 250      | 2000 to 5000 | 3                 | 50                   | 3            |
| Case report          | 150      | 500 to 2000  | 5                 | 15                   | 2            |
| Letter to the editor | -        | 250 to 1000  | 3                 | 5                    | -            |

\*Excludes abstract, acknowledgements, conflict of interest statement, references, figures, and tables; minimum and maximum word counts.

The articles that were submitted in the journal should be written in the Microsoft Word program in A4 paper size, 2 cm spacing, 12 point font, and Times New Roman font leaving 2.5 cm space on each page. Page numbers must be specified in the bottom right-hand corner starting from the page where the text starts. The research articles and review should not exceed 30 pages, case reports should not exceed 15 pages.

Articles can be submitted online at <http://www.journalagent.com/forbes>. The author/authors should fill in the "Copyright Transfer Form" and submit it with the original signature.

### The article should contain the following sections:

**1. Title page:** The title of the article (in Turkish and English), names and titles of the authors, their institution and addresses, the name of the author responsible for communication, telephone, e-mail, and correspondence address should be specified. The information that has not been published elsewhere, if it is presented as a paper, should be written on this page if there is any unit supporting the study. This information is entered into the online system. This information is not put in the main text file.

**2. Abstract and keywords:** Turkish articles should contain an English abstract, and English articles should contain a Turkish abstract. Abbreviations should not be used in the abstract. A maximum of five keywords should be used in Turkish and English (selected following Index Medicus MeSH). This information is entered into the online system. It is not put in the main text file loaded.

**3. Main text:** Research articles should have an introduction, materials, and methods, results, discussion, and reference sections. Case reports should include an introduction, case/facts, discussion, and

## Manuscript Preparation

reference sections. Tables and captions should come after the references. It should be paid attention that there is no statement indicating the author and institution name in this section. If the article has been presented at a scientific meeting before, the name of the meeting, date, and place should be written separately at the end of this section.

**4. References:** References should be written in the Vancouver style. The authors are responsible for the accuracy of the references. The following rules should be observed in the source writing. References should be numbered according to the order of use in the text, their numbers should be indicated at the end of the sentence or, if the author's name is mentioned, as superscript right after the name. Example.<sup>1</sup>, Example.<sup>1,2</sup>, Example.<sup>2-5</sup> The names of the journals should be abbreviated as used in Index Medicus. If the number of authors is 6 or less, all authors are specified. If the number of authors is more than six, after the first three names "et al. (et al.)" should be written.

### EXAMPLES:

#### Journal:

*If the number of authors is 6 or less, all authors are specified.*

- Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. Crit Care Nurse. 2015; 35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

*If the number of authors is more than , the first three authors are specified.*

- Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. BMJ. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

*If the article does not have a doi number, an internet address is provided.*

- Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. Am J Crit Care. 2003;12(3):535-44. Available from: <http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full.pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cdlcd63f0>

*Journal Supplement:*

- Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? Crit Care Nurse. 2003; 23(Suppl 5):2-15. Available from: <http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html>

*Books:*

- Jarvis C. Physical Examination and Health Assessment. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

*If there is editor information:*

- Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

*Chapter in book:*

- Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. Teaching in Nursing: A Guide for Faculty. 3rd ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

*Translated book:*

- Ferry DR. ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

*Chapter in translated book:*

- Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M. editors. Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar. Ögüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

*eBook:*

- Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194>

*Electronic report / document:*

- World Health Organization. World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009. 1st ed. France; 2008. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO\\_IER\\_PSP\\_2008.04\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf)  
İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: [http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G\\_13082007\\_1.pdf](http://www.ihs.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf)

*Thesis:*

- Bayram TY. Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.  
Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

## Manuscript Preparation

**5. Tables:** Tables should come after the references in the main text, should be numbered in Latin numerals according to the order in the article, should be shown in parentheses in the text, and should have a brief title. Table number and title should be above the table, table explanations and abbreviations should be below.

**6. Pictures and figures:** They should be numbered in Arabic numerals according to their usage order in the text and should be shown in parentheses in the text. Photographs taken with a digital camera must be at least 300 dpi resolution, 1280x960 pixel size, saved in jpg or tiff formats. Each picture and figure should be prepared as a separate document and sent as attachments to the article in accordance with the submission form. Picture and figure captions: Subtitles should come after the sources in the main text, should be written briefly and briefly, and the paint/method used and the original magnification should be stated. Symbols and letters used in figures should be defined.

**7. Ethics Committee Approval, Conflict of Interest, Financial Support, Informed Consent, and Author Contribution:** These sections should be placed at the end of the article, before the references.

**8. Acknowledgment Section:** This section should be placed at the end of the article, before the references.

### Reference, Cross-Reference and Citation Control

Scientific research is based on previous works on the scientific field. During the new studies, previous ones are cited and referred to in the context of certain rules. Scientific mistakes made in the studies, whether intentionally or unintentionally, are undermining the reliability of the publication.

Forbes Journal of Medicine considers that the references of the studies which are accepted after the evaluation must be given correctly and completely within the scope of publication ethics. In this context, every work that is accepted is passed from bibliography, cross-reference and citation control by a company which the board finds appropriate. The cost of the control carried out is the responsibility of the author(s).

The bibliography, cross-reference and citation control of accepted studies are conducted in the following steps for full text in Turkish and English:

- The bibliography is organized in accordance with the procedures and principles contained in the Vancouver Code of Conduct.
- It is checked whether the in-text citations of each reference are given according to the procedures and principles, and the ones that are incorrect are corrected.
- References to in-text citations are checked. The missing ones are requested from the writers, and the ones that are incorrect are corrected.

The procedures and principles of referring in Turkish are valid for Turkish full text and in English for English text.

### Layout and Composition Operations

Forbes Journal of Medicine requires formality, readability, and uniformity of prints, with a uniform and complete page layout, in accordance with standards. In this context, a company which is approved by the publishing board arranges the page order and string of the studies completed with their plagiarism control and bibliographic regulation.

### Dispatch of DOI Number

Digital Object Identifier (DOI) is a unique access number that allows identification and access of any work published in the electronic environment. It is mandatory to give a DOI number for every work published in Forbes Journal of Medicine or in early edition. After the acceptance stage, the DOI number is given by the editorial board to the studies which are accepted after plagiarism and bibliographic control and are prepared for printing.

### Early Edition

Forbes Journal of Medicine values spreading of current and original information. In this context, studies that are accepted by completing the evaluation phase and completed after the acceptance process are electronically published in early printing. Early issued publications are published with the volume and number of pages that the editorial board considers appropriate and are removed from the early edition. Studies in early printing may not be the latest version to be published in the normal issue. Minor editing can be made on the work to be published as a final version.

### Language Regulation

Work submitted to Forbes Journal of Medicine should have a clear and understandable language quality appropriate to the rules of the language of the full text language (Turkish and English) and the scientific literature. The work should be written in a clean and fluent language that is free from foreign words. In this context, the fact that studies being redacted before submission for evaluation ensures that the publishing processes are maintained in a healthier way.

## Manuscript Preparation

---

- Elsevier Language Service, <http://webshop.elsevier.com/languageservices/>
- Editage, <http://www.editage.com/>
- Enago, <http://www.enago.com/>

### **Ethical Principles to be Followed by Authors**

Authors who submit articles to our journal must strictly abide by the ethical principles stated below.

1. In all studies involving the “human” factor, the Declaration of Helsinki states the principles set out in the “Guide to Good Clinical Practices” and “Guide to Good Laboratory Practices” and T.C. It accepts the principle of compliance with the relevant regulations of the Ministry of Health.
2. In researches related to humans, it is obligatory to obtain permission from the Ethics Committee for Clinical Investigations and submit the relevant documentary journal.
3. The authors must state that they have received an informed consent document signed by the relevant ethics committee and those involved in the study in the method section of the articles. If a copy of the approval of the Ethics Committee is not sent to the magazine, the article will not be published.
4. Regardless of the identity of the patient in the case presentations, “Informed Consent” documentation should be obtained from the patients or, where appropriate, the legal representative, and the article should be written in writing under the title of the case presentation. The “Informed volunteer” document must be sent to the journal from the patient or legal representative.
5. Conflicts of Interest: Authors should report conflicts of interest (if any) about their articles. If the article includes direct or indirect commercial relation (such as recruitment, direct payments, having stocks, company consultancy, patent licensing adjustments, or service fee) or an institution that provides financial support for the trial, the authors have to state that the article does not have any commercial relationship with the commercial product used, drug, company, etc. and, if the otherwise is present, then they have to state the nature of relationships in the cover letter as well as under the title of “Conflict of interest” before References section of the article.
6. Authoring Contribution: In many written articles, authors' contributions to the research should be presented in an editorial form (within the scope of publication right transfer form), which should be explained and signed, such as idea formation, study design, experimental applications, statistics, writing of the article.
7. Financial support: Financial support for the research, donation, and all other editorials (statistical analysis, English/Turkish assessment) and/or technical assistance must be communicated before the article's resource section. Also, the authors must declare the roles of sponsors in the following areas, (1) design of the employee, (2) data collection, analysis, and interpretation of the results, (3) writing of the report, (4) decision to submit for publication. The articles sent to the journal should be arranged to include the following sections.

### **Checklist for Authors**

In the application process, authors should check the conformity of their submissions to all the materials listed below, those applicants who do not comply with this guideline will be returned to the authors.

- The submitted manuscript shouldn't have been previously published or submitted to another journal simultaneously.
- The uploaded file should be in Microsoft Word document file format. Tables and captions should come after references. High-quality copies of the figures should be sent as attachments.
- For original articles, the copy of the “Ethics Committee Approval Certificate” should be uploaded.
- A signed copy of the “Copyright Transfer Form” should be uploaded.
- Be sure that the article doesn't contain the author's name, institutional information, thanks letter for the ethics committee, etc. This is important for referee evaluation of the article in terms of being objectively handled by the “blind review”.
- You should not forget that if your study is found sufficient and appropriate in terms of subject, it will be checked for plagiarism, and you should avoid making citations that will be within the scope of plagiarism as writing the article.
- If your article is produced from a thesis, abstract, poster, etc.; be sure to state it as a foot note with the date.
- For your article to be published, you need to make sure that you carefully check your article in the latest information sent by the publisher. It will not be possible to make any changes to the article after it is published.



***Derleme / Review***

**Çocuklarda COVID-19'un Uzun Dönem Nörolojik Etkileri**

Long-term Neurological Effects of COVID-19 in Children

Osman BÜYÜKŞEN, Nihal Olgaç DÜNDAR..... 109

***Orijinal Araştırmalar / Original Articles***

**Semiquantitative Analysis of Physiological Biodistribution of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC**

<sup>68</sup>Ga-DOTATATE ve <sup>68</sup>Ga-DOTANOC'un Fizyolojik Biyodağılımının Semikantitatif Analizi

Evrinm SÜRER BUDAK, Ali Ozan ÖNER, Serkan DEMİRELLİ, Metin ERKILIÇ, Adil BOZ, Binnur KARAYALÇIN..... 116

**Sociodemographic and Clinical Characteristics of Adult Asthma Patients: A Cross-sectional Study**

Erişkin Astım Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Belirlenmesi: Kesitsel Bir Çalışma

Naime Meriç KONAR, Eda KARAIŞMAİLOĞLU, Arzu ERTÜRK ..... 126

**Evaluation of Parental Employment Status and Occupational Characteristics of Pediatric COVID-19 Cases**

Pediyatrik COVID-19 Olgularının Ebeveyn İstihdam Durumu ve Mesleki Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Ayşegül ELVAN-TÜZ, Eda EYDURAN, Eda KARADAĞ-ÖNCEL, Yıldız EKEMEN-KELEŞ, Aslıhan ŞAHİN,

Gülnihan ÜSTÜNDAĞ, Selin TAŞAR, Ahu KARA-AKSAY, Dilek YILMAZ, Sibel KIRAN ..... 134

**Eskişehir İlindeki 15-19 Yaş Grubu Adölesanlarda Polikistik Over Sendromu Prevalansının Saptanarak, PKOS ve PKOS Benzeri Olgulardaki Omentin 1 Düzeylerinin Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması**

Determining the Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in 15-19 Age Group Adolescents in Eskişehir, Comparison of Omentin 1 Levels in PCOS and PCOS-Like Cases Compared to Control Groups

Derya BURKANKULU, Hikmet HASSA, Yunus AYDIN ..... 141

**Using Sociodemographic and Clinical Characteristics to Distinguish Between Drug-sensitive and Drug-resistant Tuberculosis**

İlaça Duyarlı ve İlaç Dirençli Tüberkülozun Ayrımında Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Önemi

Yelda VAROL, Onur KARAMAN, Can BİÇMEN..... 148

**Long-term Neurodevelopmental Assessment in Preterm Infants with Early Full Enteral Feeding and Weight Gain Rates**

Küçük Prematüre Bebeklerde Erken Tam Enteral Beslenmeye Geçiş ve Kilo Alım Hızları ile Nörogelişimleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Esin OKMAN, Mehmet BÜYÜKTİRYAKI, Gülsüm KADIOĞLU ŞİMŞEK, Burak CERAN, H. Gözde KANMAZ KUTMAN,

Zeynep ÜSTÜNYURT, Fuat Emre CANPOLAT ..... 155

**CO-evaluation of Immunohistochemical PD-L1 and FOXP3 Expressions in Breast Cancer**

Meme Tümörlerinde FOXP3 ve PDL1 Ekspresyonlarının Birlikte Değerlendirilmesi

Özge KAYA KORKMAZ, Gülden DİNİZ, Gülen GÜL, Ceren SAYAR..... 161

**Diz Osteoartritli Hastalarda İzometrik Kas Kuvveti ile Fonksiyonel Performans Arasındaki İlişkinin İncelenmesi**

Investigation of the Relationship Between Isometric Muscle Strength and Functional Performance in Patients with Knee Osteoarthritis

İbrahim YÜKSEL, İsmail SARAÇOĞLU, Nuran EYVAZ ..... 168

**Hemşirelik Eğitimcilerinin Afete Hazırlık İnançlarının Değerlendirilmesi**

The Assessment of Nursing Educators' Disaster Preparedness Beliefs

Gülcihan ARKAN ÜNER, Özüm ERKİN..... 179

**Latent Tuberculosis Infection and Tuberculosis Development in Children Treated with Anti-TNF- $\alpha$  Agents**

Anti-TNF- $\alpha$  Ajanları ile Tedavi Edilen Çocuklarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonu ve Tüberküloz Gelişimi

Aykut EŞKİ, Velat ŞEN..... 190

**İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon Hastalarında Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi**

Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Findings and Clinical Features in Idiopathic Intracranial Hypertension Patients

Nursel YURTTUTAN, Buket TUĞAN YILDIZ, Betül KIZILDAĞ, Ayşegül ÇÖMEZ, Adem DOĞANER..... 196

**Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde İntrauterin ve Postnatal Büyüme Kısıtlılığı İnsidansının Fenton-13 ve Intergrowth-21 Standartlarına Göre Değerlendirilmesi**

Fenton-13 vs. Intergrowth-21 Standards for the Assessment of Intrauterine and Postnatal Growth Restriction in Very Low Birth Weight Infants

Buse ÖZER BEKMEZ, Mehmet BÜYÜKTİRYAKI..... 205

**Suicide Risk Burnout and Risky Alcohol Use Among Physicians**

Hekimlerde İntihar Riski Tükenmişlik ve Riskli Alkol Kullanımı

Osman Hasan Tahsin KILIÇ, İhsan AKSOY, Murat ANIL, Umut VAROL, Yelda VAROL, Çiğdem KIRCI DALLIOĞLU, Afra Sevede ÇETİN, Ece MUMCU, Nida ÜSTÜN, Çağla KOCUR, Zehra Nur BAYRAM, Nazlı Deniz MUNİS..... 211

**The Evaluation of the Effect of Vitamin D Levels on Neonatal Sepsis in Very Low Birth Weight Infants**

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde D Vitamini Düzeylerinin Neonatal Sepsis Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Handan HAKYEMEZ TOPTAN, Nilgün KARADAĞ, Sevilay TOPÇUOĞLU, Emre DİNCER, Abdülhamit TÜTEN, Selahattin AKAR, Tülin GÖKMEN YILDIRIM, Elif ÖZALKAYA, Güner KARATEKİN, Hüsnü Fahri OVALI..... 218

**Gestational Diabetes Screen One or Two-step Approach?**

Gestasyonel Diyabet Taraması: Tek Adımlı Yaklaşım mı? İki Adımlı Yaklaşım mı?

Behzat CAN, Kemal HANSU..... 224

***Olgu Sunumu / Case Report***

**Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bir Bebekte *Candida albicans* Menenjit: Olgu Sunumu**

*Candida albicans* Meningitis in an Extremely Low Birth Weight Premature Neonate: A Case Report

Eda ALBAYRAK, Bengisu GÜNER YILMAZ, Serdar BEKEN, Metehan ÖZEN, Ayşe KORKMAZ..... 230



# Çocuklarda COVID-19'un Uzun Dönem Nörolojik Etkileri

## Long-term Neurological Effects of COVID-19 in Children

Osman BÜYÜKŞEN<sup>1</sup>, Nihal Olgaç DÜNDAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Atf:** Büyüksen O, Dündar NO. Long-term Neurological Effects of COVID-19 in Children. Forbes J Med 2023;4(2):109-15

### ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de ilan edilen pandemi döneminde şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs-2 enfeksiyonu geçiren pediatrik olgularda bazı nörolojik bulgular gözlenmiştir. Bu yeni virüsün merkezi sinir sistemine hematojen yolla veya periferik sinirden retrograd ve antegrad taşıma ile invaze olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak enfeksiyona yanıt olarak gelişen immünolojik anormallikler, enflamatuvar hasar ve vasküler faktörler virüsün nörolojik etkilerinin meydana gelmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu etkilerin uzun dönemdeki sonuçlarını belirtmek için akut enfeksiyondan 4-12 hafta sonra ortaya çıkan semptom ve anormallikleri içeren subakut Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) sendromu; akut enfeksiyondan 12 hafta sonra devam eden veya mevcut olan ve alternatif tanı ile ilişkilendirilemeyen semptom ve anormallikleri içeren post COVID-19 sendromu ve her iki dönemi içine alan post-akut COVID-19 sendromu tanımlanmıştır. Akut dönemde görülen baş ağrısı, baş dönmesi gibi spesifik olmayan belirtiler; anosmi, aguzi gibi nispeten daha spesifik belirtiler ile nöbet, inme gibi ciddi olabilecek komplikasyonlar COVID-19'un nörolojik etkileri arasında yer almaktadır. Bunun dışında uzun dönemde görülen yorgunluk, konsantrasyon düşüklüğü, iştah kaybı, kas-eklem ağrısı, nöropsikiyatrik semptomlar, hafıza bozuklukları, alıcı dil ve yürütücü işlevlerde zorluk, ağrı kesiciye dirençli migren benzeri baş ağrısı, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu, iskemik ve hemorajik inme, hipoksik ve anoksik hasar, akut kritik hastalık miyopatisi ve nöropatisi görülebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, COVID-19, uzun dönem, nörolojik etki

### ABSTRACT

During the pandemic process announced by the World Health Organization on March 11, 2020, some neurological outcomes were observed in pediatric cases with Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2 infection. It is thought that this new virus invades the central nervous system by hematogenous route or by retrograde and antegrade transport from the peripheral nerve. In addition, immunological abnormalities that develop in response to infection, inflammatory damage and vascular factors play an important role in the neurological effects of the virus. In order to indicate the long-term conclusions of these effects; subacute Coronavirus disease-2019 (COVID-19) syndrome, which includes symptoms and abnormalities occurring 4-12 weeks after acute infection; post-COVID-19 syndrome, which includes symptoms and abnormalities that persist or are present 12 weeks after acute infection and cannot be associated with an alternative diagnosis and post-acute COVID-19 syndrome, which includes both periods, has been described. Non-specific symptoms such as headache and dizziness seen in the acute period; relatively more specific symptoms such as anosmia and agusia, and potentially serious complications such as seizures and stroke are among the neurological effects of COVID-19. In addition, long-term symptoms such as fatigue, difficulty in concentration, loss of appetite, muscle-joint pain, neuro-psychiatric symptoms, memory disorders, difficulty in receptive language and executive functions, migraine-like headache resistant to painkillers, posterior reversible encephalopathy syndrome, ischemic and hemorrhagic stroke, hypoxic and anoxic injury, acute critical illness myopathy and neuropathy can be observed.

**Keywords:** Child, COVID-19, long term, neurological effect

Geliş/Received: 16.01.2023

Kabul/Accepted: 16.06.2023

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

**Dr. Osman BÜYÜKŞEN,**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir  
Tepecik Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği,  
İzmir, Türkiye

Tel.: +90 506 727 97 53

✉ osman.buyuksen@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4264-0095



## GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde görülen atipik pnömoni olgularının nedeninin yeni bir koronavirüs tipi olan Şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs2-(SARS-CoV-2) olduğu bildirildi. Bu yeni viral etken Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı.<sup>1,2</sup> Devam eden süreçte COVID-19 hızlı bir şekilde dünya genelinde yayıldı ve bu salgın DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak kabul edildi.<sup>3</sup>

Pandemi süreci ile birlikte COVID-19'a bağlı etkilerin sadece solunum sistemi ile sınırlı olmadığı ve birçok sistemi veya organı etkileyebileceği görüldü. COVID-19'un azımsanamayacak derecede öneme sahip etkilerinden birisi de pediatrik olgularda görülebilen nörolojik tutulum ile buna bağlı bulgu ve komplikasyonlar olmuştur. Halen devam eden süreçte çeşitli merkezler tarafından COVID-19'un etkilerine yönelik yapılan biyolojik çalışmalar ve klinik gözlemler ışığında virüsün nörolojik etkileri ve etki mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Baş ağrısı, baş dönmesi, tat ve koku kaybı, miyalji gibi nörolojik belirtilerin yanında ensefalit, akut nekrotizan ensefalit, Guillain Barré sendromu (GBS), akut dissemine ensefalomyelit, inme gibi komplikasyonlar da pandemi sürecinde COVID-19'un pediatrik olgularda görülebilen nörolojik etkilerinden olmuştur.<sup>4</sup> Bununla birlikte COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların devam eden süreçte uzun dönemdeki nörolojik etkilerinin sonuçları da merak konusu olmuş ve bu konuda çeşitli literatür çalışmaları yayımlanmıştır.

Bu makalede pediatrik olgularda COVID-19'un uzun dönem nörolojik etkileri hakkında mevcut literatür bilgileri ışığında COVID-19'un nörolojik bulgularının etki mekanizması, uzun dönemdeki nörolojik etkileri, bu etkilerin tanımlanması ve uzun dönem prognozundan bahsedilmiştir.

## Patofizyoloji

SARS-CoV-2 yeni bir tek sarmallı, zarflı RNA virüsüdür. Daha önce solunum yolu semptomlarına neden olduğu bilinen diğer koronavirüs tiplerinden sebep olduğu klinik bulgular ile bu bulguların şiddeti ve etki mekanizması yönüyle farklılık gösterebilmektedir. Bu hastalarda görülebilen nörolojik bulguların ise COVID-19'dan kaynaklanıp kaynaklanmadığı, eğer öyleyse ne ölçüde etkili olduğu konusu tam olarak anlaşılammıştır. Diğer merak edilen konulardan biri ise nörolojik bulguların virüsün sinir sistemine birincil olarak verdiği hasardan dolayı mı yoksa enfeksiyonun sebep olduğu ikincil mekanizmalar ile mi olduğudur.<sup>4,5</sup>

SARS-CoV-2'nin nöronal hücrelerde yayılma ve çoğalma eğiliminde olan nöroinvasiv ve nörotropik bir virüs olduğu bilinmektedir.<sup>4</sup> Bu invazyonu hücrelerin yüzeyinde bulunan

anjyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri aracılığıyla sağladığı gibi basigin ve neuropilin-1 (NRP-1) reseptörleri de önemli rol oynamaktadır. ACE2 reseptörleri solunum yolu epiteli, böbrek hücreleri, ince bağırsak, akciğer parankimi, vasküler endotel ve yaygın olarak santral sinir sisteminde astrositler, oligodendrositler, substantia nigra, ventriküller, orta temporal girus, posterior singulat korteks, olfaktor bulbusta bulunmaktadır.<sup>4-6</sup>

COVID-19 enfeksiyonu sonucunda ölen hastaların yapılan otopsilerin %30 ile %40'ında santral sinir sistemi hücrelerinde SARS-COV-2 RNA tespit edilmiştir.<sup>6</sup> Ayrıca enfekte hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) da SARS-COV-2 RNA tespit edilmiş çalışmalar mevcuttur.<sup>4</sup> Santral sinir sistemindeki bu invazyonu açıklayabilecek çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan en bilineni; virüsün kana geçip viremiye sebep olması sonrasında kan beyin bariyerini geçtiği hematojen yol; diğer bir yol ise periferik sinir hücrelerinden merkezi sinir sistemine doğru virüsün retrograd veya anterograd taşınması yoludur.

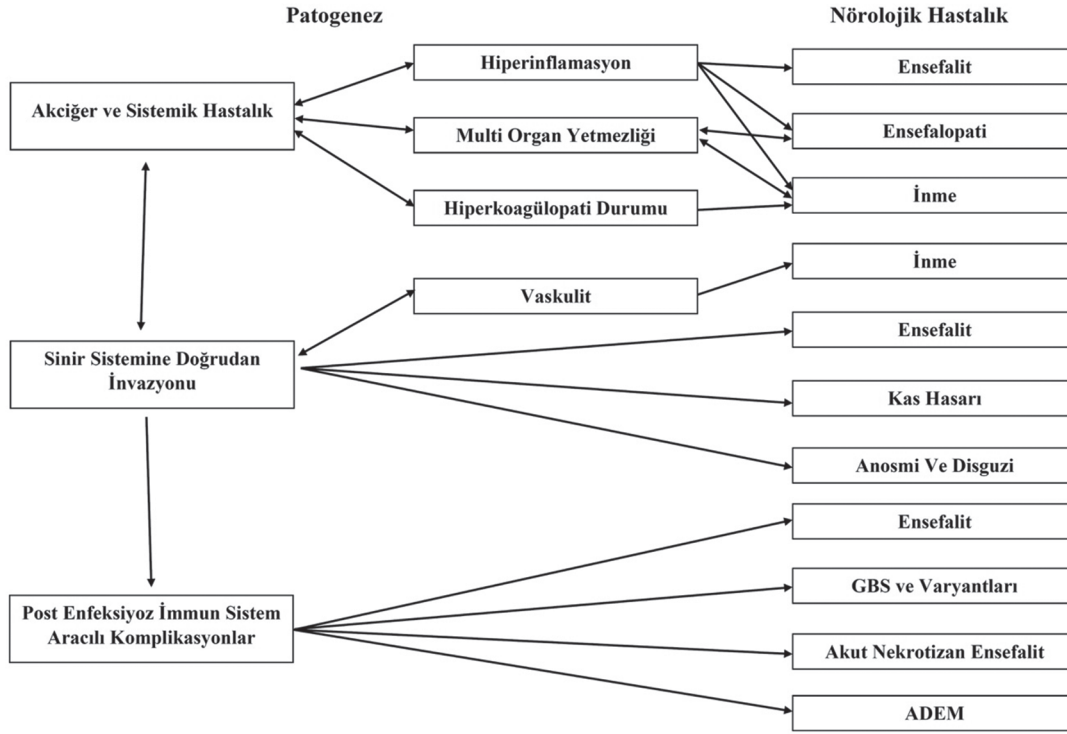
Kan-beyin bariyeri ve kan-BOS bariyeri birçok patojen ajan için geçişi engelleyen bir yapıya sahiptir. Fakat özellikle nörotropik virüslerde olduğu gibi SARS-COV-2'nin de bu bariyeri geçebildiği öne sürülmüştür.<sup>4,5</sup> Kan beyin bariyerini geçişinde;

- SARS-COV-2 ile enfekte monosit, granülosit ve lenfosit gibi konak hücrelerin endotel dışına geçişi (Truva atı),
- Endotelyal hücrelerin sıkı bağlantılarının bozulmasıyla virüsün parahüresel geçişi,
- Virüsün endotel hücrelerindeki reseptörleri kullanarak hücre içine geçişi ve sonrasında endotel hücrelerinden santral sinir sistemi hücrelerine geçişi yoluyla olabilmektedir.

Olfaktor epitel hücrelerinin enfeksiyonu sonrasında virüsün olfaktor sinir hücresine invazyonun ardından santral sinir sistemi hücrelerine taşınması diğer solunum yolu koronavirüslerinde olduğu gibi SARS-COV-2'nin de yayılım mekanizmalarından birisidir.<sup>4,5</sup>

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalardaki nörolojik bulguların virüsün direkt nöronal hücrelere invazyonu ile olabildiği gibi ikincil mekanizmalar ile de olabilmektedir. Bu bulguların nöronal, vasküler ve immün faktörler gibi birkaç farklı mekanizmanın beraber veya tek başına tetiklenmesi sonrasında oluşabileceğine dair görüşler; COVID-19 enfeksiyonunda görülen nörolojik bulguların klinik, radyolojik ve patolojik olarak heterojen bir görünümüne sahip olmasına açıklık getirebilmektedir. Biyolojik ve klinik gözlemlerde 3 mekanizma bu bulguların oluşmasında ön plana çıkmıştır.<sup>4,5,7</sup> Şekil 1'de<sup>4</sup> özetlenen bu mekanizmalar;

1. Akciğer hastalığı ve ilişkili sistemik hastalığın sebep olduğu multiorgan yetmezliği, hiperenflamasyon ve



**Şekil 1.** COVID-19'un nörolojik etkilerinden sorumlu mekanizmalar

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, ADEM: Akut dissemine ensefalomyelit, GBS: Guillain Barré sendromu

hiperkoagülopati durumuna ikincil olarak santral sinir sisteminin etkilenmesi,

2. SARS-COV-2'nin merkezi sinir sistemine doğrudan invazyonu,

3. Postenfeksiyöz immün aracılı komplikasyonlara ikincil gelişen santral ve periferik sinir sisteminin etkilenmesi ile olabilmektedir.

COVID-19 enfeksiyonunun akut dönemdeki etkilerinin yanı sıra geçen zaman ile birlikte postenfeksiyöz uzun dönem nörolojik sonuçları da önem arz etmektedir. Bunlar arasında kronik halsizlik, yaygın miyalji ile anksiyete, depresyon, uykusuzluk, obsesif kompulsif bozukluk, postravmatik stres bozukluğu gibi nöro-psikiyatrik semptomlar, migren benzeri baş ağrısı, konsantrasyon düşüklüğü ve hafıza bozuklukları görülmüştür.<sup>7</sup> Akut enfeksiyona yanıt olarak gelişen immünolojik anormallikler ve enflamatuvar hasar virüsün uzun dönemdeki belirtilerin ana nedeni olarak görülmektedir. Gelişen şiddetli sistemik enflamasyon, virüsün doğrudan nöroenflamasyonu, mikrovasküler tromboza bağlı gelişen komplikasyonlar ve nörodejenerasyona ait bulgular COVID-19'un uzun dönem etkileri ile örtüşmektedir. Birtakım farklı mekanizmaların da yine bu döneme katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Kronik düşük seviyeli nöroenflamasyon, bellek T hücre birikimi ve yeni antijenlere karşı yanıt verme yeteneğinin

azalması, disfonksiyonel lenfatik drenajın yanı sıra olfaktör epitelyumda gelişen viral invazyon sonrasında olfaktör kompleksi boyunca meydana gelen pasif difüzyon ve aksonal taşınmada da yine virüsün kalıcı etkilerin de rol oynayabilir. İmmün sistemin aktivasyon seviyesi ile bilişsel-davranışsal değişiklikler doğrudan ilişkili görülmektedir. Kritik hastalık sonrasında yoğun bakımdan taburcu edilen hastaların %20-40'ında bilişsel bozulma meydana gelmiştir. Bununla birlikte hafif geçirilen COVID-19 sonrası meydana gelen beyin sisi gibi bulgular disotonominin de sürece katkıda bulunabileceğini; bununla birlikte enflamasyon, mikrovasküler tromboz, kullanılan ilaçların iyatrojenik etkileri ve COVID-19'un psikososyal etkileri gibi COVID-19 sürecine ait olabilecek komplikasyonların da bu sürece katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.<sup>7</sup> Bir hipoteze göre SARS-COV-2'nin beyin sapında meydana getirdiği etkiye bağlı bulgular ile COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem nörolojik bulguları birbiriyle örtüşmektedir. Buna sebep olarak ise beyin sapında ACE2 ve NRP-1 reseptörlerin eksprese olmasına bağlı olarak virüsün beyin sapı hücrelerine invazyonu ile beyin sapında virüse bağlı enflamasyon ve vaskülopati gelişmesi sorumlu tutulmaktadır.<sup>6</sup>

SARS-CoV-2 koku alma duyusunda önemli değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler genellikle geçici olsa da COVID-19'lu birçok hastada aylarca süren koku alma

bozukluğu gözlenebilmektedir. Hayvan ve insanlarda yapılan otopsi çalışmalarında akut anosmiye neden olan mekanizmalar açıklanmaya çalışılmış olsa da kalıcı koku kaybının mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Bu amaçla uzun dönemde objektif testlerle koku kaybı saptanabilmiş 9 hastaya ait olfaktor epitelden alınan biyopsi örneklerinin incelendiği bir çalışmada; interferon-y eksprese eden T hücrelerinin yaygın bir şekilde infiltrasyonu, CD207 dendritik hücrelerin artışı, anti-enflamatuvar M2 makrofajlarının azalması da dahil olmak üzere miyeloid hücre serilerinde değişiklikler gözlenmiştir. Olfaktor sinir hücrelerinde epitel hücrelerine görece azalmanın olması ve SARS-CoV-2'nin dokudan elimine edilmesinden çok sonra T hücre aracılı enflamasyonun devam etmesi; COVID-19 sonrası uzun süreli koku kaybının mekanizması olabileceği gösterilmeye çalışılmıştır.<sup>8</sup>

SARS-COV-2 enfeksiyonunun uzun dönem etkilerinden olan miyalji ve yorgunluk yakınmaları olan 16 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi yapılarak COVID-19 ve miyopati ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastaların %75'inde EMG bulgusu olarak miyopati gözlenmiş, biyopsi incelemelerinin ise tamamında histolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu değişiklikler ise kas lifi atrofisi, hafif mitokondriyal değişiklikler, MHC-1 ekspresyonu, T hücre infiltrasyonları ve kapiller endotel hücrelerinin bazal laminasındaki anormalliklerin yanı sıra özgül olmayan histolojik değişiklikleri de içerdiği belirtilmiştir. Buna bağlı olarak iskelet kaslarının SARS-CoV-2'nin ana hedefi olabileceği ve COVID-19 sonrası 14 aya kadar devam edebilen kas semptomlarına neden olabileceği öne sürülmüştür.<sup>9</sup> Öncesinde nöropati öyküsü ve riski olmayan fakat COVID-19 enfeksiyonu sonrasında periferik nöropati gelişen hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada; COVID-19 başlangıcından sonraki 1 ay içinde gözlenebilen küçük lifli duyuşal nöropati bulguları yaygın olarak saptanmıştır. Ayrıca daha az sıklıkta olmak üzere kritik hastalık aksonal nöropatisi ve multifokal demiyelinizan nöropatili hastalar da tespit edilmiştir. Bu bulgular COVID-19 enfeksiyonu sonrasında gelişen ağrılı karıncalanma parestezilerini ve yorgunluğunu açıklamaktadır.<sup>10</sup>

### Uzun Dönem Etkileri ile İlgili Tanımlamalar

COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem sonuçları görüldükçe bu dönemin tanımlamaları da pandemi sürecinde gelişim göstermiştir.

6 Ekim 2021'de DSÖ tanımlamasına göre 'post COVID-19'; olası veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan, genellikle COVID-19'un başlangıcından 3 ay sonra, semptomları en az 2 ay süren ve alternatif bir tanı ile açıklanamayan kişilerde ortaya çıkar. Yaygın semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, bilişsel işlev bozukluğunun yanı

sıra diğerlerini içerir ve genellikle günlük işleyişi etkiler. Semptomlar akut bir COVID-19 epizodundan ilk iyileşmeyi takiben yeni başlangıçlı olabilir veya ilk hastalıktan devam edebilir. Semptomlar ayrıca zaman içinde dalgalanabilir veya tekrarlayabilir.<sup>11</sup>

Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü'nün (NICE-National Institute of Health and Clinical Excellence) yayınladığı COVID-19'un uzun dönem etkilerinin yönetimi kılavuzunda post COVID-19 sendromunun tanımlaması şu şekilde yapılmıştır; COVID-19 ile uyumlu bir enfeksiyon sırasında veya sonrasında gelişen belirti ve semptomlar 12 haftadan uzun sürer ve alternatif bir tanı ile açıklanamaz. Genellikle birbiriyle örtüşen, zamanla dalgalanabilen, değişebilen ve vücuttaki herhangi bir sistemi etkileyebilen semptom kümeleri ile kendini gösterir. Post COVID-19 sendromu, altta yatan alternatif bir hastalık olasılığı değerlendirilirken 12 haftadan önce düşünülebilir. Klinik olgu tanımlarına ek olarak, "long COVID-19" terimi yaygın olarak akut COVID-19 sonrasında devam eden veya gelişen belirti ve semptomları tanımlamak için kullanılır. Hem devam eden semptomatik COVID-19 (4 ila 12 hafta arası) hem de post COVID-19 sendromu (12 hafta veya daha fazla) içerir.<sup>12</sup>

Nalbandian ve ark.'nın<sup>7</sup> 2021 yılında yayınladıkları çalışmada ise post-akut COVID-19 sendromu iki dönemde incelenmiştir (Şekil 2). Bunlar;

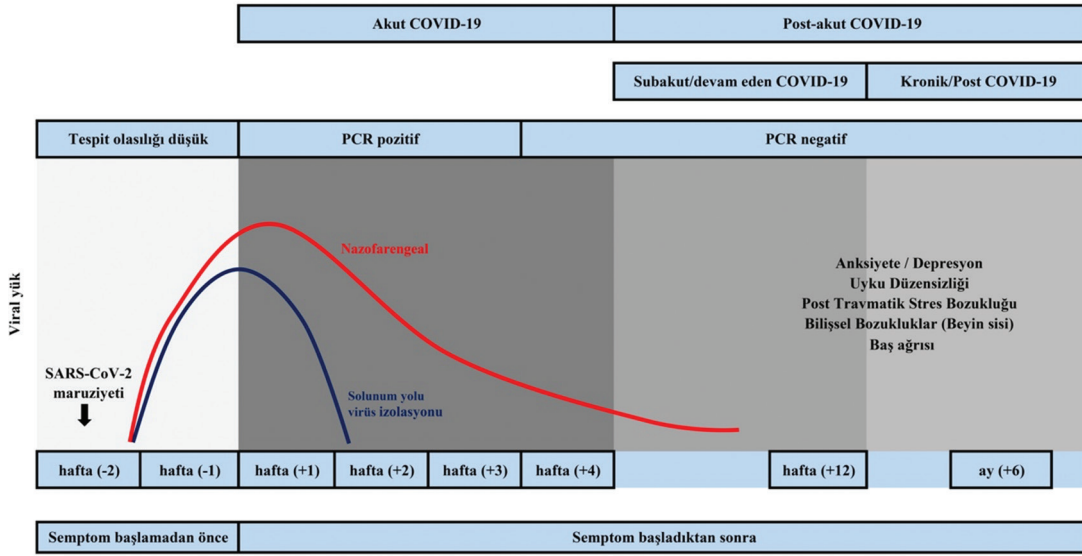
1. Akut COVID-19'un ardından 4-12 hafta sonra ortaya çıkan semptom ve anormallikleri içeren subakut veya devam eden semptomatik COVID-19 sendromu,
2. Akut COVID-19'un başlangıcından 12 hafta sonra devam eden veya mevcut olan ve alternatif tanı ile ilişkilendirilemeyen semptom ve anormallikleri içeren kronik veya post COVID-19 sendromudur.

Groof ve ark.'nın<sup>13</sup> 2021'de yayımlanan ve 57 çalışmada 250.351 COVID-19 hastasının (yaş ortalaması 54,4 yıl) post-akut sekellerinin değerlendirildiği incelemede;

- Kısa dönem; akut COVID-19'dan 1 ay sonraki post-akut klinik belirtileri;
- Orta dönem; 2 ila 5 ay sonra devam eden ve yeni eklenen klinik belirtileri;
- Uzun dönem; en az 6 aydır mevcut olan klinik belirtileri ifade eden dönem olarak sınıflandırmıştır.

### Nörolojik Belirtiler

COVID-19'a yönelik yapılan çeşitli çalışmalar ve olgu bildirimleri ile birlikte virüsün sadece solunum yolu bulgularına sebep olmadığı; bununla birlikte deri, karaciğer, böbrek, kalp ve beyni de etkileyen geniş bir yelpazede organotropizme sahip olduğu anlaşılmıştır. COVID-19'un hızla yayılmasıyla birlikte artan olgu bildirimleri ile



**Şekil 2.** COVID-19 seyrine ait tanımlamalar

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu-Koronavirüs-2

nörolojik belirtiler de daha sık bildirilmeye başlanmıştır. Fakat 'nörolojik belirtiler' kategorisinin tanımı net olarak yapılmadığı için çalışmalar arasındaki veriler de değişiklik göstermektedir. Yapılan farklı çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda görülen nörolojik belirtilerin oranı %4,2 ile %84,4 arasında değişmektedir.<sup>4</sup> Bununla birlikte COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda görülen nörolojik belirtilerin mekanizmaları tam olarak bilinmediği için nörolojik semptomlar ile COVID-19 enfeksiyonu arasında nedensel bağlantı kurma konusunda dikkatli olunması gerekmektedir.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda baş ağrısı, baş dönmesi gibi spesifik olmayan belirtiler; anosmi, aguzi gibi nispeten daha spesifik belirtiler ile nöbet, inme gibi ciddi olabilecek komplikasyonlar COVID-19'un nörolojik etkileri arasında yer almaktadır. COVID-19 enfeksiyonunda görülebilen nörolojik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların uzun dönem etkilerine yönelik olarak iki yüzden fazla bulgu atfedilmiştir. Bu bulguların önemli bir kısmı özgül olmayan ve toplumda sıklığı fazla olan yorgunluk, konsantrasyon düşüklüğü, iştah kaybı, kas-eklem ağrısı ve diğer koronavirüs tiplerinde de görülebilen postviral sendroma ait kronik halsizlik, depresif semptomlar ve uyku bozukluğu gibi bulgular sayılabilir. Diğer uzun dönem bulguları arasında kronik halsizlik, bazı nöro-psikiyatrik semptomlar (anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, postravmatik stres bozukluğu), ağrı kesiciye dirençli migren benzeri baş ağrısı, yüksek sitokin seviyelerine atfedilen geç başlangıçlı baş ağrısı, tat ve koku kaybı, hafıza bozuklukları, alıcı dil ve yürütücü işlevlerde zorluk, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu,

**Tablo 1. COVID-19 enfeksiyonuna ait nörolojik bulgular**

| Santral sinir sistemi bulguları  | Periferik sinir sistemi bulguları   |
|--|---|
| Baş ağrısı<br>Baş dönmesi<br>Bilinç bozukluğu<br>Konfüzyon<br>Akut inme<br>Hareket bozuklukları<br>Ataksi<br>Ensefalit<br>Nöbet<br>Nöropsikiyatrik semptomlar<br>Ajitasyon | Anosmi<br>Disguzi<br>Disotonomi<br>Akut enflamatuvar demiyelinizan polinöropati |
| COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019   |   |

iskemik ve hemorajik inme, hipoksik ve anoksik hasar, akut kritik hastalık miyopatisi ve nöropatisi görülmüştür.<sup>7</sup>

Groof ve ark.'nın<sup>13</sup> 2021'de yayımlanan ve 57 çalışmada 250.351 COVID-19 hastasının (yaş ortalaması 54,4 yıl) değerlendirildiği incelemede nörolojik semptomları: Baş ağrısı, hafıza zayıflığı, konsantrasyon güçlüğü, bilişsel bozulma, anosmi, aguzi/disguzi olarak değerlendirmiştir. Bu değerlendirmede en yaygın semptomların konsantrasyon güçlüğü, hafıza zayıflığı ve bilişsel bozukluk olarak bildirilmiştir.

Zimmermann ve ark.'nın<sup>14</sup> COVID-19 enfeksiyonu geçiren 19.426 çocuk ve adolesan hastayı içeren 14 adet çalışmanın incelendiği çalışmada; post-akut COVID-19 döneminde nörolojik bulguların sıklıklarında belirgin farklılıklar görülmüştür. Bu bulgular; baş ağrısı %3-80, yorgunluk %3-

87, uyku bozukluğu %2-63, konsantrasyon güçlüğü %2-81, kötü koku veya anosmi %3-26 sıklıkta saptanmıştır. Bununla birlikte artan yaş, kadın cinsiyet, alerjik hastalık, enfeksiyon öncesi fiziksel ve mental kötülük durumu, daha uzun hastane yatışı, kalıcı semptomların daha sık ve ciddi olması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuk ve adölesan yaş grubundaki hastaların %44,8'inde post-akut COVID-19 bulguları (baş ağrısı, uyku güçlüğü, egzersiz-yürüyüş intoleransı) saptanmış olup bu bulgular; yaş, başvuru sırasındaki kas ağrısı ve yoğun bakım ünitesine yatış ile ilişkili bulunmuştur.<sup>15</sup> Öncesinde hastane yatış öyküsü olan çocuk hastaların değerlendirildiği prospektif bir çalışmada yorgunluk, uyku problemleri, baş ağrısı, tat ve koku duyu kaybı COVID-19'un kalıcı semptomları arasında yer almış olup aynı çalışmada artan yaş, kadın cinsiyet, eşlik eden alerjik hastalık, gastrointestinal problemler, aşırı kilo ve obezite, ciddi akut COVID-19 enfeksiyonu, eşlik eden pnömoni ve nörolojik durumu post-akut COVID-19 bulguları için risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>16</sup> Yine benzer şekilde Behnood ve ark.'nın<sup>17</sup> yapmış olduğu meta-analizde artan yaş, kadın cinsiyet, altta yatan komorbid durumlar SARS-CoV-2 sonrası artmış kalıcı semptom riski ile ilişkili saptanmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren çocuk hastaya ait komplikasyonların incelendiği bir çalışmada hastaların %1'inde nörolojik komplikasyon bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar içerisinde ensefalopati, nöbet, meningeal belirtiler içeren hastalar daha yüksek oranda görülürken, intrakraniyal kanama, kraniyal sinir felci, GBS, görme sorunları gibi komplikasyonlar daha nadir oranda görülmüştür.<sup>18</sup>

Devam eden pandemi süreci ile birlikte COVID-19 sonrası durum çalışmalarında kullanılan uzun sonuç listesi (temel sonuç seti) ışığında post-akut COVID-19'a ait nörolojik bulgular arasında; baş dönmesi, baş ağrısı, felç, otonomik işlev bozukluğu, titreme, nöbetler, tat alma/koku bozukluğu, bradikinezi, dismetri, konuşma güçlüğü/dizatri, uyuşukluk, GBS, anormal refleksler, trigeminal nevralsi, nevralsi/nöropati, parkinsonizm, denge sorunları, ensefalit, beyin fizyolojisi değişiklikleri, huzursuz bacak, anormal kas tonusu, konfüzyon, konsantrasyon/hafıza bozukluğu bildirilmiştir.<sup>19</sup>

## SONUÇ

SARS-CoV-2 solunum yolu bulguları dışında birçok sistemi etkileyebilen ve uzun dönemde çeşitli komplikasyonlara sebep olabilen bir virüs olarak kabul görmektedir. Önemli etkilerinden birisi de hastalarda görülebilen nörolojik tutulumla bağlı bulgulardır. Bu bulgular akut dönemde gelişebilen non-spesifik hafif bulgular olabileceği gibi, uzun dönemde ciddi olabilecek komplikasyonlar da olabilir.

Asemptomatik veya hafif solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren hastalarda nörolojik bulguların tanınması ve ilişkilendirilmesi ve ayrıca şiddetli geçirilen COVID-19 hastalığının non-spesifik komplikasyonlarını, doğrudan veya dolaylı olarak virüsün neden olduğu komplikasyonlardan ayırt etmek zor olabilmektedir.<sup>20</sup> Bu hastalarda görülen nörolojik belirtilerin mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar ışığında bu belirtilerin virüsün nöronal invazyon, vasküler ve immün faktörler gibi birkaç farklı mekanizmanın beraber veya tek başına tetiklenmesi sonrasında oluşabileceğine dair görüşler mevcuttur.<sup>4,5,7</sup> Görülen nörolojik bulguların COVID-19 ile ilişkilendirilmesi dikkatli yapılmalı ve kesin olgu tanımları kullanılmalıdır. Bu konuda biyolojik, klinik ve epidemiyolojik prospektif çalışmaların artması virüs ilişkili nedensel bağlantı kurma konusunda daha net bilgiler verecektir.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: N.O.D., Dizayn: N.O.D., Analiz veya Yorumlama: O.B., N.O.D., Literatür Arama: O.B., N.O.D., Yazan: O.B., N.O.D.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Yang P, Wang X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:555-7.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270-3. Erratum in: *Nature.* 2020;588:E6.
3. Organization WH. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Geneva, Switzerland; 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020;16:636-44.
5. Shehata GA, Lord KC, Grudzinski MC, Elsayed M, Abdelnaby R, Elshabrawy HA. Neurological Complications of COVID-19: Underlying Mechanisms and Management. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4081.
6. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12:573-80.
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-15.
8. Finlay JB, Brann DH, Abi Hachem R, et al. Persistent post-COVID-19 smell loss is associated with immune cell infiltration



- and altered gene expression in olfactory epithelium. *Sci Transl Med.* 2022;14:eadd0484.
9. Hejbøl EK, Harbo T, Agergaard J, et al. Myopathy as a cause of fatigue in long-term post-COVID-19 symptoms: Evidence of skeletal muscle histopathology. *Eur J Neurol.* 2022;29:2832-41.
  10. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, et al. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9:e1146.
  11. Organization WH. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf>
  12. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/>
  13. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2128568.
  14. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40:e482-7.
  15. Asadi-Pooya AA, Nemati H, Shahsavandi M, et al. Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr.* 2021;17:495-9. Erratum in: *World J Pediatr.* 2022.
  16. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2022;59:2101341.
  17. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022;84:158-70.
  18. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, et al. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2021;47:123.
  19. Munblit D, Nicholson TR, Needham DM, et al. Studying the post-COVID-19 condition: research challenges, strategies, and importance of Core Outcome Set development. *BMC Med.* 2022;20:50.
  20. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767-83.



# Semiquantitative Analysis of Physiological Biodistribution of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC

## <sup>68</sup>Ga-DOTATATE ve <sup>68</sup>Ga-DOTANOC'un Fizyolojik Biyodağılımının Semikantitatif Analizi

© Evrim SÜRER BUDAK<sup>1</sup>, © Ali Ozan ÖNER<sup>2</sup>, © Serkan DEMİRELLİ<sup>3</sup>, © Metin ERKILIÇ<sup>1</sup>, © Adil BOZ<sup>1</sup>, © Binnur KARAYALÇIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Antalya, Turkey

<sup>2</sup>Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Afyonkarahisar, Turkey

<sup>3</sup>Denizli State Hospital, Clinic of Nuclear Medicine, Denizli, Turkey

**Cite as:** Sürer Budak E, Öner AO, Demirelli S, Erkılıç M, Boz A, Karayalçın B. Semiquantitative Analysis of Physiological Biodistribution of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC. Forbes J Med 2023;4(2):116-25

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to investigate the physiological biodistribution pattern of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and DOTANOC using standardized uptake value (SUV) parameters (maximum and mean) in nontumorous tissues on positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) images.

**Methods:** Images of 40 patients (female, n=23 and male, n=17; mean age, 52.50±15.82 years) who had undergone <sup>68</sup>Ga-DOTA labeled (TATE or NOC) PET/CT imaging with the diagnosis of GEP-neuroendocrine tumor (NET), non-GEP-NET and thyroid cancer were retrospectively evaluated. SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> measurements were performed from areas of physiologic uptake including pituitary gland, parotid and submandibular gland, palatine tonsils, thyroid, lungs, blood pool, thymus, lymph nodes, liver, pancreas (from head, body and tail parts), spleen, stomach, both adrenal gland, kidney, small bowel and colon, bone marrow, prostate, glandular breast tissue and muscle tissue.

**Results:** The highest uptake for <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC was noted in the spleen, adrenal, kidney, liver, pituitary gland and head of the pancreas, respectively. Lung, muscle, blood pool, bone marrow, lymph node and breast showed low uptake (SUV<sub>max-mean</sub> <2), while moderate uptake was observed in the remaining organs.

**Conclusion:** We think that determination of uptake patterns and range of SUV<sub>max-mean</sub> values for both agents in many organs will aid in discriminating between physiologic and pathologic uptake during the interpretation of images.

**Keywords:** <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, <sup>68</sup>Ga-DOTANOC, PET/CT, somatostatin receptor, physiological biodistribution

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, <sup>68</sup>Ga-DOTATATE ve DOTANOC'un nontümöral dokulardaki fizyolojik biyodağılımının, pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülerinde standartlaştırılmış tutulum değeri (SUV) parametreleri (maksimum ve ortalama) kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** GEP-nöroendokrin tümör (NET), non-GEP-NET ve tiroid kanseri tanısı ile <sup>68</sup>Ga-DOTA işaretli (TATE veya NOC) PET/BT görüntüleme yapılmış 40 hastanın (kadın: 23, erkek: 17; ortalama yaş: 52,50±15,82 yaş) görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hipofiz bezi, parotis, submandibular bez, palatin tonsil, tiroid, akciğer, kan havuzu, timus, lenf nodu, karaciğer, pankreas (baş, gövde ve kuyruk kesiminden), dalak, mide, adrenal bez (sağ ve sol), böbrek, ince ve kalın barsak, kemik iliği, prostat, meme glandüler dokusu ve kas dokuyu içerecek şekilde fizyolojik tutulum alanlarından SUV<sub>maks</sub> ve SUV<sub>ort</sub> ölçümleri yapılmıştır.

Received/Geliş: 30.05.2022

Accepted/Kabul: 03.09.2022

Corresponding Author/  
Sorumlu Yazar:

Evrin SÜRER BUDAK MD,

Akdeniz University Faculty of  
Medicine, Department of Nuclear  
Medicine, Antalya, Turkey

Phone: +90 530 513 40 75

✉ evrimsurer@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-8318-0785



**Bulgular:** <sup>68</sup>Ga-DOTATATE ve <sup>68</sup>Ga-DOTANOC için en yüksek tutulumlar sırasıyla dalak, adrenal bez, böbrek, karaciğer, hipofiz bezi ve pankreas baş kesiminden elde edilmiştir. Akciğer, kas dokusu, kan havuzu, kemik iliği, lenf nodu ve meme glanduler dokusunda düşük düzeyli tutulum ( $SUV_{maks-ort} < 2$ ) saptanırken geriye kalan organlarda orta dereceli tutulum izlenmiştir.

**Sonuç:** Her iki ajan için de, pek çok organdaki tutulum paternleri ve  $SUV_{maks-ort}$  değerlerinin bilinmesinin, görüntü analizi sırasında fizyolojik ve patolojik tutulum ayırımında faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, <sup>68</sup>Ga-DOTANOC, PET/BT, somatostatin reseptör, fizyolojik biyodağılım

## INTRODUCTION

Neuroendocrine tumor (NET) cells characteristically overexpress somatostatin (SST) receptors (SSTRs).<sup>1</sup> SST is a peptide hormone that controls neurotransmission, hormone secretion, and cell proliferation by binding to SSTRs.<sup>2</sup> SSTRs have 5 subtypes (SSTR1-5); SSTR2 is the dominant form in NETs and in most of the normal tissues. SSTR overexpression enables functional imaging of NETs by positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) using radiolabeled SST analogues.<sup>3</sup> Gallium 68 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (<sup>68</sup>Ga-DOTA) labeled SST analogues are commonly used in NET imaging. [<sup>68</sup>Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide (DOTATOC), DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotate (DOTATATE), DOTA-1-Nal3-octreotide (DOTANOC)] are the main SSTR analogues used in PET imaging. <sup>68</sup>Ga-labeled DOTA peptides consist of an active part directly bounding to SSTR (TATE, NOC, TOC), a chelating agent (DOTA) and a  $\beta$  emitter isotope (<sup>68</sup>Ga). <sup>68</sup>Ga-DOTATATE shows selectively high affinity to SSTR2 while <sup>68</sup>Ga-DOTANOC has a wide spectrum binding profile for SSTR 2, 3 and 5. The maximum standardized uptake value ( $SUV_{max}$ ) is a PET parameter that reflects the SSTR distribution and density. SSTR expression is not only specific to NETs. Many normal organs demonstrate variable SSTR expression, especially the pituitary gland, adrenals, kidneys, spleen and liver. It may be difficult to detect lesions in physiological uptake areas. Therefore, it is crucial to know the physiological biodistribution pattern of <sup>68</sup>Ga-DOTA SSTR analogs to discriminate pathological or physiological uptake on the onset of malignancy when interpreting PET/CT imaging. In the literature, many studies have shown the superiority of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC in the diagnosis and treatment of NETs. However, there are limited data about physiological biodistribution in non-tumorous organs.<sup>4</sup>

In this study, we aimed to investigate the physiological biodistribution pattern of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC by using SUV parameters (maximum and mean) in nontumorous tissues on PET/CT images of patients with the diagnosis of gastroenteropancreatic (GEP)-NET, non-GEP-NET, and thyroid cancer.

## METHODS

**Patient population:** <sup>68</sup>Ga-DOTATATE (n=25) and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC (n=15) PET/CT images of 40 patients with the

diagnosis of GEP-NET (n=11, 27.5%), non-GEP-NET (n=14, 35%) and thyroid cancer (n=15, 37.5%) were evaluated retrospectively. The medical records of each patient were examined. Patients with documented or suspicious additional malignancies were excluded. The study was approved by the Akdeniz University Faculty of Medicine of Local Ethics Committee (decision number: 85, date: 09.04.2013).

**<sup>68</sup>Ga-DOTA Imaging:** <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC (Advanced Biochemical Compound (ABX), Germany) were labeled using a tin-oxide-based fully automated system (GallElute, Scintomics, Fürstenfeldbruck, Germany) using a standardized labeling sequence. Radiochemical purity was over 97% in all cases based on high-performance liquid chromatography. The average doses of intravenously (IV) administered <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC were 132.05 MBq and 116.77 MBq, respectively. Whole-body images from the skull base to mid-thigh were acquired 60±10 minutes after the injection using a hybrid PET/CT scanner (Biograph True Point, Siemens Medical Solutions, Germany). A low-dose 16-slice multidetector CT scan (parameters: 26 mA, 120 kV, table speed 0.5sec/rotation 80 mA, 140 kV, 27 mm/rotation, and slice width of 5.0 mm) was used for screening. A standard whole-body PET scan was conducted in a 3D mode with an acquisition time of 3 min per bed position scanning the exact area with the CT scan. PET images were reconstructed with and without correction for attenuation using an "attenuation-weighted ordered subset expectation maximization" (AWOSEM) algorithm. Then, the data were transferred into a Syngo TrueD workstation (Siemens Medical Solutions) for further processing.

**Image analysis:** PET, CT, and fused/CT images in the axial, sagittal, and coronal planes and maximum intensity projection (MIP) images were reviewed and analyzed by a single nuclear medicine specialist. Measurements were performed from areas of physiologic uptake including pituitary gland, parotid gland, submandibular gland, palatine tonsil, thyroid, lung, blood pool (left ventricular cavity), thymus (if visualized), lymph nodes (axillary region with benign morphological characteristics), liver, pancreas (head, body and tail), spleen, stomach (fundus and other parts), adrenal gland (left-right), kidney (renal cortex), small bowel and colon (areas where lumen and wall can be separately discerned), bone marrow (iliac crest), prostate,

glandular breast tissue and muscle tissue (gluteal muscle). If the primary diagnosis was related to one of these physiologic organs, this organ was excluded. A volume of interest (ROI) was drawn in the transaxial attenuation-corrected PET slice with correlation with CT images in order to fit the organ and avoid any scatter from adjacent tissues. ROIs are drawn including whole organ in small structures such as pituitary gland and adrenals, while approximately 2 cm circular for larger organs. The homogeneous/less heterogeneous uptake pattern without any intense focus was especially preferred while fitting ROIs.  $SUV_{max}$  and mean standardized uptake ( $SUV_{mean}$ ) values were calculated from ROIs.  $SUV_{mean}$  was taken as the average SUV concentration in ROI.  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values were automatically provided by a computer - assisted software on the basis of a standardized formula.

**Statistical Analysis**

For statistical analysis Statistical Package for Social Sciences 19.0 was used. The fitness of variables to normal distribution was analyzed using the Shapiro-Wilk test. For the analysis of correlations between nominal variables, chi-square test, for the comparison of two independent groups, according to characteristics of the data, t-test or Mann-Whitney U test was used. For the comparison of two and three dependent groups, Wilcoxon signed-ranks test and Freidman test were used, respectively. As post-hoc analysis, Wilcoxon signed rank test and Bonferroni correction were employed. P values less than level 0.05 were considered significant.

**RESULTS**

**Patient characteristics:** Patient characteristics are summarized in Table 1. No statistically significant difference was detected between  $^{68}Ga$ -DOTATATE and  $^{68}Ga$ -DOTANOC groups characteristics for gender, age, activity injected, and time of examination.

**Physiologic uptake patterns:** Number of evaluated organs were as follows: pituitary gland (n=40), palatine tonsil (n=40), submandibular gland (n=40), parotid gland (n=40), lungs (n=40), kidney (n=40), small bowel (n=40), colon (n=40), lymph node (n=40), breast (n=40), muscle (n=40), bone marrow (n=40), blood pool (n=40), spleen (n=39), right adrenal (n=39), left adrenal (n=38), pancreas (head, body and tail, n=36), liver (n=35), stomach (fundus and other, n=32), thyroid (n=25), prostate (n=17) and thymus (n=16). One patient was splenectomized (n=39) and thymic uptake was observed only in 16 patients, who are relatively at younger ages (16-23 years old). The highest uptake for  $^{68}Ga$ -DOTATATE and  $^{68}Ga$ -DOTANOC was noted in spleen, adrenal, kidney, liver, pituitary gland and head of the pancreas, respectively. Lung, muscle, blood pool, bone marrow, lymph node and breast showed low uptake ( $SUV_{max-mean} < 2$ ) while moderate uptake was observed in the remaining organs (palatine tonsil, submandibular gland, parotid gland, thyroid, thymus, body and tail of the pancreas, stomach, small bowel, colon and prostate). Whole body MIP images demonstrating the physiological biodistribution of  $^{68}Ga$ -DOTATATE and  $^{68}Ga$ -DOTANOC are shown in Figure 1. The  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values (mean and standard deviation) of reference organs

**Table 1. Patient characteristics in  $^{68}Ga$ -DOTATATE and  $^{68}Ga$ -DOTANOC groups**

|                                  | $^{68}Ga$ -DOTATATE  | $^{68}Ga$ -DOTANOC   |
|----------------------------------|--|--|
| <b>Gender</b>                    | F: 15<br>M: 10   | F: 8<br>M: 7   |
| <b>Age</b>                       | Mean: 51.44±11.17<br>Median: 53.00<br>Min-max: 16-76   | Mean: 54.27±17.25<br>Median: 56.00<br>Min-max: 19-84   |
| <b>Diagnosis</b>                 | Gastric NET: 6 (4 F, 2 M)<br>Appendix NET: 1 (M)<br>Carcinoma of unknown primary origin: 4 (4 M)<br>Carcinoid syndrom: 1 (M)<br>Paranganglioma: 2 (2 F)<br>Pheochromocytoma : 1 (M)<br>Medullary thyroid carcinoma: 4 (4 F)<br>Follicular thyroid carcinoma: 3 (3 F)<br>Hurthle cell+papillary thyroid carcinoma: 1 F<br>Papillary thyroid carcinoma: 2 (1 F, 1 M) | Gastric NET: 2 (1 F, 1 M)<br>Pancreatic NET: 2 (1 F, 1 M)<br>Carcinoma of unknown primary origin: 4 (1 F, 3 M)<br>Ectopic cushing syndrome: 1 (F)<br>Cerviks NET: 1 (F)<br>Medullary thyroid carcinoma: 1 (M)<br>Hurthle cell thyroid carcinoma: 1 (M)<br>Papillary thyroid carcinoma: 3 (3 F) |
| <b>Injected dose (MBq)</b>       | Mean: 132.05±28.64<br>Median: 142.45<br>Min-max: 62.16-198.32  | Mean: 116.77±28.30<br>Median: 111.00<br>Min-max: 85.10-186.11  |
| <b>Imaging interval (minute)</b> | Mean: 63.64±19.70<br>Median: 57.00<br>Min-max: 37-125  | Mean: 60.87±16.12<br>Median: 56.00<br>Min-max: 39-85   |

F: Female, M: Male, Min-max: Minimum-maximum, NET: Neuroendocrine tumor

and p values of organs showing statistically significant uptake in the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC groups are shown in Tables 2 and 3.

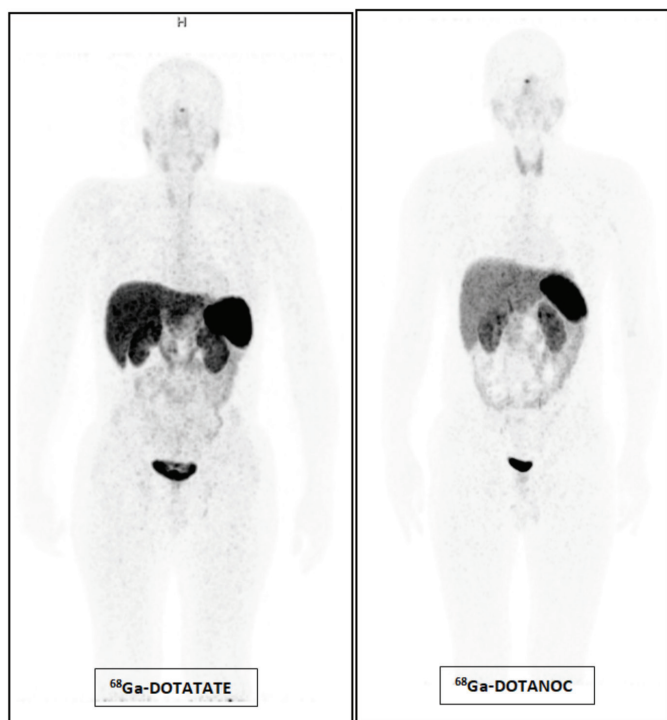
Focal, diffuse, and homogenous uptake was observed in the pituitary gland. In the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group, statistically significantly higher  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values were detected ( $p=0.007$  and  $p=0.003$ , respectively).

Spleen showed homogeneous and highest uptake without a statistically significant difference between  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC for  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values ( $p=0.989$  and  $p=0.945$ , respectively).

Uptake in the liver was heterogeneous and significantly higher in the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group for both  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values ( $p=0.001$  and  $p<0.001$ , respectively).

Heterogeneous uptake was observed in the pancreas; moderate for body and tail, while high for head. The pancreatic head showed significantly higher uptake than the body and tail for both  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE ( $p<0.001$ ) and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC ( $p=0.002$ ). However, in the head of pancreas and between the body and tail of the pancreas, no significant difference was observed.

Diffuse and intense cortical uptake was observed in kidneys, which was significantly higher for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values ( $p=0.008$  and  $p<0.001$ , respectively).



**Figure 1.** Whole body MIP images demonstrating physiologic biodistribution of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC

MIP: Maximum intensity projection

Adrenal glands showed symmetrical, mostly triangular diffuse uptake with no significant difference between two sides (right-left) and two agents ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC).

Moderate uptake was observed in the stomach. Significantly higher  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values were observed in the gastric fundus in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE ( $p=0.001$  and  $p<0.001$ , respectively) and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC groups ( $p=0.002$  and  $p=0.007$ , respectively).

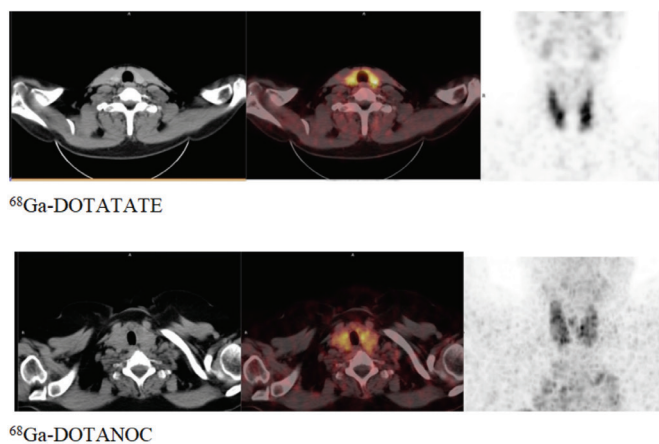
The intestinal and colonic uptake was patchy. Significantly higher  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values were obtained in the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group (for intestine  $p<0.001$ ; for colon  $p=0.035$  and  $p=0.026$ , respectively).

Palatine tonsils ( $p=0.41$  and  $p=0.074$ , respectively), submandibular gland ( $p<0.001$ ), and parotid gland ( $p<0.001$ ) showed symmetric and moderate uptake, which was significantly higher in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE than in palatine tonsils.

A predominantly diffuse uptake was observed in the thyroid gland (Figure 2). These cases were correlated with CT images, which did not show any abnormality such as nodules or heterogeneity. Thyroid function tests were also within normal limits. In the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values were significantly higher than  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC group ( $p=0.01$ , and  $p=0.007$ , respectively).

In cases where the thymus can be visualized, generally homogenous and low-moderate uptake was observed, as in prostate (heterogenous). Because of the scarce number of cases, statistical analysis could not be performed.

Lower levels of uptake were observed in the lung, lymph node, muscle, bone marrow, blood pool, and breast tissue. Muscle ( $p=0.012$  and  $p=0.020$ , respectively) and bone marrow ( $p<0.001$ ) showed significantly higher  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group, while no significant



**Figure 2.** Thyroid uptake in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC images

difference was observed in breast tissue (p=0.376). Lymph node SUV<sub>max</sub> values were also higher in <sup>68</sup>Ga-DOTATATE group (p=0.018).

Only blood pool (p=0.024 and p=0.009, respectively) and lung (p=0.018 ve p=0.043, respectively) SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> showed significantly higher uptake in <sup>68</sup>Ga-DOTANOC group.

### DISCUSSION

As <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT are increasingly used in NET imaging, knowing the physiological distribution pattern is becoming more important to prevent misdiagnosis. In this study, the biodistribution of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC in normal healthy organs

was semiquantitatively evaluated using SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> parameters. Our goal is to determine a reference value that will aid in the discrimination between physiologic and pathologic uptakes, especially in the gray zone.

In our study, the highest uptake values for <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC were detected in the spleen, adrenal glands, kidney, liver, pituitary gland, and head of the pancreas, respectively.

The pituitary gland showed significantly higher SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> values for <sup>68</sup>Ga-DOTATATE than <sup>68</sup>Ga-DOTANOC (p=0.007 and p=0.003 respectively) compatible with the recent literature.<sup>5-7</sup> But in our study, obtained median SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> values for <sup>68</sup>Ga-DOTATATE were significantly higher as compared with the results of Kunikowska et al.<sup>5</sup>

**Table 2. SUV<sub>max</sub> values of reference organs and p values of organs showing statistically significant uptake in the <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC groups**

| Organ                   | SUV <sub>max</sub>        |       |      |        |             |                          |       |       |        |            | Statistically significant p values |
|-------------------------|---------------------------|-------|------|--------|-------------|--------------------------|-------|-------|--------|------------|------------------------------------|
|                         | <sup>68</sup> Ga-DOTATATE |       |      |        |             | <sup>68</sup> Ga-DOTANOC |       |       |        |            |                                    |
|                         | (n)                       | Mean  | SD   | Median | Min-max     | (n)                      | Mean  | SD    | Median | Min-max    |                                    |
| Pituitary gland         | 25                        | 13.73 | 4.66 | 13.96  | 3.55-22.33  | 15                       | 9.68  | 5.29  | 7.96   | 3.21-22.75 | <b>p=0.007</b>                     |
| Palatine tonsils        | 25                        | 3.35  | 1.54 | 3.01   | 1.43-7.13   | 15                       | 2.52  | 0.95  | 2.28   | 1.11-4.47  |                                    |
| Submandibular gland     | 25                        | 3.75  | 1.34 | 3.66   | 1.7-6.60    | 15                       | 2.13  | 0.53  | 2.08   | 1.21-3.30  | <b>p&lt;0.001</b>                  |
| Parotid gland           | 25                        | 3.50  | 1.72 | 3.61   | 0.76-7.36   | 15                       | 1.90  | 0.65  | 1.87   | 0.88-3.01  | <b>p&lt;0.001</b>                  |
| Thyroid                 | 15                        | 7.54  | 3.15 | 7.60   | 2.03-11.84  | 10                       | 3.96  | 1.75  | 4.03   | 1.90-7.61  | <b>p=0.01</b>                      |
| Thymus                  | 12                        | 2.40  | 1.01 | 2.04   | 1.18-4.19   | 4                        | 2.37  | 1.04  | 2.09   | 1.47-3.82  |                                    |
| Lung                    | 25                        | 0.53  | 0.23 | 0.47   | 0.17-1.25   | 15                       | 0.73  | 0.31  | 0.73   | 0.23-1.40  | <b>p=0.018</b>                     |
| Liver                   | 22                        | 14.20 | 3.69 | 13.97  | 6.81-23.18  | 13                       | 10.17 | 2.44  | 10.60  | 6.25-14.12 | <b>p=0.001</b>                     |
| Spleen                  | 24                        | 32.77 | 9.20 | 33.94  | 12.07-47.65 | 15                       | 32.73 | 11.18 | 31.65  | 8.76-55.24 |                                    |
| Pancreas-head           | 24                        | 9.62  | 4.11 | 8.11   | 5.82-24.68  | 12                       | 9.07  | 3.49  | 8.40   | 4.88-16.79 |                                    |
| Pancreas-body           | 24                        | 4.89  | 1.68 | 4.99   | 2.52-9.04   | 12                       | 3.38  | 1.10  | 3.17   | 1.89-5.96  | <b>p=0.004</b>                     |
| Pancreas-tail           | 24                        | 5.33  | 1.60 | 5.05   | 2.3-8.47    | 12                       | 3.65  | 1.31  | 3.53   | 1.89-6.73  | <b>p=0.001</b>                     |
| Stomach-fundus          | 19                        | 8.15  | 3.53 | 8.29   | 1.56-14.74  | 13                       | 4.47  | 1.83  | 4.16   | 2.56-9.08  | <b>p=0.001</b>                     |
| Stomach-other           | 19                        | 6.35  | 3.07 | 5.80   | 0.90-12.14  | 13                       | 3.23  | 1.07  | 2.95   | 2.09-5.38  | <b>p=0.001</b>                     |
| Kidney                  | 25                        | 15.26 | 4.20 | 15.07  | 6.47-24.02  | 15                       | 11.76 | 3.12  | 11.94  | 4.89-16.56 | <b>p=0.008</b>                     |
| Adrenal gland-right     | 24                        | 14.62 | 4.61 | 14.98  | 8.19-27.41  | 15                       | 15.33 | 6.41  | 13.84  | 5.78-31.96 |                                    |
| Adrenal gland-left      | 23                        | 16.57 | 5.58 | 15.21  | 7.17-27.85  | 15                       | 16.60 | 5.17  | 15.76  | 6.16-25.91 |                                    |
| Small bowel             | 25                        | 3.83  | 1.07 | 3.44   | 2.60-6.74   | 15                       | 2.58  | 0.88  | 2.47   | 1.18-4.81  | <b>p&lt;0.001</b>                  |
| Colon                   | 25                        | 4.44  | 3.30 | 2.75   | 1.62-11.06  | 15                       | 2.60  | 1.51  | 2.39   | 1.15-6.99  | <b>p=0.035</b>                     |
| Prostate                | 10                        | 7.28  | 2.99 | 7.01   | 3.24-11.98  | 7                        | 5.80  | 2.65  | 4.77   | 2.95-9.20  |                                    |
| Lymph node              | 25                        | 1.77  | 0.75 | 1.56   | 0.55-4.06   | 15                       | 1.28  | 0.36  | 1.25   | 0.74-1.98  | <b>p=0.018</b>                     |
| Glandular breast tissue | 25                        | 1.01  | 0.52 | 0.99   | 0.27-2.28   | 15                       | 0.86  | 0.43  | 0.71   | 0.31-1.79  |                                    |
| Muscle tissue           | 25                        | 1.19  | 0.46 | 1.05   | 0.53-2.10   | 15                       | 0.87  | 0.30  | 0.83   | 0.35-1.37  | <b>p=0.012</b>                     |
| Bone marrow             | 25                        | 1.97  | 0.72 | 2.16   | 0.74-3.13   | 15                       | 1.08  | 0.29  | 1.10   | 0.70-1.80  | <b>p&lt;0.001</b>                  |
| Blood pool              | 25                        | 0.99  | 0.40 | 0.90   | 0.41-1.95   | 15                       | 1.27  | 0.28  | 1.25   | 0.77-1.77  | <b>p=0.024</b>                     |

SD: Standard deviation, Min-max: Minimum-maximum

and Kabasakal et. al.<sup>7</sup> In the pituitary gland, SSTR2 and SSTR5 are predominantly expressed subtypes especially in the anterior lobe.<sup>8</sup> Selectively higher affinity of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE to SSTR2 can explain significantly higher levels in pituitary gland. Our SUV<sub>max</sub> values for <sup>68</sup>Ga-DOTANOC were also significantly higher than those of Prasad and Baum.<sup>9</sup>

*In vitro* studies have demonstrated that hepatocytes and hepatic stellate cells do not express any SSTR subtypes.<sup>10</sup> Boy et al.<sup>11</sup> reported that the main SSTR subtype in liver is SSTR1 (94.2%), followed by SSTR2 (5.7%) and SSTR5 (0.1%), while negative for SSTR3 and SSTR4. To an accepted consensus, the uptake of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC in the liver is related to the metabolism and

elimination of peptides. In our study, liver SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> values for <sup>68</sup>Ga-DOTATATE were significantly higher than <sup>68</sup>Ga-DOTANOC (p=0.001 and p<0.001 respectively), which is in accordance with the literature data.<sup>5-7</sup>

In our study the highest uptake levels for <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC were observed in spleen, which shows no significant intergroup difference. Kabasakal et al.<sup>7</sup> reported comparable results with our study. In the spleen, predominantly receptor subtype is SSTR2.<sup>11</sup> Our SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> values for <sup>68</sup>Ga-DOTATATE were significantly higher than the literature.<sup>5,7</sup> Our SUV<sub>max</sub> values for <sup>68</sup>Ga-DOTANOC were also significantly higher than those indicated by Prasad and Baum.<sup>9</sup>

**Table 3. SUV<sub>mean</sub> values of reference organs and p values of organs showing statistically significant uptake in the <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC groups**

| Organ                   | SUV <sub>mean</sub>       |       |      |        |            |                          |       |       |        |            | Statistically significant p values |
|-------------------------|---------------------------|-------|------|--------|------------|--------------------------|-------|-------|--------|------------|------------------------------------|
|                         | <sup>68</sup> Ga-DOTATATE |       |      |        |            | <sup>68</sup> Ga-DOTANOC |       |       |        |            |                                    |
|                         | (n)                       | Mean  | SD   | Median | Min-max    | (n)                      | Mean  | SD    | Median | Min-max    |                                    |
| Pituitary gland         | 25                        | 10.07 | 3.62 | 9.24   | 2.68-16.67 | 15                       | 6.77  | 3.43  | 5.88   | 2.50-14.02 | p=0.003                            |
| Palatine tonsils        | 25                        | 2.77  | 1.26 | 2.65   | 1.27-5.47  | 15                       | 1.96  | 0.67  | 1.72   | 1.08-3.32  |                                    |
| Submandibular gland     | 25                        | 2.95  | 1.05 | 3.08   | 1.49-5.41  | 15                       | 1.58  | 0.34  | 1.53   | 1.06-2.41  | p<0.001                            |
| Parotid gland           | 25                        | 2.79  | 1.48 | 2.79   | 0.67-6.27  | 15                       | 1.41  | 0.43  | 1.41   | 0.77-2.07  | p<0.001                            |
| Thyroid                 | 15                        | 6.27  | 2.69 | 6.16   | 1.42-9.56  | 10                       | 3.14  | 1.39  | 3.19   | 1.46-5.66  | p=0.007                            |
| Thymus                  | 12                        | 1.68  | 0.54 | 1.61   | 0.96-2.88  | 4                        | 1.63  | 0.62  | 1.55   | 1.01-2.42  |                                    |
| Lung                    | 25                        | 0.35  | 0.15 | 0.32   | 0.14-0.79  | 15                       | 0.48  | 0.20  | 0.52   | 0.16-0.86  | p=0.043                            |
| Liver                   | 22                        | 10.62 | 2.67 | 10.19  | 5.34-18.16 | 13                       | 7.45  | 1.59  | 7.20   | 4.94-10.38 | p<0.001                            |
| Spleen                  | 24                        | 27.98 | 8.31 | 28.29  | 8.09-44.83 | 15                       | 27.77 | 10.61 | 25.97  | 7.34-51.64 |                                    |
| Pancreas-head           | 24                        | 7.34  | 2.78 | 6.28   | 4.38-17.03 | 12                       | 6.70  | 2.26  | 6.25   | 4.22-11.92 |                                    |
| Pancreas-body           | 24                        | 3.78  | 1.23 | 3.69   | 1.57-6.73  | 12                       | 2.54  | 0.90  | 2.45   | 1.29-4.22  | p=0.002                            |
| Pancreas-tail           | 24                        | 4.39  | 1.37 | 4.07   | 1.74-7.08  | 12                       | 3.03  | 1.19  | 2.83   | 1.47-6.10  | p=0.001                            |
| Stomach-fundus          | 19                        | 6.88  | 3.06 | 6.80   | 1.08-12.51 | 13                       | 3.36  | 1.00  | 3.52   | 2.01-5.39  | p<0.001                            |
| Stomach-other           | 19                        | 4.86  | 2.43 | 4.40   | 0.77-9.60  | 13                       | 2.53  | 0.67  | 2.44   | 1.57-3.78  | p<0.001                            |
| Kidney                  | 25                        | 13.05 | 3.54 | 12.68  | 6.07-19.94 | 15                       | 8.77  | 2.85  | 9.00   | 3.64-13.23 | p<0.001                            |
| Adrenal gland-right     | 24                        | 12.07 | 3.81 | 12.27  | 7.24-23.25 | 15                       | 11.93 | 4.40  | 12.10  | 4.08-22.34 |                                    |
| Adrenal gland-left      | 23                        | 14.11 | 4.91 | 13.98  | 6.47-25.90 | 15                       | 12.66 | 4.11  | 11.91  | 4.57-21.05 |                                    |
| Small bowel             | 25                        | 3.15  | 0.82 | 3.09   | 2.17-5.25  | 15                       | 2.17  | 0.70  | 2.56   | 1.10-4.04  | p<0.001                            |
| Colon                   | 25                        | 3.58  | 2.55 | 2.23   | 1.37-8.52  | 15                       | 1.97  | 0.80  | 1.69   | 1.02-4.11  | p=0.026                            |
| Prostate                | 10                        | 5.31  | 2.42 | 4.63   | 1.97-8.78  | 7                        | 3.78  | 1.65  | 3.19   | 2.19-6.33  |                                    |
| Lymph node              | 25                        | 1.19  | 0.50 | 1.05   | 0.40-2.60  | 15                       | 0.88  | 0.23  | 0.92   | 0.52-1.28  |                                    |
| Glandular breast tissue | 25                        | 0.70  | 0.38 | 0.63   | 0.20-1.69  | 15                       | 0.61  | 0.35  | 0.54   | 0.21-1.40  |                                    |
| Muscle tissue           | 25                        | 0.87  | 0.32 | 0.80   | 0.49-1.60  | 15                       | 0.64  | 0.23  | 0.57   | 0.26-1.15  | p=0.020                            |
| Bone marrow             | 25                        | 1.61  | 0.58 | 1.75   | 0.62-2.52  | 15                       | 0.86  | 0.24  | 0.84   | 0.57-1.53  | p<0.001                            |
| Blood pool              | 25                        | 0.70  | 0.29 | 0.63   | 0.29-1.41  | 15                       | 0.94  | 0.23  | 0.93   | 0.60-1.42  | p=0.009                            |

SD: Standard deviation, Min-max: Minimum-maximum

In the head of the pancreas,  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values for both  $^{68}Ga$ -DOTATATE and  $^{68}Ga$ -DOTANOC did not show any significant intergroup difference. Conversely, in the body and tail of the pancreas,  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values for  $^{68}Ga$ -DOTATATE were significantly higher than  $^{68}Ga$ -DOTANOC group. When the regional distribution pattern (head, body and tail) was considered,  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values of both  $^{68}Ga$ -DOTATATE and  $^{68}Ga$ -DOTANOC groups were significantly higher in the head than in the body and tail. However,  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values of body and tail did not show any significant intergroup difference for both agents. Although the pancreas contains all 5 SSTR subtypes, especially in  $\alpha$  and  $\beta$  cells, predominantly expression of SSTR2 has been demonstrated. Less frequently SSTR1 and SSTR5 are also expressed.<sup>12,13</sup> Boy et al.<sup>11</sup> reported the pancreatic expression rates of SSTR1 (47.9%), SSTR5 (46.8%), SSTR2 (5%), and SSTR3 (9.3%) while negative for SSTR4 (0.0%). However, regional distribution patterns of SSTRs were not indicated. We think that although SSTR2 expression is lower than SSTR5 in the pancreatic head, selective and higher affinity of  $^{68}Ga$ -DOTATATE to SSTR2 compensates for this discrepancy, which might be an explanation for similar uptake levels of these two agents in the pancreatic head. Since islet cells can be seen in any region in clusters, focal areas of increased uptake can be considered as a variant of physiologic distribution, but precaution should still be exercised. Currently another subject of debate in the literature is pancreatic polypeptide (PP) cells of the pancreas. PP cells are pancreatic islet cells as alpha, beta, and delta cells. Immunohistochemical studies have demonstrated that these cells are localized in the head of the pancreas and especially around the uncinate process.<sup>14</sup> It has also been demonstrated that areas rich in PP cells contain a lesser number of alpha and beta cells compared with the body and tail of the pancreas. This issue is being debated in literature studies, up to now, any study that has demonstrated whether PP cells express SSTR has not been performed. However, studies that demonstrate the correlation between PP cells and SSTR expression can clarify diffuse uptake observed in the head of the pancreas. In our study, higher  $^{68}Ga$ -DOTATATE  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values for the head of the pancreas were correlating with the data of Kunikowska et al.<sup>5</sup> and Kuyumcu et al.<sup>6</sup> In our study, significantly higher  $SUV_{max}$  values for  $^{68}Ga$ -DOTANOC were detected in the head of the pancreas when compared with the study of Prasad and Baum.<sup>9</sup>

$SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values for  $^{68}Ga$ -DOTATATE and  $^{68}Ga$ -DOTANOC did not show a significant differences for the right and left adrenal glands separately. However, the  $^{68}Ga$ -DOTATATE  $SUV_{mean}$  value for the left adrenal gland was found to be significantly higher relative to the right adrenal

gland ( $p=0.039$ ). Boy et al.<sup>11</sup> demonstrated the adrenal SSTR expression rates as follows: SSTR5 (54.3%), SSTR2 (33.0%), SSTR1 (10.5%), SSTR3 (2.2%), and SSTR4 (0.0%). Despite the intense expression of SSTR5 in adrenal gland, it was thought that the higher and more selective affinity of  $^{68}Ga$ -DOTATATE to SSTR2 versus  $^{68}Ga$ -DOTANOC will compensate this difference and possibly explain the similar uptake rates of both groups. SSTR2 and SSTR5 are the most common receptor types in adrenal glands, which explain the second highest uptake for both agents. Kabasakal et al.<sup>7</sup> reported no statistically significant difference for  $SUV_{max}$  values of  $^{68}Ga$ -DOTATATE and  $^{68}Ga$ -DOTANOC compatible with our study. Kunikowska et al.<sup>5</sup> reported similar results for  $^{68}Ga$ -DOTATATE  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values for the right adrenal and  $SUV_{max}$  values for the left adrenal. However,  $SUV_{mean}$  values of the left adrenal gland were significantly higher in our study ( $SUV_{mean}$ :  $14.11\pm 4.91$  vs  $10.10\pm 3.80$ ,  $p=0.002$ ). They also reported higher adrenal  $SUV_{max}$  values for  $^{68}Ga$ -DOTATATE than  $^{68}Ga$ -DOTANOC (14.6 vs 6).

$SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values for renal uptake of  $^{68}Ga$ -DOTATATE were significantly higher than  $^{68}Ga$ -DOTANOC group. Kidneys express all 5 subtypes of SSTR, mostly in distal nephrons and collecting tubuli. Vasa recta diffusely expresses SSTR2, while expressions of SSTR1 and SSTR2 were seen in glomeruli and collecting tubuli; proximal tubuli mostly express SSTR3, SSTR4 and SSTR5.<sup>15</sup> Because of its hydrophilic structure,  $^{68}Ga$ -DOTATATE is excreted from kidneys. The highest third uptake and higher uptake of  $^{68}Ga$ -DOTATATE in kidneys have been thought to be related to the metabolism of these agents and diffuse SSTR2 expression. Our  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values for renal  $^{68}Ga$ -DOTATATE uptake were comparable with the literature data.<sup>5,6</sup> However,  $SUV_{max}$  values for  $^{68}Ga$ -DOTANOC were significantly lower than the values of Prasad and Baum<sup>9</sup> ( $11.76\pm 3.12$  vs  $12.90\pm 3.80$ ,  $p=0.032$ ).

In the stomach, uptake was investigated in two parts; fundus, and other. Both in the fundus and other parts;  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values for  $^{68}Ga$ -DOTATATE were significantly higher than  $^{68}Ga$ -DOTANOC. Also,  $SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values for  $^{68}Ga$ -DOTATATE group were significantly higher for the fundus than for other parts. SSTR1 is the dominant subtype in gastric mucosa; immunohistochemical studies have demonstrated diffuse SSTR2 expression in gastric cells, especially in the fundus.<sup>16</sup> This finding supports the significantly higher  $^{68}Ga$ -DOTATATE uptake rates in the stomach. Physiological stomach uptake has rarely been investigated. Shastry et al.<sup>4</sup> and Özgüven et al.<sup>2</sup> reported similar  $SUV_{max}$  values for  $^{68}Ga$ -DOTATATE in accordance with our study.

$SUV_{max}$  and  $SUV_{mean}$  values of both small and large intestine for  $^{68}Ga$ -DOTATATE were significantly higher than  $^{68}Ga$ -



DOTANOC. SSTR2 overexpression has been demonstrated in mucosal neuroendocrine cells, submucosa, myenteric plexus and solitary lymphoid follicles along the gastrointestinal (GI) tract in *in vivo* studies.<sup>16,17</sup> The presence of diffuse SSTR2 and lower levels of SSTR3 and SSTR5 expression have also been reported in the vessels of inflammatory areas of the GI tract.<sup>18</sup> All of these can explain the patchy, variable  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE uptake observed in the intestine. Variable uptake may also be related to intestinal motility and movement artifacts on PET/CT fusion images.

Pulmonary uptake was minimal for both agents. Significantly higher  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values were observed in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group. Normal lung tissue mainly expresses SSTR4.<sup>19</sup> However, SSTR4 does not have affinity for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC. SSTR2 is expressed in various components of lung inflammation, such as epithelial cells, inflammatory cells, and fibroblasts, which may explain the more intensive uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.<sup>19</sup> In our study, pulmonary  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values were similar to the data of Kuyumcu et al.<sup>6</sup> and Prasad and Baum.<sup>9</sup>

In palatine tonsils,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC did not show any significant difference. In *in vitro* studies, SSTR2 expression was demonstrated in palatine tonsils.<sup>20</sup> In the literature, Shastry et al.<sup>4</sup> reported ranges of  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values for palatine tonsils between 0.8 and 3.8 (mean: 2.3).

In salivary glands such as the submandibular and parotid glands,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values were significantly higher for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group. Salivary glands mainly express SSTR2 (60%).<sup>11</sup> Our data are compatible with the literature.<sup>5,6</sup>

The thyroid gland showed significantly higher  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group. All patients were euthyroid, and no thyroid nodules were detected in correlating CT images. Uptake was diffuse, homogenous, and varied on a wide scale, which complies with variable SSTR2 expression demonstrated in *in vitro* studies. Boy et al.<sup>11</sup> reported thyroidal expressions of SSTR1, SSTR2, and SSTR5 as 54%, 44.2% and 0.7%, respectively. The dominance of SSTR2 in the thyroid gland accounts for significantly higher  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE uptake rates. SSTR2 overexpression in thyroid tumors is also documented.<sup>21</sup> Therefore, focal  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE uptake in the thyroid gland should be further examined for the presence of a potential malignancy. In our study,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values are much higher than literature data while similar for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC.<sup>2,4,5,9</sup>

Lymph nodes revealed significantly higher  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group but  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values did not differ between two groups. Studies demonstrated marked SSTR2 mRNA expression in the germinal centers of activated

lymphocytes.<sup>18</sup> Shastry et al.<sup>4</sup> reported much lower nodal  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values than us.

In our study, measurements were performed from gluteal muscle similar to Prasad and Baum<sup>9</sup> and similarly found significantly higher  $\text{SUV}_{\text{max}}$  (and additional  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ) values in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group. Muscle tissue is known to express SSTR1, SSTR2 and SSTR5 as 88.9%, 10.1% and 0.3%, respectively, which may be an explanation for increased  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE uptake.<sup>11</sup>

Blood pool measurements were performed from the left ventricular cavity.  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values were significantly higher in the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC group. Granulocytes and erythrocytes do not express SSTRs. In peripheral blood, B and T lymphocytes express only SSTR3, and monocytes can express SSTR2 when activated.<sup>22</sup> We had similar  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values with the literature.<sup>4,9</sup>

Bone marrow measurements were obtained from the iliac crest.  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE were significantly higher than  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC. Precursor cells in bone marrow express SSTR2.<sup>22</sup> Compatible with our results, Boy et al.<sup>11</sup> reported 70.1% SSTR2 and 0.5% SSTR5 expression in bone marrow specimens.

In breast tissue,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values did not reveal significant differences between the two groups.

The measurements from the prostate and thymus were also obtained; however, statistical evaluation could not be performed due to the scarce number of cases.

Generally, dominance of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE detected in our study can be associated with dominant SSTR2 overexpression of most tissues and markedly higher binding affinity of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE over  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC.<sup>23-25</sup> When compared with the literature, in our study pituitary gland, liver and spleen revealed significantly higher  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  values for both agents. Although the similar injected doses, examination timing and amounts of labeled peptide molecules; higher uptake rates are thought to be related to the differences in labeling systems (manual/semi-automatic/fully automatic) and specific activities (not assessed in our study). In our study, the distribution of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC uptake rates between genders could not be evaluated due to the inadequate number of patients.

### Study Limitations

This study has limitations such as the scarce number of patients involved in the study. The the number of patients in the two groups was not similar (25 patients in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE group vs 15 patients in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC group). Although the results are mostly compatible with

the literature, studies with a larger number of patients are needed to generalize the results.

## CONCLUSION

Despite the large number of studies that show the superiority of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC in the diagnosis and management of NET, very scarce data are available on biodistribution of physiological uptake in non-tumoral organs. This study used SUV<sub>max</sub> and SUV<sub>mean</sub> values to semiquantitatively demonstrate the distribution pattern of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC in normal organs. We think that determination of uptake patterns and range of SUV values we defined for both agents in many organs will aid in discrimination between physiologic and pathologic uptake during interpretation of images.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Akdeniz University Faculty of Medicine of Local Ethics Committee (decision number: 85, date: 09.04.2013).

**Informed Consent:** Retrospective study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

## Authorship Contributions

Concept: E.S.B., M.E., A.B., B.K., Design: E.S.B., M.E., A.B., B.K., Data Collection or Processing: E.S.B., A.O.Ö., S.D., Analysis or Interpretation: E.S.B., M.E., A.B., B.K., Literature Search: E.S.B., Writing: E.S.B.

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

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

## REFERENCES

- Schaer JC, Waser B, Mengod G, Reubi JC. Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography. *Int J Cancer*. 1997;70:530-7.
- Özgülven S, Filizoğlu N, Kesim S, et al. Physiological Biodistribution of <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE in Normal Subjects. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2021;30:39-46.
- Zamora V, Cabanne A, Salanova R, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2010;42:220-5.
- Shastri M, Kayani I, Wild D, et al. Distribution pattern of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE in disease-free patients. *Nucl Med Commun*. 2010;31:1025-32.
- Kunikowska J, Królicki L, Pawlak D, Zerizer I, Mikołajczak R. Semiquantitative analysis and characterization of physiological biodistribution of (<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2012;37:1052-7.
- Kuyumcu S, Özkan ZG, Sanli Y, et al. S. Physiological and tumoral uptake of (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE: standardized uptake values and challenges in interpretation. *Ann Nucl Med*. 2013;27:538-45.
- Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1271-7.
- Kimura N, Tomizawa S, Arai KN, Kimura N. Chronic treatment with estrogen up-regulates expression of sst2 messenger ribonucleic acid (mRNA) but down-regulates expression of sst5 mRNA in rat pituitaries. *Endocrinology*. 1998;139:1573-80.
- Prasad V, Baum RP. Biodistribution of the Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumors: characterization of uptake in normal organs and tumor lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54:61-7.
- Reynaert H, Rombouts K, Vandermonde A, et al. Expression of somatostatin receptors in normal and cirrhotic human liver and in hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004;53:1180-9.
- Boy C, Heusner TA, Poeppel TD, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1-sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1224-36.
- Reubi JC, Zimmermann A, Jonas S, et al. Regulatory peptide receptors in human hepatocellular carcinomas. *Gut*. 1999;45:766-74.
- Reubi JC, Kappeler A, Waser B, Schonbrunn A, Laissue J. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor sst2A in human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3746-9.
- Wang X, Zielinski MC, Misawa R, et al. Quantitative analysis of pancreatic polypeptide cell distribution in the human pancreas. *PLoS One*. 2013;8:e55501.
- Reubi JC, Horisberger U, Studer UE, Waser B, Laissue JA. Human kidney as target for somatostatin: high affinity receptors in tubules and vasa recta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1323-8.
- Gugger M, Waser B, Kappeler A, Schonbrunn A, Reubi JC. Cellular detection of sst2A receptors in human gastrointestinal tissue. *Gut*. 2004;53:1431-6.
- Reubi JC, Horisberger U, Waser B, Gebbers JO, Laissue J. Preferential location of somatostatin receptors in germinal centers of human gut lymphoid tissue. *Gastroenterology*. 1992;103:1207-14.
- Reubi JC, Horisberger U, Kappeler A, Laissue JA. Localization of receptors for vasoactive intestinal peptide, somatostatin, and substance P in distinct compartments of human lymphoid organs. *Blood*. 1998;92:191-7.
- Gugger M, Waser B, Kappeler A, Schonbrunn A, Reubi JC. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor sst2A in human gut and lung tissue: possible implications for physiology and carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:132-6.
- Reubi JC, Waser B, Horisberger U, et al. In vitro autoradiographic and in vivo scintigraphic localization of somatostatin receptors in human lymphatic tissue. *Blood*. 1993;82:2143-51.
- Druckenthaner M, Schwarzer C, Ensinger C, et al. Evidence for Somatostatin receptor 2 in thyroid tissue. *Regul Pept*. 2007;138:32-9.
- Oomen SP, Hofland LJ, van Hagen PM, Lamberts SW, Touw IP. Somatostatin receptors in the haematopoietic system. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(Suppl 1):9-14.

23. Reubi JC, Schär JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:273-82.
24. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1338-47.
25. Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:982-93.



# Sociodemographic and Clinical Characteristics of Adult Asthma Patients: A Cross-sectional Study

## Erişkin Astım Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Belirlenmesi: Kesitsel Bir Çalışma

Naime Meriç KONAR<sup>1</sup>, Eda KARAIŞMAİLOĞLU<sup>2</sup>, Arzu ERTÜRK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kırşehir Ahi Evran University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Kırşehir, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences Turkey, Gülhane Faculty of Medicine, Department of Medical Informatics, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Kırşehir Ahi Evran University Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Diseases, Kırşehir, Turkey

**Cite as:** Konar NM, Karaismailoğlu E, Ertürk A. Sociodemographic and Clinical Characteristics of Adult Asthma Patients: A Cross-sectional Study. Forbes J Med 2023;4(2):126-33

### ABSTRACT

**Objective:** Asthma is one of the most prevalent public health problems worldwide, known to be difficult to control. This study investigates the sociodemographic and clinical characteristics of patients with asthma and evaluate asthma control using the asthma control test (ACT).

**Methods:** This cross-sectional study was conducted between 13<sup>th</sup> January 2020 to 27<sup>th</sup> February 2020 at Kırşehir Ahi Evran University Training and Research Hospital. ACT and general information form were used for data collection. Multiple linear regression analysis was performed to determine the sociodemographic and clinical characteristics of adult asthma patients. Two-dimensional graphics were plotted to investigate the patterns between asthma control levels and these risk factors.

**Results:** Out of 140 participants, n=17 (12.1%) were found to have partly controlled asthma. Exercise habit was associated with uncontrolled asthma levels (p=0.043). Male gender, irregular drug use, and lower body mass index (BMI) were associated with higher ACT scores. Partially controlled asthma levels were associated with males, high school graduates, and normal weight, irregular drug use. Uncontrolled asthma levels were related to obesity, regular drug use, and females, housewives, patients aged between 41 and 50 years, having primary school degrees, and illiterate participants. Male gender was found as a sociodemographic risk factor, while lower BMI and irregular drug use were recorded as clinical risk factors. Moreover, a high prevalence of uncontrolled asthma (87.9%) was revealed among adult asthma patients.

**Conclusion:** Training programs for patients with asthma regarding the risk factors are suggested to be organized to increase the awareness of asthma.

**Keywords:** Asthma, risk factors, control, sociodemographic, clinical

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, astım kontrol testinin (AKT) değerlendirilmesi ve yetişkin astım hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesidir.

**Yöntem:** Bu kesitsel çalışma 13 Ocak 2020 ve 27 Şubat 2020 tarihleri arasında Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Veri toplama araçları olarak AKT ile genel bilgi formu kullanılmıştır. Yetişkin astım hastalarının söz konusu özelliklerinin belirlenmesi için çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır. Bununla birlikte, astım kontrol seviyeleri ile sosyodemografik ve klinik özellikler arasındaki yapının incelenmesi amacıyla iki boyutlu grafiklerden yararlanılmıştır.

**Bulgular:** Yüz kırk hastanın 17'sinde (%12,1) kısmi kontrollü astım belirlenmiştir. Kontrol edilmeyen astım seviyesi, egzersiz alışkanlığı ile ilişkili bulunmuş (p=0,043); erkekler, düzensiz ilaç kullanımı ve düşük vücut kitle indeksi (VKİ), yüksek AKT skorları ile ilişkili bulunmuştur. Kısmi-kontrollü astım düzeyi,

Received/Geliş: 22.06.2022

Accepted/Kabul: 05.09.2022

Corresponding Author/  
Sorumlu Yazar:

Naime Meriç KONAR PhD,

Kırşehir Ahi Evran University  
Faculty of Medicine, Department  
of Biostatistics and Medical  
Informatics, Kırşehir, Turkey

Phone: +90 554 518 03 03

✉ naime.konar@ahievrn.edu.tr

ORCID: 0000-0002-6593-7617



erkekler, lise mezunları, normal kilolular, düzensiz ilaç kullananlar ile; kontrolsüz astım hastaları ise kadınlar, ilkokul mezunları ve okur-yazar olmayanlar, 41-50 yaş aralığında, obez, düzenli ilaç kullananlarla ilişkilidir.

**Sonuç:** Erkek cinsiyeti sosyodemografik risk faktörü, düşük VKİ ve düzensiz ilaç kullanımı klinik risk faktörleri olarak bulunmuştur. Dahası, bu çalışmada astım hastalarında kontrolsüz astım prevalansı (%87,9) oldukça yüksek elde edilmiştir. Bu nedenle, astım hastalığı hakkında farkındalığın artırılması amacıyla yetişkin astım hastaları için astım hastalığından korunabilme ve risk faktörleri ile ilgili eğitim programlarının düzenlenmesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, risk faktörleri, kontrol, sosyodemografik, klinik

## INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disease that is known to be characterized by airway obstruction, hyperresponsiveness.<sup>1</sup> Frequent wheezing, dyspnea, shortness of breath, chest tightness, and coughing were reported to be the most common symptoms of asthma.<sup>2</sup> Asthma is a major public health problem; it is estimated that 300 million people are affected by asthma globally. On the other hand, the prevalence of asthma was recorded to vary in Turkey, with a range from 0.2% to 11.2%.<sup>3-6</sup>

This disease is also known to lead to mortality, morbidity, and lower quality of life across the world. Therefore, guidelines for asthma control and management such as Global Initiative for Asthma were provided to help improve the quality of life of asthma patients as well as to help lessen the mortality and morbidity of this disease.<sup>1</sup>

Asthma is described as a heterogeneous as well as a multifactorial disease that is related to socioeconomic, clinical, genetic, and environmental determinants.<sup>7</sup> This study aimed to investigate sociodemographic and clinical characteristics of patients with asthma and to evaluate asthma control using the asthma control test (ACT) in Kırşehir, Turkey. To the best of our knowledge, this is the first study identifying sociodemographic and clinical features of an adult asthma patient population in Kırşehir Province.

## METHODS

This paper-based cross-sectional study was carried out between 13<sup>th</sup> January 2020 to 27<sup>th</sup> February 2020 at the Pulmonary Diseases Policlinics at Kırşehir Ahi Evran University Training and Research Hospital. Inclusion criteria were defined as 18 years old or older patients who were diagnosed with stable asthma, while patients under 18 years old and having any other pulmonary disease such as chronic obstructive pulmonary disease and patients with asthma exacerbation were excluded.

Data were collected via a validated Turkish version of the ACT and general information form, which was created by the researchers by reviewing the existing literature. The form includes questions regarding sociodemographic (age, gender, educational level, occupation) as well as clinical (BMI, history of asthma, smoking, having allergy,

accompanying disease, regular drug use, having eczema, skin rash) questions. Adult asthma patients who were admitted to the outpatient clinic were informed via a written consent form. This study was conducted with volunteer participants who gave their consent.

The ACT is a self-administered questionnaire that includes five questions for measuring asthma severity. Each item has a 5-point Likert rating scale, yielding scores ranging from 5 to 25, 5 indicating poor asthma level while a score of 25 means complete asthma level. Asthma control scores can be classified as "uncontrolled", "partly controlled" and "controlled" if participants' ACT scores are below 19 (ACT ≤19), 20 ≤ ACT ≤24, and ACT=25, respectively.<sup>8</sup>

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Kırşehir Ahi Evran University Clinical Studies Ethical Committee (approval number: 2019-23/231, date: 24/12/2019).

## Statistical Analysis

Median (minimum-maximum) values were given for quantitative variables, while frequencies and percentages were reported for categorical ones. Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the normality of the quantitative data. Mann-Whitney U test was applied for group comparisons for quantitative data, whilst the chi-square test was used for analyzing the association between categorical variables. Multiple linear regression was performed to identify factors related to asthma control scores. Two-dimensional graphs were plotted to investigate the relationship between asthma control groups and sociodemographic and clinical risk factors by implementing correspondence analysis. R Programming Language (R Core Team, 2020) was used for all analyzes. The significance level was taken as 0.05.

## RESULTS

Median age with minimum-maximum ages were 50, 18, and 85 years; respectively. Male and female percentages were 24.3% and 75.7%, respectively. Median, minimum, and maximum ACT scores were found to be 15,7,24 points, respectively. n=17 (12.1%) of the participants were in partly controlled asthma level and n=123 (87.9%) were in the level of uncontrolled asthma group at the time of conducting

this study. Baseline characteristics of the participants are given in Table 1.

| Table 1. Baseline characteristics |     |      |
|-----------------------------------|-----|------|
| Variable                          | n   | %    |
| <b>Gender</b>                     |     |      |
| Female                            | 106 | 75.7 |
| Male                              | 34  | 24.3 |
| <b>Education level</b>            |     |      |
| None                              | 4   | 2.9  |
| Primary                           | 76  | 54.3 |
| Secondary                         | 11  | 7.9  |
| High school                       | 30  | 21.4 |
| University/college                | 19  | 13.6 |
| <b>Occupation</b>                 |     |      |
| Housewife                         | 92  | 67.2 |
| Employer                          | 12  | 8.8  |
| Officer                           | 15  | 10.9 |
| Self-employed                     | 10  | 7.3  |
| Student                           | 8   | 5.8  |
| <b>Place where you live</b>       |     |      |
| City center                       | 111 | 79.3 |
| Rural                             | 29  | 20.7 |
| <b>Smoking</b>                    |     |      |
| Yes                               | 29  | 20.7 |
| No                                | 92  | 65.7 |
| Former smoker                     | 19  | 13.6 |
| <b>Accompanying disease</b>       |     |      |
| Yes                               | 83  | 59.7 |
| No                                | 56  | 40.3 |
| <b>Family history of asthma</b>   |     |      |
| Yes                               | 82  | 58.6 |
| No                                | 58  | 41.4 |
| <b>Allergy</b>                    |     |      |
| Yes                               | 65  | 46.4 |
| No                                | 75  | 53.6 |
| <b>Eczema, skin rash</b>          |     |      |
| Yes                               | 36  | 25.7 |
| No                                | 104 | 74.3 |
| <b>Regular drug use</b>           |     |      |
| Yes                               | 101 | 72.7 |
| No                                | 38  | 27.3 |
| <b>Feeding pet at home</b>        |     |      |
| Yes                               | 23  | 16.4 |
| No                                | 117 | 83.6 |

| Table 1. Continued                      |     |      |
|---|-----|------|
| Seasonal affect to your asthma severity |     |      |
| Yes                                     | 115 | 82.1 |
| No                                      | 25  | 17.9 |
| <b>Diet</b>                             |     |      |
| Yes                                     | 24  | 17.1 |
| No                                      | 116 | 82.9 |
| <b>Perfume usage habit</b>              |     |      |
| Yes                                     | 46  | 32.9 |
| No                                      | 94  | 67.1 |
| <b>Exercise habit</b>                   |     |      |
| Yes                                     | 37  | 26.4 |
| No                                      | 103 | 73.6 |

The most common accompanying diseases with asthma were reported as hypertension (n=40, 41.2%) and diabetes mellitus (n=23, 23.7%), while diseases such as ulcer (n=1, 1%), thyroid (n=1, 1%) and reflux (n=1, 1%) were recorded as the least common ones. Furthermore, the most common irritant was recorded as house dust-mite (n=32, 64%). The distributions are shown with two different figures (Figures 1, 2).

Moreover, among patients who were marked as having eczema, skin rash, or urticaria; urticaria (n=4, 2.9%) and eczema (n=3, 2.1%) were observed as the most frequent ones. Median (minimum-maximum) age was 52 (18-68) years and 50 (18-85) years in partly controlled and uncontrolled groups, respectively (p=0.434). Even though statistically insignificant, the median duration of asthma was found to be 5 (1-17) years and 5 (1-50) years for these aforementioned groups (p=0.630). Moreover, group comparison results revealed that gender, regular drug use, and exercise habit risk factors were observed to be associated with ACT scores (Table 2).

Multiple linear regression analysis was performed to identify related factors for ACT scores. Even though

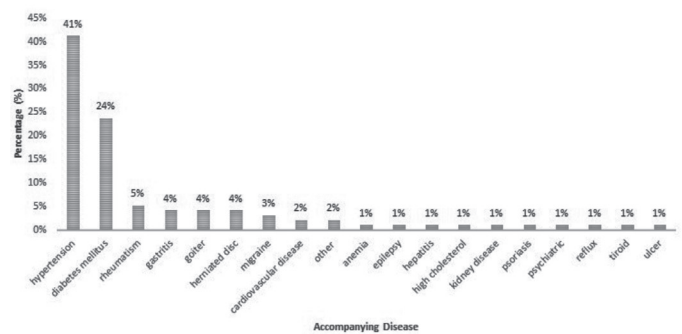


Figure 1. Frequency distribution of accompanying disease of asthma

| <b>Table 2. The comparison of uncontrolled and partly controlled level of asthma groups</b> |                    |                     |                          |                     |                |
|---|--------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|----------------|
| <b>Variables</b>  |                    | <b>Uncontrolled</b> | <b>Partly controlled</b> | <b>Total</b>        | <b>p value</b> |
| <b>Age</b>  |                    | 50 (18-85)          | 52 (18-68)               | 50 (18-85)          | 0.434          |
| <b>BMI</b>  |                    | 31.65 (18.69-51.42) | 28.70 (18.07-40.82)      | 31.60 (18.07-51.42) | 0.221          |
| <b>Duration of asthma (year)</b>  |                    | 5 (1-50)            | 5 (1-17)                 | 5 (1-50)            | 0.630          |
| <b>Duration of smoking (year)</b>   |                    | 20 (1-50)           | 8 (3-50)                 | 20 (1-50)           | 0.706          |
| <b>Median of count of cigarette per day</b>   |                    | 17.50 (2-40)        | 4 (2-20)                 | 10 (2-40)           | 0.051          |
| <b>Gender</b>   | Female             | 97 (78.9)           | 9 (52.9)                 | 106 (75.2)          | 0.032          |
|   | Male               | 26 (21.1)           | 8 (47.1)                 | 34 (24.3)           |                |
| <b>Education level</b>  | None               | 4 (3.3)             | 0 (0)                    | 4 (2.9)             | 0.07           |
|   | Primary            | 69 (56.1)           | 7 (41.2)                 | 76 (54.3)           |                |
|   | Secondary          | 11 (8.9)            | 0 (0)                    | 11 (7.9)            |                |
|   | High school        | 22 (17.9)           | 8 (47.1)                 | 30 (21.4)           |                |
|   | University/college | 17 (13.8)           | 2 (11.8)                 | 19 (13.6)           |                |
| <b>Occupation</b>   | Housewife          | 86 (70.5)           | 6 (40)                   | 92 (67.2)           | 0.127          |
|   | Employer           | 9 (7.4)             | 3 (20)                   | 12 (8.8)            |                |
|   | Officer            | 12 (9.8)            | 3 (20)                   | 15 (10.9)           |                |
|   | Self-employed      | 9 (7.4)             | 1 (6.7)                  | 10 (7.3)            |                |
|   | Student            | 6 (4.9)             | 2 (13.3)                 | 8 (5.8)             |                |
| <b>Place where you live</b>   | City center        | 97 (78.9)           | 14 (82.4)                | 111 (79.3)          | 0.999          |
|   | Rural              | 26 (21.1)           | 3 (17.6)                 | 29 (20.7)           |                |
| <b>Smoking</b>  | Yes                | 26 (21.1)           | 3 (17.6)                 | 29 (20.7)           | 0.126          |
|   | No                 | 83 (67.5)           | 9 (52.9)                 | 92 (65.7)           |                |
|   | Former smoker      | 14 (11.4)           | 5 (29.4)                 | 19 (13.6)           |                |
| <b>Accompanying disease</b>   | Yes                | 75 (61)             | 8 (50)                   | 83 (59.7)           | 0.427          |
|   | No                 | 48 (39)             | 8 (50)                   | 56 (40.3)           |                |
| <b>Family history of asthma</b>   | Yes                | 72 (58.5)           | 10 (58.8)                | 82 (58.6)           | 0.999          |
|   | No                 | 51 (41.5)           | 7 (41.2)                 | 58 (41.4)           |                |
| <b>Allergy</b>  | Yes                | 55 (44.7)           | 10 (58.8)                | 65 (46.4)           | 0.308          |
|   | No                 | 68 (55.3)           | 7 (41.2)                 | 75 (53.6)           |                |
| <b>Eczema, skin rash</b>  | Yes                | 35 (28.5)           | 1 (5.9)                  | 36 (25.7)           | 0.072          |
|   | No                 | 88 (71.5)           | 16 (94.1)                | 104 (74.3)          |                |
| <b>Regular drug use</b>   | Yes                | 93 (76.2)           | 8 (47.1)                 | 101 (72.7)          | 0.019          |
|   | No                 | 29 (23.8)           | 9 (52.9)                 | 38 (27.3)           |                |
| <b>Feeding pet at home</b>  | Yes                | 21 (17.1)           | 2 (11.8)                 | 23 (16.4)           | 0.739          |
|   | No                 | 102 (82.9)          | 15 (88.2)                | 117 (83.6)          |                |
| <b>Seasonal affect to your asthma severity</b>  | Yes                | 103 (83.7)          | 12 (70.6)                | 115 (82.1)          | 0.188          |
|   | No                 | 20 (16.3)           | 5 (29.4)                 | 25 (17.9)           |                |
| <b>Diet</b>   | Yes                | 22 (17.9)           | 2 (11.8)                 | 24 (17.1)           | 0.737          |
|   | No                 | 101 (82.1)          | 15 (88.2)                | 116 (82.9)          |                |
| <b>Perfume usage habit</b>  | Yes                | 38 (30.9)           | 8 (47.1)                 | 46 (32.9)           | 0.269          |
|   | No                 | 85 (69.1)           | 9 (52.9)                 | 94 (67.1)           |                |
| <b>Exercise habit</b>   | Yes                | 36 (29.3)           | 1 (5.9)                  | 37 (26.4)           | 0.043          |
|   | No                 | 87 (70.7)           | 16 (94.1)                | 103 (73.6)          |                |

Numerical variables were summarized with median (minimum – maximum), Categorical variables were summarized with frequency (%).  
 BMI: Body mass index

BMI was not associated with these scores, this variable was included in the regression model to investigate its relationship with ACT scores. Results revealed that sociodemographic determinants such as male gender ( $\beta=1.354$ ; 95% confidence interval (CI):  $-0.078-2.786$ ) and clinical determinants such as not using drugs regularly ( $\beta=2.741$ ; 95% CI:  $1.365-4.116$ ) and lower BMI ( $\beta=-0.102$ ; 95% CI:  $-0.203/-0.002$ ), were associated with higher ACT scores, namely the partly controlled level of asthma in the present study (Table 3).

Scatterplots of the combined distribution of the first two dimensions of multiple correspondence analysis were drawn to assess the relationship between asthma control levels and sociodemographic and clinical risk factors. Plots have shown that partially controlled asthma level was associated with male, employe, self-employe and high-school-graduate participants; while female housewives aged between 41 and 50 and aged between 61-70, having primary school degree and illiterate participants seemed to be related to no asthma control group (Figure 3a).

On the other hand, for clinical risk factors, graphs have suggested that partially controlled asthma levels were found to be associated with normal weight, former smokers or newly smokers (subjects who smoke less than a year), no accompanying disease with asthma, having no regular drug use, having a duration of asthma from 1 to 5 years, and feeding pets at home. The uncontrolled asthma group was found to be related to being overweight, obese, having eczema or skin rash, having regular drug use, and having a family history of asthma (Figure 3b).

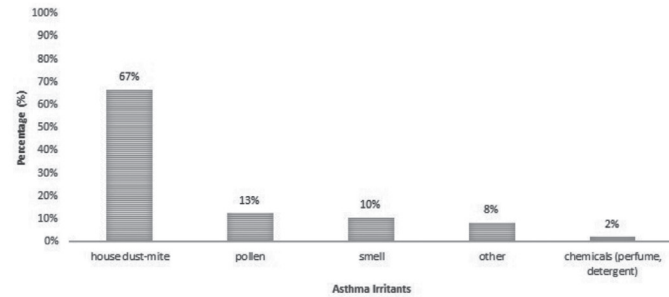


Figure 2. Frequency distribution of asthma irritants

## DISCUSSION

In this study, we identified the sociodemographic and clinical characteristics of adult asthma patients in Kirşehir province. Most of the participants were in the uncontrolled

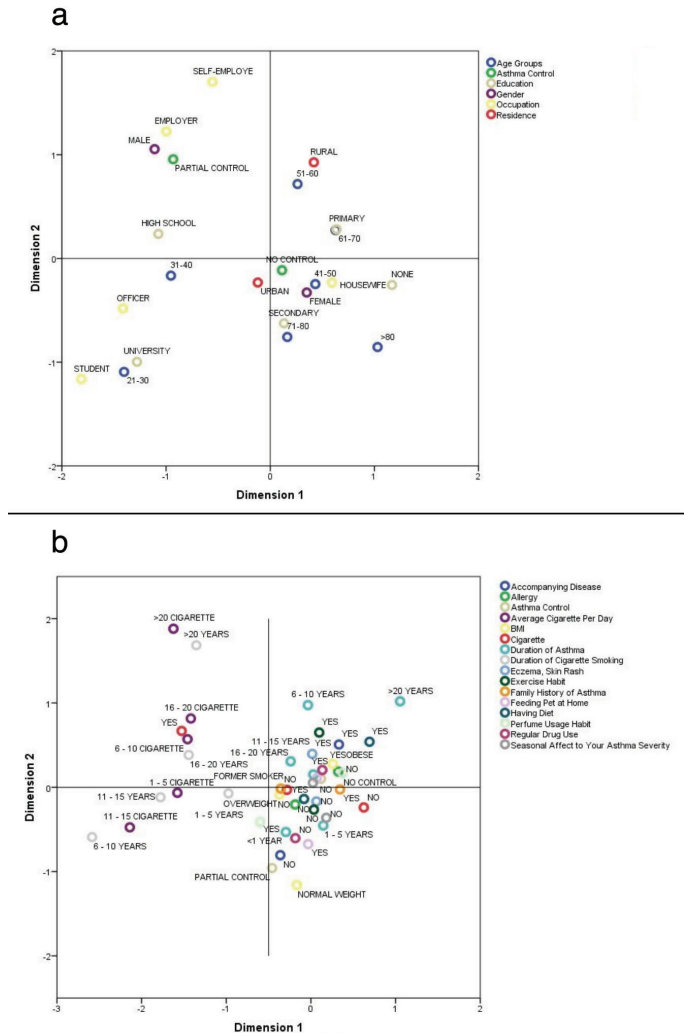


Figure 3. a) Two dimensional graphs for (a) sociodemographic and (b) clinical risk factors and asthma control levels. b) Two dimensional graphs for (a) sociodemographic and (b) clinical risk factors and asthma control levels

| Model            | $\beta$ | SE ( $\beta$ ) | p value | 95% Confidence interval for $\beta$ |             |
|------------------|---------|----------------|---------|-------------------------------------|-------------|
|                  |         |                |         | Lower bound                         | Upper bound |
| Constant         | 12.971  | 2.287          | <0.001  | 8.447                               | 17.495      |
| Gender           | 1.354   | 0.724          | 0.050   | -0.078                              | 2.786       |
| BMI              | -0.102  | 0.051          | 0.046   | -0.203                              | -0.002      |
| Regular drug use | 2.741   | 0.695          | <0.001  | 1.365                               | 4.116       |

F=8.140, p<0.001,  $\beta$ : Beta coefficient, SE: Standard error, BMI: Body mass index



asthma level at the time of conducting this research. Partly-controlled and uncontrolled asthma prevalences were found to be 12.1% and 87.9%, respectively, showing that uncontrolled asthma prevalence is quite higher than partly-controlled asthma prevalence. Similar and different partly- and uncontrolled levels of asthma prevalence were reported in previous studies.<sup>9-13</sup> Participants' properties were also evaluated in terms of accompanying disease and irritant frequencies. Hypertension and diabetes mellitus were reported as the most frequent accompanying diseases with asthma in this study. Several kinds of research in literature found different comorbidities with asthma, such as allergic rhinitis, heart disease, and tuberculosis, on the other hand, inconsistent with our results, diabetes mellitus and hypertension were recorded as the associated diseases with asthma in previous studies.<sup>5,11,12,14</sup> Moreover, house dust mite was observed to be the most prevalent irritant based on the findings of our study. In the literature, house dust mites and pollen were reported as irritants related to asthma, dust mites were recorded to be associated with poor asthma levels, and indoor irritants were observed to be associated with poor asthma control.<sup>15-17</sup> Multiple linear regression analysis results indicated that male gender was the significant sociodemographic risk factor, while lower BMI and irregular drug usage were reported as clinical risk factors for partly controlled asthma levels. Inconsistent with our results, several previous studies revealed that men were more likely to have more controlled asthma levels, while several other studies reported similarities across controlled and uncontrolled asthma in terms of gender.<sup>9,15,18-22</sup> BMI was found to be a clinical risk factor that is related to asthma levels. Similar results have been published earlier on this issue, while some studies found no association between BMI and asthma control levels.<sup>18,23-26</sup> Besides BMI, irregular drug use was observed to be associated with partly controlled asthma levels in our study. Similarly, medication access was associated with poor asthma control.<sup>18</sup> Contrary to our results, low asthma control was reported to be related to errors in asthma medication use, poor drug adherence.<sup>27</sup> Moreover, the prevalence of medication usage for asthma was reported to be higher in urban cities compared to rural areas, which was a consequence of the awareness of asthmatic patients living in urban areas.<sup>7,28</sup> Furthermore, different studies have reported different risk factors for asthma levels. Unemployment, active smoking, being single or widowed, and improper device use by patients were recorded as risk factors for uncontrolled asthma by Al-Zahrani et al.<sup>21</sup> Smoking, family history of asthma, nasal congestion in the past 12 months, biomass smoke exposure, urban residence, and all respiratory symptoms associated with

asthma including cough, shortness of breath, chest pain, and sputum production were reported as factors related to asthma by Kirenga et al.<sup>15</sup> In contrast to these studies' smoking was not found as a significant risk factor for patients with asthma in this study. Dalcin et al.<sup>9</sup> reported severity of asthma, access to asthma medications dependent on the public health system, and regular use of inhaled corticosteroids as significant risk factors for uncontrolled asthma.

### Study Limitations

This study has some limitations. First, it is a single-center study; therefore, these results cannot be generalized to the whole asthma-patient population of Turkey. Second, part of this study is questionnaire-based, therefore bias cannot be ignored. Third, there are no asthma patients whose status is under control in the current study. Therefore, this level cannot be included in group comparisons. The main reason for this circumstance can be attributed to the application of the questionnaires in a short time, the approximate duration of this study was one month, and in this very limited time, we could not reach adult asthma patients with fully controlled levels. Moreover, even though male gender was listed as a sociodemographic risk factor for adult asthma patients, inclusion of a lower number of male genders should be considered while interpreting this result. Therefore, the small sample size for male gender should be characterized as a limitation of the research. Furthermore, the relationship between asthma control and asthma severity was not investigated in this current study, the focus was rather on assessing the clinical and sociodemographic characteristics of adult asthmatic patients admitted to the outpatient clinic in Kırşehir. On the other hand, the relationship between asthma levels and the quality of life of adult asthma patients was beyond the scope of this present study; therefore, identifying and including this kind of relationship could be seen as a possible future research option.

### CONCLUSION

This current study revealed high prevalence of uncontrolled asthma among adult asthmatic patients who were admitted to outpatient asthma clinics in Kırşehir, Turkey. Enhanced levels of asthma control and awareness of its risk factors are required to determine the burden of this disease. Therefore, educational programs regarding risk factors of asthma and possible ways to avoid them are recommended to be performed to increase the control level.

Furthermore, results of this study suggest that the male gender was found as a sociodemographic risk factor for adult asthma patients despite the small sample size for the

male gender group; lower BMI and irregular drug use were recorded as clinical risk factors for this study sample.

In conclusion, a comprehensive study was conducted for assessing the sociodemographic and clinical characteristics of adult asthma patients in Kirşehir province. Multicenter studies are recommended to be conducted to better understand the risk factors for asthma and determine the effective strategies to control it. Moreover, further research with a larger sample size is needed to precise the current results of the study.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the Kirşehir Ahi Evran University Clinical Studies Ethical Committee (approval number: 2019-23/231, date: 24/12/2019).

**Informed Consent:** Consent form was filled out by all participants.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

## Authorship Contributions

Concept: N.M.K, A.E., Design: N.M.K, A.E., Data Collection or Processing: N.M.K, E.K., Analysis or Interpretation: N.M.K, E.K., Literature Search: N.M.K., Writing: N.M.K.

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

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

## REFERENCES

- Kämpe M, Lisspers K, Ställberg B, Sundh J, Montgomery S, Janson C. Determinants of uncontrolled asthma in a Swedish asthma population: cross-sectional observational study. *Eur Clin Respir J*. 2014;1.
- Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1012-20.
- Şakar A, Yorgancıoğlu A, Dinç G, et al. Prevalence of asthma and allergic symptoms in Manisa. *Thorac Res Pract*. 2005;6:202-9.
- Dinmezel S, Oğus C, Erengin H, Cilli A, Ozbudak O, Ozdemir T. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antalya, Turkey. *Allergy Asthma Proc*. 2005;26:403-9.
- Tarraf H, Aydin O, Mungan D, et al. Prevalence of asthma among the adult general population of five Middle Eastern countries: results of the SNAPSHOT program. *BMC Pulm Med*. 2018;18:68.
- Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J*. 2009;33:724-33.
- Idani E, Raji H, Madadzadeh F, Cheraghian B, Haddadzadeh Shoshtari M, Dastoorpoor M. Prevalence of asthma and other allergic conditions in adults in Khuzestan, southwest Iran, 2018. *BMC Public Health*. 2019;19:303.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65.
- Dalcin PT, Menegotto DM, Zanonato A, et al. Factors associated with uncontrolled asthma in Porto Alegre, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42:1097-103.
- Peters SP, Jones CA, Haselkorn T, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1454-61.
- Kabengele BO, Kayembe JN, Kayembe PK, Kashongue ZM, Kaba DK, Akilimali PZ. Factors associated with uncontrolled asthma in adult asthmatics in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *PLoS One*. 2019;14:e0215530.
- Albataineh E, Al-Zayadneh E, Al-Shagahin H, Al Soloman A, Altarawneh A, Aldmour I. Asthma Control and Its Predictive Factors in Adult Asthma Patients. *J Clin Med Res*. 2019;11:807-17.
- Ghanname I, Chaker A, Cherkani Hassani A, et al. Factors associated with asthma control: MOSAR study (Multicenter Observational Study of Asthma in Rabat-Morocco). *BMC Pulm Med*. 2018;18:61.
- Lee KH, Lee HS. Hypertension and diabetes mellitus as risk factors for asthma in Korean adults: the Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Health*. 2020;12:246-52.
- Kirenga BJ, de Jong C, Katagira W, et al. Prevalence and factors associated with asthma among adolescents and adults in Uganda: a general population based survey. *BMC Public Health*. 2019;19:227.
- Soriano JB, Rabe KF, Vermeire PA. Predictors of poor asthma control in European adults. *J Asthma*. 2003;40:803-13.
- Matsui EC. Environmental control for asthma: recent evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:417-25.
- Neffen H, Chahuàn M, Hernández DD, et al. Key factors associated with uncontrolled asthma-the Asthma Control in Latin America Study. *J Asthma*. 2020;57:113-22.
- Turktas H, Mungan D, Uysal MA, Oguzulgen K; Turkish Asthma Control Survey Study Group. Determinants of asthma control in tertiary level in Turkey: a cross-sectional multicenter survey. *J Asthma*. 2010;47:557-62.
- Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G, et al. Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1404-10.
- Al-Zahrani JM, Ahmad A, Al-Harbi A, et al. Factors associated with poor asthma control in the outpatient clinic setting. *Ann Thorac Med*. 2015;10:100-4.
- Desalu OO, Fawibe AE, Salami AK. Assessment of the level of asthma control among adult patients in two tertiary care centers in Nigeria. *J Asthma*. 2012;49:765-72.
- Santos FMD, Viana KP, Saturnino LT, et al. Trend of self-reported asthma prevalence in Brazil from 2003 to 2013 in adults and factors associated with prevalence. *J Bras Pneumol*. 2018;44:491-7.
- Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med*. 2006;100:648-57.
- González Barcala FJ, de la Fuente-Cid R, Alvarez-Gil R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factores asociados con el control del asma en pacientes de atención primaria en España: el estudio CHAS [Factors associated with asthma control in primary care patients: the CHAS study]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:358-63.

26. de Marco R, Marcon A, Jarvis D, et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1249-56.
27. Mattos W, Grohs LB, Roque F, Ferreira M, Mânica G, Soares E. Asthma management in a public referral center in Porto Alegre in comparison with the guidelines established in the III Brazilian Consensus on Asthma Management. *J Bras Pneumol.* 2006;32:385-90.
28. Śliwczyński A, Brzozowska M, Iltchew P, et al. Epidemiology of asthma in Poland in urban and rural areas, based on provided health care services. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83:178-87.



# Evaluation of Parental Employment Status and Occupational Characteristics of Pediatric COVID-19 Cases

## Pediatric COVID-19 Olgularının Ebeveyn İstihdam Durumu ve Mesleki Özelliklerinin Değerlendirilmesi

İD Ayşegül ELVAN-TÜZ<sup>1</sup>, İD Eda EYDURAN<sup>2</sup>, İD Eda KARADAĞ-ÖNCEL<sup>1</sup>, İD Yıldız EKEMEN-KELEŞ<sup>1</sup>,  
İD Aslıhan ŞAHİN<sup>1</sup>, İD Gülnihan ÜSTÜNDAĞ<sup>1</sup>, İD Selin TAŞAR<sup>1</sup>, İD Ahu KARA-AKSAY<sup>1</sup>,  
İD Dilek YILMAZ<sup>1,3</sup>, İD Sibel KIRAN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences Turkey, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Infectious Diseases, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences Turkey, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İzmir, Turkey

<sup>3</sup>İzmir Katip Çelebi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Diseases, İzmir, Turkey

<sup>4</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Institute of Public Health, Department of Occupational Health and Safety, Ankara, Turkey

**Cite as:** Elvan-Tüz A, Eyduran E, Karadağ-Öncel E, Ekemen-Keleş Y, Şahin A, Üstündağ G, Taşar S, Kara-Aksay A, Yılmaz-Çiftdoğan D, Kiran S. Evaluation of Parental Employment Status and Occupational Characteristics of Pediatric COVID-19 Cases. Forbes J Med 2023;4(2):134-40

### ABSTRACT

**Objective:** This study examines the epidemiological characteristics, employment status, and professional characteristics of children and their parents who had been diagnosed with Coronavirus disease-2019 (COVID-19).

**Methods:** The study population consisted of 300 children with COVID-19 who applied to our hospital between October 2020 and January 2021. During the interviews, the working status of the parents, the sector they work in, occupational groups, household income levels, health insurance, COVID-19 expenditures, and income scores were recorded.

**Results:** The median age of the cases was 156 [minimum-maximum (min-max): 7-216] months and 157 (52.3%) were girls. There were 75 (25%) working mothers and 254 (84.7%) fathers among the parents. There were 11 (3.7%) parents who were unemployed due to the pandemic. The median household income was 3000 (min-max: 0-25000) Turkish liras/361 (min-max: 0-3012) US dollars, and 128 cases (42.7%) spent due to COVID-19. When the cases were compared according to their COVID-19 spending status, it was seen that permanent working fathers had more expenditures related to COVID-19 than non-permanent fathers ( $p=0.019$ ). Participants with a household income score of 0-5 were found to spend less due to COVID-19 than participants with a household income score of 6-10 ( $p=0.029$ ).

**Conclusion:** The population of our study consists of families with low household income and predominantly working in basic occupations. It is noteworthy that the economic burden on families has increased with COVID-19 infection. Moreover, families are negatively affected economically due to job losses and increased expenditures during the pandemic period.

**Keywords:** COVID-19, parent, occupational health, household income, expenditure

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışma, Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olan çocukların ve ebeveynlerinin epidemiyolojik özelliklerini, çalışma durumlarını ve mesleki özelliklerini incelemeyi amaçlamaktadır.

**Yöntem:** Araştırma evrenini Ekim 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında hastanemize başvuran COVID-19 tanılı 300 çocuk olgu oluşturdu. Görüşmeler sırasında ebeveynlerin çalışma durumları, çalıştıkları sektör, meslek grupları, hane gelir düzeyleri, sağlık sigortası, COVID-19 harcamaları ve gelir puanları kaydedildi.

**Received/Geliş:** 04.07.2022

**Accepted/Kabul:** 12.09.2022

**Corresponding Author/  
Sorumlu Yazar:**

**Ayşegül ELVAN-TÜZ MD,**

University of Health Sciences  
Turkey, İzmir Tepecik Training  
and Research Hospital, Clinic of  
Pediatric Infectious Diseases, İzmir,  
Turkey

**Phone:** +90 537 028 97 93

✉ aysegulelvan@hotmail.com

**ORCID:** 0000-0002-2822-612X



**Bulgular:** Olguların ortanca yaşları 156 [minimum-maksimum (min-maks): 7-216] aydı ve 157'si (%52,3) kızdı. Ebeveynler arasında 75 (%25) çalışan anne ve 254 (%84,7) baba bulunmaktaydı. Pandemi nedeniyle işsiz kalan 11 (%3,7) ebeveyn vardı. Ortalama hane geliri 3000 (min-maks: 0-25000) Türk lirası/361 (min-maks: 0-3012) ABD doları idi. Olguların 128'i (%42,7) COVID-19 nedeniyle harcama yapmışlardı. Olgular COVID-19 harcama durumlarına göre karşılaştırıldığında, kadrolu çalışan babaların kadrosuz çalışan babalara göre COVID-19 ile ilgili harcamalarının daha fazla olduğu görüldü ( $p=0,019$ ). Hane geliri puanı 0-5 olan katılımcıların, hane geliri puanı 6-10 olan katılımcılara göre COVID-19 nedeniyle daha az harcama yaptıkları görüldü ( $p=0,029$ ).

**Sonuç:** Araştırmamızın evrenini, hane geliri düşük ve ağırlıklı olarak temel mesleklerde çalışan ailelerden oluşmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu ile birlikte ailelerin üzerindeki ekonomik yükün artması dikkat çekicidir. Ayrıca pandemi döneminde iş kayıpları ve artan harcamalar nedeniyle ailelerin ekonomik olarak olumsuz etkilendiği anlaşılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, ebeveyn, iş sağlığı, hane geliri, harcama

## INTRODUCTION

The Coronavirus disease-2019 (COVID-19) emerged in Wuhan, China at the end of 2019, spread rapidly worldwide and was declared a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. This epidemic continues to seriously affect life in our country and worldwide.

For the COVID-19 pandemic, vaccination applications and measures to prevent the spread are currently seen as the most effective methods. In this context, the World Health Organization has published recommendations covering health, transportation, education, security, and other sectors during the pandemic. Control measures taken to prevent the pandemic have resulted in significant socioeconomic consequences. Comparing the data between December 2019 and April 2020, it was seen that the industrial production decreased by an average of 20% in 93% of countries.<sup>1</sup>

The COVID-19 pandemic and related restrictions have disrupted the daily routines of many families around the world and drastically changed their lifestyles. Undoubtedly, this process had negative repercussions on the working and economic conditions of families. These challenges are exacerbated for those living in low-income and crowded households. Infectious diseases and economics experts have stated that our lives will not return to pre-COVID-19 normalcy.<sup>2</sup>

This study examines the epidemiological characteristics of pediatric COVID-19 cases and their parents, their working status, and the parents' occupational characteristics.

## METHODS

### Participants

In this retrospective study, the patient population included 364 COVID-19 patients aged one month to 18 years between October 2020 and January 2021. It was planned to interview the subjects themselves, their parents, or other relatives with whom they lived. These interviews were conducted by reaching the phone numbers of the cases in the hospital registry system. Forty-two cases could not be reached by phone call twice. Eight cases refused to participate in the

study. Participants who agreed to participate in the survey were interviewed. As 14 cases were Syrian, communication could not be established and the questionnaire could not be applied. The remaining 300 cases were included in the study.

### Procedures

In the interviews, the age, gender, school status, living conditions, the number of people in the household, and siblings going to school were questioned. The clinical findings of COVID-19 disease were recorded and the clinical classification of the disease was made by examining the notes in the hospital system. The ages, educational status, and smoking status of the parents of the cases were determined. Parents' working status, in which sector they work, occupational groups, and permanent employment status were questioned. Finally, household income, health insurance, and expenditures due to COVID-19 were determined.

### Measures

Parents' education level was divided into two groups according to the duration of education, until high school education (i.e., eight years and less), high school education and attendance (i.e., over eight years). Parents' profession sectors include health and social services; education; agriculture, forestry and fishing; manufacturing, chemical, food, mineral, marketing; waste, purification, construction, electricity, gas; transportation; science, technique, communication; administrative and support and defense and security. Occupational groups of parents include manager; professional occupational group, technician, office service; service and sales staff; agriculture, forestry, livestock and fishing workers; artisan and craftsman; plant and machine operators and unqualified jobs.<sup>3</sup> Household incomes were categorized according to minimum wage and amount of earnings. Based on the dollar rate, 1 US dollar was 8.3 Turkish lira. Health insurances were grouped as those with state insurance, green cards, and those without insurance. In the study population, there were no cases with private health insurance. Participants were asked to evaluate their economic situation relative to the general

population and to give a score between 0 and 10. Zero points represented 'very bad', and 10 points represented 'very good' in the scoring.

This study was approved by the ethics committee of University of Health Sciences Turkey, İzmir Tepecik Training and Research Hospital in accordance with the Declaration of Helsinki (decision number: 2020/14-50, date: 23.12.2020).

### Statistical Analysis

Statistical data were analyzed with IBM Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 25.0 (Chicago, IL). Values for numerical variables were given as median (interquartile range) or mean±standard deviation, depending on the normality distribution. Categorical variables were presented as numbers and percentages. Continuous variables following a normal distribution were compared using one-way analysis of variance or t-tests. When distribution was not expected, the Mann-Whitney U test was used. Categorical variables were compared using the chi-square test. A p value of <0.05 was considered statistically significant for all predictions.

## RESULTS

### Demographic Characteristics of Participants

A total of 300 cases, 143 (47.7%) male and 157 (52.3%) female, were included in the study. The median age of the cases was 156 [minimum-maximum (min-max): 7-216] months. When the educational status of the COVID-19 cases was examined, 221 (73.7%) went to school, while two (0.7%) went to kindergarten. The median number of household persons was four (min-max: 0-9). The median number of siblings attending school was one (min-max: 0-7). While 221 (73.7%) of the cases lived in an apartment, 13 (4.3%) lived in a site, and 66 (22%) lived in private.

The mean age of the mothers of the cases was 39.8±6.48 years. When the educational status of the mothers was examined, 237 (79%) had received education until high school, and 63 (21%) had received high school or higher education. The median age of the fathers of the cases was 45 (min-max: 26-65) years. When the fathers' educational status was examined, 177 (59%) had received education until high school, and 123 (41%) had received high school or higher education. Demographic data of COVID-19 cases and parents are shown in Table 1.

The parents of the cases were questioned in terms of COVID-19 infection. Two hundred (66.7%) of the mothers had COVID-19 in the same period and 146 (73%) of them became sick concurrently with our cases. Twenty-seven (13.5%) mothers had COVID-19 infection before the child and 27 (13.5%) mothers after the child. Hundred and fifty (50%) of the fathers had COVID-19 in the same period, and

106 (70.7%) of them became sick concurrently with our cases. Thirty (20%) fathers had COVID-19 infection before the child and 14 (9.3%) fathers after the child.

### Economic and Professional Data of Participants

It was learned that eight (2.7%) of the cases with COVID-19 were working professionally. There were 75 (25%) mothers and 254 (84.7%) fathers working in any profession. There were 11 (3.7%) parents who were unemployed due to the pandemic. There were six (2%) parents who started working from home during the pandemic period.

According to profession sectors; 15 (34.1%) of the mothers had health and social services; 17 (38.6%) of them manufacturing, chemical, food, mineral, marketing; eight (18.2%) were waste, purification, construction, electricity, gas; three (6.8%) were administrative and support; one mother (2.3%) was in the defense and security group. When the occupational groups of the mothers were examined, two (2.7%) were managers; 13 of them (17.3%) were professional occupational group; three (4%) were technicians; seven (9.3%) were service and sales staff; 11 (14.7%) were artisan and craftsman; eight (10.7%) were

|  |             |
|--|-------------|
| Gender*  |             |
| Male   | 143 (47.7)  |
| Female   | 157 (52.3)  |
| Age (month)**  | 156 (7-216) |
| Education*   |             |
| Kindergarten   | 2 (0.7)     |
| School   | 221 (73.7)  |
| Mother's age (year)***   | 39.8±6.48   |
| Father's age (year)**  | 45 (26-65)  |
| Mother's education*  |             |
| Until high school education  | 237 (79)    |
| High school education and attendance   | 63 (21)     |
| Father's education*  |             |
| Until high school education  | 177 (59)    |
| High school education and attendance   | 123 (41)    |
| Household person**   | 4 (0-9)     |
| Sibling going to school**  | 1 (0-7)     |
| House type*  |             |
| Site   | 13 (4.3)    |
| Apartment  | 221 (73.7)  |
| Private  | 66 (22)     |
| *n, %; **median (min-max); ***mean±SD.<br>COVID-19: Coronavirus disease-2019, SD: Standard deviation, min-max: Minimum-maximum |             |

found to be in unqualified jobs groups. Thirty-one (42.3%) cases did not report their occupational groups in the questionnaire.

According to profession sectors; 14 (6.9%) of the fathers had health and social services; two (1%) of them had education; two (1%) of them had agriculture, forestry, and fishing; 111 (55%) of them had manufacturing, chemical, food, mineral, and marketing; 22 (10.9%) had waste, purification, construction, electricity, and gas; 32 (15.8%) had transportation; five (2.5%) had science, technique, communication; eight (4%) were administrative and support; six (3%) were in the defense and security group. When the occupational groups of the fathers were examined, three (1.2%) were managers; 17 of them (6.7%) were professional occupational group; three (1.2%) were technicians; eight (3.1%) were office service; 60 (23.6%) were service and sales staff; six (2.4%) were agriculture, forestry, livestock and fishing workers; 60 (23.6%) were artisan and craftsman; 34 (13.4%) were plant and machine operators; 11 (4.3%) were found to be in unqualified jobs groups. Fifty-two (20.5%) cases did not report their occupational groups in the questionnaire.

The median household income of the cases was 3000 (min-max: 0-25000) Turkish liras/361 (min-max: 0-3012) US dollars. While the household income of 261 (87%) of the participants was above the minimum wage, the household income of 39 (13%) was below the minimum wage. The participants' household income scores of 239 (79.7%) was 0-5 points, and 61 (20.3%) were 6-10 points. While 259 (86.3%) of the participants had state-guaranteed health insurance, 33 (11%) had a green card. Eight (2.7%) cases did not have any health insurance. There were 128 (42.7%) participants spending due to COVID-19, and the median amount of spending was 250 (min-max: 10-5000) Turkish liras/30 (min-max: 1-602) US dollars. Economic and professional data of the participants are shown in Table 2.

### Demographic and Economic Data of Participants by COVID-19 Spending

Both groups were found to be similar in terms of gender, age, clinical findings, and clinical severity. Parents' education levels and smoking status were similar in both groups. Expenditures related to COVID-19 were detected more frequently among permanent working fathers, whereas it was observed that the expenditures of non-employed fathers were less ( $p=0.019$ ). No difference was found in COVID-19 expenditures in terms of household income and health insurance ( $p=0.793$ ,  $p=0.401$ , respectively). However, participants with a household income score of 0-5 had less spending, while participants with a household income score of 6-10 were found to spend more on COVID-19 ( $p=0.029$ ) (Table 3).

**Table 2. Economic and professional data of COVID-19 cases and parents**

|  |            |
|--|------------|
| Child's employment status*                           |            |
| Not working  | 292 (97.3) |
| Mother's employment status*                          |            |
| Working  | 75 (25)    |
| Not working  | 225 (75)   |
| Father's employment status*                          |            |
| Working  | 254 (84.7) |
| Not working  | 46 (15.3)  |
| Not working due to pandemic*                         |            |
| Mother   | 1 (9.1)    |
| Father   | 10 (90.9)  |
| Mother's profession sector*                          |            |
| Health and social services                           | 15 (34.1)  |
| Manufacturing, chemical, food, mineral, marketing    | 17 (38.6)  |
| Waste, purification, construction, electricity, gas  | 8 (18.2)   |
| Administrative and support                           | 3 (6.8)    |
| Defense and security                                 | 1 (2.3)    |
| Mother's occupational group*                         |            |
| Manager  | 2 (2.7)    |
| Professional occupational group                      | 13 (17.3)  |
| Technician   | 3 (4)      |
| Service and sales staff                              | 7 (9.3)    |
| Artisan and craftsman                                | 11 (14.7)  |
| Unqualified jobs                                     | 8 (10.7)   |
| Unknown  | 31 (41.3)  |
| Father's profession sector*                          |            |
| Health and social services                           | 14 (6.9)   |
| Education  | 2 (1)      |
| Agriculture, forestry and fishing                    | 2 (1)      |
| Manufacturing, chemical, food, mineral, marketing    | 111 (55)   |
| Waste, purification, construction, electricity, gas  | 22 (10.9)  |
| Transportation                                       | 32 (15.8)  |
| Science, technique, communication                    | 5 (2.5)    |
| Administrative and support                           | 8 (4)      |
| Defense and security                                 | 6 (3)      |
| Father's occupational group*                         |            |
| Manager  | 3 (1.2)    |
| Professional occupational group                      | 17 (6.7)   |
| Technician   | 3 (1.2)    |
| Office service                                       | 8 (3.1)    |
| Service and sales staff                              | 60 (23.6)  |
| Agriculture, forestry, livestock and fishing workers | 6 (2.4)    |

**Table 2. Continued**

|  |               |
|--|---------------|
| Artisan and craftsman  | 60 (23.6)     |
| Plant and machine operators  | 34 (13.4)     |
| Unqualified jobs   | 11 (4.3)      |
| Unknown  | 52 (20.5)     |
| Household income*  |               |
| Below the minimum wage   | 39 (13)       |
| Minimum wage and above   | 261 (87)      |
| Household income score*  |               |
| 0-5 points   | 239 (79.7)    |
| 6-10 points  | 61 (20.3)     |
| Health insurance*  |               |
| State insurance  | 259 (86.3)    |
| Green card   | 33 (11)       |
| No health insurance  | 8 (2.7)       |
| COVID-19 spending*   |               |
| Spent  | 128 (42.7)    |
| No expense   | 172 (57.3)    |
| COVID-19 spending amount (Turkish liras)**   | 250 (10-5000) |
| COVID-19 spending amount (US dollars)**  | 361 (0-3012)  |
| *n, %; **median (min-max).<br>COVID-19: Coronavirus disease-2019, SD: Standard deviation, min-max: Minimum-maximum |               |

**DISCUSSION**

Worldwide, the economies of countries have been devastated during the pandemic period. Occupational losses occurred in families. There was an increase in household expenditures. Although the focus was mostly on the symptoms and severity of the disease in children during the pandemic, economic difficulties seriously affected daily life and formed the invisible part of the iceberg. This study examines the working life of the parents of pediatric COVID-19 cases, examine the economic interaction of the disease, and determine the affecting factors. To our knowledge, there is no similar study in the literature on COVID-19 cases.

A study in the Netherlands found that parents working in a basic profession experienced high levels of work pressure during quarantine. These workers are also less likely to work from home. Those who work in basic occupations, often with lower education, continue to work largely in their usual workplaces.<sup>4</sup> In our study, the population mainly consisted of parents working in basic occupations. Even though job loss appears low in this situation, families are forced to limit their COVID-19 spending because household income levels are low. In the same study, it was stated that workers in basic occupations are at greater risk of being exposed to COVID-19 infection because they use public transportation to go to work or interact closely with

**Table 3. Demographic and economic data of the cases according to COVID-19 expenditure status**

|                                      | COVID-19 spending group (n=128, %) | COVID-19 non-spending group (n=172, %) | p value |
|--------------------------------------|------------------------------------|--|---------|
| Gender                               |                                    |  | 0.353   |
| Male                                 | 57 (44.5)                          | 86 (50)                                |         |
| Female                               | 71 (55.5)                          | 86 (50)                                |         |
| Age group                            |                                    |  | 0.108   |
| 0-6 years                            | 22 (17.2)                          | 23 (13.4)                              |         |
| 7-14 years                           | 54 (42.2)                          | 58 (33.7)                              |         |
| 15-18 years                          | 52 (40.6)                          | 91 (52.9)                              |         |
| Clinical findings                    |                                    |  |         |
| Fever                                | 54 (42.2)                          | 71 (55.5)                              | 0.906   |
| Cough                                | 35 (27.3)                          | 55 (32)                                | 0.230   |
| Rhinorrhea                           | 11 (8.6)                           | 13 (7.6)                               | 0.831   |
| Nasal congestion                     | 13 (10.2)                          | 9 (5.2)                                | 0.120   |
| Throat ache                          | 14 (10.9)                          | 28 (16.3)                              | 0.239   |
| Headache                             | 29 (22.7)                          | 33 (19.2)                              | 0.474   |
| Diarrhea                             | 15 (11.7)                          | 10 (5.8)                               | 0.090   |
| Myalgia                              | 32 (25)                            | 51 (29.7)                              | 0.434   |
| Anosmia-ageusia                      | 19 (14.8)                          | 32 (18.6)                              | 0.439   |
| Clinical severity                    |                                    |  | 0.449   |
| Asymptomatic                         | 23 (18)                            | 24 (14)                                |         |
| Mild                                 | 105 (82)                           | 147 (85.5)                             |         |
| Moderate/severe                      | 0 (0)                              | 1 (0.6)                                |         |
| House type                           |                                    |  | 0.706   |
| Site                                 | 7 (5.5)                            | 6 (3.5)                                |         |
| Apartment                            | 93 (72.7)                          | 128 (74.4)                             |         |
| Private                              | 28 (21.9)                          | 38 (22.1)                              |         |
| Mother's education                   |                                    |  | 0.154   |
| Until high school education          | 96 (75)                            | 141 (82)                               |         |
| High school education and attendance | 32 (25)                            | 31 (18)                                |         |
| Father's education                   |                                    |  | 0.125   |
| Until high school education          | 69 (53.9)                          | 108 (62.8)                             |         |
| High school education and attendance | 59 (46.1)                          | 64 (37.2)                              |         |
| Mother's smoking status              |                                    |  | 0.676   |
| Smoking                              | 27 (21.1)                          | 41 (23.8)                              |         |
| Not smoking                          | 55 (43)                            | 82 (47.7)                              |         |
| Father's smoking status              |                                    |  | 0.647   |



| <b>Table 3. Continued</b>  |   |   |                |
|--|---|---|----------------|
|  | <b>COVID-19 spending group (n=128, %)</b> | <b>COVID-19 non-spending group (n=172, %)</b> | <b>p value</b> |
| Smoking  | 73 (57)                                   | 90 (52.3)                                     |                |
| Not smoking  | 55 (43)                                   | 82 (47.7)                                     |                |
| Mother's permanent employment status   |   |   | 0.647          |
| Permanent employment   | 18 (14.1)                                 | 18 (10.5)                                     |                |
| Non-permanent employment   | 17 (13.3)                                 | 22 (12.8)                                     |                |
| Father's permanent employment status   |   |   | <b>0.019</b>   |
| Permanent employment   | 53 (41.4)                                 | 45 (26.2)                                     |                |
| Non-permanent employment   | 60 (46.9)                                 | 96 (55.8)                                     |                |
| Household income   |   |   | 0.793          |
| 0-2500 Turkish liras (0-301 US dollars)  | 31 (24.2)                                 | 50 (29.1)                                     |                |
| 2501-3000 Turkish liras (302-361 US dollars)   | 39 (30.5)                                 | 46 (26.7)                                     |                |
| 3001-4500 Turkish liras (362-542 US dollars)   | 33 (25.8)                                 | 44 (25.6)                                     |                |
| 4501-25000 Turkish liras (543-3012 US dollars)                                       | 25 (19.5)                                 | 32 (18.6)                                     |                |
| Household income score   |   |   | <b>0.029</b>   |
| 0-5 points   | 94 (73.4)                                 | 145 (84.3)                                    |                |
| 6-10 points  | 34 (26.6)                                 | 27 (15.7)                                     |                |
| Health insurance   |   |   | 0.401          |
| State insurance  | 111 (86.7)                                | 148 (86)                                      |                |
| Green card   | 12 (9.4)                                  | 21 (12.2)                                     |                |
| No health insurance  | 5 (3.9)                                   | 3 (1.7)                                       |                |
| COVID-19: Coronavirus disease-2019, SD: Standard deviation, min-max: Minimum-maximum |   |   |                |

their colleagues. Our study observed that mothers had a higher rate of COVID-19 than fathers, and approximately 70% of family members were infected simultaneously. According to the data in our study, it is not possible to say that a parent working outside is a risk factor for COVID-19 infection. Conversely, mothers may be considered more infected than fathers, given that their working status is lower and they are more active in domestic roles.

In a study of occupational risk factors for Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

susceptibility, work was recognized as a key determinant of infection risk. It has been reported that the groups at highest occupational risk are health workers, emergency responders, social services, and caregivers.<sup>5</sup> Outbreaks of COVID-19 have been reported in factories with the meat and poultry processing industry.<sup>6</sup> Therefore, crowded living and transportation conditions, difficulties in maintaining physical distance in the workplace are thought to cause a high risk for SARS-CoV-2 transmission.

It is still unclear whether and to what extent the impact of COVID-19 on different sociodemographic groups varies according to country-level characteristics.<sup>7</sup> However, economically vulnerable individuals are more likely to be unemployed due to COVID-19.<sup>8</sup> In our population, some parents lost their jobs due to the pandemic. In addition, it is seen that our population, especially fathers, is highly non-permanent employment and is at risk of losing their jobs. During this period, countries announce various support packages for their citizens. Since these aids cannot be provided in poor countries, families face economic difficulties. If this situation is not taken into account by governments, it can lead to the exacerbation of existing social inequalities.

In a study dealing with household chaos during the COVID-19 outbreak in the United States, it was reported that mothers were more at risk of job loss and reduced working hours than fathers.<sup>9</sup> On the contrary, in our study, it was observed that fathers were unemployed approximately nine times more often than mothers. The reason for this may be that fathers are predominantly employed in our population.

The impact of COVID-19 on non-poor households is lower compared with poor households with low socioeconomic status.<sup>10</sup> A Canadian study reported that reduced working hours and job losses, job stability, and financial concerns were key causes of stress within the family for many Canadians. In the same study, about 8% of families reported concerns about not having enough money to buy food for their family in the next six months. This low rate was also attributed to the fact that most of the sample in the study consisted of families with high household incomes.<sup>11</sup> The population in our study consisted of families with a lower household income. Due to the COVID-19 pandemic, it is thought that the purchasing power of households has decreased significantly due to the loss of income, unemployment, rising food prices, and high debt, increasing poverty.

### Study Limitations

Our study had some limitations. This study was conducted in a single center, and only children admitted to our hospital

were included in the study. Depending on this situation, the population of the study consisted of a population with similar characteristics. Multicenter studies are needed to confirm our data.

## CONCLUSION

As a result, our study population consists of families with low household income and predominantly working in basic occupations. It is noteworthy that the economic burden on families has increased with COVID-19 infection. Moreover, families are negatively affected economically due to job losses and increased expenditures during the pandemic period. To obtain more precise information and understand how COVID-19 affects parents economically, studies with large case series in which household income levels are homogeneously distributed are needed.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the ethics committee of University of Health Sciences Turkey, İzmir Tepecik Training and Research Hospital in accordance with the Declaration of Helsinki (decision number: 2020/14-50, date: 23.12.2020).

**Informed Consent:** Retrospective study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

## Authorship Contributions

Concept: A.E-T., E.K-Ö., S.T., Design: E.E., Y.E-K., A.Ş., Data Collection or Processing: A.E-T., E.E., E.K-Ö., Y.E-K., Analysis or Interpretation: A.Ş., G.Ü., S.T., Literature Search: S.T., A.K-A., D.Y., Writing: A.E-T., S.K.

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

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

## REFERENCES

1. Akın L. COVID-19: Epidemic Management in the World and Turkey. *Türkiye Klinikleri*. 2020;1:7-13.
2. Guerrero MD, Vanderloo LM, Rhodes RE, Faulkner G, Moore SA, Tremblay MS. Canadian children's and youth's adherence to the 24-h movement guidelines during the COVID-19 pandemic: A decision tree analysis. *J Sport Health Sci*. 2020;9:313-21.
3. Mutambudzi M, Niedwiedz C, Macdonald EB, et al. Occupation and risk of severe COVID-19: prospective cohort study of 120 075 UK Biobank participants. *Occup Environ Med*. 2020;9:307-14.
4. Yerkes MA, André SCH, Besamusca JW, et al. 'Intelligent' lockdown, intelligent effects? Results from a survey on gender (in)equality in paid work, the division of childcare and household work, and quality of life among parents in the Netherlands during the Covid-19 lockdown. *PLoS One*. 2020;15:e0242249.
5. Marinaccio A, Guerra R, Iavicoli S. Work a key determinant in COVID-19 risk. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1368.
6. Dyal JW, Grant MP, Broadwater K, et al. COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities-19 States, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69.
7. Mikolaj J, Keenan K, Kulu H. Intersecting household-level health and socio-economic vulnerabilities and the COVID-19 crisis: An analysis from the UK. *SSM Popul Health*. 2020;12:100628.
8. Ksinan Jiskrova G, Bobák M, Pikhart H, Ksinan AJ. Job loss and lower healthcare utilisation due to COVID-19 among older adults across 27 European countries. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75:1078-83.
9. Kracht CL, Katzmarzyk PT, Staiano AE. Household chaos, maternal stress, and maternal health behaviors in the United States during the COVID-19 outbreak. *Womens Health (Lond)*. 2021;17:17455065211010655.
10. Ur Rahman I, Jian D, Junrong L, Shafi M. Socio-economic status, resilience, and vulnerability of households under COVID-19: Case of village-level data in Sichuan province. *PLoS One*. 2021;16:e0249270.
11. Carroll N, Sadowski A, Laila A, et al. The Impact of COVID-19 on Health Behavior, Stress, Financial and Food Security among Middle to High Income Canadian Families with Young Children. *Nutrients*. 2020;12:2352.



# Eskişehir İlindeki 15-19 Yaş Grubu Adölesanlarda Polikistik Over Sendromu Prevalansının Saptanarak, PKOS ve PKOS Benzeri Olgulardaki Omentin 1 Düzeylerinin Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması

## Determining the Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in 15-19 Age Group Adolescents in Eskişehir, Comparison of Omentin 1 Levels in PCOS and PCOS-Like Cases Compared to Control Groups

© Derya BURKANKULU<sup>1</sup>, © Hikmet HASSA<sup>2</sup>, © Yunus AYDIN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Denizli Özel Sağlık Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Denizli, Türkiye

**Atıf:** Burkankulu D, Hassa H, Aydın Y. Determining the Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in 15-19 Age Group Adolescents in Eskişehir, Comparison of Omentin 1 Levels in PCOS and PCOS-Like Cases Compared to Control Groups. Forbes J Med 2023;4(2):141-7

### ÖZ

**Amaç:** Polikistik over (PKO) sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda rastlanan en sık endokrinopatidir. Adölesanda kabul edilen tanı kriterlerine bağlı olarak insidans %8-26 arasında değişir. Bu çalışmanın amacı omentin 1'in PKOS'taki yeri ve bir tanı kriteri olup olmayacağını ortaya koymaya çalıştık.

**Yöntem:** Çalışmaya 15-19 yaş arası postmenarşiyal genç kızlar dahil edildi. Toplam katılımcı sayısı 1.556 idi. Altmış üç PKOS hastası, ultrasonografide PKO görüntüsü olan fakat klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm olmayan 41 hasta ultrasonografik PKO grubuna dahil edildi. PKOS tanısı almayan 159 hasta kontrol grubu olarak alındı.

**Bulgular:** Yapılan varyans analizinde PKOS'lu olguların kandaki APOB/AI oranı normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Omentin 1 seviyesi ile serbest androjen indeksi, APO B/AI oranı ve total testosteron düzeyi ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0,174$ ,  $p=0,030$ ). Omentin 1 düzeyi PKOS'lu olgularda normal düzeyde olup ultrasonografik PKO'larda en yüksek düzeyde ve normal grupta en düşük saptanmıştır.

**Sonuç:** Omentin 1'in PKOS'ta insülin direnci başta olmak üzere daha çok metabolik sendrom ile ilişkilidir. Bu bağlamda, omentin 1 PKOS'un metabolik sendrom ayağında kendine daha çok yer bulmaktadır. Adölesanlarda hem henüz metabolik sendrom gelişmemiş olması hem de en azından bizim çalışma grubumuzda vücut kitle indeksi ortalamasının  $22 \text{ kg/m}^2$  olmasından ötürü PKOS tanısında omentin 1, iddia edildiği üzere düşük bir değer yerine yüksek bir sonuç elde edilmiştir. Bu durum henüz metabolik sendrom oluşmayan genç adölesanlarda bu testin tanı değeri olmadığını ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Omentin 1, PKOS, metabolik sendrom, insülin direnci

### ABSTRACT

**Objective:** Polycystic ovary (PCO) syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women of reproductive age. The aim of this study was to reveal the place of omentin 1 in PCOS and whether it can be a diagnostic criterion.

**Methods:** Postmenarcheal teenage girls aged 15-19 were included in the study. The total number of participants was 1.556. Sixty-three PCOS patients, 41 patients with PCO image on ultrasonography but

**Geliş/Received:** 09.08.2022

**Kabul/Accepted:** 29.09.2022

**Sorumlu Yazar/  
Corresponding Author:**

**Dr. Derya BURKANKULU,**

Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

**Tel.:** +90 544 445 45 12

✉ dburkankulu@yahoo.com

**ORCID:** 0000-0001-7710-1772

**Not:** Bu makale Derya Burkankulu'nun 2013 yılındaki uzmanlık tezinden üretilmiştir.



no clinical or biochemical hyperandrogenism were included in the ultrasonographic PCO group. One hundred-fifty nine patients who were not diagnosed with PCOS were taken as the control group.

**Results:** A positive correlation was found between omentin 1 level and free androgen index, APO B/AI ratio and total testosterone level ( $r=0.174$ ,  $p=0.030$ ). Omentin 1 level was at a normal level in cases with PCOS, and it was found to be highest in ultrasonographic PCOS and lowest in the normal group.

**Conclusion:** Omentin 1 is mostly associated with metabolic syndrome, especially insulin resistance in PCOS. In this context, omentin 1 finds its place more in the metabolic syndrome foot of PCOS. Omentin 1 was found to be high in the diagnosis of PCOS, rather than a low value, as claimed, because adolescents have not yet developed metabolic syndrome and, at least in our study group, the mean body mass index was  $22 \text{ kg/m}^2$ . This situation reveals that this test has no diagnostic value in young adolescents who have not yet developed metabolic syndrome.

**Keywords:** Omentin 1, PCOS, metabolic syndrome, insulin resistance

## GİRİŞ

Polikistik over (PKO) sendromu (PKOS), reproduktif dönemde ensık endokrinopati olarak karşımıza çıkmaktadır. Prevalansı, ülkeden ülkeye değişmektedir ancak genel olarak reproduktif çağıdaki kadınların %5-10'unda izlenmektedir.<sup>1</sup> İnsidansı, erişkinlerde %8-26 arasında, adölesanlarda ise %8 olup tanı kriterleri erişkinler ve adölesanlarda farklı değildir.<sup>2</sup> PKOS; ovulatuvar disfonksiyon, oligomenaore, hirsütizm ve metabolik sendrom gibi çok sayıda klinik bulguya ev sahipliği yaparken uzun vadede infertilite, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, endometriyumun malign neoplazmi ve meme kanseri gelişme riskli ile birlıklilik göstermektedir. Menarştan sonraki 3. yılda başlayabilen PKOS belirti ve bulguları, klinik ve metabolik özellikler bakımından erişkinlerdeki ile benzer özelliktedir.

PKOS, metabolik sendromu sıklıkla bünyesinde barındırmaktadır. Metabolik sendromun belirteçlerinden olan omentin birçok çalışma tarafından işlenmiştir. Apolipoproteinler, lipitleri kan akımıyla taşıyan lipoprotein komplekslerinin protein bileşenleridir. APOB/AI oranının PKOS'taki yeri daha çok kardiyovasküler risk faktörü olmasıdır. ApoA1, serumdaki yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi ile korele olduğu için kadınlarda erkeklere göre daha yüksek düzeyde olmaktadır. VLDL ve HDL komplekslerinin temel ögesi olan Apo B100 ve B48, komplekslerin yapısal bütünlüğünün sağlanmasına yardımcı olmaktadır. Bu proteinler, kolesterol ve trigliseridler (TG) gibi lipitlerin sevkini yönlendirmekte ve vücudun birçok yerinde bulunan reseptörler Apo B'yi tanımlamaktadır.<sup>3</sup> Bu iki proteinin oranı metabolik sendrom ve vücuttaki lipit metabolizması ile ilişkilidir.

Omentin, omental adipoz hücrelerce üretilen ve insülin aktivitesini regüle eden bir adipokindir. Yang ve ark.<sup>3</sup> 2006 yılında yaptıkları çalışmaya göre omentin, adipositlerdeki insülin aracılı glukoz uptake'ini artırmaktadır. Bununla birlikte, omentinin, subkütan değil de daha çok visseral adipoz dokuda eksprese edildiği ortaya konulmuştur. Omentin 1 çalışmalarda en çok bakılan tipidir ve dolaşımdaki omentinin çoğunluğunu oluşturur.<sup>4</sup>

Omentin 1'in PKOS ile ilişkisine dair çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda PKOS'ta omentin 1'in azaldığı ortaya konulmuştur. Unutulmamalıdır ki PKOS multifaktöriyel, komplike ve heterojen bir hastalıktır. PKOS'a sahip her kadın aynı fenotipi göstermez. Kaldı ki son zamanlarda yine çok sayıda çalışma ile ortaya konulan PKOS alt tipleri de bunun en iyi ispatıdır. Yukarıda da bahsedildiği üzere omentin 1 daha çok metabolik durum ve insülin direnci ile ilişkili olup PKOS'un tüm bileşenlerine atfedilememektedir.

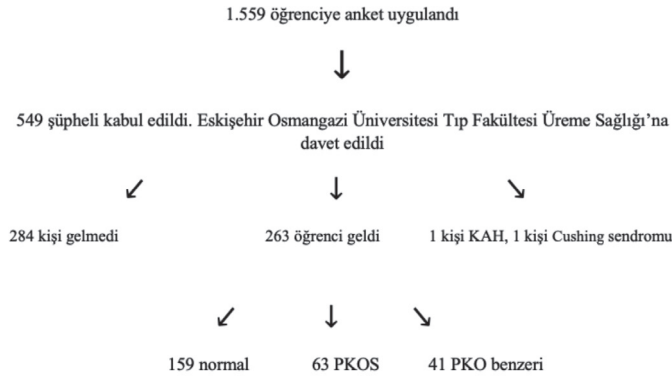
Buradan yola çıkarak bu çalışmada omentin 1'in PKOS'taki yeri ve bir tanı kriteri olup olmayacağını ortaya koymaya çalıştık.

## YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nden Etik Kurulu'ndan onay (karar no: 2011/01) alarak, Eylül 2011-Kasım 2012 tarihleri arasında Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılardan ve ailelerinden çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onam alınmıştır. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (proje no: 201211008) tarafından desteklenmiştir.

## Çalışma Protokolü

Çalışmaya 15-19 yaş arası postmenarşiyal genç kızlar dahil edildi. Toplam katılımcı sayısı 1.556 idi. Tüm katılımcılara literatür baz alınarak standardize edilmiş bir anket formu verildi. Anket sonuçlarına göre PKOS'a ait belirtileri olan 549 katılımcı hastaneye davet edildi. Çeşitli nedenlerle hastaneye gelmeyen 286 adölesan çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1). Hastaneye başvuran 263 kızın yaş, boy, kilo değerleri, bel (alt kaburga kenarı ile iliak krest arasındaki orta noktadan ölçüldü) ve kalça (büyük trochanter üzerindeki en geniş çevreden ölçüldü) ölçümleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), tansiyon değerleri, menarş yaşı, her ayki kanama süreleri, menstrual siklus süreleri, hirsütizm, androjenik alopesi ve akne varlığı sorgulandı. Menstrual siklusun 2.-7. günleri arasında antral folikül sayısını (AFS) hesaplamak için [transvajinal ultrasonografi (USG) mümkün olmadığı için] abdominal 4,8 MHz konveks prob ile Logiq



**Şekil 1.** Çalışmanın örneklem büyüklüğünün belirlenmesi  
PKOS: Polikistik over (PKO) sendromu

P5 marka USG cihazı kullanılarak ölçümler gerçekleştirildi. Ölçümler tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi (D.B.).

### Tanımlamalar

Klinik hiperandrojenizm için üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt karın, uylukların kullanıldığı modifiye bir Ferriman-Gallwey (mF-G) skorumla yöntemi<sup>5</sup> kullanılarak terminal kıl büyümesi miktarı değerlendirildi. Değerlendirme tek bir araştırmacı tarafından 0 ila 4 arasında skorlandı (D.B.). Akne varlığına yokluğuna bakılmaksızın mF-G skor  $\geq 8$  olması klinik hiperandrojenizm olarak kabul edildi. Biyokimyasal hiperandrojenizm, serbest androjen indeksi (FAI)  $\geq 4,5$  olması ile tanımlandı. Ovulatuvar disfonksiyon, menstrual siklusların  $\geq 35$  gün ve  $\leq 23$  gün olması veya menstrual siklusun 21.-24. günlerinde ölçülen progesteron değerlerinin 5 ng/mL'nin altında olması olarak kabul edildi. Metabolik sendromun tanımlanması için mevcut NCEP (ATP III)=National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III) kriterleri baz alındı. Bu beş kriterden üçünün olması metabolik sendrom olarak tanımlandı (i) açlık plazma glukozu  $\geq 100$  mg/dL, (ii) VKİ  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, (iii) bel/kalça oranı  $>0,85$ , (iv) dislipidemi; TG  $>150$  mg/dL, HDL  $<50$  mg/dL, (v) kan basıncının  $\geq 130/85$  olması. Polikistik ovaryan morfoloji, USG'de her bir overde 2-9 mm'lik  $\geq 12$  AFS olması olarak tanımlandı.

### Hormonal ve Biyokimyasal Analiz

Menstrual siklusun 2.-7. günleri arasında, bir gecelik açlığı takiben sabah 08:00-10:00 saatleri arasında taze kan örnekleri kullanıldı. Katılımcıların, folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2), prolaktin (PRL), tiroid stimulan hormon (TSH), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), total testosteron (tT), androstenedion (A4), 17-hidroksiprogesteron (17-OH P), insülin, glukoz, HDL, TG,

düşük dansiteli lipoprotein, APO A1, APO B, lipoprotein A ve total kolesterol değerleri ölçüldü. ELISA ile -20 °C'de dondurulmuş serum örneklerinden omentin 1 seviyesi ölçüldü.

tT %3'lük, DHEA-S %3,5'lik, SHBG %2,91'lik, TSH %4,15'lik ve PRL %2,59'luk, FSH %3,67'lik, LH %3,70'lik ve E2 %5,7'lik ölçüm içi varyasyon katsayısı (CV) ile elektrokemilüminesans immünoassay ile ölçüldü (Cobas E601, Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany). 17-OH P %5,5'lik, androstenedion %7'lik bir CV ile radioimmünoassay ile ölçüldü. Plazma glukozu %1,3'lük CV ile heksokinaz enzimatik referans yöntemi ile ölçüldü (Roch, Cobas C, Almanya). Lipit konsantrasyonları otomatik biyokimyasal analizler ile ölçüldü. İnsülin değeri, %2,1'lik intra-assay CV ile immunoradiometrik assay ile ölçüldü. FAI; tT (nmol/L) x100/SHBG (nmol/L) formülü ile hesaplandı. İnsülin direncini hesaplamak için homeostatic model assessment (HOMA)-insulin resistance (IR) insülin direnci indeksi kullanıldı; (açlık glukoz mmol/L) x (açlık insülin mikro IU/mL) / 22,5 formülü ile hesaplandı. 3,16'nın üzerindeki değerler insülin direnci için pozitif kabul edildi. Omentin 1 düzeylerine bakmak için önce serum örnekleri 2230 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serumları ayrıldıktan sonra -20 santigrat derecede saklandı. Omentin 1 seviyesi bireysel gönüllü popülasyonunda yapılan çalışmalarda 350-630 ng/mL arasında bulunmuştur. Araştırma amaçlı çalışılan bir test olduğu için henüz yaş cinsiyete göre belirlenmiş bir referans aralığı yoktur.

### PKOS'un Tanımlanması

Rotterdam kriterlerine göre oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu  $>35$  gün veya yılda 8 sıklustan az), klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm mF-G  $>8$  veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi) ve USG'de polikistik over görüntüsü (inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 12'nin üzerinde folikül sayısı) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu.<sup>6</sup>

### Grupların Belirlenmesi

PKOS tanı kriterlerini karşılayan 63 PKOS hastası, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olmayan USG'de PKO görüntüsü olan 41 hasta ultrasonografik PKO grubuna dahil edildi. PKOS tanısı almayan 159 hasta kontrol grubu olarak alındı. Tüm muayene ve tetkikler her üç grup için de gerçekleştirildi.

Böylece 3 grup oluşturuldu:

Grup I: PKOS,

Grup II: Ultrasonografik PKO,

Grup III: Kontrol grubu şeklinde belirlendi.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada bulguların değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 for Windows (IBM SPSS Inc.) programı kullanıldı. Verilerin yüzdelerinin kıyaslanmasında normal dağılım gösterenler için ki kare, normal dağılım göstermeyip ikili parametrelerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U, ikiden fazla ise Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Veriler tabloda yüzde, ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.  $P < 0,05$  olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 263 hastanın, yapılan muayene ve tetkikler sonrasında 63 PKOS, 41 ultrasonografik PKO ve 159 normal (kontrol grubu) olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de, laboratuvar değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

mF-G skoru, ultrasondaki folikül sayısı ve omentin 1 düzeyine göre çalışmaya dahil edilen grupların sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Yapılan varyans analizinde ApoB/AI oranı PKOS'lu olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede izlenmiştir. Diğer parametreler ile omentin 1 arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizine göre karşılaştırıldı ve Tablo 4'te verilmiştir. Bu analize göre omentin 1 seviyesi, FAI indeksi, ApoB/AI oranı ve tT düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=0,174$ ,  $p=0,030$ ). Verilerimize göre insülin direnci tespit edilen adölesan sayısı 38 (%14,4) idi. Çalışma popülasyonunda ( $n=263$ ) omentin 1 düzeyi, insülin direnci olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olarak tespit edildi (Tablo 5). İnsülin direnci ile omentin 1 seviyesi arasındaki ilişki çalışma gruplarına göre Tablo 6'da verilmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada adölesan PKOS'unda omentin 1 seviyesinin yeri araştırılmıştır. Ortaya konulan çalışmaların aksine

adölesan PKOS'u ile omentin 1 seviyeleri arasında tanısal bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır.

Pediyatrik obezite, karmaşık bir süreç olup genetik ve genetik olmayan faktörler tarafından şekillenmektedir. Omentin, omental adipoz hücrelerce eksprese edilen ve insülin aktivitesini regüle eden yeni bir adipokindir. Bu pencereden bakıldığında omentin, insan serumunda da tespit edilmekte, sekretuar bir protein olup biyolojik olarak insülin aktivitesini kuvvetlendirmektedir. Bu veri omentinin insan enerji metabolizmasında yer alan ve vücut yağ dağılımını etkileyen bir molekül olabileceğini işaret etmektedir. Omentin, insan adiposit hücrelerinde insülin ile stimüle edilmiş glukoz uptake'inin ve Akt fosforilasyonunun omentin tarafından artırıldığı tespit edilmiştir.<sup>4</sup>

Omentinin obezitede nasıl bir seyir sergilediği bilinmemektedir. Obezitede diğer adipokinlerden leptin seviyesinin artış gösterdiği, adiponektin seviyesinin azaldığı bilinmektedir. Ayrıca bilinmektedir ki, omentin 1q22-q23 gen bölgesinde yer almaktadır ve bu bölge aynı zamanda birçok popülasyonda genetik olarak tip 2 diyabet ile bağlantılıdır. Dolayısı ile omentin gen bölgesinin tespiti ile bu bireylerde, tip 2 diyabete pozisyonel bir yatkınlık olabileceği düşünülebilir.

İnsülin direnci ve hipofizo-gonadal eksenin disfonksiyonu, PKOS'un iki ana patofizyolojik mekanizmasıdır.<sup>5</sup> Adölesanlarda yüksek büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 veya hipofiz-gonadal eksenin immatür olması gibi birçok faktör hastalığın patofizyolojik mekanizmalarına katkıda bulunabilir ve yetişkinlerdekinden farklı bir ortam yaratabilir.<sup>6</sup>

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda visceral dokuda serum omentin 1 ve omentin 1 gen ekspresyon düzeylerinin azaldığı ve bunun bel çevresi ve VKİ ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> Ancak Prats-Puig ve ark.<sup>8</sup> serum omentin 1 düzeyleri ile VKİ ve vücut yağ oranı arasında bir ilişki bulamamışlardır.

**Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri**

|                          | Normal<br>n=159     | Ultrasonografik PKO<br>n=41 | PKOS<br>n=63        | P     |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|-------|
| Yaş (yıl)                | 15,22±1,20          | 17,37±1,84                  | 15,85±1,40          | 0,001 |
| Boy (cm)                 | 160,72±6,52         | 162,49±4,87                 | 160,17±9,20         | 0,05  |
| Kilo (kg)                | 53,28±9,31          | 60,37±11,97                 | 56,17±11,48         | 0,001 |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 20,23 (11,04-29,72) | 22,03 (15,24-35,16)         | 20,56 (14,69-55,74) | 0,001 |
| Bel çevresi (cm)         | 77,49±21,36         | 78,73±10,22                 | 78,26±9,27          | 0,05  |
| Kalça çevresi (cm)       | 84,97±8,79          | 90,52±9,99                  | 88,85±10,11         | 0,001 |
| Bel kalça oranı          | 0,89 (0,67-2,54)    | 0,88 (0,53-1,08)            | 0,89 (0,75-1,12)    | 0,05  |
| Sistolik basınç (mmHg)   | 104,49±13,93        | 112,14±12,64                | 105,48±15,76        | 0,01  |
| Diastolik basınç (mmHg)  | 69,01±11,29         | 74,12±9,09                  | 70,73±11,04         | 0,01  |

VKİ: Vücut kitle indeksi, PKOS: Polikistik over (PKO) sendromu

Catli ve ark.<sup>7</sup> 49 obez çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada omentin 1 seviyelerini kontrol grubuna göre düşük olarak tespit etmiştir (p<0,05). Zengi ve ark.<sup>9</sup> da yine obez çocuklarda omentin 1 seviyesini kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulmuştur. Burada önemli olan çalışma grubundaki çocukların VKİ'lerinin >95 persentil olmasıdır. Ancak Akbarzadeh ve ark.<sup>10</sup>, normal VKİ'li PKOS hastalarında, PKOS olmayan hastalarla karşılaştırıldığında plazma omentin 1'de anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Bizim hasta grubumuzda çalışma grubundaki hastaların ortalama VKİ'leri 22,03 kg/m<sup>2</sup> olup normal sınırlar içerisinde (Tablo 1).

Zengi ve ark.<sup>9</sup> omentin 1 seviyeleri ile VKİ'nin ters ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu durum bizim çalışmamızdaki çocukların normal sınırlar içerisindeki VKİ'leri ile neden omentin 1 seviyelerinin normal ya da yüksek olduğunun açıklanmasında bir destekçi olmaktadır.

Bizim sonuçlarımızda PKOS grubu çocuklar istatistiksel anlamlı düzeyde daha ileri yaşta çıkmıştır. Bu durum PKOS

oluşabilmesi için çocukların belli bir yaşın üzerinde olması fikrini doğurmaktadır. Başka bir çalışmada (Shaker et al.<sup>11</sup>) 3 aylık metformin tedavisi ile omentin 1 seviyesinde istatistiksel anlamlı düzeyde artış sağlandığı belirtilmiştir. Bu sonuç zaten omentin 1'in insülin direncinde azaldığını ortaya koymaktadır. Catli ve ark.<sup>7</sup> ayrıca omentin-1'in çocuklukta bile VKİ, insülin ve HOMA-IR ile negatif korele olduğunu bildirmişlerdir.

Ancak bizim çalışmamızda, hepsi 15-19 yaş arası olan adölesanlarda, HOMA-IR düzeyleri ile omentin 1 düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Özgen ve ark.<sup>12</sup> sonuçları da bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Çalışmamızda omentin 1'in neden PKOS grubunda normal, kontrol grubunda daha az, ultrasonografik PKO grubunda ise en düşük düzeyde çıktığını anlamak zor değildir. Çalışma grubumuz çok küçük bir yaşta olup, her ne kadar 63 hasta sosyodemografik ve biyokimyasal olarak PKOS tanı kriterlerini karşılarsa da henüz metabolik sendrom ve insülin direnci gelişmemiştir. Dolayısıyla, metabolik sendromda aktif rol oynayan omentin 1 düzeyi bu hasta grubunda anlamsız bir sonuç vermiştir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız, 1.556 sayılı geniş ilk örneklem büyüklüğüne rağmen, anket formunu doldurmaları kendi inisiyatiflerine bırakılan ve yine çeşitli nedenlerle hastaneye gelmeyen hastalar nedeniyle 263 kişi ile sınırlı bir örneklem büyüklüğünde kalmıştır. Ayrıca transvajinal USG kullanılmadığı için overler transabdominal ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Transrektal USG virjin hastalarda overlerin değerlendirilmesi için uygun bir yöntem olmakla beraber çalışmamızda kullanılamamıştır.

### SONUÇ

Omentin 1 PKOS'ta insülin direnci başta olmak üzere daha çok metabolik sendrom ile ilişkilidir. Bu bağlamda, omentin 1 PKOS'un metabolik sendrom ayağında kendine daha çok yer bulmaktadır. Adölesanlarda hem henüz metabolik sendrom gelişmemiş olması hem de en azından bizim çalışma grubumuzda VKİ ortalamasının 22 kg/m<sup>2</sup> olmasından ötürü PKOS tanısında omentin 1 için, iddia

|  | Ort±SS<br>n=263 |
|--|-----------------|
| Hemoglobin (gr/dL)   | 12,98±1,33      |
| Açlık glukozu (mg/dL)  | 85,29±13,85     |
| Açlık insülini (mic. IU/mL)  | 11,55±5,51      |
| HDL (mg/dL)  | 58,60±13,89     |
| LDL (mg/dL)  | 89,30±23,28     |
| Total kolesterol (mg/dL)   | 155,69±45,80    |
| Trigliserid (mg/dL)  | 82,98±34,44     |
| FSH (mic. IU/mL)   | 4,57±1,92       |
| LH (mic. IU/mL)  | 8,23±7,64       |
| SHBG (nmol/L)  | 48,18±33,84     |
| E2 (pg/mL)   | 109,38±95,03    |
| TSH (Uiu/mL)   | 2,35±1,30       |
| Serbest T3 (pg/mL)   | 3,46±0,54       |
| Serbest T4 (pg/mL)   | 1,27±0,28       |
| FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroid stimulan hormon, SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, E2: Estradiol, SS: Standart sapma |                 |

|  | Normal<br>n=159         | PKOS<br>n=63           | Ultrasonografik PKO<br>n=159 | p       |
|--|-------------------------|------------------------|------------------------------|---------|
| Medyan (minimum-maksimum)  |                         |                        |                              |         |
| mF-G skoru   | 5 (0-13)                | 9 (0-15)               | 7 (2-12)                     | p<0,001 |
| AFS  | 11 (5-25)               | 24 (9-28)              | 21 (4-25)                    | p<0,001 |
| Omentin 1 düzeyi   | 433,21 (278,61-1297,24) | 485,79 (268,77-995,54) | 399,67 (236,93-605,44)       | p<0,001 |
| mF-G: Ferriman-Gallwey skoru, AFS: Antral folikül sayısı, PKOS: Polikistik over (PKO) sendromu |                         |                        |                              |         |

**Tablo 4. Çalışma kapsamına alınan tüm olguların (n=263) omentin I seviyesi ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin Pearson korelasyon analizi ile karşılaştırılması**

|                           | <b>r</b> | <b>p</b> |                |
|---------------------------|----------|----------|----------------|
| Yaş                       | 0,060    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Boy                       | 0,059    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Kilogram                  | -0,003   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| VKİ                       | -0,029   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Bel çevresi               | -0,730   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Kalça çevresi             | -0,110   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Bel çevresi/kalça çevresi | -0,079   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| İlk adet yaşı             | 0,032    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Sistolik kan basıncı      | 0,003    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Diastolik kan basıncı     | -0,042   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Overde folikül sayısı     | -0,053   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Hemoglobin                | -0,067   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Açlık insülini            | -0,087   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Açlık glikozu             | -0,053   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| HDL                       | 0,088    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| LDL                       | -0,012   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Total kolesterol          | -0,038   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Trigliserid               | -0,037   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| FSH                       | -0,007   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| LH                        | 0,055    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| SHBG                      | -0,002   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| E2                        | -0,093   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| TSH                       | 0,019    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| ST3                       | -0,062   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| ST4                       | -0,010   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| 17-OH progesteron         | 0,037    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Total testosteron         | 0,085    | 0,022    | Pozitif ilişki |
| Serbest testosteron       | 0,031    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| DHES <sub>4</sub>         | 0,017    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Prolaktin                 | 0,057    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| ACTH                      | -0,036   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Apo-A                     | -0,006   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Apo-B                     | 0,117    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Lipoprotein-A             | 0,038    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| mF-G skoru                | 0,007    | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| HOMA-IR skoru             | -0,116   | ≥0,05    | Negatif ilişki |
| Apo B/A                   | 0,069    | 0,014    | Pozitif ilişki |
| FAI indeksi               | 0,174    | 0,026    | Pozitif ilişki |

FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroid stimulan hormon, SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, E2: Estradiol, VKİ: Vücut kitle indeksi, mF-G: Ferriman-Gallwey skoru, FAI: Serbest androjen indeksi, HOMA-IR: Homeostatic model assessment-insulin resistance



**Tablo 5. İnsülin direnci olan ve olmayan adölesanların omentin 1 düzeyleri**

|           | İnsülin direnci yok<br>n=225 | İnsülin direnci var<br>n=38 | p      |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|--------|
| Omentin 1 | 460,24 (236,93-1297,24)      | 429,78 (277,65-696,18)      | p<0,03 |

**Tablo 6. Gruplara göre insülin direncinin karşılaştırması**

| İnsülin direnci | Normal<br>n=159 | PKOS<br>n=63 | Ultrasonografik PKO<br>n=41 | Toplam | p                           |
|-----------------|-----------------|--------------|-----------------------------|--------|-----------------------------|
| Negatif         | 147 (65,3)      | 45 (20,0)    | 33 (14,7)                   | 225    |                             |
| Pozitif         | 12 (31,6)       | 18 (47,4)    | 8 (21,1)                    | 38     | $\chi^2$ : 17,14<br>p<0,001 |
| Toplam          | 159 (60,5)      | 63 (24,0)    | 41 (15,6)                   | 263    |                             |

PKOS: Polikistik over (PKO) sendromu

edildiği üzere düşük bir değer yerine yüksek bir sonuç elde edilmiştir. Bu durum henüz metabolik sendrom oluşmayan genç adölesanlarda bu testin tanı değeri olmadığını ortaya koymaktadır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 2011/01, tarih: 16.11.2011).

**Hasta Onayı:** Tüm katılımcılardan ve ailelerinden çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.B., Konsept: H.H., Y.A., Dizayn: H.H., Y.A., Veri Toplama veya İşleme: D.B., Analiz veya Yorumlama: D.B., Literatür Arama: D.B., Yazan: D.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (proje no: 201211008) tarafından desteklenmiştir.

### KAYNAKLAR

- Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2016;31:2841-55.
- Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3078-82.
- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;290:1253-61.
- de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity. Diabetes. 2007;56:1655-61.
- Bozdog G, Mumusoglu S, Coskun ZY, Yarali H, Yildiz BO. Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for PCOS under different diagnostic criteria in an unselected population. Reprod Biomed Online. 2019;39:522-9.
- Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. Horm Res Paediatr. 2017;88:371-95.
- Catli G, Anik A, Abaci A, Kume T, Bober E. Low omentin-1 levels are related with clinical and metabolic parameters in obese children. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121:595-600.
- Prats-Puig A, Bassols J, Bargalló E, et al. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children. Obesity (Silver Spring). 2011;19:1905-7.
- Zengi S, Zengi O, Kirankaya A, Kucuk SH, Kutanis EE, Yigit O. Serum omentin-1 levels in obese children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019;32:247-51.
- Akbarzadeh S, Ghasemi S, Kalantarhormozi M, et al. Relationship among plasma adipokines, insulin and androgens level as well as biochemical glycemic and lipidemic markers with incidence of PCOS in women with normal BMI. Gynecol Endocrinol. 2012;28:521-4.
- Shaker M, Mashhadani ZI, Mehdi AA. Effect of Treatment with Metformin on Omentin-1, Ghrelin and other Biochemical, Clinical Features in PCOS Patients. Oman Med J. 2010; 25:289-93.
- Özgen İT, Oruçlu Ş, Selek S, Kutlu E, Guzel G, Cesur Y. Omentin-1 level in adolescents with polycystic ovarian syndrome. Pediatr Int. 2019;61:147-51.



# Using Sociodemographic and Clinical Characteristics to Distinguish Between Drug-sensitive and Drug-resistant Tuberculosis

## İlacı Duyarlı ve İlaç Dirençli Tüberkülozun Ayrımında Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Önemi

Yelda VAROL<sup>1</sup>, Onur KARAMAN<sup>1</sup>, Can BİÇMEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences Turkey, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, İzmir Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences Turkey, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Clinic of Microbiology, İzmir, Turkey

**Cite as:** Varol Y, Karaman O, Biçmen C. Using Sociodemographic and Clinical Characteristics to Distinguish Between Drug-sensitive and Drug-resistant Tuberculosis. Forbes J Med 2023;4(2):148-54

### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study was to investigate the significance of sociodemographic and clinical characteristics in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and drug-sensitive tuberculosis (DS-TB) patients treated in an inpatient tuberculosis clinic.

**Methods:** Retrospective analyzes of demographic, clinical, side effect, treatment effectiveness and mortality data were performed on MDR-TB and DS-TB patients diagnosed and treated in the chest disease and tuberculosis inpatient clinics hospitalized between 2010 and 2018.

**Results:** There were a total of 218 tuberculosis patients, of whom 75.2% were males. When we compared the MDR-TB versus DS-TB patients, we found no statistically significant difference in terms of age, gender, marital status, and nationality ( $p < 0.05$  for all). There was a statistically significant difference in educational status between two groups ( $p = 0.007$ ). Also, occupational history was statistically significantly different between the MDR-TB and DS-TB population ( $p < 0.001$ ). MDR-TB patients had more recurrence rates than DS-TB patients (42.2-11%, respectively) and new cases were statistically significantly more in DS-TB patients (57.8-89%). The number of defeated patients was statistically higher in MDR-TB patients ( $p = 0.045$ ).

**Conclusion:** In this study, we showed that patient type combined with clinical and demographic features may help to distinguish MDR-TB patients, which is a public health problem in our country.

**Keywords:** Tuberculosis, treatment, drug-sensitive, multidrug-resistant tuberculosis

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, yatarak tedavi edilen çok ilaca dirençli tüberküloz (MDR-TB) ve ilacı duyarlı TB (DS-TB) hastalarında sosyodemografik ve klinik özelliklerin önemini araştırmaktır.

**Yöntem:** 2010-2018 yılları arasında göğüs hastalıkları ve TB kliniğinde yatarak tedavi gören MDR-TB ve DS-TB hastalarının demografik, klinik, ilaç yan etki, tedavi etkinliği ve mortalite verilerinin retrospektif analizleri yapıldı.

**Bulgular:** %75,2'si erkek olan toplam 218 TB hastası çalışmaya alındı. MDR-TB ile DS-TB hastalarını karşılaştığımızda yaş, cinsiyet, medeni durum ve uyruk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (hepsi için  $p < 0,05$ ). İki grup arasında eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0,007$ ). Ayrıca meslek öyküsü açısından MDR-TB ve DS-TB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ( $p < 0,001$ ). MDR-TB hastaları, DS-TB hastalarına göre

Received/Geliş: 18.08.2022

Accepted/Kabul: 03.10.2022

Corresponding Author/  
Sorumlu Yazar:

Yelda VAROL MD,

University of Health Sciences  
Turkey, Dr. Suat Seren Chest  
Diseases and Surgery Training and  
Research Hospital, İzmir Faculty  
of Medicine, Department of Chest  
Diseases, İzmir, Turkey

Phone: +90 505 769 02 69

✉ yeldavatansever@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4669-2052



daha fazla nüks oranlarına sahipti (sırasıyla %42,2-11) ve yeni olgu sayısı DS-TB hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (%57,8-89). Ölen hasta sayısı MDR-TB hastalarında istatistiksel olarak daha yüksekti ( $p=0,045$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olan MDR-TB hastalarının ayırt edilmesinde klinik ve demografik özelliklerle birleştirilmiş hasta tipinin yardımcı olabileceğini gösterdik.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz, tedavi, ilaç duyarlı, çok ilaca dirençli tüberküloz

## INTRODUCTION

Drug resistance in tuberculosis (TB) poses a threat to advancements in TB treatment and control, which is a concern for global public health.<sup>1</sup> In 2019, there are expected to be 10 million new cases of TB; of these, about 500,000 cases are rifampicin-resistant, with 78% being multidrug-resistant TB (MDR-TB).<sup>2</sup> Drug-resistant TB is a growing public health issue which is defined as a form of TB that has become resistant to at least isoniazid (INH) and rifampicin (R), the two first-line anti-TB medications, because it requires more expensive and complex treatment than drug-sensitive TB (DS-TB). According to projections, 3.3% of new (no prior treatment) TB infections and 17.7% of TB patients who have already received treatment will be due to MDR-TB in 2019.<sup>2</sup>

Drug resistance in TB is a very important health issue that jeopardizes progress in TB care and control programs. Early drug resistance detection is essential for the control of illness. It is still difficult to identify between patients with DS-TB and those with MDR-TB using readily available clinical information, particularly during the initial visit. Molecular testing and traditional culture-based phenotypic testing are the two forms of TB medication susceptibility tests now available. The former includes observing the behavior of the bacteria, which necessitates a laboratory facility with the necessary equipment and may take several weeks to obtain data.<sup>3</sup> The latter entails examining genetic alterations, which is quick but costly and can yield conflicting results.<sup>4</sup> Therefore, it would be ideal if clinical data from patient medical records could automatically predict the suspicion of MDR-TB.

Therefore, the aim of this study was to investigate the significance of sociodemographic characteristics in MDR-TB and DS-TB patients treated in an inpatient TB clinic.

## METHODS

### Patient Data

Retrospective analyzes of demographic, clinical, side effect, treatment effectiveness and mortality data were performed on MDR-TB and DS-TB patients diagnosed and treated in the chest disease and TB inpatient clinics hospitalized between 2010 and 2018. During this period, there were 109 inpatient MDR-TB patients, which were fully included in the analysis. For the comparison group, inpatient DS-TB

patients (n=109) were included. The Ethical Committee of the University of Health Sciences Turkey, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital with number 16 granted clearance for this study on July 22, 2020. The analysis of patient data was done using hospital archives. Chest X-rays and, if available, thorax computed tomography were evaluated for cases registered in the hospital imaging system. One- and two-lungs involvement were the two categories used to evaluate the radiological extent. Socioeconomic status is calculated over household disposable monthly net income.

### Microbiological Data

Acid resistance staining with standard fluorochrome and/or Kinyoun technique was done on each sample as well as culture on BACTEC 960 (MGIT) (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) system and Löwenstein-Jensen medium. The BACTEC 960 (MGIT) equipment was used to evaluate the susceptibility of patient samples in line with the manufacturer's recommendations. Drug resistance in new samples was defined as resistance detected in patients who had not previously used TB medicines or had used them for less than a month. Drug resistance in cases that were successfully treated was described as resistance to a medication that the patient had previously used for more than a month.<sup>5,6</sup>

### Treatment and Follow-up Data

The medications were classified in accordance with the World Health Organization (WHO) and the National Tuberculosis Guidelines, which were current throughout the period of the patients we included in the study (between 2010 and 2018).<sup>1</sup> DS-TB patients received the standard 4 drug regimen recommended by our National Tuberculosis Guidelines [isoniazid (H); rifampicin (R); ethambutol (E); pyrazinamide (Z)]. The MDR-TB patient's treatment plan had at least five active drugs, one of which was administered parenterally along with one quinolone. Drugs that were sensitive in the drug sensitivity test but had never been used before were classified as *active*, whereas drugs that had previously been used but were sensitive in the test were classified as *suspect*. Drugs that were both resistant and previously used were both regarded as *inactive*. The medications were introduced to the MDR-TB patient's treatment regimen one at a time, from the first to the fifth group.

According to the guidelines, a regimen of at least 5 active medicines from 5 medication classes was used to treat MDR-TB. The drugs were administered regularly as part of the directly observed treatment protocol. The treatment period was applied for 6-9 months for DS-TB. The treatment period was applied for 24 months for MDR-TB after the culture became negative.

When two groups of sputum obtained at least 30 days apart from one another’s cultures and smear results were negative, the date of the first negativity was considered for the sputum conversion period. Three or more consecutive negative cultures that were obtained at least 30 days after the baseline period were considered proof of cure in patients who finished therapy without meeting the criteria for treatment failure. Therapy completion was defined as the absence of three or more consecutive, culture-negative results that were collected at least 30 days apart after the first period in patients who finished the treatment without exhibiting any symptoms of failure. The total number of patients with cure and completion of therapy was considered treatment success.

**Statistical Analysis**

Statistical Package for Social Sciences 25.5 was used to perform statistically descriptive analyzes (IBM, NY, USA). The results are shown as the median (minimum-maximum), number, and percentage (%). The normality tests Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov were performed to assess if the parameters used in the group comparison were normally distributed. To compare continuous variables, the Mann-Whitney U test and Student’s t-test were employed, and to compare categorical data, the chi-square and Fisher’s exact tests were used. The results are shown as the median (minimum-maximum), mean standard deviation, number, and percentage (%). Statistical significance was defined as a p value <0.05.

**RESULTS**

There were a total of 218 TB patients, of whom 75.2% were males. Demographic characteristics are shown in Table 1. The monthly income of the population was medium and low, and more than half of the population was an active smoker. Cough was the predominant symptom in our cohort with 70.6% (n=154), sputum production was 35.3% (n=77), and fever was 13.3% (n=29). One hundred-sixty (73.4%) patients were new TB cases, while 58 (26.6%) patients were recurrent TB. Clinical characteristics of the population are summarized in Table 2.

When we compared MDR-TB versus DS-TB patients, we found no statistically significant difference in terms of age, gender, marital status, and nationality. There was a statistically significant difference in educational status

between two groups (p=0.007). Nearly 72% of the DS-TB patients graduated from middle or high school; however, this ratio is only 54% for MDR-TB. Also, occupational history was statistically significantly different between the MDR-TB and DS-TB population (p<0.001). In the DS-TB population, more than half of the patients were unemployed; however, this rate was only 33% in MDR-TB patients. There was no statistically significant difference between two groups regarding smoking history and comorbidity (Table 3). Besides, symptoms were similar between DS-TB and MDR-TB patients (p>0.05). There was a statistically significant difference in terms of TB history between two groups (p>0.001). MDR-TB patients had more recurrence rates than DS-TB patients (42.2-11%, respectively) and new cases were statistically significantly more in DS-TB patients (89%) (Table 3).

The duration of days between admission and treatment initiation was statistically significantly lower in the DS-TB

**Table 1. Demographic characteristics of tuberculosis patients**

| Demographic characteristics  | n (%)   |
|--|---|
| Age at diagnosis (years)<br>Mean±SD  | 46.7±16.2   |
| Gender<br>Female<br>Male   | 54 (24.8%)<br>164 (75.2%)                         |
| Natinality<br>Turkish Republic<br>Other  | 208 (95.4%)<br>10 (4.6%)                          |
| Marital status<br>Married<br>Single  | 158 (72.5%)<br>60 (27.5%)                         |
| Educational status<br>Illiterate<br>Primary school<br>Middle-high school<br>University | 4 (1.8%)<br>75 (34.4%)<br>137 (62.8%)<br>2 (0.9%) |
| Occupation<br>Unemployed<br>Employed<br>Retired  | 94 (43.1%)<br>77 (35.3%)<br>47 (21.6%)            |
| Income (n=132)<br>Low<br>Medium<br>High  | 129 (59.2%)<br>3 (1.4%)<br>-                      |
| Weight (kg)<br>Mean±SD   | 59.6±10.4   |
| Smoking status (n=213)<br>Never smoker<br>Active smoker<br>Ex-smoker                   | 53 (24.3%)<br>139 (63.8%)<br>21 (9.6%)            |
| Comorbidity  | 69 (31.7%)  |
| SD: Standard deviation   |   |

group ( $p < 0.001$ ). The number of treatment interruptions was similar between DS-TT and MDR-TB patients; however, the amount of treatment interruption (calculated as days) was significantly higher in MDR-TB patients ( $p = 0.003$ ). As expected, drug groups, initial treatment period, and total treatment period were significantly different between two groups (Table 4). The culture conversion period was not statistically significantly different between two groups ( $p = 0.6$ ). The duration of hospitalization was significantly higher in the MDR-TB patients group ( $p < 0.001$ ). The number of defeated patients was statistically higher in MDR-TB patients ( $p = 0.045$ ). The cure rates were not statistically significantly different between the DS-TB and MDR-TB groups; however, it favors DS-TB ( $p = 0.051$ ) (Table 4).

## DISCUSSION

Patients with MDR-TB had longer hospital stays and died more frequently than patients with DS-TB, but no demographic, clinical, laboratory, or radiological criterion was able to differentiate the scenario alone. Consistent with the literature, prior treatment history was the best predictor of DR-TB in our study (New or Relapse).<sup>7-9</sup>

| Clinical properties                         | n (%)       |
|---|-------------|
| Dyspnea                                     | 40 (18.3%)  |
| Cough                                       | 154 (70.6%) |
| Sputum                                      | 77 (35.3%)  |
| Fever                                       | 32 (14.7%)  |
| Hemoptysis                                  | 29 (13.3%)  |
| Chest pain                                  | 15 (6.9%)   |
| Fatigue                                     | 59 (27.1%)  |
| HIV positivity                              | 2 (0.9%)    |
| Pulmonary tuberculosis                      | 214 (98.2%) |
| Extrapulmonary tuberculosis                 | 19 (8.7%)   |
| Prior treatment history                     |             |
| New case                                    | 160 (73.4%) |
| Relapse                                     | 58 (26.6%)  |
| Radiologic involvement                      |             |
| Unilateral                                  | 43 (19.7%)  |
| Bilateral                                   | 175 (80.3%) |
| Laboratory findings                         | n (%)       |
| Sample kind                                 |             |
| Fasting gastric fluid                       | 1 (0.5%)    |
| Bronchoalveolar lavage                      | 2 (0.9%)    |
| Sputum                                      | 183 (83.9%) |
| Bronchial aspiration                        | 27 (12.4%)  |
| Byopsi                                      | 1 (0.5%)    |
| Lenyh node                                  | 1 (0.5%)    |
| Pleural biopsy                              | 2 (0.9%)    |
| Transthoracic fine needle aspiration biopsy | 1 (0.5%)    |

Additionally, TB patients with lower levels of education, poorer incomes, and more consistent laboratory results may be an early sign of MDR-TB.

The link between MDR-TB and age has not been fully established in previous findings because different studies use different cut-off criteria for age groups. According to a Chinese study on MDR-TB, the 30-to 59-year-old age bracket is associated with MDR-TB. However, according to European MDR-TB research, MDR-TB patients are more likely to be under 65 years old.<sup>7-11</sup> In our study, there was no difference in age groups between MDR-TB and DS-TB patients and represent an average adult population.

In males, TB is more prevalent.<sup>12-14</sup> Men are more likely to get resistant TB in Western Europe than in the Eastern part, according to research.<sup>7</sup> Contradicting that finding, it was shown in another study that being a woman had a significant relationship with MDR-TB.<sup>10</sup> The authors of the article made the assumption that this link was due to the local preponderance of female health care personnel. Our data revealed that there was male dominance in both groups, not significantly different from each other. Gender might be considered a major geographical risk factor for MDR-TB.

The history of treatment is a well-known potential risk factor for the occurrence of drug resistance in TB. According to the WHO Global Report on MDR-TB and extensively drug-resistant TB, instances of TB with a prior history of TB treatment are substantially more likely to develop DR-TB.<sup>15</sup> Such a predictor can be used to screen DR-TB patients early on, especially in clinical settings with limited resources. For instance, a patient who relapsed would suggest that medication susceptibility testing should be performed at the beginning of treatment.

Radiological examinations are used to distinguish between resistant and sensitive patients with TB. Yang et al.<sup>16</sup> demonstrated that clinical features may identify DR-TB patients with an accuracy of approximately 61% and relatively low sensitivity. Also, radiological characteristics based on the number of affected measured areas can do so with an accuracy of about 67% and a poor specificity. Additionally, combining radiological and clinical characteristics may enhance the outcomes. Regarding the combined characteristics, the automated classifier has a 72.34% average accuracy rate and an average area under the curve value of 78.42%. According to another research, people with drug resistance TB used to have big lesions, whereas lesions that are tiny or medium in size are more prevalent in persons with DS-TB.<sup>17</sup> Nearly 80% of the patients in the current research had bilateral lesions, and there was no difference in the groups. We believe that because our DS-TB patients were hospitalized due to their

| <b>Table 3. Comparison of the MDR-TB versus DS-TB patients in terms of demographic and clinical characteristics</b>            |                         |                        |                  |
|--|-------------------------|------------------------|------------------|
|  | <b>MDR-TB<br/>n (%)</b> | <b>DS-TB<br/>n (%)</b> | <b>p value</b>   |
| <b>Demographic data</b>  |                         |                        |                  |
| Age at diagnosis (year) Mean±SD  | 46.3±16.3               | 47.2±16.3              | 0.678            |
| Gender   |                         |                        |                  |
| Female   | 26 (23.9%)              | 28 (25.7%)             | 0.754            |
| Male   | 83 (76.1%)              | 81 (74.3%)             |                  |
| Nationality  |                         |                        |                  |
| Turkish Republic   | 101 (92.7%)             | 107 (98.2%)            | 0.052            |
| Other  | 8 (7.3%)                | 2 (1.8%)               |                  |
| Marital status   |                         |                        |                  |
| Married  | 79 (72.5%)              | 79 (72.5%)             | 1.000            |
| Single   | 30 (27.5%)              | 30 (27.5%)             |                  |
| Educational status   |                         |                        |                  |
| Illiterate   | 1 (0.9%)                | 3 (2.8%)               | <b>0.007</b>     |
| Primary school   | 47 (43.1%)              | 28 (25.7%)             |                  |
| Middle-high school   | 59 (54.1%)              | 78 (71.6%)             |                  |
| University   | 2 (1.8%)                | 0 (0.0%)               |                  |
| Occupation   |                         |                        |                  |
| Unemployed   | 36 (33.0%)              | 58 (53.2%)             | <b>&lt;0.001</b> |
| Employed   | 53 (48.6%)              | 24 (22.0%)             |                  |
| Retired  | 20 (18.3%)              | 27 (24.8%)             |                  |
| Weight (kg) median (min-max)   | 60 (35-80)              | 60 (35-92)             | 0.321            |
| Smoking status (n=213)   |                         |                        |                  |
| Never smoker   | 26 (24.3%)              | 27 (25.5%)             | 0.283            |
| Active smoker  | 67 (62.6%)              | 72 (67.9%)             |                  |
| Ex-smoker  | 14 (13.1%)              | 7 (6.6%)               |                  |
| Comorbidity  | 33 (30.3%)              | 36 (33.0%)             | 0.662            |
| <b>Clinical features</b>   |                         |                        |                  |
| Dyspnea  | 20 (18.5%)              | 20 (18.5%)             | 1.000            |
| Cough  | 80 (74.1%)              | 74 (69.2%)             | 0.424            |
| Sputum   | 36 (33.3%)              | 41 (38.3%)             | 0.472            |
| Fever  | 16 (15.0%)              | 16 (15.0%)             | 1.000            |
| Hemoptysis   | 11 (10.4%)              | 18 (16.8%)             | 0.170            |
| Chest pain   | 10 (9.3%)               | 5 (4.7%)               | 0.187            |
| Loss of weight   | 25 (23.4%)              | 34 (31.8%)             | 0.169            |
| Pulmonary tuberculosis   | 105 (96.3%)             | 109 (100.0%)           | <b>0.044</b>     |
| Extrapulmonary tuberculosis  | 8 (7.3%)                | 11 (10.1%)             | 0.471            |
| Prior treatment history  |                         |                        |                  |
| New case   | 63 (57.8%)              | 97 (89.0%)             | <b>&lt;0.001</b> |
| Relapse  | 46 (42.2%)              | 12 (11.0%)             |                  |
| Radiologic involvement   |                         |                        |                  |
| Unilateral   | 26 (23.9%)              | 17 (15.6%)             | 0.126            |
| Bilateral  | 83 (76.1%)              | 92 (84.4%)             |                  |
| MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis, DS-TB: Drug-sensitive tuberculosis, SD: Standard deviation, min-max: Minimum-maximum |                         |                        |                  |

**Table 4. Comparison of the MDR-TB versus DS-TB patients in terms of laboratory, treatment and outcome characteristics**

|  | MDR-TB                  | DS-TB                   | p value          |
|--|-------------------------|-------------------------|------------------|
| <b>Laboratory data</b>   | <b>Median (min-max)</b> | <b>Median (min-max)</b> |                  |
| Glucose  | 93.5 (40.0-490.0)       | 104.0 (57.0-474.0)      | 0.089            |
| Urea   | 27.0 (10.0-91.0)        | 26.0 (8.0-90.0)         | 0.384            |
| Creatinin  | 0.8 (0.4-6.1)           | 0.7 (0.4-1.9)           | <b>0.008</b>     |
| AST  | 21.0 (7.0-90.0)         | 20.0 (3.0-71)           | 0.941            |
| ALT  | 13.0 (2.0-86.0)         | 15.5 (3.0-173.0)        | <b>0.009</b>     |
| Total bilirubin  | 0.5 (0.1-28.0)          | 0.5 (0.1-15.0)          | 0.409            |
| Direct bilirubin   | 0.1 (0.0-8.0)           | 0.1 (0.0-4.6)           | 0.817            |
| <b>Treatment properties</b>  | <b>Median (min-max)</b> | <b>Median (min-max)</b> |                  |
| Number of drugs  | 5.0 (4.0-7.0)           | 4.0 (4.0-5.0)           | <b>&lt;0.001</b> |
| Duration (days) between admission and treatment initiation   | 12.0 (1.0-120)          | 1 (0.0-90.0)            | <b>&lt;0.001</b> |
| Amount of treatment interruption (days)  | 30.0 (0.0-195.0)        | 11.0 (2.0-90.0)         | <b>0.003</b>     |
| Initial treatment period (months)  | 6.0 (1.0-14.0)          | 2.0 (1.0-4.0)           | <b>&lt;0.001</b> |
| Culture conversion (months)  | 2.0 (1.0-12.0)          | 2.0 (1.0-3.5)           | 0.600            |
| Total treatment duration (months)  | 24.0 (5.0-30.0)         | 6.0 (5.0-12.0)          | <b>&lt;0.001</b> |
| Duration of hospitalization (months)   | 5.0 (0.0-36.0)          | 1.5 (2.0-5.5)           | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Drug information</b>  | <b>n (%)</b>            | <b>n (%)</b>            |                  |
| Drug groups  |                         |                         |                  |
| ≤5 drugs   | 76 (69.7%)              | 109 (100.0%)            | <b>&lt;0.001</b> |
| ≥6 drugs   | 33 (30.3%)              | 0 (0.0%)                |                  |
| Drug side effect   | 65 (59.6%)              | 36 (33.0%)              | <b>&lt;0.001</b> |
| Treatment interruption   | 22 (20.2%)              | 28 (5.7%)               | 0.334            |
| Exitus   | 10 (9.2%)               | 3 (2.8%)                | <b>0.045</b>     |
| Cure   | 81 (77.9%)              | 95 (87.2%)              | <b>0.051</b>     |
| MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis, DS-TB: Drug-sensitive tuberculosis, min-max: Minimum-maximum, AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine transaminase |                         |                         |                  |

severity, they may have higher radiological involvement than DS-TB patients who were treated as outpatients.

### Study Limitations

The current study has some limitations. First, the study is retrospective; nonetheless, due to the low number of MDR-TB patients, it is very difficult to make a prospective design. Since our clinic only treats MDR-TB patients who are hospitalized, we gathered DS-TB patients from inpatient settings to compare MDR-TB to DS-TB. However, this selection could not represent all DS-TB patients.

### CONCLUSION

Compared to patients with DS-TB, patients with MDR-TB had more sophisticated treatment than DS-TB and incur higher expenses with higher mortality rates, but no single demographic, clinical, laboratory, or radiological factor could distinguish between the two situations. In this study, we showed that prior treatment history combined with

clinical and demographic features may help distinguish MDR-TB patients.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The ethical committee of the University of Health Sciences Turkey, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Surgery Training and Research Hospital with number 16 granted clearance for this study on July 22, 2020.

**Informed Consent:** Retrospective study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Y.V., O.K., C.B., Concept: Y.V., Design: Y.V., Data Collection or Processing: O.K., Analysis or Interpretation: O.K., C.B., Literature Search: O.K., C.B., Writing: Y.V.

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

**Financial Disclosure:** The authors declare that this study received no financial support.

## REFERENCES

1. WHO. Module 1: Tuberculosis preventive treatment. Consolidated guidelines on tuberculosis 2020.
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2020: Executive 13. summary 2020.
3. World Health Organization (WHO). Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. WHO 2018. 14.
4. Heyckendorf J, Andres S, Köser CU, et al. What Is Resistance? Impact of Phenotypic versus Molecular Drug Resistance 15. Testing on Therapy for Multi- and Extensively Drug- Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e01550-17.
5. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 1129, Ankara, Mayıs 2019 [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz\\_db/haberler/Tuberkuloz\\_Tani\\_Ve\\_Tedavi\\_Rehberi\\_/Tuberkuloz\\_Tani\\_ve\\_Tedavi\\_Rehberi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf).
6. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Fourth Global Report. Geneva, 2008. WHO/HTM/TB/2008.394 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43889>.
7. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax.* 2006;61:158-63.
8. Tembo BP, Malangu NG. Prevalence and factors associated with multidrug/rifampicin resistant tuberculosis among suspected drug resistant tuberculosis patients in Botswana. *BMC Infect Dis.* 2019;19:779.
9. Mdivani N, Zangaladze E, Volkova N, et al. High prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *Int J Infect Dis.* 2008;12:635-44.
10. O'Donnell MR, Zelnick J, Werner L, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in women, KwaZulu-Natal, South Africa. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1942-5.
11. Shen X, DeRiemer K, Yuan ZA, et al. Drug-resistant tuberculosis in Shanghai, China, 2000-2006: prevalence, trends and risk factors. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:253-9.
12. Hertz D, Dibbern J, Eggers L, von Borstel L, Schneider BE. Increased male susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection is associated with smaller B cell follicles in the lungs. *Sci Rep.* 2020;10:5142.
13. Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *PLoS Med.* 2009;6:e1000199.
14. Murphy ME, Wills GH, Murthy S, et al. Gender differences in tuberculosis treatment outcomes: a post hoc analysis of the REMoxTB study. *BMC Med.* 2018;16:189.
15. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response [Internet]. Geneva: World Health Organization 2010. Available online: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf).
16. Yang F, Yu H, Kantipudi K, et al. Differentiating between drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis with machine learning for clinical and radiological features. *Quant Imaging Med Surg.* 2022;12:675-87.
17. Icksan AG, Napitupulu MRS, Nawas MA, Nurwidya F. Chest X-Ray Findings Comparison between Multi-drug-resistant Tuberculosis and Drug-sensitive Tuberculosis. *J Nat Sci Biol Med.* 2018;9:42-6.





# Long-term Neurodevelopmental Assessment in Preterm Infants with Early Full Enteral Feeding and Weight Gain Rates

## Küçük Prematüre Bebeklerde Erken Tam Enteral Beslenmeye Geçiş ve Kilo Alım Hızları ile Nörogelişimleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Esin OKMAN<sup>1</sup>, Mehmet BÜYÜKTİRYAKI<sup>2</sup>, Gülsüm KADIOĞLU ŞİMŞEK<sup>1</sup>, Burak CERAN<sup>1</sup>, H. Gözde KANMAZ KUTMAN<sup>1</sup>, Zeynep ÜSTÜNYURT<sup>3</sup>, Fuat Emre CANPOLAT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences Turkey, Ankara City Hospital, Clinic of Neonatology, Unit of Neonatal Intensive Care, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Medipol University Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Clinic of Neonatal Intensive Care, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>TOBB University Faculty of Medicine, Department of Developmental Pediatrics, Ankara, Turkey

**Cite as:** Okman E, Büyüktiryaki M, Kadioğlu Şimşek G, Ceran B, Kanmaz Kutman HG, Üstünyurt Z, Canpolat FE. Long-term Neurodevelopmental Assessment in Preterm Infants with Early Full Enteral Feeding and Weight Gain Rates. Forbes J Med 2023;4(2):155-60

### ABSTRACT

**Objective:** This study aims to examine whether there is a relationship between neurodevelopmental outcomes with transition into early full enteral feeding and weight gain rates in preterm infants.

**Methods:** Evaluated infants' gestational ages were less than 32 weeks, birth weights were between 800 and 1.200 grams, and corrected ages were 24<sup>th</sup> months. Patients were divided into two groups, of those with transition into full enteral feeding in less than two weeks (group E) and those with transition into full enteral feeding in longer than two weeks (group L). Two additional groups were also compared, of those with weight gain rates above 10 g/day (group 1) and below 10 g/day (group 2), in the first month of life. Differentiations in neurodevelopment scores [mental development index (MDI), psychomotor development index (PDI)] were evaluated.

**Results:** The total number of assessed infants was 330. Among them, 137 were in group E and 134 were in group L. MDI comparison was 69 and 62, respectively. The PDI comparison was 79 and 73, respectively. Compared with group 1 (n=120), lower MDI and PDI were detected in group 2 (n=110). Accordingly, both factors of late transition into full enteral feeding and low daily weight gain rate were associated with neurodevelopmental impairment. With respect to weight gain, the RR was 2.26 (1.15-4.43), p=0.018. With respect to transition into full enteral feeding, the RR was 3.46 (1.84-6.49), p=0.001.

**Conclusion:** In the early period of life, feeding difficulties and weight gain rates of preterm infants must be monitored delicately. Nutritional difficulties constitute a negative influence on neurodevelopment.

**Keywords:** Newborn, preterm infants, early enteral feeding, early weight gain, neurodevelopmental outcomes

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, küçük prematüre bebeklerde erken dönem tam enteral beslenmeye geçiş ve kilo alım hızlarıyla nörogelişim arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Doğum ağırlığı 800-1.200 gram arasında ve gebelik haftası 32 haftadan küçük, düzeltilmiş 24 ayını tamamlamış bebekler çalışmaya alındı. Bu kriterlere uyan bebekler tam enteral beslenmeye geçiş sürelerine göre iki hafta altında olanlar (grup E) ile iki haftadan uzun sürenler (grup L) olarak iki gruba ayrıldı. Kilo alım hızlarına göre de yaşamın ilk ayında ortalama 10 gr/gün üzerinde alanlar (grup 1) ve altında alanlar (grup 2) olarak iki farklı grupta kıyaslandı. Bu gruplar arasındaki farklar ve nörogelişim skorları [mental development indeks (MDI), psikomotor development indeks (PDI)] arasındaki ilişkiler incelendi.

Received/Geliş: 27.09.2022

Accepted/Kabul: 15.11.2022

Corresponding Author/  
Sorumlu Yazar:

Esin OKMAN MD,

University of Health Sciences  
Turkey, Ankara City Hospital, Clinic  
of Neonatology, Unit of Neonatal  
Intensive Care, Ankara, Turkey

Phone: +90 505 467 61 69

✉ esin.okman@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-0846-4032



**Bulgular:** Çalışmaya alınan 330 bebeğin, 137'si grup E'de, 134'ü grup L'de idi. Bu iki grubun MDI ve PDI'ları kıyaslandığında sırasıyla, ortalama 69'a karşı 62, ve 79'a karşı 73 olduğu görüldü. Grup 1 (n=120) ve grup 2 (n=110) karşılaştırıldığında, grup 2'de daha düşük MDI ve PDI saptandı. Kilo alım hızının az olması ve tam enteral beslenmeye geçişin geç olmasının, nörogelişimsel bozuklukla ilişkili olduğu gösterildi. Kilo alım hızı için RR: 2,26 (1,15-4,43), p=0,018, tam enterale geçiş için 3,46 (1,84-6,49) p=0.001 idi.

**Sonuç:** Prematüre bebeklerin erken dönemde beslenmeleri ve kilo alım hızları çok dikkatlice takip edilmelidir. Ek morbiditeleri olmayan prematüre bebeklerin bile sadece beslenme sorunları nörogelişimlerini olumsuz etkileyebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan, prematüre bebek, erken enteral beslenme, erken kilo alımı, nörogelişimsel sonuçlar

## INTRODUCTION

One of the ways to reduce preterm morbidity is to initiate early enteral feeding. Inadequate postnatal nutrition, especially in the first four weeks of life, is an independent risk factor for chronic lung disease in preterm infants.<sup>1</sup> Early enteral feeding contributes to the reduction of complications, such as necrotizing enterocolitis (NEC) and late-onset sepsis, through assuring functional cohesion of the gastrointestinal tract and by inhibiting microbial colonization.<sup>2</sup> The delay of enteral feeding due to intestinal dysmotility prolongs the transition into full enteral feeding. Consequently, as intravenous feeding extends, infectious and metabolic complications increase, and growth and development are also adversely affected.<sup>3</sup>

Increased energy and macronutrient intake during early postnatal weeks raises the language scores of very low birth weight (VLBW) infants, boosts the developmental quotient scores of those born before 28 weeks, and reduces the incidences of brain damage in magnetic resonance imaging.<sup>4-6</sup>

In addition to brain damage, undernutrition is known to have further adverse effects such as lower immune response, reduced resistance to infections, inability to accommodate the essential energy for recovering acute or chronic lung diseases, and failure to achieve a proper growth and development rate.<sup>7</sup>

In preterm infants, accelerated weight gain from birth to term age will facilitate a better neurodevelopmental outcome.<sup>7</sup>

This study investigated whether there is a relationship between neurodevelopment and transition into early full enteral feeding and weight gain rates in preterm infants.

## METHODS

Infants who were born between January 2013 and December 2017, birth weight was between 800 and 1.200 grams, gestational age of less than 32 weeks were included in the study. By November 2018, their neurodevelopmental examination was completed at the corrected age of 24 months. Medical records were retrospectively accessed from patient files and the hospital electronic database.

Infants who met the criteria above were divided into two groups based on their transitions into full enteral feeding

in less than two weeks (group E) and longer than two weeks (group L). Two additional groups were further compared, based on their average weight gain rates in the first month of life, of those above 10 grams per day (group 1) and below 10 grams per day (group 2).

In our clinic, a strategy close to aggressive nutrition protocols is carried out to switch to enteral nutrition early. Minimal enteral feeding is initiated as soon as possible, preferably with breastmilk (10-20 cc/kg/d) within the first days of life. Parenteral nutrition is gradually reduced and enteral feeding is increased as tolerated. Transition to full enteral feeding is accomplished when 160 cc/kg/d dose is reached.

Moreover, the differences and neurodevelopment scores [mental development index (MDI), psychomotor development index (PDI)] were examined at the corrected age of 24 months. Bayley II (Bayley Scales of Infant and Toddler Development-2<sup>nd</sup> ed.) developmental test, MDI, and PDI progress were evaluated by a pediatrics division composed of one associate professor of pediatrics and four child development specialists. MDI and PDI scores lower than 70 in either one or both were identified as neurodevelopmental impairment (NDI).<sup>8</sup>

Maternal diabetes, chorioamnionitis, and pre-eclampsia were affirmed in patients' files. Antenatal steroids were administered by a minimum betamethasone application of two doses within 24 h before birth. Small for gestational age (SGA) patients were identified. Infants who required mechanical ventilation for at least 24 h were specified. Intraventricular hemorrhage was diagnosed by cranial trans fontanel ultrasonography, where severities were rated on Papile staging.<sup>9</sup> Periventricular leukomalacia was diagnosed and staged upon the typical symptoms detected on ultrasonography.<sup>10</sup> NEC was diagnosed and categorized upon modified Bell staging.<sup>11</sup> Bronchopulmonary dysplasia (BPD) was classified as either mild, moderate, or severe based on the international diagnostic criteria.<sup>12</sup>

Infants with proven sepsis or meningitis, who had bacterial growth in their blood culture, or who had demonstrated clinical sepsis symptoms were diagnosed with neonatal sepsis. Meningitis was diagnosed if the microorganism was isolated within cerebrospinal fluid samples.

The study was initiated after the confirmation of the Ethics Committee of the University of Health Sciences Turkey, Ankara City Hospital (approval no: E1-20-168, date: 28.05.2020).

### Statistical Analysis

Baseline demographics and neonatal outcomes were compared among two groups: infants with early and late feeding, using the chi-square test for categorical variables and the Student's t-test for continuous variables. To further examine the effect of full enteral feeding and weight gain, multiple logistic regression models were applied to compare the primary and secondary outcomes between the groups. The odds ratio (95% confidence interval) of outcomes was determined based on the final multiple logistic regression models derived by the backward variable selection procedure with an inclusion criterion of 0.05. The gestational age and birth weight were used as covariates to correct the data according to these variables. Data management and all statistical analyzes were performed using Statistical Package for the Social Sciences for Windows® version 22 (IBM, USA). A two-sided significant level of 0.05 was used.

### RESULTS

Out of 380 patients, 50 were disqualified due to inappropriate data, surgery requiring morbidity, grade 3-4 intraventricular hemorrhage, or detection of congenital anomaly. A total of 330 patients were involved in the study. The average birth weight was 1017±73 grams. Patients were born between 24<sup>th</sup>-32<sup>nd</sup> weeks of gestational age, where the average was 28±1.9 weeks.

As patients were grouped upon NDI conclusions, they displayed similarities in terms of birth weight, gestational week, mode of delivery, administration of antenatal or postnatal steroids, and sepsis (Table 1).

As patients were grouped according to nutritional conditions, group E displayed higher MDI and PDI scores than group L, the difference was statistically significant. As daily weight gain rates were compared, group 1 displayed statistically higher MDI and PDI scores than group 2 (Table 2).

Taking gestational week and weight at birth into account, nominal regression analyses point out that group L has demonstrated an NDI increase that is 3.46 times [95% confidence interval (CI): 1.84-6.49] higher than group E, whereas group 2 has demonstrated an NDI increase that is 2.26 times (95% CI: 1.15-4.43) higher than group 1. Delays in full enteral feeding and low rates of daily weight gain were independent risk factors for worsened NDIs.

### DISCUSSION

This study validates that a delay in full enteral feeding and a slow weight gain rate during NICU stay increase the probability for NDI diagnoses during the corrected age of 24 months examinations, independent of all other morbidities.

Preterm infants are prone to NDI risk.<sup>13</sup> Previous studies demonstrate the particular consequence of weight gain rate in the early neonatal period on neurodevelopment through the preceding time.<sup>5,6,14,15</sup> The study by Franz et al.<sup>16</sup>, reveals that on multiple regression analyses, taking perinatal risk factors and socioeconomic circumstances

|   | <b>MDI &gt;70 and PDI &gt;70<br/>n=218</b> | <b>MDI/PDI &lt;70<br/>n=112</b> | <b>p</b> |
|---|--|---------------------------------|----------|
| Birth weight (grams)                                | 1023±119                                   | 1009±110                        | 0.254    |
| Gestational age (weeks)                             | 28.3±1.9                                   | 28.1±1.8                        | 0.253    |
| Male gender (n, %)                                  | 125 (57)                                   | 62 (56)                         | 0.730    |
| Singleton (n, %)                                    | 188 (86)                                   | 94 (85)                         | 0.573    |
| SGA   | 30 (13)                                    | 20 (18)                         | 0.325    |
| Chronic lung disease, moderate severe (n, %)        | 71 (32)                                    | 45 (40)                         | 0.170    |
| Intraventricular hemorrhage (grade 1-2), in any USG | 101 (46)                                   | 58 (52)                         | 0.347    |
| Antenatal steroid (n, %)                            | 163 (74)                                   | 88 (78)                         | 0.443    |
| Received postnatal steroid (n, %)                   | 66   | 41                              | 0.244    |
| Sepsis (n, %)                                       | 81   | 39                              | 0.676    |
| Breastmilk at discharge                             |  |                                 |          |
| Exclusive   | 120  | 63                              | 0.329    |
| Mixed   | 50   | 30                              |          |
| Formula only  | 48   | 17                              |          |

MDI: Mental development index, PDI: Psychomotor development index, USG: Ultrasonography, SGA: Small for gestational age

into account, slower weight gain rate during the NICU stay is correlated with impaired neurological examination findings and decreased cognitive capacity scores at a median age of 5.4. Another study by Ehrenkranz et al.<sup>7</sup>, proves that increased weight gain rate of VLBW infants during NICU stays is correlated with decreased cerebral palsy (CP) incidences, lesser MDI <70 and PDI <70 scores, reduced number of anomalies in neurological examinations and lower NDI frequencies, during the 18<sup>th</sup>-24<sup>th</sup> month evaluations. Likewise, in our study, there were 2.26 times more NDI diagnoses within the group of lesser daily weight gain rates.

Our study evaluates infants between 800-1.200 grams. This is due to two reasons, since infants over 1.200 g exhibit relatively lesser feeding difficulties, but infants under 800 g outstand with separate morbidities. Stable born preterm infants at a gestational age of 32 weeks and more or heavier than 1.500 g usually initiate enteral feeding right from birth, very much like term infants.<sup>17</sup> Nevertheless, extremely preterm or VLBW infants devour prolonging gastric passage time, they are subject to insufficient intestinal motility and have higher probability of developing NEC.<sup>17</sup>

Our study concedes the early full enteral feeding as all nutritional intake is enteric with no parenteral support and it is initiated within the first two weeks of life. Studies demonstrate that transition into full enteral feeding in small preterm infants will shorten the hospital stay and decrease the incidence of clinical or culture-proven sepsis because the duration of parenteral feeding duration reduces.<sup>3,18,19</sup> Feeding intolerance and delay of transition into full enteral feeding are associated with poor mental activities, as the corrected 24<sup>th</sup> month examinations suggest.<sup>20,21</sup> In line with the general literature, our study has also confirmed that patients delayed for full enteral feeding have displayed 3.46 times more NDI incidences, as the corrected 24<sup>th</sup> month examinations suggest.

Since our study has a retrospective design, we were not able to use Bayley 3 scaling, which is a rather novel

technique. if both Bayley 2 and 3 scales were projected on the same group of infants, the Bayley 2 scale would suggest lower scores.<sup>22-24</sup> Therefore, the neurodevelopmental scores of our patients may have been measured lower. Notwithstanding, as Bayley 2 scores appear lower, this may avert a curtailment on the diagnosis of actual neurodevelopmental delays.<sup>25</sup>

A recent study investigating long-term outcomes of preterm infants fed an exclusive human milk-based diet during hospitalization reported an absence of severe cognitive developmental delay using a Bayley 3 cutoff score of 70 measured at 18-22 months corrected gestational age.<sup>26</sup> In our study, there was no significant difference between the infants with or without NDI in terms of exclusive breastfeeding at discharge. Nevertheless, the exclusive breastfeeding ratio at discharge among patients without NDI was higher.

### Study Limitations

The limitation of this study is that relatively handpicked groups of patients were evaluated. Operated SGA, BPD, NEC, and CP patients were excluded. Additionally, evaluated preterm infants had reasonable family and environmental factors, so they appeared on the corrected 24<sup>th</sup> month examinations. However, these restrictions enabled a particular emphasis on the assessment of nutritional problems.

Another limitation of the study is that our study does not contain information about oral feeding characteristics. Since the feeding of the infants was evaluated within the first month of life, the main aspect was the target to reach full enteral feeding and its effects on neurodevelopment. In a retrospective study, which was designed to reveal the factors associated with the full oral feeding time, it was observed that infants with a full enteral feeding transition time shorter than <14 days were able to achieve full oral feeding better.<sup>27</sup>

The strength of this study was that there were an abundant number of patients and all were followed up by the same

**Table 2. Comparison of full enteral feeding and weight gain in terms of NDI**

|     | <b>Group 1<br/>n=120</b> | <b>Group 2<br/>n=110</b> | <b>p</b> |
|-----|--------------------------|--------------------------|----------|
| MDI | 79 (±18)                 | 67 (±16)                 | 0.00     |
| PDI | 82 (±19)                 | 73 (±16)                 | 0.00     |
|     | <b>Group E<br/>n=137</b> | <b>Group L<br/>n=134</b> | <b>p</b> |
| MDI | 69 (±11)                 | 62 (±11)                 | 0.00     |
| PDI | 79 (±18)                 | 73 (±17)                 | 0.008    |

NDI: Neurodevelopmental impairment, MDI: Mental development index, PDI: Psychomotor development index, USG: Ultrasonography, SGA: Small for gestational age

medical institution. As a result, there were no differences among patient follow-ups and assessment strategies.

## CONCLUSION

In conclusion, preterm infants bear multiple morbidities at once. Nevertheless, enteral feeding should not be ignored either. Since preterm infants are born small, objectives must be set anyhow, both for the initiation and for the full transition into enteral feeding. Thus, appropriate means may be embraced to accomplish the predefined objectives.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was initiated after the confirmation of the Ethics Committee of the University of Health Sciences Turkey, Ankara (approval no: E1-20-168, date: 28.05.2020).

**Informed Consent:** Retrospective study.

**Peer-review:** Externally and internally peer-reviewed.

## Authorship Contributions

Concept: F.E.C., Design: F.E.C., Data Collection or Processing: E.O., M.B., G.K.Ş., B.C., Z.Ü., F.E.C., Analysis or Interpretation: E.O., G.K.Ş., H.G.K.K., F.E.C., Literature Search: E.O., Writing: E.O.

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

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

## REFERENCES

- Malikiwi AI, Lee YM, Davies-Tuck M, Wong FY. Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28 weeks gestation. *Early Hum Dev.* 2019;131:29-35.
- Berrington JE, Stewart CJ, Embleton ND, Cummings SP. Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:286-90.
- Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics.* 2005;115:269-76.
- Shim SY, Ahn HM, Cho SJ, Park EA. Early aggressive nutrition enhances language development in very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2014;56:845-50.
- dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum Dev.* 2012;88(Suppl 1):25-9.
- Beauport L, Schneider J, Faouzi M, et al. Impact of early nutritional intake on preterm brain: A magnetic resonance imaging study. *J Pediatr.* 2017;181:29-36.
- Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117:1253-61.
- Vohr BR, Stephens BE, Higgins RD, et al. Are outcomes of extremely preterm infants improving? Impact of Bayley assessment on outcomes. *J Pediatr.* 2012;161:222-8.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
- Choi JY, Rha DW, Park ES. The Effects of the Severity of Periventricular Leukomalacia on the Neuropsychological Outcomes of Preterm Children. *J Child Neurol.* 2016;31:603-12.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187:1-7.
- Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:751-9.
- Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics.* 2009;124:717-28.
- Belfort MB, Ehrenkranz RA. Neurodevelopmental outcomes and nutritional strategies in very low birth weight infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22:42-8.
- Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2003;143:163-70.
- Franz AR, Pohlandt F, Bode H, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics.* 2009;123:101-9.
- Walsh V, Brown JVE, Copperthwaite BR, Oddie SJ, McGuire W. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD013542.
- Nangia S, Bishnoi A, Goel A, Mandal P, Tiwari S, Saili A. Early Total Enteral Feeding in Stable Very Low Birth Weight Infants: A Before and After Study. *J Trop Pediatr.* 2018;64:24-30.
- Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:289-92.
- Patole S. Strategies for prevention of feed intolerance in preterm neonates: a systematic review. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2005;18:67-76.
- Morris BH, Miller-Loncar CL, Landry SH, Smith KE, Swank PR, Denson SE. Feeding, medical factors, and developmental outcome in premature infants. *Clin Pediatr (Phila).* 1999;38:451-7.
- Lowe JR, Erickson SJ, Schrader R, Duncan AF. Comparison of the Bayley II Mental Developmental Index and the Bayley III Cognitive Scale: are we measuring the same thing? *Acta Paediatr.* 2012;101:55-8.
- Jary S, Whitelaw A, Walløe L, Thoresen M. Comparison of Bayley-2 and Bayley-3 scores at 18 months in term infants following neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:1053-9.
- Yi YG, Sung IY, Yuk JS. Comparison of Second and Third Editions of the Bayley Scales in Children With Suspected Developmental Delay. *Ann Rehabil Med.* 2018;42:313-20.

25. Reuner G, Fields AC, Wittke A, Löprrich M, Pietz J. Comparison of the developmental tests Bayley-III and Bayley-II in 7-month-old infants born preterm. *Eur J Pediatr.* 2013;172:393-400.
26. Bergner EM, Shypailo R, Visuthranukul C, et al. Growth, Body Composition, and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years Among Preterm Infants Fed an Exclusive Human Milk Diet in the Neonatal Intensive Care Unit: A Pilot Study. *Breastfeed Med.* 2020;15:304-11.
27. Er I, Gunlemez, A. Transition Time to Full Oral Feeding Skill and Its Determinants in Very Preterm Infants: A Single Center Experience. *J Pediatr Res.* 2021;8:216-24.



# CO-evaluation of Immunohistochemical PD-L1 and FOXP3 Expressions in Breast Cancer

## Meme Tümörlerinde FOXP3 ve PDL1 Ekspresyonlarının Birlikte Değerlendirilmesi

Özge KAYA KORKMAZ<sup>1</sup>, Gül den DİNİZ<sup>2</sup>, Gü len GÜL<sup>3</sup>, Ceren SAYAR<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ordu University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ordu, Turkey

<sup>2</sup>Demokrasi University Faculty of Medicine, Department of Pathology, İzmir, Turkey

<sup>3</sup>University of Health Sciences Turkey, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, Clinic of Pathology, İzmir, Turkey

<sup>4</sup>Alsancak Public Hospital, Clinic of Pathology, İzmir, Turkey

**Cite as:** Kaya Korkmaz Ö, Diniz G, Gül G, Sayar C. CO-evaluation of Immunohistochemical PD-L1 and FOXP3 Expressions in Breast Cancer. Forbes J Med 2023;4(2):161-7

### ABSTRACT

**Objective:** Breast cancer is the most common cancer among women and is the second most frequent cause of cancer-related deaths worldwide. The aim of this study was to determine the prognostic values of PD-L1 expression in breast cancers and to detect the presence of FOXP3-positive Treg cells in the tumor microenvironment.

**Methods:** This study included 210 females with breast cancer who had been histopathologically diagnosed in our hospital between 2011 and 2014.

**Results:** In this series, the mean age of the patients was 55.46 (12.5) years and they were followed up for a mean period of 61.9 (20.6) months. In only 6 cases (2.9%), there were weak membranous expressions of PD-L1 in tumor cells. However, PD-L1-positive inflammatory cells were seen in 15 tumors (7.1%). There was no significant relationship between PD-L1 expression and survival ( $p>0.05$ ). In 14 (6.7%) cases, there were FOXP3-positive lymphocytes. The range of FOXP3-positive cells was between 1 and 30/HPF. There was no statistically significant association between survival times and the presence of Tregs ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, no relation was found between PD-L1 positivity and molecular subtypes, histological grade, stage, and hormone receptor status of the breast tumor. There was no statistically significant relationship between FOXP3 and PD-L1 molecule and overall survival. We found a minimal positive effect of the presence of Treg inflammatory cells on survival. However, this relationship could not be proved by statistical analyzes

**Keywords:** PD-L1, FOXP3, Treg, breast cancers

### ÖZ

**Amaç:** Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ikinci sık nedenidir. Meme kanserlerinin tümör genzinde PD-L1 ve FOXP3'ün rolleri göreceli olarak daha az değerlendirilen konulardır. Bu çalışmanın amacı, meme kanserlerinde PD-L1 ekspresyonlarının prognostik değerlerini belirlemek ve tümör mikro-çevresinde FOXP3 pozitif Treg hücrelerinin varlığını değerlendirmektir.

**Yöntem:** Bu çalışmaya, 2011-2014 yılları arasında hastanemizde tanı konulan 210 meme kanseri hastası dahil edildi.

**Bulgular:** Bu seride ortalama yaş 55,46 (12,5) yıl olup, hastalar ortalama 61,9 (20,6) ay boyunca takip edildi. Sadece 6 olguda (%2,9), tümör hücrelerinde zayıf PDL1 membranöz ekspresyonu vardı. Buna karşılık 15 olguda (%7,1) PD-L1 pozitif yangısal hücreler izlendi. PD-L1 ekspresyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ). On dört (%6,7) olguda FOXP3 pozitif lenfosit vardı. FOXP3-pozitif hücre aralığı 1 ila 30/BBA arasındaydı. Sağkalım süresi ile Treg hücre varlığı arasında istatistiksel olarak

Received/Geliş: 09.09.2022

Accepted/Kabul: 21.11.2022

Corresponding Author/  
Sorumlu Yazar:

Özge KAYA KORKMAZ MD,

Ordu University Faculty of  
Medicine, Department of  
Pathology, Ordu, Turkey

Phone: +90 554 865 67 82

✉ balozge45@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-6887-0553



anlamli bir ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). Sağkalım ile nodal metastaz, pT evresi ve enflamatuvar karsinom varlığı ( $p<0,01$ ) gibi bazı prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamli ilişki saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışmada PD-L1 pozitifliği ile meme tümörünün histolojik derecesi, evresi ve hormon reseptör durumuyla istatistiksel anlamli ilişki saptanamamıştır. Hem FOXP3 hem de PD-L1 molekülünün genel sağkalım ile istatistiksel anlamli ilişkisi saptanamamıştır. Ancak Treg enflamatuvar hücrelerin varlığının sağkalım üzerine minimal pozitif bir etkisi olduğu gösterilmekle birlikte bu ilişki istatistiksel analizlerle kanıtlanamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** PD-L1, FOXP3, Treg, meme kanseri

## INTRODUCTION

Invasive breast carcinoma is the most common malignancy in women, with a worldwide incidence of 23% among female malignancies, and with an incidence of 27% in developed countries.<sup>1</sup> Breast carcinoma is a heterogeneous disease with various morphological, molecular features and clinical results.<sup>2</sup> When invasive breast carcinomas are classified according to their immune phenotypes and molecular profiles; they are basically divided into 4 groups as luminal A, luminal B, HER2-positive and triple-negative carcinomas. However, in recent years, especially the tumors defined as triple-negative have been subclassified as basal-like and normal-like, and these subtypes have their own specific treatment approaches.<sup>3,4</sup>

The PD-1 (programed cell death-1) molecule is a receptor that is expressed on the surface of T, B, and NK cells and forces them to apoptosis by activating these cells. The ligand of this receptor (PD-L1) is expressed by tumor cells, forcing T, B cells, macrophages, and dendritic cells to apoptosis. It is expressed in many tumors such as breast, lung, stomach, colorectal cancer, hepatocellular, and renal cell carcinoma and reflects the poor prognosis.<sup>5,6</sup>

FOXP3 is a transcription factor expressed in regulatory T lymphocytes and is essential for their development and function. Treg cells play a role in suppressing the immune system. FOXP3 expression is considered a prognostic factor in tumors infiltrated by Treg cells. Studies have shown that PD-L1 and FOXP3 are pathways that work together and synergistically in breast carcinomas and allow the tumor to escape from the immune system induced by their expressions.<sup>5</sup>

The aim of this study was to evaluate the relationship between different clinicopathological variables of breast carcinomas and the expression of FOXP3 and PD-L1.

## METHODS

Patients diagnosed with breast carcinoma between January 2011 and December 2014 at our hospital who underwent mastectomy and breast excisional biopsy were included in this study. Patients whose slides could not be reached or whose immunohistochemical (IHC) staining could not be performed were excluded from the study.

The study was approved by the University of Health Sciences Turkey, İzmir Tepecik Training and Research

Hospital of Local Ethics Committee (protocol number: 38, date: 11.12.2017).

Hematoxylin&Eosin (H&E) stained sections in the archives of the cases were re-evaluated according to 2012 World Health Organization classification of breast tumors. In terms of determining molecular subtypes, IHC determined c-erbB2 expressions were re-evaluated according to the ASCO/CAP 2013 guideline updates, and the cases among those hospitalized in 2011 and 2012 with c-erbB2 ratios between 10 and 30% and could not be confirmed with FISH were shifted to the HER2-positive group. From the pathology records, patients' ages at the time of diagnosis, follow-up periods, survival status, localization, size, stage, all similar features of the tumors, and all their histopathological examination results were re-evaluated. Detailed histopathological and IHC features of the tumors were documented.

The area that best reflects the tumor tissue and is most suitable for IHC staining was marked first on slides and then on blocks. Afterwards, cylindrical paraffin tissue samples with a diameter of 2 mm were taken from the donor blocks with mapping-addressing technique using a manual microarray device and transferred to multiple blocks. Tissue samples obtained from the colon, spleen, and endometrium were used for addressing in multiple blocks.

Prior to this, H&E-stained sections were taken from each prepared block, and the presence of tumor in the sampled areas was confirmed. Then, 4 micrometer-thick sections were taken on poly-L-lysine-coated slides and stained manually with PD-L1 and FOXP3 antibodies using streptavidin-biotin peroxidase staining method (Invitrogen, Camarillo, 85-9043, CA, USA). Primary antibodies of PD-L1 (Abcam; ab205921-pd-l1) anti-FOXP3 (236A/E7) (Abcam, ab20034) were applied at 1/100 and 1/300 dilutions, respectively.

Stained slides were evaluated under a light microscope using three pathologists (A.C., G.D., G.G.). Membranous staining in tumor cells and cytoplasmic/membranous staining in inflammatory cells both performed for the detection of PD-L1 expression in tumor and accompanying inflammatory cells were evaluated separately and indicated as positive PD-L1 expression. For evaluation of FOXP3 expression, T lymphocytes with positively stained nuclei among tumor-infiltrating lymphocytes were counted. The number of these lymphocytes in a high power field (HPF)



where they were most densely observed was recorded. For both stainings, tonsillar tissue was used as a positive control. For FOXP3, there were internal control in tumors seen in areas other than tonsillar tissue.

### Statistical Analysis

The Statistical Package for the Social Sciences 22.0 program was used in the analysis of variables. The conformity of the data to the normal distribution was determined by the Shapiro-Wilk test and homogeneity of variance was evaluated with Levene. One-Way ANOVA, Kruskal-Wallis H tests were used compared with independent quantitative data of more than two groups. The Pearson chi-square test was used to compare categorical variables with each other. Kaplan-Meier-Log rank (Mantel-Cox) analysis was used to analyze the effect of PDL1 and FOXP3 expression on survival and survival rates. Variables were analyzed at 95% confidence level and p values less than 0.05 were considered significant.

### RESULTS

A total of 210 patients whose IHC expressions of PD-L1 and FOXP3 could be evaluated among patients who underwent mastectomy or excisional breast biopsy for breast carcinoma were included in this study. The ages of the patients at the time of diagnosis ranged from 30 to 85 years, and the mean age was 55.46 (12.5) years.

The mean follow-up period was 61.9 (20.6) months. One hundred-seventy (81%) patients survived, and 40 (19%) died.

Tumor localization was reported in 154 cases. Accordingly, 69 (44.8%) were located in the right breast and 84 (54.6%) in the left breast. The mean tumor diameter was 2.96 (0.6-16) cm. According to pathological T staging, the cases were distributed as follows: pT1 (n=91; 43.1%), pT2 (n=95; 45%), pT3 (n=7; 3.3%) and pT4 (n=18; 8.5%). The tumor was multifocal in 12 (8.5%), and unifocal in other cases. Histopathologically, tumors were classified as grade 1 in 13 (6.3%), grade 2 in 99 (47.1%), and grade 3 in 98 (46.6%) cases. *In situ* component was in 146 (73.4%) tumors.

Of the existing *in situ* components, 11 (7.2%) were comedias, 69 (47.1%) were noncomedoes, and 66 (45.7%) were comedo + noncomedo mixed *in situ* carcinoma type. Axillary lymph node dissection was performed in 152 (72.3%) cases, and lymph node metastasis was detected in 70 (46%) of these cases. In 51 (72.8%) cases with lymph node metastasis, capsular invasion was in the metastatic lymph nodes (Table 1). In IHC studies performed on 210 patients included in the study, ER-positivity was detected in 176 (83.8%) and PR-positivity in 157 (74.8%) cases. IHC, c-erbB2 was found to be 1 + or negative in 143 cases (68%),

and both groups were considered HER2-negative. In the combined IHC-FISH evaluation, 46 cases (21.9%) were accepted as Her2 positive. Ki67 proliferation index was studied in all cases, and the mean Ki67 index was found to be 21.98±20.6.

Based on molecular classification, a number of cases with luminal A (n=66; 31.4%), luminal B (n=80; 38.1%), Her2-positive (n=46; 21.9%), and triple-negative (n=18; 8.6%) were detected. IHC, the accepted positivity for PD-L1 is membranous expression in tumor cells (Figure 1a) and in only 6 cases, PD-L1 was weakly expressed. In 15 cases, cytoplasmic PD-L1 expression was found in inflammatory cells (Figure 1b). The number of lymphocytes showing nuclear FOXP3-positive staining was determined per HPF in the area where these lymphocytes were mostly concentrated (Figure 2a, 2b). In 14 cases (6.7%) with nuclear expression, the number of FOXP3-positive lymphocytes varied between 1 and 30 mean 1.7 (3.6) in one HPF (Table 2).

No statistically significant relationship was not detected between the age and survival of the patients and PD-L1 expression (p=0.097, p=0.715). Similarly, no correlation was not detected between PD-L1 expression and tumor location (p=0.526), histological type (p=0.895), and grade (p=0.746), presence or type of *in situ* component (p=0.450, and p=0.121, respectively), axillary lymph node metastasis (p=0.333), lymph node capsule invasion (p=0.079), tumor size (p=0.729), and pathological tumor stage (p=0.270). Although cases with tumoral PD-L1 positivity in Kaplan-Meier survival analysis were the group with the shortest mean life span, this finding was not statistically significant due to the very limited number of PD-L1 positive cases (p=0.660).

Any statistically significant relationship was not detected between FOXP3 expression and the patient's age at the time of diagnosis (p=0.935), tumor localization (p=0.968), histological type of the tumor (p=0.741), tumor grade (p=0.203), presence or types of *in situ* components (p=0.472, and p=0.299, respectively), axillary lymph node metastasis (p=0.440), capsular invasion (p=0.383), tumor size (p=0.673), and pathological tumor stage (p=0.402).

Although the survival time was found to be slightly longer in cases with FOXP3-positive Treg cells any statistically significant correlation was not detected (p=0.077). Besides any statistically significant relationship was not found between the IHC determined ER-positivity according to PD-L1 and FOXP3 staining status.

The factors affecting survival statistically significantly were the presence of lymph node metastasis (p=0.006),

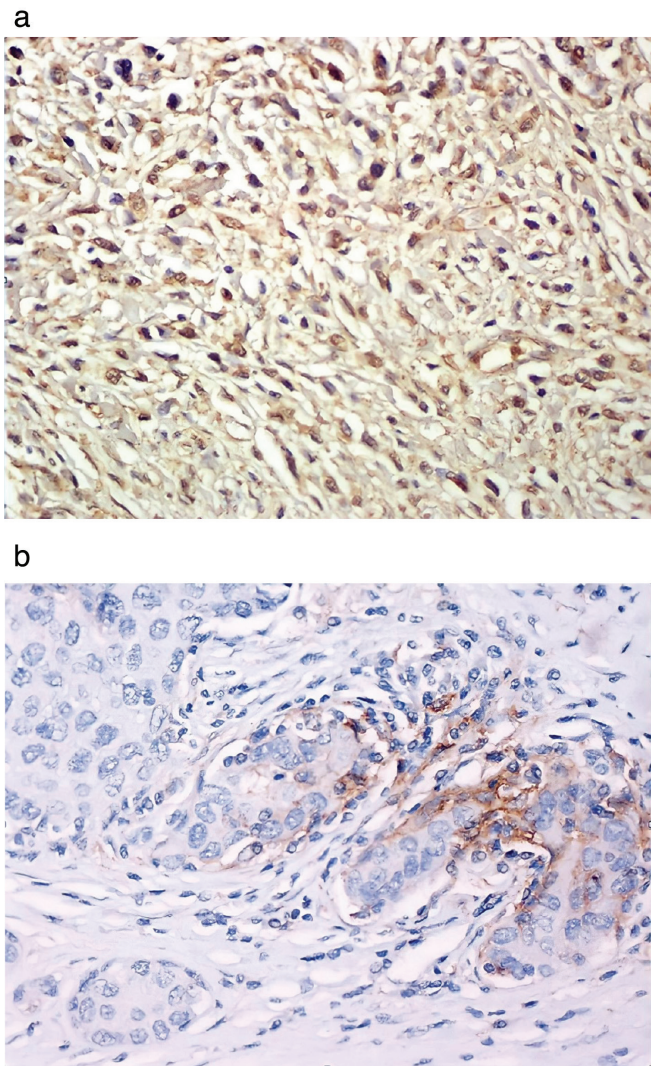
pathological tumor stage ( $p < 0.01$ ), epidermal invasion ( $p = 0.014$ ), and presence of tumor thrombus in dermal lymphatics in the samples examined ( $p < 0.01$ ), or in other words, the presence of inflammatory carcinoma.

## DISCUSSION

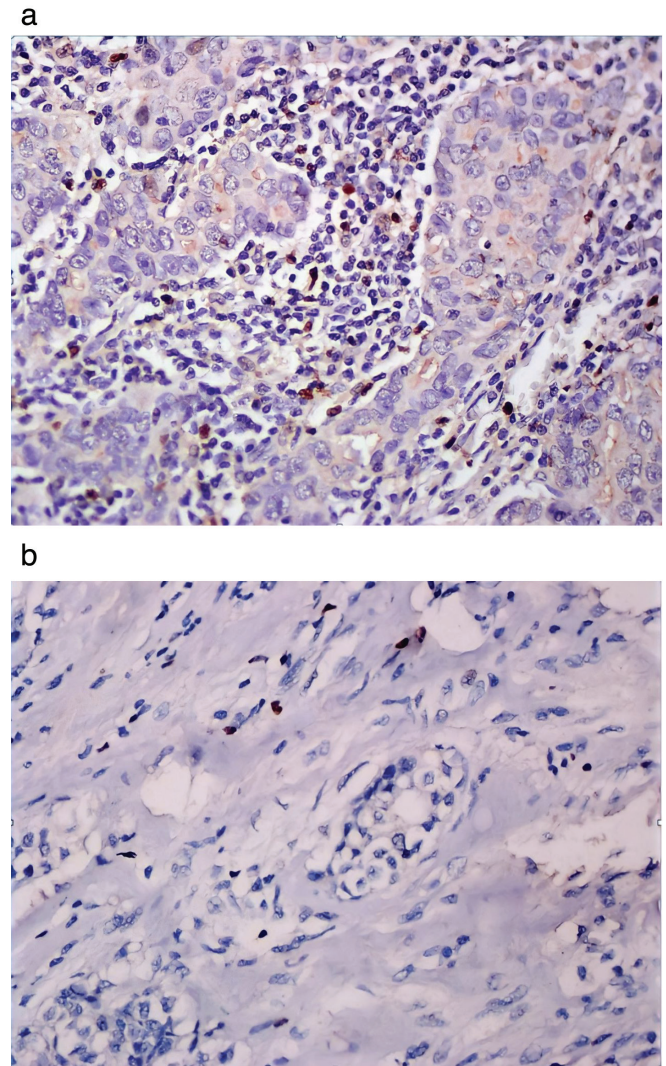
Studies have proven that the microenvironment of the tumor and its molecular properties are directly related to survival and prognosis in many tumors. While forming its own microenvironment, one of the most important features that facilitates escape of the tumor cell from the immune response is PD-L1 expression. In a study of 650 cases performed by Muenst et al.,<sup>6</sup> PD-L1 positivity was reported in 152 (23.4%) primary breast tumor cases

and this positivity was related to the patient's age, tumor size, stage, grade and Ki67 status. Ghebeh et al.,<sup>7</sup> revealed that PD-L1 positivity was related to poor prognosis and they reported a significant relationship between PD-L1 positivity and the size of the tumor diameter greater than 4 cm ( $p = 0.042$ ) and the increased histological grade.

Li et al.<sup>5</sup> found PD-L1 positivity in 231 of 501 invasive breast carcinoma cases and reported that this positivity is a poor prognostic factor. In their study, they applied IHC dye to complete tissue blocks in 501 cases. In our study, the multiblock method was used, which evaluates a small area and does not give a definite idea about the whole tumor. This fact may be the reason for not detecting a



**Figure 1.** a) A case with immunohistochemically detected cytoplasmic PD-L1 positivity in inflammatory cells (DABx100). b) A case with immunohistochemically detected membranous PD-L1 positivity in tumor cells (DABx100)



**Figure 2.** a, b) A case of invasive ductal carcinoma demonstrating infiltration with a few number of FOXP3-positive Treg cells (DAB X100)

| <b>Table 1. Demographic and histopathologic data</b> |                              |          |          |
|--|------------------------------|----------|----------|
|  |                              | <b>n</b> | <b>%</b> |
| Prognosis  | Survived                     | 170      | 81       |
|  | Died                         | 40       | 19       |
| Tumor location                                       | Right                        | 69       | 44.8     |
|  | Left                         | 84       | 54.6     |
|  | Bilateral                    | 1        | 0.6      |
| Diagnosis  | Invasive ductal carcinoma    | 128      | 61       |
|  | Invasive lobular carcinoma   | 16       | 7.6      |
|  | Invasive papillary carcinoma | 6        | 2.9      |
|  | Micropapillary carcinoma     | 2        | 1.0      |
|  | Metaplastic carcinoma        | 3        | 1.4      |
|  | Mucinous carcinoma           | 2        | 1.0      |
|  | Acinar cell carcinoma        | 1        | 0.5      |
|  | Tubular carcinoma            | 1        | 0.5      |
| Ductal+lobular carcinoma                             | 2                            | 1.0      |          |
| Grade  | Grade 1                      | 13       | 6.3      |
|  | Grade 2                      | 99       | 47.1     |
|  | Grade 3                      | 98       | 46.6     |
| Pathologic T stage                                   | pT1                          | 91       | 43.1     |
|  | pT2                          | 95       | 45       |
|  | pT3                          | 7        | 3.3      |
|  | pT4                          | 18       | 8.5      |
| <i>In situ</i> component                             | Yes                          | 146      | 73.4     |
| Type of <i>in situ</i> component (if any)            | Comedo                       | 11       | 7.2      |
|  | Noncomedo                    | 69       | 47.1     |
|  | Mixed                        | 66       | 45.7     |
| Lymph node metastasis                                | Yes                          | 70       | 46       |
|  | No                           | 82       | 54       |
| Capsular invasion in the lymph node                  | Yes                          | 51       | 72.8     |
|  | No                           | 19       | 27.2     |
| Multifocality  | Single                       | 198      | 91.5     |
|  | Multifocal                   | 12       | 8.5      |
| Nipple involvement                                   | Yes                          | 15       | 25.8     |
|  | No                           | 43       | 74.2     |
| Dermal/epidermal invasion                            | Yes                          | 16       | 7.6      |
| Lymphovascular invasion                              | Yes                          | 52       | 31.9     |
| Perinuerual invasion                                 | Yes                          | 43       | 25.9     |

significant statistical difference between prognosis and PD-L1 positivity.

Ali et al.<sup>8</sup> detected PD-L1 expression using both PCR and IHC methods in a study with a large population of 3.916 cases. In their study, they found that PD-L1 was expressed in very low amounts in both tumor cells and surrounding immune cells in breast cancers. In their study, they detected PD-L1 positivity in inflammatory cells at a rate of 6%, and they observed tumoral PD-L1 positivity in only 66 (1.7%) cases. In our study, very similar data were obtained and PD-L1 was weakly expressed in only 6 (2.9%) cases, while cytoplasmic PD-L1 expression was found in inflammatory cells in 15 cases.

Muenst et al.<sup>6</sup> did not find any significant relationship between PD-L1 expression and molecular subtypes.

Also in our study, no statistically significant difference was not observed between molecular subtypes in PD-L1-positive and-negative groups ( $p=0.895$ ). Three of six cases showing PD-L1 positivity in the tumor belonged to the luminal A and the other 3 cases to the luminal B molecular subgroup, while PD-L1 positivity was not observed in the basal-and HER2-positive groups. Also, there was no significant difference between tumor grades and PD-L1 positivity ( $p=0.746$ ). Although the shortest median survival was detected in breast cancer patients with tumoral PD-L1 expression, no statistically significant difference was not observed as for survival rates due to the small number of PD-L1-positive cases ( $p=0.660$ ). In our study, Abcam; Ab205921-PD-L1 antibody was applied manually to microarray blocks. Karnik et al.<sup>9</sup> investigated

| <b>Table 2. Immunohistochemical, and molecular findings</b> |  |          |          |
|---|--|----------|----------|
| <b>Parameters</b>   | <b>Status</b>                                      | <b>n</b> | <b>%</b> |
| ER status   | Positive   | 176      | 83.8     |
| PR status   | Positive   | 157      | 74.8     |
| c-erbB2 expression (according to ASCO/CAP 2013 criteria)    | Negative or 1+                                     | 156      | 74.3     |
|   | 2+   | 21       | 10       |
|   | 3+   | 18       | 8.6      |
| HER2 amplification (FISH method)                            | Positive   | 30       |          |
|   | Negative   | 21       |          |
| Molecular type  | Luminal A  | 66       | 31.4     |
|   | Luminal B  | 80       | 38.1     |
|   | HER2-positive                                      | 46       | 21.9     |
|   | Triple negative (basal-like)                       | 18       | 8.6      |
| PD-L1 expression  | Positive (in inflammatory tissue)                  | 15       | 7.1      |
|   | Positive (in tumor)                                | 6        | 2.9      |
|   | Negative   | 189      | 90       |
| FOXP3 expression  | Tumor samples containing FOXP-positive lymphocytes | 14       | 6.7      |

the predictive value of using different antibodies in reflecting the expression. No significant difference was not found in evaluating PD-L1 expression in antibodies of different brands such as Ventana®, Dako®, and BioCare®.

In the study conducted by Tringler et al.<sup>10</sup> on 173 primary breast carcinoma and 246 metastatic breast carcinoma patients, they could not find a statistically significant difference between PD-L1 positivity and the stage and degree of the disease or other clinicalopathological conditions. They only observed a significant difference with negative PR receptor and HER2 status. Although these findings are similar to our study, they found PD-L1 positivity in 95% of invasive breast carcinoma cases, contrary to our study findings.

In our study, only 14 (6.7%) patients had FOXP3 + tumor-infiltrated lymphocytes. However, FOXP3 positivity was not significantly related to the prognosis or molecular typing of the tumor. Liu et al.<sup>11</sup> found a statistically significant relationship between FOXP3 positivity and prognosis in their study of 1,270 cases. The authors observed that infiltration with CD8 + T and FOXP3 + Treg cells were seen more frequently in basal-like breast carcinomas.

In the study of Bates et al.,<sup>12</sup> the number of Treg cells *in situ* carcinoma, invasive carcinoma, and normal breast tissue was compared. The greatest number of FOXP3 + Treg cells was found in invasive breast cancer, while normal breast tissue contained the least number of these cells. Higher Treg counts were associated with early relapse in cases with ductal carcinoma *in situ* and were also associated with lower survival in invasive breast cancers. In our study, considering the presence of an *in situ* component in the tumor, no statistically

significant difference was not found between the presence and type of an existing *in situ* component and the presence of FOXP3-positive lymphocytes. A lot of evidence has shown that the PD-L1/PD1 molecular pathway has created a synergistic effect in the transformation of naive T cells into Treg cells in order to preserve peripheral immunity by regulating important molecular signals. Li et al.<sup>5</sup> reported that two determinants work synergistically by evaluating PD-L1 and FOXP3 expression in breast tumors. They associated combined PD-L1 and FOXP3 positivity with poor prognosis. However in our study, no statistically significant relationship was not found between PD-L1 expression and FOXP3 positivity. The small sample size we used in our study, the limited number of cases, and the fact that in this limited number of cases, evaluating sections that do not reflect the entire case with multiple blocks but only a small area affected our results. The factors that statistically affected survival in our study were the presence of lymph node metastasis ( $p=0.006$ ) and tumor thrombosis in dermal lymphatics ( $p<0.01$ ), pathological tumor stage ( $p<0.01$ ), and epidermal invasion ( $p=0.014$ ). The known prognostic factors in breast carcinomas are the patient's age, tumor size, histological grade, lymph node involvement, and hormone receptor status.<sup>13</sup>

Evaluation of PD-L1 expression has been standardized in a few tumors such as non-small-cell lung carcinomas and malignant melanoma. However, many clinical studies have shown that PD-L1 inhibitors are safe, well-tolerated treatments with few autoimmune side effects.<sup>14,15</sup>

It is important to develop new treatment options for basal-like breast cancers where treatment is limited. It has been shown in many studies that PD-L1 expression increases in

basal-like breast cancers.<sup>8</sup>Nanda et al.<sup>16</sup> observed that most 111 patients in whom pembrolizumab, a PD-L1 inhibitor, was administered complied to the treatment and the drug did not cause serious side effects.

### Study Limitations

Our study was subject to certain limitations. Primarily, the study was conducted on a sample size of 210 patients. Larger sample sizes can provide more robust and reliable results, minimizing the impact of random variations. In our study, we used a microarray technique to enable IHC analysis. Instead of relying solely on tissue microarrays, future studies should consider using whole-tissue sections. This approach allows for a more comprehensive evaluation of the tumor immune microenvironment and enables analysis according to different clinicalopathological features.

### CONCLUSION

Changes in staining protocols with the use of different antibodies in PD-L1 IHC staining, lack of standardized threshold value and scoring system, and existence of different antibody-directed treatments cause problems in terms of diagnosis and treatment. Antibody-based immune treatments gain importance day by day with a better understanding of the cancer microenvironment. Therefore, studies should be conducted on PD-L1 and FOXP3 expression in many tumors, especially breast cancer, and evaluation criteria should be standardized.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the University of Health Sciences Turkey, İzmir Tepecik Training and Research Hospital of Local Ethics Committee (protocol number: 38, date: 11.12.2017).

**Informed Consent:** Since our study is an IHC study and a study on blocks, there is no need to obtain patient consent.

**Peer-review:** Externally and internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ö.K.K., Concept: Ö.K.K., Design: Ö.K.K., G.D., C.S., Data Collection or Processing: Ö.K.K., C.S., Analysis or Interpretation: Ö.K.K., G.D., G.G., Literature Search: Ö.K.K., G.G., Writing: Ö.K.K.

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

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

### REFERENCES

1. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ. World Health Organization classification of tumours of the Breast. Lyon: IARC; 2012.
2. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:10869-74.
3. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:8418-23.
4. Jaber MI, Song B, Taylor C, et al. A deep learning image-based intrinsic molecular subtype classifier of breast tumors reveals tumor heterogeneity that may affect survival. *Breast Cancer Res.* 2020;22:12.
5. Li Z, Dong P, Ren M, et al. PD-L1 expression is associated with tumor FOXP3+ regulatory t-cell infiltration of breast cancer and poor prognosis of patient. *J Cancer.* 2016;7:784-93.
6. Muenst S, Schaerli AR, Gao F, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:15-24.
7. Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia.* 2016;8:190-8.
8. Ali HR, Glont SE, Blows FM, et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol.* 2015;26:1488-93.
9. Karnik T, Kimler BF, Fan F, Tawfik O. PD-L1 in breast cancer: comparative analysis of 3 different antibodies. *Hum Pathol.* 2018;72:28-34.
10. Tringler B, Zhuo S, Pilkington G, et al. B7-H4 is highly expressed in ductal and lobular breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1842-8.
11. Liu F, Lang R, Zhao J, et al. CD8+ cytotoxic T cell and FOXP3+ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:645-55.
12. Bates GJ, Fox SB, Han C, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol.* 2006;24:5373-80.
13. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer.* 2003;97:545-53.
14. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2455-65.
15. Ascierto PA, Simeone E, Sznol M, Fu YX, Melero I. Clinical experiences with anti-CD137 and anti-PD1 therapeutic antibodies. *Semin Oncol.* 2010;37:508-16.
16. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016;34:2460-7.



# Diz Osteoartritli Hastalarda İzokinetik Kas Kuvveti ile Fonksiyonel Performans Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

## Investigation of the Relationship Between Isokinetic Muscle Strength and Functional Performance in Patients with Knee Osteoarthritis

İbrahim YÜKSEL<sup>1</sup>, İsmail SARAÇOĞLU<sup>2</sup>, Nuran EYVAZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Afyonkarahisar, Türkiye

<sup>2</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

<sup>3</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Türkiye

**Atıf:** Yüksel İ, Saraçoğlu İ, Eyvaz N. CO-evaluation of Immunohistochemical PD-L1 and FOXP3 Expressions in Breast Cancer. Forbes J Med 2023;4(2):168-78

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, diz osteoartriti (OA) olan bireylerde diz fleksör ve ekstansör izokinetik kas kuvveti ile fiziksel performans, fonksiyonel düzey ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesiydi.

**Yöntem:** Çalışmaya diz OA tanısı alan bireyler dahil edildi. Bireylerin diz ekstansör ve fleksör kas kuvveti izokinetik cihaz (60°/sn ve 180° açısal hızlarda) ile ölçüldü. Fiziksel performans değerlendirmesi için 30 sn otur-kalk, zamanlı kalk ve yürü, merdiven inip-çıkma ve 6 dk yürüme testi uygulandı. Fonksiyonel durum için Western Ontario and McMaster Üniversitesi Osteoarthritis Index (WOMAC) ve yaşam kalitesi için de Kısa Form-36 (KF-36) kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 61'i kadın ve 19'u erkek olmak üzere toplam 80 kişi katıldı. Çalışmadaki bireylerin yaş ortalaması 56,98±7,71 idi. İzokinetik diz ektansör ve fleksör kas kuvvetleri ile fiziksel performans testleri arasında zayıf ile orta düzeyde ilişkiler saptandı ( $r=0,29$  ile  $0,53$  arasında;  $p<0,05$ ). Ekstansör kas kuvvetleri ile WOMAC skoru arasında negatif yönde zayıf ile orta düzeyde ilişkiler bulunurken ( $r=-0,29$  ile  $-0,41$  arasında;  $p<0,05$ ), fleksör kas kuvvetleri ile WOMAC skoru arasında negatif yönde zayıf düzeyde ilişkiler saptandı ( $r=-0,29$  ile  $-0,32$  arasında;  $p<0,05$ ). İzokinetik diz ektansör kas kuvvetleri ile KF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve ağrı parametreleri arasında zayıf ile orta düzeyde ilişkiler bulunurken ( $r=0,28$  ile  $r=0,45$  arasında,  $p<0,05$ ), diz fleksör kas kuvvetleri ile ise zayıf düzeyde ilişkiler saptandı ( $r=0,25$  ile  $r=0,38$  arasında,  $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, diz ekstansiyon ve fleksiyon kas kuvvetinin diz OA olan bireylerin fiziksel performansını, fonksiyonel düzeyini ve yaşam kalitesini etkileyebilecek önemli bir parametre olduğunu gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** Diz osteoartriti, fiziksel performans, kas kuvveti, yaşam kalitesi

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to examine the relationship between knee flexor and extensor isokinetic muscle strength and physical performance, functional level and quality of life in individuals with knee osteoarthritis (OA).

**Methods:** The study were included individuals diagnosed with OA. Knee extensor and flexor muscle strength of the individuals was measured by isokinetic device (60°/sec and 180° angular velocities). 30 second chair stand, timed up and go, stair climb and 6 minute walk test were applied for physical performance. Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) was used for functional status and Short Form-36 (SF-36) was used for quality of life.

**Results:** Eighty participants, 61 women and 19 men, participated in the study. The mean age of the participants was 56.98±7.71 years. A low-moderate relationship was found between isokinetic knee extensor and flexor muscle strength with physical performance tests ( $r=0.29$  to  $0.53$ ;  $p<0.05$ ). While

Geliş/Received: 05.12.2022

Kabul/Accepted: 13.01.2023

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Dr. İsmail SARAÇOĞLU,

Kütahya Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi, Fizyoterapi ve  
Rehabilitasyon Anabilim Dalı,  
Kütahya, Türkiye

Tel.: +90 505 841 46 62

✉ ismail.saracoglu@ksbu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-2621-2357



there was low-moderate relationship between extensor muscle strengths and WOMAC ( $r=-0.29$  to  $-0.41$ ;  $p<0.05$ ), low negative relationship was found between flexor muscle strengths and WOMAC ( $r=-0.29$  to  $-0.32$ ;  $p<0.05$ ). While there was low-moderate relationship between extensor muscle strengths and SF-36's physical function, physical role difficulty, and pain parameters ( $r=0.28$  to  $r=0.45$ ,  $p<0.05$ ), low correlations were found with flexor muscle strengths ( $r=0.25$  to  $r=0.38$ ,  $p<0.05$ ).

**Conclusion:** This study showed that knee extension and flexion muscle strength is an important parameter that can affect the physical performance, functional level and quality of life of individuals with OA.

**Keywords:** Knee osteoarthritis, muscle strength, physical performance, quality of life

## GİRİŞ

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağının hasarı ve eklem çevresindeki kemiğin yeniden şekillenmesi (remodelling) ile karakterize olan, değişik evrelerde lokal enflamasyon ile seyreden, yavaş ilerleyen, multifaktöriyel etkili, kronik bir dejeneratif hastalıktır.<sup>1</sup> OA, vücutta tüm sinoviyal eklemlerde görülebilir. Ancak kalça ve diz eklemi yük taşıdığı için en fazla etkilenen eklemlerdir.<sup>2</sup> Etkilenen eklemlerde ağrı, sertlik, hassasiyet, eklem hareketlerinde limitasyon, krepitasyon ve kas kuvvetinde azalma görülmektedir.<sup>3</sup> Diz OA, toplumlarda yaşayan yaşlı yetişkinler arasında kronik engelliliğin en büyük nedenlerinden birisidir.<sup>4</sup> Dünya genelinde yapılan diz OA ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda 45 yaş üzerindeki bireylerin yaklaşık %30'unda radyografik diz OA belirtisi ve bunların yarısında da diz semptomları bildirildi.<sup>5</sup> Bu nedenle, modern toplumlarda diz OA'sı yaşlı bireylerde sosyal ve sağlık sorunları teşkil etmekte ve sağlık ekonomisine her geçen gün daha ağır bir mali yük getirmektedir.<sup>6,7</sup>

Fonksiyonel performans, bireylerin hareket etme ve günlük yaşam aktivitelerini (GYA) gerçekleştirme yeteneği olarak tanımlanabilir.<sup>8</sup> Diz OA'lı bireylerde günlük yaşamın parçası olan yürüme, merdiven inip çıkma, eğilme, oturma ve ayağa kalkmada zorlanmalar ve kısıtlılık görülmektedir.<sup>9,10</sup> Diz OA'lı bireylerde ağrı, eklem sertliği, immobilité ve kas güçsüzlüğü fonksiyonel performansı etkileyen faktörlerin başında gelir.<sup>10-12</sup> Bu faktörlerin en önemlilerinden birisinin quadriceps femoris kas zayıflığı olduğu ve ağrı başta olmak üzere diğer semptomlara kıyasla, daha fazla aktiviteyi sınırladığı belirtilmektedir.<sup>13,14</sup>

Diz OA'lı bireylerde kas güçsüzlüğü sadece quadriceps femoris kası ile sınırlı değil, aynı zamanda hamstring kas grubunu da içerebilmektedir. Diz OA ile ilgili çalışmalarda quadriceps femoris kas kuvvetinin değerlendirilmesi ilk başvuru kas kuvvet ölçümü olmaya devam etse de, hamstring kas kuvvetindeki azalmanın önemi de zamanla vurgulanmaya başlanmıştır.<sup>15,16</sup> Buna göre quadriceps femoris ve hamstringlerin kas kuvveti, diz OA'lı bireylerde hem fiziksel performansa dayalı hem de kişinin kendi bildirdiği fonksiyonel düzeyin önemli bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir.<sup>16</sup> Ancak hala literatürdeki birçok çalışma daha çok quadriceps femoris kas zayıflığı ile fiziksel performans ve fonksiyonel düzey arasındaki

ilişkiye odaklanırken<sup>17-20</sup>, değerlendirmelere hamstring kas grubunu da dahil eden çalışmalar sınırlıdır.

Genel sağlık durumunun değerlendirilmesinde bireyin fiziksel fonksiyonu, duygusal iyilik hali ve temel toplumsal rolleri yerine getirme yeteneği üzerindeki geniş etkisini ölçmek için yaşam kalitesi ölçeklerinin yararlı olduğu belirtilmiştir.<sup>21</sup> Ancak literatürde diz OA'lı bireylerde kas kuvvetinin fiziksel performans ve fonksiyonel düzey üzerine etkileri olabileceği vurgulanmasına rağmen<sup>22</sup> bu parametrelerin yaşam kalitesi ile olan ilişkilerini inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Ayrıca diz ektansör kas kuvveti ile günlük yaşamın parçası olan oturup kalkma, merdiven inip çıkma ve yürüme gibi fonksiyonel performanslar arasındaki ilişkileri inceleyen pek çok çalışma gözlenirken<sup>17-20</sup> diz fleksör kas kuvvetinin bu çalışmalarda detaylı olarak incelenmediği fark edilmiştir. Bu yüzden bu çalışma, hem diz ektansör hem de diz fleksör izokinetik kas kuvvetinin fiziksel performans, fonksiyonel düzey ve özellikle de yaşam kalitesi üzerine olan ilişkisini detaylı bir şekilde incelemek amacıyla planlandı.

## YÖNTEM

Bu çalışma, tanımlayıcı, prospektif ve kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Verilerin toplanması Ocak 2022-Mayıs 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

## Katılımcılar

Çalışmaya diz American College of Rheumatology tanı kriterlerine göre, diz OA tanısı alan 96 katılımcı araştırmaya davet edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri (i) Kellgren-Lawrence sınıflamasına göre Evre 2-3 diz OA'sı olanlar (ii) 45-70 yaş aralığında olanlar (iii) bağımsız ambulasyona sahip olanlar olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriteri olarak da (i) izokinetik kas testi için dizlerini rahat bir şekilde pozisyonlamayı engelleyen derecede, diz hareketlerinde limitasyonu olanlar (ii) total diz artroplastisi geçirenler (iii) kardiyovasküler hastalık hikayesi olanlar (iv) alt ekstremitede daha önceden cerrahi geçmişi olanlar (v) alt ekstremitede daha önceden tıbbi müdahale gerektirecek yaralanma geçmişi olanlar (vi) alt ekstremitede daha önceden enjeksiyon geçmişi olanlar (vii) son 6 ay içerisinde diz bölgesinden fizyoterapi ve rehabilitasyon tedavisi

almış bireyler belirlendi. Çalışmaya katılmak için gönüllü olan bireylere "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" imzalatıldı.

### Prosedür

Tüm katılımcılar aynı araştırmacı (İ.Y.) tarafından, yüz-yüze bireysel yöntemle olacak şekilde, aynı oda şartlarında (yaklaşık 23 derece sıcaklık) ve aynı sırayla değerlendirildi. İlk olarak katılımcıların demografik bilgileri kayıt altına alındı. Sonrasında, katılımcıların diz ektansör ve fleksör izokinetik kas kuvveti ölçüldü. Daha sonra sırasıyla OARSI tarafından önerilen fiziksel performans testlerinden; 30 sn otur ve kalk testi (30 sn OKT), zamanlı kalk ve yürü testi (ZKYT), merdiven inip çıkma testi (MİÇT) ve 6 dakika yürüme testi (6 DYT) uygulandı. Son olarak da hasta tarafından rapor edilen ölççeklerden olan Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) bireylerin fonksiyonel düzeyini değerlendirmek için, Kısa Form-36 (KF-36) da yaşam kalitesini değerlendirmek için katılımcılara uygulandı.

### Demografik Bilgiler

Çalışmaya dahil olan tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, meslek, öğrenim durumu, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedildi. VKİ değerleri, vücut ağırlığının, boy uzunluklarının karesine bölünerek hesaplandı ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Katılımcılarda ayrıca özgeçmiş, dominant taraf, etkilenen taraf ve sigara kullanımı değerlendirildi.

### İzokinetik Kas Kuvveti Değerlendirilmesi

Katılımcıların etkilenen taraftaki diz izokinetik kas kuvveti konsantrik-konsantrik tipinde  $60^\circ/\text{sn}$ 'lik ve  $180^\circ/\text{sn}$ 'lik açısal hızda bilgisayara bağlı izokinetik cihazı (Isomed, 2000 D&R GmbH, GERMANY) ile değerlendirildi. İzokinetik diz ekstansör ve fleksör kas kuvveti ölçümünün test-tekrar test güvenilirliği ICC değeri 0,95 olarak rapor edilmiştir.<sup>23</sup> Katılımcılar cihaza bel bölgesi desteği ile diz açıları  $90^\circ$  fleksiyonda olacak şekilde oturup cihazın kemerleri göğsünden çapraz şekilde geçirilerek pozisyonlandırıldı. Uyluk bölgesi bantlar yardımıyla sabitlendi. Test sırasında üst ekstremitesi ile destek almaları sağlandı. Dinometrenin kuvvet kolunun rotasyon pivot merkezi femurun lateral kondiline tam denk getirildi. Ayarlanabilir kuvvet kolu ise bacağa lateral malleolün proksimalinden bir bant yardımıyla bağlandı. Katılımcıların fleksiyon ve ekstansiyon açıları ( $0^\circ$ - $90^\circ$ ,  $0^\circ$ =diz tam ekstansiyonda) ayarlandıktan sonra yerçekiminin kuvvet üzerine etkilerini ortadan kaldırılıp maksimal izokinetik test için hazırlandı. Cihazda katılımcılar tarafından test başlamadan önce bir kere deneme ölçümü yapıldı (Resim 1). İzokinetik kas kuvveti ve patlayıcı gücü ölçmek için  $60^\circ/\text{sn}$ 'lik açısal hızda 5 maksimal tekrar ile yapılırken kasın dayanıklılığını ölçmek için ise  $180^\circ/\text{sn}$ 'lik açısal hızda 20 maksimal tekrar olacak



**Resim 1.** İzokinetik kas kuvvetinin değerlendirilmesi

şekilde yapıldı. Periyotlar arasında 2 dakika dinlenme molası verildi. Katılımcılara, maksimal güç açığa çıkarabilmeleri için sözlü olarak motivasyon verildi. Diz ektansör ve fleksör kas kuvvetlerinin tepe tork değeri kaydedildi.<sup>24</sup>

### Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi

Fiziksel performans, OARSI tarafından önerilen 30 sn OKT, ZKYT, MİÇT ve 6 DYT ile aşağıdaki sırayla değerlendirildi.

#### 30 sn Otur ve Kalk Testi

Katılımcıların alt ekstremitte fonksiyonel performansını ve dinamik dengelerini değerlendirmek amacıyla 30 sn OKT uygulandı. Katılımcının güvenliğini sağlamak amacıyla kol destekli ayakları sabit sandalye kullanıldı. Katılımcı ayakları yere temas halinde sırtı dik olmak üzere kolları göğüste çaprazlanarak sandalyede pozisyonlandırıldı. Test katılımcıya sözel olarak anlatıldı. Hastadan başla komutuyla beraber kronometre tutularak 30 sn boyunca sandalyedeki pozisyonundan tam dik olacak şekilde ayağa kalkması ve tekrar oturması istenildi (Resim 2a). Hastanın 30 sn'deki tamamlanmış OKT sayısı kaydedildi.<sup>25</sup>

#### Zamanlı Kalk ve Yürü Testi

Katılımcıların fonksiyonel performanslarını ve dinamik dengelerini değerlendirmek amacıyla ZKYT uygulanıldı. Katılımcının güvenliğini sağlamak amacıyla kol destekli ayakları sabit sandalye kullanıldı. Test katılımcıya sözel olarak anlatıldı. Katılımcıdan başla komutundan sonra oturma pozisyonundayken sandalyeden destek almadan ayağa kalması, belirlenen 3 metreye gidip dönmesi ve son olarak tekrar oturma pozisyona gelmesi istenildi (Resim 2b). Test sırasında kronometre ile süre tutuldu ve test süresi kaydedildi.<sup>25</sup>

#### Merdiven İnip Çıkma Testi

Katılımcıların alt ekstremitte kas kuvvetlerini, merdiven inip-çıkma performanslarını ve dinamik dengelerini





**Resim 2.** Fiziksel performansın değerlendirilmesi. a) 30 sn otur ve kalk testi, b) zamanlı kalk ve yürü testi, c) merdiven inip çıkma testi, d) 6 dakika yürüme testi

değerlendirmek amacıyla MİÇT uygulanıldı. Bu test için güvenlik amacıyla kenarlarında tırabzan bulunan 11. basamağı işaretli hastane içerisindeki merdiven kullanıldı. Test katılımcıya sözel olarak anlatıldı. Katılımcıdan başla komutundan sonra merdiven başından başlayıp 11 basamak merdiven çıkması, bekleme yapmadan tekrar merdivenleri inmesi ve başlangıç noktasına gelmesi istenildi. Herhangi bir kazaya sebep olmamak için gerek duyulduğunda tırabzana tutulabilecekleri söylendi (Resim 2c). Test sırasında kronometre ile süre tutuldu ve test süresi kaydedildi.<sup>25</sup>

### 6 Dakika Yürüme Testi

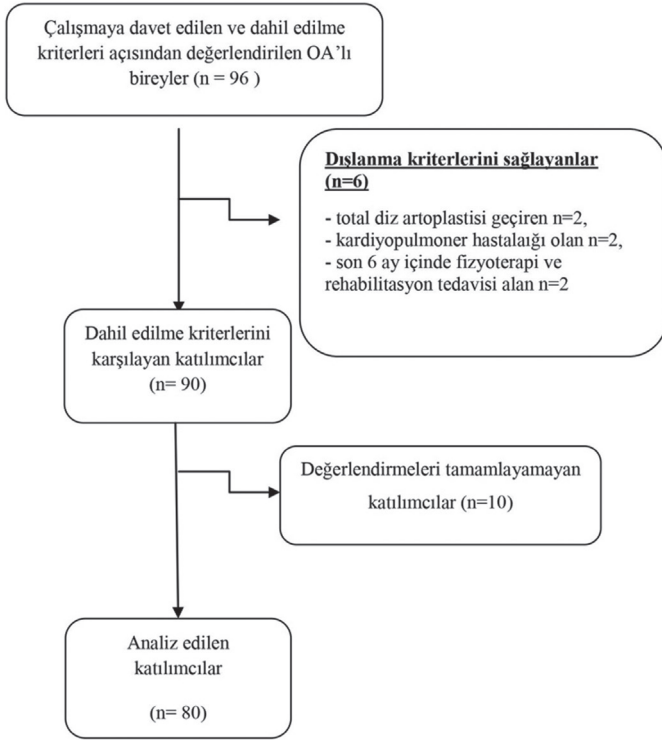
Katılımcıların fonksiyonel, aerobik ve yürüme kapasitelerini değerlendirmek amacıyla 6 DYT uygulanıldı. 2017 yılında

yapılan çalışmada testin güvenilirliği yüksek (ICC: 0,94) bulundu.<sup>26</sup> Test için uzunluğu 40 metre olan, üzerinde engel olmayan ve başlangıç-bitiş noktaları siyah fayans ile işaretli olan koridor kullanıldı. Katılımcıdan 6 dakika boyunca güvenli bir şekilde ve olabildiğince hızlı yürümesi istenildi (Resim 2d). Test bitiminde 6 dakika boyunca kat edilen mesafe hesaplandı ve kaydedildi.<sup>25</sup>

### Fonksiyonel Düzeyin Değerlendirilmesi

#### WOMAC

Kalça ve diz OA'da yaygın olarak kullanılan WOMAC, geçerliliği kabul edilmiş fonksiyonel durum değerlendirme ölçeğidir. Ölçek; ağrı, tutukluluk ve fiziksel fonksiyon başlıkları altında olmak üzere toplam 24 sorudan oluşmaktadır. Ölçek, yüz yüze soru cevap şeklinde



**Resim 3.** Çalışmanın akış diyagramı

OA: Osteoartrit

katılımcının yanıtlarına göre dolduruldu. Cevaplar için 0-4 arasında 5 puanlık likert ölçeği kullanıldı. Yüksek skorlar, fonksiyonel durum bozukluğunun ve kısıtlılığının fazla olduğunu ve günlük yaşam kalitesinin zayıf olduğunu göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tüzün ve ark.<sup>27</sup> tarafından yapılmıştır.

### Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

#### Kısa Form-36

KF-36, 1987 yılında Ware tarafından geliştirilen Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik araştırması 1999 yılında Koçyiğit ve ark.<sup>28</sup> tarafından yapılmış olan günlük yaşam kalitesi değerlendirme ölçeğidir. KF-36 ölçeği, 8 alt parametreden (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, sosyal fonksiyon, enerji, ağrı ve genel sağlık algısı) ve toplam 36 sorudan oluşmaktadır. Ölçek, yüz yüze soru cevap şeklinde katılımcının yanıtına göre dolduruldu. Değerlendirme sonucu olarak her bir alt parametre için ayrı ayrı yüzdelik hesabı yapıldı. Düşük skorlar sağlık durumu kötü olduğunu, yüksek skorlar ise sağlık durumunun iyi olduğunu göstermektedir.

#### İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin analizi IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) programı ile değerlendirildi.

Kullanılan test ve parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği çarpıklık basıklık katsayıları dikkate alınarak incelendi. Buna göre izokinetik kas kuvveti parametreleri, fiziksel performans testleri, WOMAC ölçeği ve KF-36 ölçeğine ilişkin çarpıklık ve basıklık katsayılarının +2, -2 aralığında olduğu tespit edildiği için dağılımın normal olduğu tespit edildi. Buna göre normal dağılım gösteren parametreler için parametrik testler kullanıldı. Verilerin analizinde; tanımlayıcı kategorik verileri sayı (n) ve yüzde (%), nicel verileri ise ortalama ve standart sapma değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterildi. Cinsiyete göre izokinetik kas kuvvetleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Independent Sample t-testi incelendi. Nicel değişkenler arasında ilişki olup olmadığı normal dağılım koşulunun sağlandığı durumda Pearson korelasyon analizi, sağlanmadığı durumda ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı ve iki değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için korelasyon (rho) katsayılarından yararlanıldı.<sup>29</sup> Korelasyon katsayılarının 0,90 ve üzerindeki değerleri çok kuvvetli, 0,70-0,89 kuvvetli, 0,40-0,69 orta düzeyde, 0,20-0,39 arası zayıf ve 0,19 ve altı değerler çok zayıf ilişki olarak nitelendirildi.<sup>30</sup>

### BULGULAR

Doksan altı katılımcının davet edildiği bu çalışmada 16 katılımcı dahil edilme kriterlerini karşılamadığı ve değerlendirmeleri tamamlayamadığı gerekçesiyle hariç tutuldu ve çalışma 61'i kadın (%76,3), 19'u (%23,8) erkek olmak üzere 80 katılımcı ile sonlandırıldı (Resim 3). Katılımcıların yaş ortalaması 56,98±7,71 yıl idi. Katılımcıların yaş, kilo, boy, VKİ gibi demografik bilgileri ile izokinetik kas kuvveti, 30 sn OKT, ZKYT, MİÇT, 6 DYT, WOMAC ve KF-36'nın alt parametre skorları gibi klinik tanımlayıcı bilgileri Tablo 1'de gösterildi.

Katılımcıların izokinetik kas kuvvetleri incelendiğinde fleksör kaslara göre ekstansör kaslarda daha fazla kuvvet açığa çıkardığı saptandı (p<0,01). 60°/sn hızda fleksör kas kuvvetin ekstansör kas kuvvetine oranı %65 iken; 180°/sn hızda fleksör kas kuvvetin ekstansör kas kuvvetine oranı %75 olduğu görüldü. Ölçülen tüm izokinetik kas kuvveti değerlerinin erkeklerde kadınlara göre anlamlı derece (p<0,05) daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 2). KF-36 alt parametre skorlarına göre en iyi sağlık durumu ruhsal sağlık parametresinde iken (ortalama 58,55±19,22) en kötü sağlık durumu fiziksel rol güçlüğü parametresinde (ortalama 29,03±26,15) olduğu tespit edildi.

Bireylerin izokinetik diz ektansör ve fleksör kas kuvvetleri ile fiziksel performans testleri arasında zayıf ile orta düzeyde ilişkiler saptandı (r=0,29 ile 0,53 arasında; p<0,01). Düşük açısız hızdaki ektansör kas kuvveti ile fiziksel performans testleri arasındaki ilişkinin düşük açısız hızdaki fleksör kas kuvveti ile fiziksel performans testleri arasındaki

**Tablo 1. Katılımcılara ait tanımlayıcı bilgiler**

|                                   | n  | Minimum | Maksimum | $\bar{x}$ | SS    |
|-----------------------------------|----|---------|----------|-----------|-------|
| Yaş (yıl)                         | 80 | 45      | 70       | 56,98     | 7,71  |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )          | 80 | 21,6    | 38,9     | 31,02     | 3,73  |
| Boy (cm)                          | 80 | 140     | 180      | 160,55    | 7,71  |
| Kilo (kg)                         | 80 | 58      | 108      | 80,83     | 10,77 |
| 60°/sn ekstansör tepe tork (n/m)  | 80 | 12      | 111      | 57,54     | 22,9  |
| 180°/sn ekstansör tepe tork (n/m) | 80 | 10      | 93       | 35,45     | 16,74 |
| 60°/sn fleksör tepe tork (n/m)    | 80 | 7       | 97       | 37,54     | 16,72 |
| 180°/sn fleksör tepe tork (n/m)   | 80 | 7       | 76       | 26,59     | 13,57 |
| 30 sn OKT (tekrar)                | 80 | 6       | 21       | 11,43     | 2,69  |
| ZKYT (sn)                         | 80 | 4,5     | 36       | 7,97      | 3,54  |
| MİÇT (sn)                         | 80 | 9,4     | 43       | 18,32     | 7,2   |
| 6 DYT (m)                         | 80 | 252     | 588      | 416,53    | 67,74 |
| WOMAC                             | 80 | 10,4    | 75       | 41,18     | 16,51 |
| KF-36 Fiziksel Fonksiyon          | 80 | 15      | 85       | 46,25     | 19,80 |
| KF-36 Fiziksel Rol Güçlüğü        | 80 | 0       | 100      | 29,03     | 26,15 |
| KF-36 Emosyonel Rol Güçlüğü       | 80 | 0       | 100      | 34,57     | 31,13 |
| KF-36 Enerji                      | 80 | 0       | 80       | 38,44     | 19,64 |
| KF3-6 Ruhsal Sağlık               | 80 | 12      | 92       | 58,55     | 19,22 |
| KF-36 Sosyal İşlevsellik          | 80 | 0       | 152,5    | 52,84     | 28,24 |
| KF-36 Ağrı                        | 80 | 0       | 100      | 39,91     | 22,45 |
| KF-36 Genel Sağlık Algısı         | 80 | 0       | 85       | 45,19     | 19,72 |

n: Birey sayısı,  $\bar{x}$ : Ortalama değer, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, kg/m<sup>2</sup>: Kilogram/metrekare, cm: Santimetre, kg: Kilogram, n/m: Newton/metre, m: Metre, sn: Saniye, 30 sn OKT: 30 saniye otur ve kalk testi, ZKYT: Zamanlı kalk ve yürü testi, MİÇT: Merdiven inip çıkma testi, 6 DYT: 6 dk yürüme testi, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, KF-36: Kısa Form-36

ilişkiye göre daha yüksek düzeyde olduğu fark edildi. Fiziksel performans testleri arasından 6 DYT izokinetik kas kuvvetleri ile en yüksek düzeyde ilişkiye sahip olduğu görüldü (Tablo 3).

Bireylerin farklı açısız hızdaki izokinetik kas kuvvetleri ile fonksiyonel düzey için değerlendirilen WOMAC arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterildi. Bireylerin 60°/sn ve 180°/sn ekstansör izokinetik kas kuvvetleri ile WOMAC arasında sırasıyla negatif yönde orta düzeyde ( $r=-0,41$ ;  $p<0,01$ ) ve negatif yönde zayıf düzeyde ( $r=-0,29$ ;  $p<0,01$ ) ilişkiler bulundu. 60°/sn fleksör izokinetik kas kuvveti ( $r=-0,32$ ;  $p<0,01$ ) ve 180°/sn fleksör izokinetik kas kuvveti ( $r=-0,29$ ;  $p<0,01$ ) ile WOMAC arasında ise negatif yönde zayıf düzeyde ilişkiler saptandı.

Bireylerin farklı açısız hızdaki izokinetik kas kuvvetleri ile yaşam kalitesi için değerlendirilen KF-36 ölçekleri arasındaki ilişkiler Tablo 5'te gösterildi. Bireylerin 60°/sn ekstansör izokinetik kas kuvveti ile KF-36'nın fiziksel fonksiyon ( $r=0,39$ ;  $p<0,01$ ), fiziksel rol güçlüğü ( $r=0,39$ ;  $p<0,01$ ), enerji parametreleri ( $r=0,28$ ;  $p=0,01$ ) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişkiler bulunurken ağrı parametresi arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptandı ( $r=0,4$ ;  $p<0,01$ ). Bireylerin 180°/sn ekstansör izokinetik kas kuvveti ile KF-36'nın fiziksel fonksiyon ( $r=0,29$ ;  $p<0,01$ ) ve fiziksel rol güçlüğü ( $r=0,28$ ;  $p<0,01$ ) parametreleri arasında pozitif

**Tablo 2. Cinsiyete göre izokinetik kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması**

| Değişkenler                       | Cinsiyet | n  | $\bar{x}\pm SS$ | p      |
|-----------------------------------|----------|----|-----------------|--------|
| 60°/sn ekstansör tepe tork (n/m)  | Erkek    | 19 | 73,63±22,75     | 0,001* |
|                                   | Kadın    | 61 | 52,52±20,68     |        |
| 60°/sn fleksör tepe tork (n/m)    | Erkek    | 19 | 52,89±21,55     | 0,001* |
|                                   | Kadın    | 61 | 32,75±11,42     |        |
| 180°/sn ekstansör tepe tork (n/m) | Erkek    | 19 | 49,52±21,41     | 0,001* |
|                                   | Kadın    | 61 | 31,06±12,21     |        |
| 180°/sn fleksör tepe tork (n/m)   | Erkek    | 19 | 39,63±18,38     | 0,001* |
|                                   | Kadın    | 61 | 22,52±8,39      |        |

n: Birey sayısı,  $\bar{x}$ : Ortalama değer, SS: Standart sapma, p: Anlamlılık değeri, n/m: Newton/metre

yönde zayıf düzeyde ilişkiler saptandı. Bireylerin 60°/sn fleksör izokinetik kas kuvvetleri ile KF-36'nın sırasıyla fiziksel fonksiyon ( $r=0,28$ ;  $p=0,01$ ), fiziksel rol güçlüğü ( $r=0,31$ ;  $p<0,01$ ), ağrı ( $r=0,36$ ;  $p=0,01$ ) ve genel sağlık algısı ( $r=0,22$ ;  $p=0,05$ ) parametreleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişkiler saptanırken, 180°/sn fleksör izokinetik kas kuvvetleri ile KF-36'nın fiziksel fonksiyon ( $r=0,31$ ;  $p=0,01$ ), fiziksel rol güçlüğü ( $r=0,38$ ;  $p=0,01$ ) ve ağrı ( $r=0,25$ ;  $p<0,01$ ) parametreleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ilişkiler saptandı (Tablo 5).

**Tablo 3. İzokinetik kas kuvveti ile fiziksel performans arasındaki ilişki**

|                                  |   | 30 sn OKT | ZKYT    | MİÇT    | 6 DYT  |
|----------------------------------|---|-----------|---------|---------|--------|
| 60°/sn ektansör tepe tork (n/m)  | r | 0,35**    | -0,43** | -0,46** | 0,47** |
|                                  | p | 0,001     | 0,00    | 0,001   | 0,001  |
|                                  | n | 80        | 80      | 80      | 80     |
| 180°/sn ektansör tepe tork (n/m) | r | 0,29**    | -0,43** | -0,42** | 0,53** |
|                                  | p | 0,001     | 0,00    | 0,001   | 0,001  |
|                                  | n | 80        | 80      | 80      | 80     |
| 60°/sn fleksör tepe tork (n/m)   | r | 0,29**    | -0,36** | -0,39** | 0,41** |
|                                  | p | 0,005     | 0,001   | 0,001   | 0,001  |
|                                  | n | 80        | 80      | 80      | 80     |
| 180°/sn fleksör tepe tork (n/m)  | r | 0,35**    | -0,38** | -0,42** | 0,45** |
|                                  | p | 0,002     | 0,00    | 0,00    | 0,00   |
|                                  | n | 80        | 80      | 80      | 80     |

\*\*p<0,001.  
r: Korelasyon katsayısı, n: Birey sayısı, n/m: Newton/metre, 30 sn OKT: 30 sn Otur ve Kalk Testi, ZKYT: Zamanlı kalk ve yürü testi, MİÇT: Merdiven çıkma testi, 6 DYT: 6 dk yürüme testi

**Tablo 4. İzokinetik kas kuvveti ile WOMAC arasındaki ilişki**

|                                  |   | WOMAC   |
|----------------------------------|---|---------|
| 60°/sn ektansör tepe tork (n/m)  | r | -0,41** |
|                                  | p | 0,001   |
|                                  | n | 80      |
| 180°/sn ektansör tepe tork (n/m) | r | -0,29** |
|                                  | p | 0,01    |
|                                  | n | 80      |
| 60°/sn fleksör tepe tork (n/m)   | r | -0,32** |
|                                  | p | 0,004   |
|                                  | n | 80      |
| 180°/sn fleksör tepe tork (n/m)  | r | -0,29** |
|                                  | p | 0,01    |
|                                  | n | 80      |

\*\*p<0,01, \*p<0,05.  
r: Korelasyon katsayısı, n: Birey sayısı, n/m: Newton/metre, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

### Güç Analizi

Seksen kişi ve tek grupta yapılan çalışma için post-hoc analizi yapılarak çalışmanın gücü hesaplandı. Buna göre 80 kişi için %95 güven düzeyinde 0,05 hata payı ile çalışıldığında (d=0,5) orta etki büyüklüğü ile araştırmanın gücü %99 olarak bulundu.

### TARTIŞMA

Diz OA'lı bireylerde alt ekstremitte izokinetik kas kuvveti ile fiziksel performans, fonksiyonel düzey ve yaşam kalitesi

arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmanın sonucunda, diz ektansör ve fleksör izokinetik kas kuvvetleri ile fiziksel performansları arasında zayıf ile orta düzeyde ilişkiler görüldü. Diz ektansör izokinetik kas kuvvetleri ile fonksiyonel düzey ve yaşam kalitesi parametreleri arasında zayıf ile orta düzeyde ilişkilere rastlanırken, diz fleksör izokinetik kas kuvvetleri ile fonksiyonel düzey ve yaşam kalitesi parametreleri arasında zayıf düzeyde ilişkiler saptandı. Ayrıca diz OA'lı bireylerin fleksör kaslara göre ektansör kaslarda daha fazla izokinetik kas kuvvetleri olduğu bulundu. Ayrıca erkeklerin hem fleksör hem de ektansör izokinetik kas kuvvetlerinin kadınlara göre daha fazla olduğu bulundu. Bu sonuç, Hootman ve ark.<sup>31</sup> izokinetik kas kuvveti zayıflığının kadınlarda erkeklere göre daha yaygın görülen bir durum olduğunu ve OA için önemli bir risk faktörü olduğu görüşünü de desteklemektedir.

Diz OA'lı bireylerin kas kuvvetindeki azalmalar, yaygın görülen klinik semptomlardan birisidir.<sup>32</sup> Literatürde diz OA'lı bireyler ile sağlıklı bireyleri karşılaştıran birçok çalışmada, diz OA'lı bireylerin diz kuvvetlerinde anlamlı olarak azalma olduğu fark edilmiştir.<sup>15,33,34</sup> Bizim çalışmamızda bireylerin kas kuvveti sağlıklı bir kontrol grubuyla karşılaştırılmamasına rağmen, üretilen fleksör kas kuvvetinin ektansör kas kuvvetine göre daha az olduğu gözlemlendi. Çalışmamızın bu bulguları Myers'in<sup>22</sup> bulgularıyla da örtüşüyordu. İzokinetik test ile değerlendirilen konsantrik Hamstring/Quadriceps (H/Q) oranı sağlıklı bireylerde %50 ile %80 arasında değiştiği bildirilmiştir.<sup>35</sup> Açısız hız arttıkça H/Q oranının arttığı da gözlemlenmiştir.<sup>36</sup> Bu konsantrik oranın 1'e yakın olması diz eklemdeki oluşabilecek hasarları azalttığı belirtilmiştir.<sup>37</sup> Bizim çalışmamızda düşük açısız hızda H/Q oranı %65 iken yüksek açısız hızdaki H/Q oranı %75 olduğu görüldü. Klinikte diz OA'lı bireylerin rehabilitasyon programlarında daha çok ektansör kas grubunu kuvvetlendirmeye odaklanırken, bu çalışmanın da gösterdiği gibi, H/Q oranının 1'e yaklaştırmak için, tedavi programlarında fleksör kasları da kuvvetlendirmeye önem vermek gerekmektedir.

Diz OA'lı bireylerde ağrı ve immobiliteye bağlı kas zayıflığı sonucu, GYA'da bağımsızlık ve fonksiyonel seviye azalmaktadır.<sup>38</sup> Bireylerde günlük yaşamın parçası olan yürüme, merdiven inip çıkma, eğilme, oturma ve ayağa kalkmada zorlanmalar ve kısıtlılık görülmektedir.<sup>9</sup> Literatürdeki birçok çalışmada<sup>17,39-41</sup> fiziksel performans testleri, izokinetik dinamometreler kullanılarak diz kuvveti ölçümü ile ilişkilendirilmiştir. Gkrilias ve ark.<sup>40</sup> diz OA'lı 40 birey üzerinde inceledikleri çalışmada kas kuvvetleri ile fiziksel performans testleri arasında orta ile güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulmuştur. Ayrıca, daha yavaş açısız hızdaki (120°/s) ektansör kas kuvveti, daha hızlı açısız hızdakine (180°/sn) göre performans testleri ile yüksek korelasyonlar göstermiştir. Benzer şekilde

**Tablo 5. İzokinetik kas kuvveti ile KF-36 ölçeği parametreleri arasındaki ilişki**

|                                   |   | FF     | FRG    | ERG  | Enerji | RS    | Sİ   | Ağrı   | GSA   |
|-----------------------------------|---|--------|--------|------|--------|-------|------|--------|-------|
| 60°/sn ekstansör tepe tork (n/m)  | r | 0,39** | 0,39** | 0,18 | 0,27*  | 0,04  | 0,18 | 0,45** | 0,11  |
|                                   | p | 0,001  | 0,001  | 0,12 | 0,016  | 0,76  | 0,11 | 0,001  | 0,32  |
|                                   | n | 80     | 80     | 80   | 80     | 80    | 80   | 80     | 80    |
| 180°/sn ekstansör tepe tork (n/m) | r | 0,28** | 0,36*  | 0,19 | 0,15   | -,012 | 0,15 | 0,21   | 0,15  |
|                                   | p | 0,001  | 0,001  | 0,09 | 0,20   | 0,92  | 0,18 | 0,06   | 0,20  |
|                                   | n | 80     | 80     | 80   | 80     | 80    | 80   | 80     | 80    |
| 60°/sn fleksör tepe tork (n/m)    | r | 0,28*  | 0,36** | 0,08 | 0,21   | 0,07  | 0,19 | 0,28** | 0,22* |
|                                   | p | 0,011  | 0,001  | 0,49 | 0,07   | 0,55  | 0,09 | 0,01   | 0,05  |
|                                   | n | 80     | 80     | 80   | 80     | 80    | 80   | 80     | 80    |
| 180°/sn fleksör tepe tork (n/m)   | r | 0,31*  | 0,38*  | 0,16 | 0,21   | 0,08  | 0,14 | 0,25** | 0,18  |
|                                   | p | 0,005  | 0,001  | 0,31 | 0,06   | 0,49  | 0,11 | 0,003  | 0,42  |
|                                   | n | 80     | 80     | 80   | 80     | 80    | 80   | 80     | 80    |

\*\*p&lt;0,01, \*p&lt;0,05.

r: Korelasyon katsayısı, n: Birey sayısı, n/m: Newton/metre, FF: Fiziksel fonksiyon, FRG: Fiziksel rol güçlüğü, ERG: Emosyonel rol güçlüğü, RS: Ruhsal Sağlık, Sİ: Sosyal işlevsellik, GS: Genel sağlık algısı, KF-36: Kısa Form-36

bizim çalışmamızda da Gkrilias ve ark.'nın<sup>40</sup> sonuçlarıyla uyumlu olarak düşük açısız hızdaki (60°/s) ekstansör kas kuvveti yüksek açısız hızdakine göre (180°/s) ve ekstansör kas kuvveti fleksör kas kuvvetine göre performans testleriyle daha anlamlı ilişkiler göstermiştir. Diz ekstansör kas kuvvetinin, fiziksel performans testler ile daha anlamlı ilişkiler göstermesi sonucunda diz ekstansörlerinin mobiliteyi ve fonksiyonelliği daha çok etkileyen kas grubu olduğu düşünüldü. Bunun nedeni quadriceps femoris kasının diz stabilitesinde görevli primer kas olması ve kuvvetinin artmasına bağlı eklem binen yükü azaltması ve şok absorpsiyonu sağlamasından kaynaklı dizdeki hasarı azaltması olabilir.<sup>42</sup> Ayrıca, daha güçlü ekstansör kas kuvvetinin, diz eklem yapısının kötüleşmesini engelleyebileceği de vurgulanmıştır.<sup>43</sup> Bu yüzden diz ekstansör kas kuvveti ile fiziksel performans arasındaki ilişkiyi inceleyip performans için önemli bir faktör olduğunu vurgulayan birçok çalışma bulunmaktadır.<sup>18,19</sup> Bununla birlikte, hamstring kas kuvvetinin de OA'te önemini vurgulayan az sayıda çalışmayla<sup>16</sup> benzer şekilde, çalışmamızda da fleksör kas kuvvetinin, fiziksel performans, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ile zayıf ve orta düzeyde de olsa anlamlı ilişkiye sahip olması rehabilitasyonda bu kas grubuna da önem verilmesi gerektiğini göstermiştir.

Çalışmamızda, izokinetik kas kuvvetleriyle performansa dayalı ölçümler arasında en yüksek ilişkinin 6 DYT ile olduğu tespit edildi. Bu testin yürüme fonksiyonu ile birlikte aerobik kapasiteyi de değerlendirdiği<sup>44,45</sup> göz önüne alındığında, bireylerdeki kas kuvveti azalmasının aerobik kapasiteyi de etkilediği sonucuna ulaşıldı. Bu yüzden diz OA'lı bireylere verilen diz bölgesi için kuvvetlendirme programlarının aerobik kapasitenin artmasına da katkı

sağlayacağı söylenebilir. Yine de bu çalışmanın primer amacı aerobik kapasite ile kas kuvveti arasındaki ilişkiyi incelemek olmadığı için bu konuda daha kapsamlı yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Diz OA'lı bireylerin kas kuvveti ile fonksiyonel durumu ölçen WOMAC skorları arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiştir. Nur ve ark.<sup>46</sup> diz OA'lı kadın bireylerdeki yaptığı çalışmada alt ekstremitte kas kuvvetleri ile yaş, ağrı şiddeti ve fonksiyonel düzeyi değerlendiren WOMAC arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Liikavainio ve ark.<sup>47</sup> diz OA'lı bireylerin, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştığında, önemli ölçüde daha kötü fonksiyonel performans ve daha düşük diz ekstansör ve fleksör izokinetik kas kuvveti sergilediklerini belirtmişlerdir. Diz OA'lı bireylerde ortalama fonksiyonel performansın yaklaşık %13 ile %26 arasında düştüğünü, diz ekstansör ve fleksör izokinetik kas kuvveti sırasıyla %19,6 ve %12,8 azaldığını saptamışlardır. Ayrıca, WOMAC ile diz ekstansör ve fleksör izokinetik kas kuvvetleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir.<sup>47</sup> Bizim çalışmamızda da, literatürdeki bu çalışmalara benzer şekilde, izokinetik kas kuvvetleri ile WOMAC toplam skoru arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptandı. Buna göre, diz OA'lı bireylerde kas kuvvetinin artırılması fonksiyonel düzeyde iyileşmeye katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Diz OA'lı bireylerin yaşam kalitesini etkileyen faktörler birçok çalışmada incelenmiş ve kas kuvvetinin de yaşam kalitesini etkileyebileceği vurgulanmıştır.<sup>4,48</sup> Pua ve ark.<sup>48</sup>, 104 diz OA'lı bireyin katıldığı çalışmalarında, izokinetik kas kuvveti ile 10 metre yürüme testi ve KF-36'nın fiziksel fonksiyon parametresi arasında anlamlı ilişkiler saptamışlardır. Benzer şekilde, başka bir çalışmada da diz

OA'lı bireylerde yaşam kalitesini incelemek için KF-36 ölçeği kullanılmış, KF-36 parametreleri arasında en çok etkilenen parametrenin fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve ağrı parametreleri olduğunu gözlemlemiştirlerdir.<sup>49</sup> Diz ve kalça OA'sı olan yaşlı bireylerde yaşam kalitesinin incelendiği farklı bir çalışmada da benzer şekilde, en çok etkilenen parametrelerin KF-36'da fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü olduğu belirlenmiştir.<sup>50</sup> Bizim çalışmamızda da diz izokinetik kas kuvvetleri KF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve ağrı parametreleri ile anlamlı ilişkiye sahip olduğu bulundu. Literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde, diz OA bireylerde en çok etkilenen sağlıkla ilişkili parametrelerin fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve ağrı olduğu saptandı. Bu parametrelerin daha çok etkilenmesinin nedenlerinden birisinin, KF-36 ölçeğinin ağrı, fonksiyon kaybının OA'ya ait en yaygın klinik bulgular ve şikâyetler arasında olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Bu çalışma izokinetik kas kuvveti ile fiziksel performans, fonksiyonel düzey ve yaşam kalitesi ile ilişkisini incelemiş ancak saptanan ilişkilerin düşük ve orta düzey ilişkiler olduğu gözlenmiştir. Kronik dejeneratif bir rahatsızlık olan OA'te, izokinetik kas kuvveti dışında, korku-kaçınma, kinezyofobi, endişe, katastrofobik inanışlar gibi ağrıyla ilgili psikososyal faktörler başta olmak üzere, uyku kalitesi, yorgunluk, anksiyete, depresyon gibi birçok faktörün de fonksiyonel performans, fonksiyonel düzey ve özellikle de yaşam kalitesini etkileyebileceği de bilinmektedir.<sup>51</sup> Gelecekteki çalışmalar, bu faktörleri de dikkate alarak daha geniş kapsamlı bir çalışma planlayabilir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Diz OA'lı bireylerle benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı bir kontrol grubunun bulunmamasıydı. Ayrıca OA prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu bilinmesine rağmen, kas kuvveti ölçümlerinde cinsiyetin önemli bir faktör olabileceği düşünüldüğünde, cinsiyete göre daha homojen bir dağılım sağlanabilirdi. Gelecekteki çalışmalar benzer bir kontrol grubu olarak, cinsiyete göre daha homojen dağılmış, diz OA'lı bireylerin kas kuvveti, fonksiyonel performans ve durumu ile yaşam kalitesi verilerini karşılaştırabilir.

### SONUÇ

Bu çalışmanın sonucunda, diz OA olan bireylerde diz ekstansiyon ve fleksiyon kas kuvvetinin fiziksel performans, fonksiyonel düzey ve yaşam kalitesini etkileyebilecek önemli bir parametre olduğu gösterildi. Bu nedenle diz OA olan bireylerin rehabilitasyonunda fonksiyonel performans ve yaşam kalitesini korumak ve/veya artırmak için, diz ekstansör kas grubu ile birlikte fleksör kas grubu

in de kuvvetlendirme ve enduransına yönelik egzersiz programlarının uygulanması önerilebilir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 2021/15-15, tarih: 11.11.2021).

**Hasta Onayı:** Çalışmaya katılmak için gönüllü olan bireylere "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" imzalatıldı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: İ.Y., İ.S., Dizayn: İ.Y., İ.S., Veri Toplama veya İşleme: İ.Y., İ.S., N.E., Analiz veya Yorumlama: İ.Y., İ.S., Literatür Arama: İ.Y., İ.S., N.E., Yazan: İ.Y., İ.S., N.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

- Şavluk ÖF, Baysal A, Erbaş M, Toman H, Daldal E. The Effectiveness of Intraarticular Steroid Application in Patients With Degenerative Knee Osteoarthritis. *Duzce Med J.* 2013;15:27-31.
- Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12(Suppl A):31-3.
- Halbert J, Crotty M, Weller D, Ahern M, Silagy C. Primary care-based physical activity programs: effectiveness in sedentary older patients with osteoarthritis symptoms. *Arthritis Rheum.* 2001;45:228-34.
- Maly MR, Costigan PA, Olney SJ. Determinants of self-report outcome measures in people with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:96-104.
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021;325:568-78.
- Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1343-55.
- Hamerman D. Clinical implications of osteoarthritis and ageing. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:82-5.
- Dobson F, Hinman RS, Roos EM, et al. OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:1042-52.
- Bilgiç A, Kamiloğlu R, Tuncer S. The Effectiveness Of Izokinetic Exercise Program On Knee Osteoarthritis. *J PMR Sci.* 2007;3:70-5.
- de Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:481-92.
- Yılmaz Demiriz S, Sarıkaya S. Diagnosis in Knee Osteoarthritis Patients and Current Treatment in Light of Guidelines. *Med J West Black Sea.* 2021;5:115-24.

12. Pirinççi SC, Işıntaş Arık M, Telci EA. Diz osteoartritli hastalarda ağrı, fonksiyonel düzey ve yürüyüşün zaman mesafe parametreleri. *J Exerc Ther Rehabil Exerc Ther Rehabil*. 2019;6:86-92.
13. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:588-94.
14. Çakır T, Toraman NF, Yalçın Ü, Uçkun A, Koldaş Doğan Ş. Is radiographic severity of knee osteoarthritis important for detecting differences in physical performance and isokinetic strength? *Turk J Phys Med Rehab*. 2014;60:308-12.
15. Dıraçoğlu D, Baskent A, Yagci I, Özçakar L, Aydın R. Isokinetic strength measurements in early knee osteoarthritis. *Acta Reumatol Port*. 2009;34:72-7.
16. Alnahdi AH, Zeni JA, Snyder-Mackler L. Muscle impairments in patients with knee osteoarthritis. *Sports Health*. 2012;4:284-92.
17. Altubasi IM. Knee joint laxity does not moderate the relationship between quadriceps strength and physical function in knee osteoarthritis patients: A cross-sectional study. *Knee*. 2018;25:699-703.
18. Bacon KL, Segal NA, Øiestad BE, et al. Thresholds in the Relationship of Quadriceps Strength With Functional Limitations in Women With Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:1186-93.
19. Fitzgerald GK, Piva SR, Irrgang JJ, Bouzubar F, Starz TW. Quadriceps activation failure as a moderator of the relationship between quadriceps strength and physical function in individuals with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:40-8.
20. Schmitt LC, Fitzgerald GK, Reisman AS, Rudolph KS. Instability, laxity, and physical function in patients with medial knee osteoarthritis. *Phys Ther*. 2008;88:1506-16.
21. Kosinski M, Keller SD, Ware JE Jr, Hatoum HT, Kong SX. The SF-36 Health Survey as a generic outcome measure in clinical trials of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: relative validity of scales in relation to clinical measures of arthritis severity. *Med Care*. 1999;37(5 Suppl):23-39.
22. Myers BJ. Isokinetic testing of muscle strength in older adults with knee osteoarthritis: An integrative review. *Isokinet Exerc Sci*. 2020;28:269-90.
23. Sole G, Hamrén J, Milosavljevic S, Nicholson H, Sullivan SJ. Test-retest reliability of isokinetic knee extension and flexion. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:626-31.
24. Kaya D, Citaker S, Kerimoglu U, et al. Women with patellofemoral pain syndrome have quadriceps femoris volume and strength deficiency. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:242-7.
25. Bennell K, Dobson F, Hinman R. Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):350-70.
26. Dobson F, Hinman RS, Hall M, et al. Reliability and measurement error of the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) recommended performance-based tests of physical function in people with hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25:1792-6.
27. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:28-33.
28. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36). *İlaç ve Tedavi Derg*. 1999;12:102-6.
29. George D, Mallery M. *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference*, 17.0 update. 2010.
30. Alpar R. *Spor Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik*. Ankara: Detay Yayıncılık; 2014.
31. Hootman JM, FitzGerald S, Macera CA, Blair SN. Lower Extremity Muscle Strength and Risk of Self-Reported Hip or Knee Osteoarthritis. *J Phys Act Heal*. 2004;1:321-30.
32. Şahan N, Köse N, Yakut Y, Atasavun Uysal S. Comparison of the effects of two different electrotherapy currents application on quadriceps femoris muscle in patients with knee osteoarthritis. *J Exerc Ther Rehabil*. 2020;7:109-18.
33. Cavanellas NT, Cossich VRA, Nicoliche EB, Martins MB, Sousa EB, Salles JI. Comparative analysis of quadriceps and hamstrings strength in knee osteoarthritis before and after total knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Rev Bras Ortop*. 2018;53:158-64.
34. Conroy MB, Kwok CK, Krishnan E, et al. Muscle strength, mass, and quality in older men and women with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:15-21.
35. Grace TG, Sweetser ER, Nelson MA, Ydens LR, Skipper BJ. Isokinetic muscle imbalance and knee-joint injuries. A prospective blind study. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66:734-40.
36. Hewett TE, Stroupe AL, Nance TA, Noyes FR. Plyometric training in female athletes. Decreased impact forces and increased hamstring torques. *Am J Sports Med*. 1996;24:765-73.
37. Orchard J, Marsden J, Lord S, Garlick D. Preseason hamstring muscle weakness associated with hamstring muscle injury in Australian footballers. *Am J Sports Med*. 1997;25:81-5.
38. Dekker J, Tola P, Aufdemkampe G, Winckers M. Negative affect, pain and disability in osteoarthritis patients: the mediating role of muscle weakness. *Behav Res Ther*. 1993;31:203-6.
39. Edelaar LM, van Dieën JH, van der Esch M, et al. Nonlinear relationship between isokinetic muscle strength and activity limitations in patients with knee osteoarthritis: Results of the Amsterdam-Osteoarthritis cohort. *J Rehabil Med*. 2017;49:598-605.
40. Gkrilias P, Tsepis E, Kokkalis Z, Panagiotopoulos E, Megas P. The relationship between isokinetic strength and functional performance tests in patients with knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci*. 2018;30:888-91.
41. Yázquez F, Espanha M, Marques A, Teles J, Teixeira P. Predictors of walking capacity in obese adults with knee osteoarthritis. *Acta Reumatol Port*. 2018;43:256-63.
42. Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Med Clin North Am*. 2009;93:1-24.
43. Segal NA, Glass NA, Torner J, et al. Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:769-75.
44. Yıldız SA. What is the Meaning of Aerobic and Anaerobic Capacity? *Solunum Dergisi*. 2012;8:1-8.
45. Ceylan E. Cardiopulmonary exercise testing. *J Clin Exp Investig*. 2014;5:504-9.
46. Nur H, Sertkaya BS, Tuncer T. Determinants of physical functioning in women with knee osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30:299-306.

47. Liikavainio T, Lyytinen T, Tyrväinen E, Sipilä S, Arokoski JP. Physical function and properties of quadriceps femoris muscle in men with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89:2185-94.
48. Pua YH, Liang Z, Ong PH, Bryant AL, Lo NN, Clark RA. Associations of knee extensor strength and standing balance with physical function in knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:1706-14.
49. Núñez M, Núñez E, Segur JM, et al. Health-related quality of life and costs in patients with osteoarthritis on waiting list for total knee replacement. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:258-65.
50. Salaffi F, Carotti M, Grassi W. Health-related quality of life in patients with hip or knee osteoarthritis: comparison of generic and disease-specific instruments. *Clin Rheumatol.* 2005;24:29-37.
51. Odole A, Ekediegwu E, Ekechukwu END, Uchenwoke C. Correlates and predictors of pain intensity and physical function among individuals with chronic knee osteoarthritis in Nigeria. *Musculoskelet Sci Pract.* 2019;39:150-6.





# Hemşirelik Eğitimcilerinin Afete Hazırlık İnançlarının Değerlendirilmesi

## The Assessment of Nursing Educators' Disaster Preparedness Beliefs

© Gülcihan ARKAN ÜNER, © Özüm ERKİN

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Atf:** Arkan Üner G, Erkin Ö. The Assessment of Nursing Educators' Disaster Preparedness Beliefs. Forbes J Med 2023;4(2):179-89

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, hemşirelik eğitimcilerinin afete hazırlık inançlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Araştırma, tanımlayıcı olarak Haziran-Aralık 2020 tarihleri arasında Türkiye'de devlet üniversitelerine bağlı Hemşirelik bölümlerinde görev yapan 346 hemşirelik eğitimcisi ile yürütülmüştür. Veriler sosyodemografik özellikler ve afet ile ilgili tanıtıcı bilgi formu ve Genel Afete Hazırlık İnanç (GAHİ) Ölçeği ile toplanmıştır.

**Bulgular:** GAHİ ölçeği toplam puanı ortalaması 176,74±16,25'dir. GAHİ ölçeği toplam puanı ortalaması ile afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgi, afet deneyimi, bulunduğu çevrenin afet planını okuma ve afetler konusunda eğitim ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken ( $p<0,05$ ), cinsiyet, akademik alan, daha önce afetzedeye bakım verme, bulunduğu çevrede bir afet planı varlığı ve daha önce afet tatbikatına katılma arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Regresyon analizi sonucuna göre, hemşirelik eğitimcisi olarak çalışılan sürenin 10 yıl ve üzerinde olması, afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilginin olması, gerçek bir afet deneyimi yaşanması, bulunulan çevrenin afet planının okunması ve afetler konusunda eğitime ihtiyaç olduğunun düşünülmemesi GAHİ'yi olumlu ve anlamlı olarak yordamaktadır.

**Sonuç:** Hemşirelik eğitimcilerinin afete hazırlık inançları puanlarının ortalamasının üzerinde olmasına rağmen afet planları hakkında bilgi edinme ve bu planları okuma, afet tatbikatına katılma ve afetler konusunda eğitim ihtiyaçları bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemşirelik eğitimcisi, afet, afete hazırlık, hazırlık inancı

### ABSTRACT

**Objective:** This study was conducted to evaluate the disaster preparedness beliefs of nursing educators.

**Methods:** The study was conducted as descriptive research between June and December 2020 with 346 nursing educators working in the Nursing departments state universities in Turkey. Data were collected through a descriptive information form consisting of questions about sociodemographic characteristics and disasters and the General Disaster Preparedness Belief (GDPB) scale.

**Results:** The mean score obtained from the total GDPB scale was 176.74±16.25. While there was a statistically significant difference between the mean GDPB scale total score and basic knowledge about disaster preparedness and response, disaster experience, reading the disaster plan of the surrounding area, and need for education about disasters ( $p<0.05$ ), there was no statistically significant difference between the mean scale score and gender, academic field, having given care for victims, the presence of a disaster plan in the environment, and participation in a disaster exercise before ( $p>0.05$ ). According to the results of the regression analysis, total work experience as a nursing educator for 10 years or more, having basic knowledge about disaster preparedness and response, having a real disaster experience, reading the disaster plan of the surrounding area, and thinking that there is no need for education about disasters predicted the GDPB positively and significantly.

**Conclusion:** Although the mean scores of nursing educators from the disaster preparedness beliefs were above the average, they needed education about getting information on disaster plans and reading them, participating in disaster exercises, and disasters.

**Keywords:** Nursing educator, disaster, disaster preparedness, preparedness belief

**Geliş/Received:** 07.10.2022

**Kabul/Accepted:** 13.01.2023

**Sorumlu Yazar/  
Corresponding Author:**

**Dr. Gülcihan ARKAN ÜNER,**

İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Tel.:** +90 232 260 10 01

✉ gulcihan.48@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-6085-5831



## GİRİŞ

Afetlerin Epidemiyolojisi Araştırma Merkezi (Centre for Research on the Epidemiology of Disasters [CRED]), afeti, "ulusal ya da uluslararası düzeyde dış yardım gerektirecek kadaryerel kapasiteyi aşan, büyük hasara, yıkıma ve insanın acı çekmesine neden olan beklenmedik ve genellikle ani bir durum ya da olay" olarak tanımlamaktadır.<sup>1</sup> CRED, Acil Durum Veri Tabanı (The Emergency Events Database [EM-DAT]) verilerine göre 2019 yılında dünya genelinde 396 doğal afet meydana geldiği, bu afetler nedeniyle 11 binden fazla kişinin hayatını kaybettiği, 95 milyon kişinin etkilendiği ve 103 milyar Amerikan doları ekonomik kayıp yaşandığı bildirilmektedir.<sup>1</sup> Dünya Afet Raporu 2020'ye göre, afetlerin sayısının dünya çapında gittikçe arttığı ve 2019 yılında en sık görülen afetlerin sel, fırtına, hastalık salgınları, depremler ve hidrolojik bağlantılı heyelanlar olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup> Risk Yönetimi Endeksi (Index For Risk Management [INFORM]) 2022 sonuçlarına göre ülkemiz insani krizler ve afet riskleri açısından orta düzeyde risk altında olduğu ve son üç yılın eğilimine göre afet riskinin sabit kaldığı bildirilmektedir.<sup>3</sup> Ayrıca, olağan dışı doğa olayları sonucu ortaya çıkan afet riskini belirten Dünya Risk Endeksine 2021 (World Risk Report)<sup>4</sup> göre afetler bakımından Türkiye 5.11 endeks skoru ile düşük risk sınıfındaki ülkeler arasında olup 181 ülke arasında 113. ülke konumundadır. Ayrıca, maruz kalma ve baş etme yetersizliği bakımından orta, zarar görülebilirlik, duyarlılık ve adaptasyon yetersizliği bakımından risk sınıfı düşük olarak hesaplanmıştır.<sup>4</sup>

Afetleri ve büyük olayları takiben meydana gelen kitlesel kayıplar, genellikle, yerel tıbbi kaynakların kapsamlı ve kesin tıbbi bakım sağlama yeteneğini hızla aşabilecek bir miktar, ciddiyet ve yaralanma çeşitliliği ile karakterizedir.<sup>5</sup> Afetler önemli ekonomik ve sağlık sonuçlarına yol açtığı için ortaya çıkan hem bireysel hem de toplum sağlığı sorunlarını çözebilmek için afetlere iyi hazırlanmış sağlık personeline ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>6</sup> Hemşireler, bakım verme becerileri, yaratıcılık ve uyum yeteneği, liderlik ve çeşitli afet ortamlarında ve durumlarında uygulanabilecek çok çeşitli becerileri nedeniyle afet ve kriz durumlarında önemli role sahiptir.<sup>7</sup> Sağlık insan gücünün önemli bir parçası olan hemşirelerin, afet öncesi, sırası ve sonrasında tüm aşamalarda insan sağlığının korunması için yaşadığı topluma ve görev yaptığı kuruma karşı sorumlulukları vardır.<sup>8</sup> Ancak hemşirelerin afetle ilgili sorumluluklarla başa çıkmak için yeterince hazır olmadıkları bildirilmektedir.<sup>9</sup> Bunların nedeninin, afette neler olduğunu, ne yapacağını bilmeme, kişisel güvenlik korkusu ve sınırlı kaynaklarla çalışma korkularının olmasıdır.<sup>10</sup> Hemşirelerin mezuniyet öncesi ve sonrası temel bilgi, tutum ve beceriler kazanmak için afet eğitimine ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup> Fakat ülkemizde de dahil olmak üzere birçok ülkede hemşirelik müfredatında afet hemşireliği eğitimi yeterince yer

almamaktadır.<sup>11-13</sup> Bu nedenle, afet hemşireliği eğitiminin lisans müfredatına dahil edilmesi gereklidir ve tüm hemşirelerin bu eğitimi almaları sağlanmalıdır.<sup>14</sup> Hemşirelik eğitimcileri mezunlarını hazırlamak için öğrencilerine karşı sorumludur ve öğrencilerini afete hazırlamak için stratejiler geliştirmelidir.<sup>15</sup>

Öztekin ve ark.'nın<sup>15</sup> (2015) İstanbul ve Miyazaki şehirlerindeki hemşirelik eğitimcilerinin afete hazırlık ve müdahale algılarını belirlemek ve karşılaştırmak amacıyla yaptığı çalışmada, hemşirelik eğitimcilerinin çoğunun toplu yaralanma olaylarına yönelik yeterli hazırlıklarının olmadığı ve bu nedenle afete hazırlıklarını hemşirelik müfredatlarına dahil etmekten çekindikleri vurgulanmıştır.<sup>15</sup> Bu bilgilerden yola çıkılarak hemşirelerin afet hazırlık ve müdahale yeterliliklerinin geliştirilmesinde önemli yeri olan hemşirelik eğitimcilerinin de bu konudaki hazırlık inanç düzeylerinin değerlendirilmesi gerekliliğinin olduğu anlaşılmaktadır. Bu sayede hemşirelik eğitimcilerinin bu konudaki bilgi gereksinimlerini karşılayacak bilimsel çalışmaların, hizmet içi afet eğitimleri, kursları ya da tatbikatların yapılmasında araştırmacılara yol göstereceği düşünülmektedir. "Hemşirelik eğitimcilerinin afete hazırlık inançları ve etkileyen faktörler nelerdir?" sorusundan hareketle planlanan bu çalışmada, hemşirelik eğitimcilerinin afete hazırlık inançlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

Bu çalışma, tanımlayıcı araştırma desenine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın evrenini Yükseköğretim Kurumu Bilgi Yönetim Sistemi'ne kayıtlı Türkiye'de devlet üniversitelerine bağlı Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Yüksekokulu, Sağlık Yüksekokulu ve Sağlık Bilimleri Fakültelerinin Hemşirelik bölümünde görev yapan yaklaşık 2.200 öğretim elemanı oluşturmaktadır.<sup>16</sup> Örneklemi, evrendeki bilinen birey sayısı formülünden  $[N = Nt^2 pq / d^2 (N-1) + t^2 pq]$ , konu ilgili literatür bilgileri doğrultusunda incelenen olayın görüş olasılığına ulaşamadığı için %50, standart sapmasının %5 olacağı varsayılarak toplam 327 öğretim elemanının çalışma örneklemini oluşturması hesaplanmıştır.<sup>17</sup> Araştırmaya, Yükseköğretim Kurumu Bilgi Yönetim Sistemi'ne kayıtlı ve kamuya açık e-posta adresine sahip olan, hemşirelik bölümünde çalışan ve katılmaya gönüllü olanlar dahil edilirken, emekli olan ve ölçüm araçlarındaki tüm sorulara yanıt vermeyenler çalışmadan dışlanmıştır. Araştırma 346 katılımcı ile tamamlanmıştır.

Araştırma verileri, Haziran-Aralık 2020 tarihleri arasında öğretim elemanlarının Yükseköğretim Kurumu Bilgi Yönetim Sistemi'ne kayıtlı ve kamuya açık e-posta adreslerine araştırma davet mektubu ile elektronik ortamda Google Forms aracılığıyla oluşturulan sosyodemografik özellikleri ve afet ile ilgili tanıtıcı bilgi formu ve Genel

Afete Hazırlık İnancı Ölçeği'ni (GAHİ) içeren bağlantı adresi gönderilerek toplanmıştır. Çalışmaya gönüllü olan katılımcılar bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyup onam verdikten sonra anket sorularını cevaplayabilmıştır.

Araştırma verilerinin toplanmasında "Sosyodemografik Özellikleri ve Afet ile ilgili Tanıtıcı Bilgi Formu" ve "Genel Afete Hazırlık İnancı Ölçeği" kullanılmıştır. Sosyodemografik Özellikleri ve Afet ile ilgili Tanıtıcı Bilgi Formu, katılımcıların yaş, cinsiyet, hemşirelik eğitimcisi olarak çalıştığı süre, akademik unvan, akademik alan, afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgiler, gerçek bir afet deneyimi yaşama, gerçek bir afetzedeye bakım vermek durumunda kalma, bulunulan çevrenin (okul, yurt vb.) bir afet planını bilme, bulunulan çevrenin afet planını okuma, daha önce afet tatbikatına katılma, afetler konusunda eğitime ihtiyacı olduğunu düşünme durumunu değerlendiren 12 sorudan oluşmaktadır.

GAHİ Ölçeği, Inal ve Dogan<sup>18</sup> tarafından 2018 yılında Sağlık İnancı Modeli temel alınarak, bireylerin afetlerle ilgili farkındalığını artırma, motivasyonu artırma ve genel afet hazırlığına yönelik inanç ve tutumları değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir.

Ölçek 45 madde ve algılanan duyarlılık (6 madde), algılanan ciddiyet (4 madde), algılanan yarar (6 madde), algılanan engeller (14 madde), eyleme geçiriciler (5 madde) ve öz-yeterlilik (10 madde) olmak üzere altı alt boyuttan oluşmaktadır. Tüm maddeler bir (kesinlikle katılmıyorum) ile beş (kesinlikle katılıyorum) arasında beşli Likert ölçeğinde puanlanmaktadır. Tüm alt boyutlar GAHİ ölçmektedir ve negatif ifadelerin kullanıldığı maddeler ters puanlanmaktadır. Alt ölçek ve GAHİ puanı yükseldikçe GAHİ düzeyi artmakta, alt ölçek ve GAHİ puanı düştükçe GAHİ düzeyi düşmektedir. Toplam ölçek Cronbach's alfa değeri 0,93, algılanan duyarlılık için 0,68, algılanan ciddiyet için 0,56, algılanan yarar 0,81, algılanan engeller 0,88, eyleme geçiriciler 0,71 ve öz-yeterlilik 0,79 olduğu belirtilmiştir.<sup>18</sup> Bu çalışmada toplam ölçek Cronbach's alfa değeri 0,88, algılanan duyarlılık için 0,61, algılanan ciddiyet için 0,44, algılanan yarar 0,84, algılanan engeller 0,82, eyleme geçiriciler 0,76 ve öz-yeterlilik 0,80 olarak bulunmuştur.

Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan yazılı izin alınmıştır (karar no: 2020/10-31, tarih: 20.05.2020). Veri toplama formunun giriş kısmında bulunan bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyup, çalışma hakkında bilgi aldıktan sonra "Araştırmaya katılmayı kabul ediyor musunuz?" sorusuna "Evet" yanıtını işaretleyerek araştırmaya katılmaya gönüllü olan katılımcılar çalışmaya alınmıştır. Google Forms üzerinden anket doldurulmasında katılımcılardan e-posta adresleri toplanmamıştır. Ölçek kullanımı için yazardan izin alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler IBM Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak incelenmiştir. GAHİ ölçeği ve alt boyutları ile farklı parametreler arası ilişkiler normal dağılım gösterenler Student's t-testi ya da tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak karşılaştırılmıştır. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda, ikişerli post-hoc karşılaştırmalar Hochberg's GT2 testi kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım göstermediği belirlenen parametreler Mann-Whitney U ya da Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmış ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilmiştir. Doğrusal regresyon analizi ve enter metodu kullanılarak, farklı prediktörlerin GAHİ üzerindeki bağımsız etkileri eş zamanlı olarak analize dahil edilerek incelenmiştir. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Hemşirelik eğitimcilerinin yaş ortalaması 36,55±7,71'dir (minimum-maksimum: 23-64). Eğitimcilerin %91,6'sının kadın, %40,2'sinin hemşirelik eğitimcisi olarak çalıştığı sürenin 10 yıl ve üzeri olduğu saptanmıştır. Afete hazırlıkla ilgili özellikleri incelendiğinde, %76,3'ünün afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgisinin olduğu, %69,7'sinin bir afet deneyimi yaşamadığı, %91,0'ünün bir afetzedeye bakım verme durumunda kalmadığı, %54,9'unun bulunduğu çevrede bir afet planının varlığını bildiği, %68,2'sinin bulunduğu çevredeki afet planını okumadığı, %39,0'ünün daha önce bir afet tatbikatına katılmadığı ve %87,9'unun afetler konusunda eğitime ihtiyacı olduğunu düşündüğü belirlenmiştir (Tablo 1).

Hemşirelik eğitimcilerinin GAHİ ölçeği ve altı alt boyuttan aldıkları puan ortalamaları incelendiğinde; eğitimcilerin algılanan duyarlılık alt boyut puan ortalaması 24,86±2,93, algılanan ciddiyet alt boyut puan ortalaması 16,83±2,46, algılanan yarar alt boyut puan ortalaması 24,94±3,47, algılanan engeller alt boyut puan ortalaması 55,67±6,40, eyleme geçiriciler alt boyut puan ortalaması 16,59±3,87, öz yeterlilik alt boyut puan ortalaması 37,81±5,54 ve ölçek toplam puan ortalaması 176,74±16,25 olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Hemşirelik eğitimcilerinin sosyodemografik özellikleri açısından incelendiğinde, 36 yaş ve üzeri olanlarda GAHİ ölçeği (p=0,027) ve algılanan engeller alt boyut puan

**Tablo 1. Hemşirelik eğitimcilerinin sosyodemografik ve afet hazırlıklarına ilişkin özellikleri (n=346)**

| <b>Değişkenler</b>   |          |          |
|--|----------|----------|
| <b>Cinsiyet</b>  | <b>n</b> | <b>%</b> |
| Kadın  | 317      | 91,6     |
| Erkek  | 29       | 8,4      |
| <b>Hemşirelik eğitimcisi olarak çalıştığı süre</b>         |          |          |
| 0-4 yıl  | 84       | 24,3     |
| 5-9 yıl  | 123      | 35,5     |
| 10 yıl ve üzeri  | 139      | 40,2     |
| <b>Akademik unvan</b>                                      |          |          |
| Profesör doktor  | 18       | 5,2      |
| Doçent doktor  | 40       | 11,6     |
| Doktor öğretim üyesi                                       | 104      | 30,1     |
| Öğretim görevlisi  | 46       | 13,3     |
| Araştırma görevlisi  | 138      | 39,9     |
| <b>Akademik alan</b>                                       |          |          |
| Halk sağlığı hemşireliği                                   | 64       | 18,5     |
| Çocuk sağlığı ve hastalıkları                              | 40       | 11,6     |
| Hemşirelik esasları  | 54       | 15,6     |
| İç Hastalıkları hemşireliği                                | 39       | 11,3     |
| Cerrahi hastalıkları hemşireliği                           | 65       | 18,8     |
| Hemşirelikte öğretim/yönetim                               | 15       | 4,3      |
| Doğum ve kadın hastalıkları hemşireliği                    | 38       | 11,0     |
| Psikiyatri hemşireliği                                     | 31       | 9,0      |
| <b>Afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgisi</b>   |          |          |
| Var  | 264      | 76,3     |
| Yok  | 82       | 23,7     |
| <b>Bir afet deneyimi yaşaması</b>                          |          |          |
| Evet   | 105      | 30,3     |
| Hayır  | 241      | 69,7     |
| <b>Afetzedeye bakım verme</b>                              |          |          |
| Evet   | 31       | 9,0      |
| Hayır  | 315      | 91,0     |
| <b>Bulunduğu çevrenin afet planının varlığı bilme</b>      |          |          |
| Evet   | 190      | 54,9     |
| Hayır  | 11       | 3,2      |
| Bilmiyorum   | 145      | 41,9     |
| <b>Bulunduğu çevrenin afet planını okunma</b>              |          |          |
| Evet   | 110      | 31,8     |
| Hayır  | 236      | 68,2     |
| <b>Daha önce bir afet tatbikatına katılma</b>              |          |          |
| Evet   | 211      | 61,0     |
| Hayır  | 135      | 39,0     |
| <b>Afetler konusunda eğitime ihtiyacı olduğunu düşünme</b> |          |          |
| Evet   | 304      | 87,9     |
| Hayır  | 42       | 12,1     |

**Tablo 2. Hemşirelik eğitimcilerinin genel afete hazırlık inanç ölçeği ve alt boyut puanları**

|                      | <b>n</b> | <b>Min.</b> | <b>Maks.</b> | <b>Ort.</b> | <b>SS</b> |
|----------------------|----------|-------------|--------------|-------------|-----------|
| Algılanan duyarlılık | 346      | 13          | 30           | 24,86       | 2,93      |
| Algılanan ciddiyet   | 346      | 10          | 20           | 16,83       | 2,46      |
| Algılanan yarar      | 346      | 11          | 30           | 24,94       | 3,47      |
| Algılanan engeller   | 346      | 36          | 70           | 55,67       | 6,40      |
| Eyleme geçirciler    | 346      | 5           | 25           | 16,59       | 3,87      |
| Öz yeterlilik        | 346      | 15          | 50           | 37,81       | 5,54      |
| Toplam ölçek puanı   | 346      | 123         | 220          | 176,74      | 16,25     |

n: Sayı, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

ortalamalarının ( $p=0,009$ ) anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Kadınların algılanan ciddiyet alt boyut ( $p=0,014$ ), erkeklerde ise algılanan yarar ( $p=0,023$ ) ve öz yeterlilik ( $p=0,019$ ) alt boyut puan ortalamalarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. On yıl üzerinde hemşirelik eğitimcisi olarak çalışanların 5-9 yıl arasında çalışanlara göre GAHİ ölçeği ( $p=0,015$ ) ve algılanan engeller alt boyut puan ortalamalarının ( $p=0,010$ ) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hemşirelik eğitimcisi olarak çalışılan süre ile eyleme geçirciler alt boyut puan ortalamalarının anlamlı düzeyde farklılık olmasına rağmen ( $p=0,041$ ) gruplar arasındaki istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Akademik unvanı profesör doktor olan hemşirelik eğitimcilerinin araştırma görevlilerine göre GAHİ ölçeği ( $p=0,026$ ) ve eyleme geçirciler puanlarının ( $p=0,008$ ) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Hemşirelik eğitimcilerinin afete hazırlıkla ilgili özellikleri incelendiğinde, afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgisi olanların ( $p<0,001$ ), bulunduğu çevrede bir afet planı varlığını bilenlerin bilmeyenlere göre ( $p<0,001$ ) ve bulunduğu çevredeki afet planını okuyanların ( $p<0,001$ ) GAHİ ölçeği toplam, algılanan duyarlılık, algılanan engeller, eyleme geçirciler ve öz yeterlilik alt boyut puan ortalamaları, ayrıca bulunduğu çevredeki afet planını okuyanların algılanan ciddiyet alt boyut puan ortalamalarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). Bir afet deneyimi yaşayan hemşirelik eğitimcilerinin GAHİ ölçeği ( $p=0,007$ ), algılanan duyarlılık ( $p=0,015$ ), algılanan engeller ( $p=0,004$ ) ve eyleme geçirciler ( $p=0,008$ ) alt boyut puan ortalamaları anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Afetzedeye bakım verenlerin öz yeterlilik alt boyut puan ortalamaları anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $p=0,026$ ). Daha önce bir afet tatbikatına katılanların algılanan duyarlılık ( $p=0,012$ ) alt boyut puan ortalamalarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Afetler konusunda eğitime ihtiyacı olduğunu düşünmeyenlerin GAHİ ölçeği ( $p<0,001$ ),

algılanan yarar ( $p=0,020$ ), algılanan engeller ( $p=0,006$ ), eyleme geçiriciler ( $p=0,007$ ) ve öz yeterlilik ( $p<0,001$ ) alt boyut puan ortalamaları anlamlı düzeyde daha yüksektir (Tablo 3).

GAHİ ölçek toplam puanı olan bağımlı değişken ile tabloda belirtilen bağımsız değişkenlerden oluşan anlamlı bir regresyon modeli ( $F=14,04$ ,  $p<0,001$ ) ve bağımlı değişkendeki varyansın %15,9'unun ( $R^2_{\text{adjusted}}=0,159$ ) bağımsız değişkenler tarafından açıkladığı bulunmuştur. Regresyon analizi sonucuna göre, hemşirelik eğitimcisi olarak çalışılan sürenin 10 yıl ve üzerinde olması ( $\beta=0,105$ ,  $p=0,036$ ), afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilginin olması ( $\beta=0,226$ ,  $p<0,001$ ), gerçek bir afet deneyimi yaşanması ( $\beta=0,094$ ,  $p=0,048$ ), bulunulan çevrenin afet planının okunması ( $\beta=0,184$ ,  $p<0,001$ ) ve afetler konusunda eğitime ihtiyaç olduğunun düşünülmemesi ( $\beta=0,132$ ,  $p=0,009$ ) GAHİ'yi olumlu ve anlamlı olarak yordamaktadır (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Hemşirelik eğitimcilerinin çoğunun afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgiye sahip olduğu ve bir afet tatbikatına katılmalarına rağmen afetler konusunda eğitime ihtiyaçlarının olduğunu düşündüğü belirlenmiştir. Benzer şekilde, Öztekin ve ark.'nın<sup>15</sup> çalışmasında (2015) hemşirelik eğitimcilerinin yarısından biraz fazlasının afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgiye sahip olduğu ve çoğunun bu konuda özel kurs almak için istekli oldukları bildirilmiştir.<sup>15</sup> Hemşirelik eğitimcilerinin afetler hakkında temel bilginin yanı sıra müdahaleye yönelik daha kapsamlı eğitimlere ihtiyaçlarının olduğu düşünülmektedir.

Hemşirelik eğitimcilerinin GAHİ ölçeği puanları incelendiğinde, literatürdeki diğer araştırma sonuçlarına benzerlik gösterdiği ve ortalamanın üzerinde olduğunu görülmektedir.<sup>19-21</sup>

Bu çalışmada, 36 yaş ve üzerinde olan eğitimcilerin GAHİ ölçeği toplam ve algılanan engeller alt boyut puan ortalamalarının daha genç olan eğitimcilere daha yüksek bulunmuştur. Benzer olarak diğer çalışmalarda da 31-45 yaş arasındaki sağlık çalışanlarının daha genç olanlara göre doğal afetlere katılmaya daha istekli olduğu<sup>22</sup>, yaş arttıkça bireylerin sel tehlikesine karşı duyarlı olma olasılığının arttığı ve sel tehlikesi ciddiyetinin de arttığı bildirilmiştir<sup>23</sup>. Farklı olarak Öztekin ve ark.'nın<sup>15</sup> (2015) çalışmasında genç hemşirelik eğitimcilerin temel afete hazırlık ve müdahale hakkında daha yüksek düzeyde temel bilgiye sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Yaşla birlikte yaşanan deneyimler afete hazırlık sürecini etkileyebilir.<sup>20</sup> Bunun yanı sıra bireylerin afete hazırlık konusunda endişe eksikliği, zaman eksikliği ve bilgi eksikliği engel olabilir.<sup>24</sup> Bu açıdan bakıldığında yaşla birlikte elde edilen deneyimlerin afete hazırlık inançlarını

olumlu etkilediği düşünülmektedir. Son yıllarda afetlere yönelik farkındalık etkinliklerinin artması ya da ders müfredatlarına afet konusunun dahil edilmeye başlaması ile genç yaştaki bireylerin afete hazırlık inançlarının olumlu yönde etkileneneği söylenebilir.

Bu çalışmada, hemşirelik eğitimcilerinin cinsiyeti ile GAHİ ölçeği toplam puan ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Fakat, kadın eğitimcilerde erkeklere göre algılanan ciddiyet, erkek eğitimcilerde ise kadınlara göre algılanan yarar ve öz yeterlilik alt boyut puanları daha yüksek bulunmuştur. Literatürde cinsiyet açısından konsensüs olmadığı görülmektedir. Bir çalışmada hemşirelerin afete hazırlık algısı ile cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilirken<sup>25</sup>, üniversite öğrencileri ile yapılan diğer çalışmalarda, kadınların GAHİ'nin erkeklere oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>20,26</sup> Kadınların daha özverili olmaları, ayrıntılara dikkat etmeleri<sup>27</sup>, kadınların çocuk bakımı da dahil olmak üzere ev içi sorumlulukların çoğunu üstlenmesi<sup>23</sup> afete hazırlıkta ciddiyet algılarını arttıran olası sebeplerden olabilir. Diğer bir çalışmada, erkeklerin kadınlara göre herhangi bir afet türüne katılmaya daha istekli olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup>

Bu çalışmada, hemşirelik eğitimcisi olarak çalışılan süre 10 yıl ve üzerinde olanlarda GAHİ ölçeği, algılanan engeller ve eyleme geçiriciler alt boyut puan ortalamaları daha yüksek olduğu ve regresyon analizinde de GAHİ'nin önemli bir yordayıcısı olduğu bulunmuştur. Hemşirelerin afet müdahalesi konusundaki rolleri, bilgileri ve deneyimlerine ilişkin görüşlerini belirlemek için yapılan bir çalışmada iş deneyiminin hazırlıklı olmanın önemli yordayıcılarından biri olduğu, ayrıca 15 yıldan fazla hizmet süresinde kişinin kendi hazırlığını iyi olarak değerlendirmesini yaklaşık yedi kat daha arttırdığı bildirilmiştir.<sup>28</sup> Farklı olarak diğer bir çalışmada, hemşirelerin afete hazırlık, afetlerde müdahale ve afet sonrası aşamalarındaki afete hazırlık algısı ile çalışma yıllarına arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir.<sup>25</sup> Bu çalışmada, eğitimcilerin çalışma süreçlerinde edindikleri bilgi ve tecrübelerinin afete hazırlık inançlarını olumlu etkilediği söylenebilir. Aynı zamanda çalışmadaki katılımcılarının çoğunluğunun afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgisinin olması ve daha önce afet tatbikatlarına katılmış olmalarının bu konuda teşvik edici olduğu düşünülmektedir.

Akademik unvanı profesör olan eğitimcilerin GAHİ ölçeği toplam ve eyleme geçiriciler alt boyut puan ortalamalarının araştırma görevlilerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Benzer olarak, İnal ve ark.'nın<sup>19</sup> (2019) çalışmasında, araştırma görevlilerinin diğer unvandaki akademisyenlere göre GAHİ puanlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda farklı olarak araştırma görevlisi olan hemşirelik eğitimcilerinin temel

**Tablo 3. Genel afete hazırlık inançlarını etkileyen faktörler (n=346)**

| Değişkenler   | n  | Genel afete hazırlık inanç ölçeği  |  | Algılanan duyarlılık alt boyutu  |  | Algılanan ciddiyet alt boyutu  |                        |
|---|--|--|--|--|--|--|------------------------|
|   |  | $\bar{x} \pm SS$   | U/KW p                                 | $\bar{x} \pm SS$   | U/KW p                                 | $\bar{x} \pm SS$   | U/KW p                 |
| <b>Yaş</b><br>35 yaş ve altı<br>36 yaş ve üzeri   | 194<br>152                                   | 175,03±16,50<br>178,92±15,71   | 2,226<br><b>0,027</b>                  | 24,64±2,93<br>25,15±2,92   | -1,560<br>0,119                        | 16,96±2,31<br>16,67±2,64   | -0,625<br>0,532        |
| <b>Cinsiyet</b><br>Kadın<br>Erkek   | 317<br>29                                    | 176,58±15,85<br>178,51±20,36   | 0,614<br>0,540                         | 24,91±2,88<br>24,41±3,50   | -0,635<br>0,526                        | 16,93±2,45<br>15,82±2,40   | -2,462<br><b>0,014</b> |
| <b>Hemşirelik eğitimcisi olarak çalıştığı süre</b><br>0-4 yıl <sup>a</sup><br>5-9 yıl <sup>b</sup><br>10 yıl ve üzeri <sup>c</sup>                  | 84<br>123<br>139                             | 176,76±16,28<br>173,64±15,74<br>179,47±16,30   | 4,281<br><b>0,015</b><br><b>b&lt;c</b> | 25,01±2,73<br>24,64±3,18<br>24,98±2,84   | <br>0,388<br>0,824                     | 17,14±2,27<br>16,69±2,56<br>16,77±2,48   | <br>1,369<br>0,504     |
| <b>Akademik unvan</b><br>Prof Dr <sup>a</sup><br>Doç Dr <sup>b</sup><br>Dr. Öğr Üyesi <sup>c</sup><br>Öğr Gör <sup>d</sup><br>Araş gör <sup>e</sup> | 18<br>40<br>104<br>46<br>138                 | 185,94±16,60<br>176,57±15,07<br>177,83±15,70<br>178,95±17,12<br>174,02±16,23   | 2,793<br><b>0,026</b><br><b>e&lt;a</b> | 25,38±2,83<br>24,62±2,83<br>25,00±3,07<br>25,15±2,85<br>24,67±2,92   | 2,289<br>0,683                         | 17,38±2,00<br>16,87±2,57<br>16,60±2,50<br>16,10±2,90<br>17,17±2,24   | 6,418<br>0,170         |
| <b>Akademik alan</b><br>HSS<br>ÇHH<br>HE<br>İHH<br>CHH<br>HÖ/Y<br>DHS<br>PHH  | 64<br>40<br>54<br>39<br>65<br>15<br>38<br>31 | 179,53±16,56<br>173,07±19,75<br>174,64±14,56<br>178,76±14,76<br>176,29±12,67<br>180,80±23,24<br>175,31±16,61<br>177,64±17,57 | 0,967<br>0,455                         | 24,78±3,02<br>23,97±3,54<br>24,90±2,45<br>25,17±2,69<br>25,29±2,65<br>24,73±3,49<br>25,02±3,34<br>24,74±2,78 | 4,058<br>0,773                         | 16,75±2,50<br>16,42±3,23<br>17,05±2,40<br>16,48±2,11<br>16,90±2,32<br>16,66±2,25<br>18,00±1,70<br>16,12±2,61 | 12,898<br>0,075        |
| <b>Afete hazırlık ve müdahale temel bilgisi</b><br>Var<br>Yok   | 264<br>82                                    | 179,46±15,43<br>167,96±15,80   | 5,864<br><b>0,000</b>                  | 25,10±2,81<br>24,10±3,19   | -2,333<br><b>0,020</b>                 | 16,75±2,51<br>17,10±2,29   | -1,011<br>0,312        |
| <b>Afet deneyimi yaşama</b><br>Evet<br>Hayır  | 105<br>241                                   | 180,27±16,11<br>175,20±16,10   | 2,693<br><b>0,007</b>                  | 25,47±2,59<br>24,60±3,04   | -2,442<br><b>0,015</b>                 | 16,66±2,31<br>16,91±2,52   | -1,194<br>0,232        |
| <b>Afetzedeğe bakım verme</b><br>Evet<br>Hayır  | 31<br>315                                    | 179,54±18,94<br>176,46±15,97   | 0,876<br>0,387                         | 24,87±2,91<br>24,86±2,94   | -0,052<br>0,959                        | 16,16±2,55<br>16,90±2,44   | -1,660<br>0,097        |
| <b>Çevrede afet planı varlığı</b><br>Evet <sup>a</sup><br>Hayır <sup>b</sup><br>Bilmiyorum <sup>c</sup>   | 190<br>11<br>145                             | 179,63±17,28<br>179,36±14,35<br>172,75±14,11   | 7,795<br><b>0,000</b><br><b>c&lt;a</b> | 25,15±2,91<br>25,81±2,31<br>24,42±2,96   | 6,562<br><b>0,038</b><br><b>c&lt;a</b> | 16,57±2,43<br>17,18±2,67<br>17,15±2,46   | 5,992<br>0,050         |
| <b>Çevredeki afet planını okunması</b><br>Evet<br>Hayır   | 110<br>236                                   | 182,90±17,15<br>173,86±15,01   | 4,745<br><b>0,000</b>                  | 25,78±2,50<br>24,44±3,03   | -3,896<br><b>0,000</b>                 | 16,29±2,43<br>17,09±2,43   | -3,061<br><b>0,005</b> |
| <b>Afet tatbikatına katılma</b><br>Evet<br>Hayır  | 211<br>135                                   | 177,90±16,32<br>174,93±16,03   | 1,660<br>0,098                         | 25,18±2,91<br>24,38±2,91   | -2,507<br><b>0,012</b>                 | 16,89±2,42<br>16,75±2,52   | -0,346<br>0,729        |
| <b>Eğitime ihtiyacı olduğunu düşünme</b><br>Evet<br>Hayır   | 304<br>42                                    | 175,54±15,56<br>185,38±18,57   | -3,743<br><b>0,000</b>                 | 24,82±2,99<br>25,21±2,54   | -0,763<br>0,446                        | 16,91±2,39<br>16,26±2,88   | -1,258<br>0,208        |

$\bar{x}$ : Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, t: Independent Student's t-test, U: Mann-Whitney U, F: One-way ANOVA, KW: Kruskal-Wallis; p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

HSS: Halk Sağlığı Hemşireliği, ÇHH: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, HE: Hemşirelik Esasları, İHH: İç Hastalıkları Hemşireliği, CHH: Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, HÖ/Y: Hemşirelikte Öğretim/Yönetim, DHS: Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği, PH: Psikiyatri Hemşireliği

| Tablo 3. devamı   |  |                        |  |   |  |   |  |   |
|---|--|------------------------|--|---|--|---|--|---|
| Değişkenler   | Algılanan yarar alt boyutu   |                        | Algılanan engeller alt boyutu  |   | Eyleme geçirciler alt boyutu   |   | Öz yeterlilik alt boyutu   |   |
|   | $\bar{x} \pm SS$   | U/KW p                 | $\bar{x} \pm SS$   | U/KW p                                  | $\bar{x} \pm SS$   | U/KW p                                  | $\bar{x} \pm SS$   | U/KW p                                  |
| <b>Yaş</b><br>35 yaş ve altı<br>36 yaş ve üzeri   | 24,82±3,36<br>25,10±3,61   | -0,924<br>0,355        | 54,80±6,21<br>56,78±6,48   | -2,621<br><b>0,009</b>                  | 16,29±3,89<br>16,97±3,82   | -1,803<br>0,071                         | 37,49±5,31<br>38,22±5,83   | -1,429<br>0,153                         |
| <b>Cinsiyet</b><br>Kadın<br>Erkek   | 24,82±3,42<br>26,27±3,83   | -2,281<br><b>0,023</b> | 55,64±6,29<br>56,00±7,59   | -0,387<br>0,698                         | 16,66±3,84<br>15,86±4,15   | -0,998<br>0,318                         | 37,60±5,45<br>40,13±6,15   | -2,347<br><b>0,019</b>                  |
| <b>Hemşirelik eğitimcisi olarak çalıştığı süre</b><br>0-4 yıl <sup>a</sup><br>5-9 yıl <sup>b</sup><br>10 yıl ve üzeri <sup>c</sup>                  | 24,97±3,59<br>24,57±3,35<br>25,25±3,50   | <br>3,132<br>0,209     | 55,46±6,36<br>54,37±6,16<br>56,95±6,42   | 9,300<br><b>0,010</b><br><b>b&lt;c</b>  | 15,98±4,07<br>16,28±3,80<br>17,23±3,73   | <br>6,391<br><b>0,041</b>               | 38,17±6,32<br>37,06±4,78<br>38,25±5,64   | <br>4,108<br>0,128                      |
| <b>Akademik unvan</b><br>Prof Dr <sup>a</sup><br>Doç Dr <sup>b</sup><br>Dr. Öğr Üyesi <sup>c</sup><br>Öğr Gör <sup>d</sup><br>Araş gör <sup>e</sup> | 25,55±3,22<br>24,92±3,64<br>24,96±3,57<br>25,58±3,45<br>24,65±3,40                             | 3,290<br>0,510         | 59,11±6,54<br>55,92±6,70<br>56,41±6,24<br>55,76±6,56<br>54,57±6,19   | 8,961<br>0,062                          | 19,05±3,48<br>16,40±3,78<br>16,72±3,85<br>17,56±3,28<br>15,91±3,98   | 13,752<br><b>0,008</b><br><b>e&lt;a</b> | 39,44±4,97<br>37,82±6,03<br>38,12±5,63<br>38,78±5,77<br>37,04±5,28   | 6,282<br>0,179                          |
| <b>Akademik alan</b><br>HSS<br>ÇHH<br>HE<br>İHH<br>CHH<br>HÖ/Y<br>DHS<br>PHH  | 25,75±3,49<br>24,62±4,17<br>24,57±3,48<br>24,94±3,56<br>24,33±3,09<br>26,00±3,28<br>24,76±3,30 | 7,034<br>0,425         | 57,10±6,79<br>54,25±7,23<br>54,50±5,83<br>56,74±5,56<br>55,12±5,14<br>56,33±8,57<br>55,57±6,52<br>56,22±7,16 | 7,682<br>0,361                          | 17,07±4,20<br>15,87±4,03<br>16,85±3,99<br>17,12±3,67<br>16,00±3,34<br>17,53±4,10<br>16,02±3,87<br>16,90±3,91 | 8,165<br>0,318                          | 38,06±5,86<br>37,92±5,47<br>36,75±4,59<br>38,28±5,81<br>38,63±4,56<br>39,53±7,87<br>35,92±6,24<br>38,19±5,56 | 10,543<br>0,160                         |
| <b>Afete hazırlık ve müdahale temel bilgisi</b><br>Var<br>Yok   | 25,12±3,47<br>24,36±3,43   | -1,896<br>0,058        | 56,64±6,27<br>52,54±5,82   | -5,121<br><b>0,000</b>                  | 17,07±3,65<br>15,03±4,15   | -3,786<br><b>0,000</b>                  | 38,75±5,16<br>34,79±5,68   | -5,404<br><b>0,000</b>                  |
| <b>Afet deneyimi yaşama</b><br>Evet<br>Hayır  | 24,99±3,49<br>24,92±3,47   | -0,252<br>0,801        | 57,00±6,59<br>55,09±6,24   | -2,901<br><b>0,004</b>                  | 17,36±3,69<br>16,26±3,91   | -2,643<br><b>0,008</b>                  | 38,78±5,31<br>37,39±5,60   | -1,654<br>0,098                         |
| <b>Afetzedeye bakım verme</b><br>Evet<br>Hayır  | 25,09±3,02<br>24,93±3,52   | -0,254<br>0,799        | 56,61±7,66<br>55,58±6,27   | -0,843<br>0,399                         | 16,93±4,11<br>16,56±3,85   | -0,663<br>0,507                         | 39,87±6,34<br>37,61±5,43   | -2,232<br><b>0,026</b>                  |
| <b>Çevrede afet planı varlığı</b><br>Evet <sup>a</sup><br>Hayır <sup>b</sup><br>Bilmiyorum <sup>c</sup>   | 25,23±3,51<br>24,81±3,18<br>24,58±3,48   | <br>4,104<br>0,128     | 56,60±6,79<br>57,00±4,73<br>54,35±5,75   | 10,779<br><b>0,005</b><br><b>c&lt;a</b> | 17,11±3,61<br>16,00±3,84<br>15,96±4,12   | 6,371<br><b>0,041</b><br><b>c&lt;a</b>  | 38,94±5,43<br>38,54±6,26<br>36,27±5,30   | 18,632<br><b>0,000</b><br><b>c&lt;a</b> |
| <b>Çevredeki afet planını okunması</b><br>Evet<br>Hayır   | 25,22±3,69<br>24,81±3,36   | -1,307<br>0,191        | 57,75±6,77<br>54,70±5,99   | -3,918<br><b>0,000</b>                  | 17,78±3,52<br>16,04±3,91   | -3,897<br><b>0,000</b>                  | 40,07±5,30<br>36,76±5,35   | -5,135<br><b>0,000</b>                  |
| <b>Afet tatbikatına katılma</b><br>Evet<br>Hayır  | 24,84±3,53<br>25,11±3,39   | -0,797<br>0,425        | 56,09±6,63<br>55,01±5,99   | -1,380<br>0,168                         | 16,61±3,84<br>16,56±3,93   | -0,206<br>0,837                         | 38,27±5,22<br>37,10±5,96   | -1,907<br>0,057                         |
| <b>Eğitime ihtiyacı olduğunu düşünme</b><br>Evet<br>Hayır   | 24,81±3,36<br>25,90±4,13   | -2,335<br><b>0,020</b> | 55,29±6,01<br>58,40±8,29   | -2,771<br><b>0,006</b>                  | 16,39±3,88<br>18,02±3,53   | -2,718<br><b>0,007</b>                  | 37,29±5,39<br>41,57±5,22   | -4,543<br><b>0,000</b>                  |

$\bar{x}$ : Aritmetik ortalama, SS: Standart sapma, t: Independent Student's t-test, U: Mann-Whitney U, F: One-way ANOVA, KW: Kruskal-Wallis; p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.  
HSS: Halk Sağlığı Hemşireliği, ÇHH: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, HE: Hemşirelik Esasları, İHH: İç Hastalıkları Hemşireliği, CHH: Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, HÖ/Y: Hemşirelikte Öğretim/Yönetim, DHS: Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği, PH: Psikiyatri Hemşireliği

**Tablo 4. Hemşirelik eğitimcilerinin afet hazırlıkları ve sosyo-demografik değişkenlerinin genel afete hazırlık inançlarını yordama düzeyi**

|   | Unstandardized coefficients |            | Standardized coefficients | t      | p     | %95 confidence interval for B |             | Collinearity statistics |       |
|---|-----------------------------|------------|---------------------------|--------|-------|-------------------------------|-------------|-------------------------|-------|
|   | B                           | Std. Error | Beta                      |        |       | Lower bound                   | Upper bound | Tolerance               | VIF   |
| (Constant)  | 164,911                     | 1,798      |                           | 91,700 | 0,000 | 161,374                       | 168,449     |                         |       |
| Hemşirelik eğitimcisi olarak çalıştığı süre <sup>a</sup>            | 3,469                       | 1,643      | 0,105                     | 2,111  | 0,036 | 0,236                         | 6,702       | 0,989                   | 1,011 |
| Afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgi durumu <sup>b</sup> | 8,630                       | 1,958      | 0,226                     | 4,408  | 0,000 | 4,779                         | 12,480      | 0,927                   | 1,079 |
| Gerçek bir afet deneyimi yaşama <sup>c</sup>                        | 3,321                       | 1,761      | 0,094                     | 1,885  | 0,048 | -0,144                        | 6,786       | 0,979                   | 1,021 |
| Bulduğunuz çevrenin afet planını okuma <sup>d</sup>                 | 6,408                       | 1,774      | 0,184                     | 3,612  | 0,000 | 2,919                         | 9,898       | 0,941                   | 1,063 |
| Afetler konusunda eğitime ihtiyaç olduğunu düşünme <sup>e</sup>     | 6,504                       | 2,486      | 0,132                     | 2,617  | 0,009 | 1,615                         | 11,394      | 0,955                   | 1,047 |

R=0,414; R<sup>2</sup>=0,171; Düzeltilmiş R<sup>2</sup>=0,159; F=14,04, p=0,0001; Durbin-Watson=1,96.  
<sup>a</sup>9 ve altı 0; 10 ve üzeri 1 olarak kodlandı; <sup>b,c,d</sup>Yok 0; Var 1 olarak kodlandı; <sup>e</sup>Evet 0; Hayır 1 olarak kodlandı.

afete hazırlık ve müdahale hakkında daha yüksek düzeyde temel bilgiye sahip olduğu bildirilmektedir<sup>15</sup>. Bu sonuçlar, akademik çalışmalarda zaman süreci içinde afetlere hazırlığına yönelik edilen bilgi, tecrübe ve etkinliklerin GAHİ ile ilişkili faktörler olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada, afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgisi olan, bulunduğu çevrede bir afet planı varlığını bilen ve bu afet planını okuyan eğitimcilerin GAHİ ölçeği toplam, algılanan duyarlılık, algılanan engeller, eyleme geçiriciler ve öz yeterlilik alt boyut puan ortalamaları ve bulunduğu çevredeki afet planını okumayanların algılanan ciddiyet alt puan ortalamaları daha yüksek bulundu. Ayrıca regresyon analizinde, eğitimcilerin afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgisinin olması ve bulunduğu çevrenin afet planını okumasının GAHİ üzerinde önemli bir yordayıcı olduğu bulundu. Yapılan çalışmalarda, işyeri hazırlığını iyi olarak değerlendiren katılımcıların bireysel hazırlığını da iyi olarak değerlendirme olasılığını artırdığı<sup>28</sup>, ileri düzeyde afete hazırlık bilgisine sahip olmanın afete hazırlık davranışlarını uyguladığı<sup>29</sup>, afetlere müdahale, afetlere hazırlık ve afet sonrası aşamalarında hastane afet planını okuyan hemşirelerin afetlere hazırlıklı olma algılarının diğerlerine göre daha yüksek olduğu<sup>25</sup>, yaşanan yerde afet acil durum planı varlığını bilen öğrencilerin<sup>26</sup> ve okulda acil durum/afet planı hakkında bilgisi olan öğrencilerin GAHİ düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>20</sup> Benzer olarak, Susila ve ark.<sup>30</sup> (2019) çalışmasında, afete hazırlık konusunda iyi algıya sahip olma ve afete hazırlık eğitime katılma ile afete hazırlıklı olma arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilginin, bir afet planı varlığının ve bunu okumanın afet hazırlık inancını

artırmada eyleme geçirici olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, kitle iletişim araçları ve sağlık çalışanları gibi motive edici faktörlerin hazırlıklı olmayı (eylem ipuçları) arttırdığı ve eyleme geçme ipuçlarının bireylerin önleyici tedbirler almasına yardımcı olan hızlandırıcı güçler olduğu bildirilmiştir.<sup>27</sup> Bu bulgular, afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilginin, çevrelerinde afet planının bulunmasının ve bunun okunmasının hazırlık inancı için önemini göstermektedir. Afete hazırlık bilgisinin sağlanması eyleme geçirici ve öz yeterliliği artıran, çevrede yapılan hazırlıkların afete hazırlıkta duyarlılığı arttıran aynı zamanda eyleme geçirici bir faktör olabileceği söylenebilir.

Bu çalışmada, bir afet deneyimi olan eğitimcilerin GAHİ ölçeği toplam, algılanan duyarlılık, algılanan engeller, eyleme geçiriciler alt boyut puanları daha yüksek olduğu, ayrıca regresyon analizinde, eğitimcilerin gerçek bir afet deneyimi olmasının GAHİ üzerinde önemli bir yordayıcı olduğu bulundu. Benzer olarak, bir çalışma sonucuna göre herhangi bir afet deneyimine sahip olma durumunun GAHİ ile ilişkili önemli faktör olduğu ve daha önce herhangi bir afet yaşamış olan kişilerin, hiç afet yaşamamış olanlara göre daha yüksek GAHİ puanına sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>19</sup> Başka bir çalışmada da önceki afetlerde çalışma deneyimi olan sağlık çalışanlarının afet yönetimi, başa çıkma stratejileri ve kendilerini ve ailelerini korumanın yolları konusunda daha iyi bilgiye sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Rostami-Moez ve ark.'nın<sup>31</sup> çalışmasında belirtildiği gibi afete hazırlık daha önceki bir afet deneyimi, yıkıcı etkileri ve bunların zarar verici sonuçları ile ilgili olabilir. Onların çalışmasında daha önce yıkıcı deprem yaşayan hanelerin, daha önce bu olayı yaşamayanlara göre daha hazırlıklı olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeninin de



önceki yaralanmaları hatırlamanın yanı sıra gelecekteki depremlerde benzer yaralanmaların tekrarlama korkusu olabileceği ifade edilmiştir.<sup>31</sup> Bireylerin afetlere yönelik deneyimleri afetin sonuçlarını anlamalarına, bir afete neden olabilecek tehlike karşı farkındalık oluşması ve bilgilerinin artmasına, duygu ve hislerinin etkilenmesine, afete yönelik inançlarının, hazırlığa yönelik düşüncelerinin ve öz yeterliliklerinin gelişmesine teşvik edebilir.<sup>32</sup>

Bu çalışmada, bir afetzedeye bakım veren hemşirelik eğitimcilerinin öz yeterlilik alt boyut puan ortalamaları daha yüksek bulundu. Öz yeterlilik, kişinin riskli davranışı değiştirme çabalarını etkiler ve motivasyonu azaltabilecek engellere rağmen kişinin güvenli davranışının devam etmesine neden olur.<sup>31</sup> Al-Hunaishi ve ark.'nın<sup>22</sup> çalışmasında (2019) sağlık çalışanlarını doğal afetlere, influenza pandemisine ve her türlü afete katılma istekliliğinde öz yeterliliğin önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Afete hazırlanma becerilerindeki yüksek öz yeterlilik, afete hazırlık davranışlarını uygulama olasılığını artırabilir.<sup>29</sup>

Bu çalışmada, afetler konusunda eğitime ihtiyacı olduğunu düşünmeyen hemşirelik eğitimcilerinin GAHİ ölçeği toplam, algılanan yarar, algılanan engeller, eyleme geçiriciler ve öz yeterlilik alt boyut puan ortalamaları daha yüksek bulundu. Ayrıca regresyon analizinde de hemşirelik eğitimcilerinin afetler konusunda eğitime ihtiyaç olduğunu düşünmemesi GAHİ üzerinde önemli bir yordayıcı olduğu görülmektedir. Literatürdeki çalışma sonuçları afet eğitiminin hazırlık için önemli bir faktör olduğu göstermektedir. Örneğin, Susila ve ark.'nın<sup>30</sup> çalışmasında afete hazırlık eğitimine katılımın afete hazırlık ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak, İnal ve ark.'nın<sup>19</sup> çalışmasında da (2019) akademik ve idari personellerin GAHİ puanı ile acil durum/afet eğitimi almış olmak arasında pozitif ilişki ve daha önce acil durum/afet eğitimi alan katılımcıların almayanlara göre daha yüksek GAHİ puanına sahip olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, triyaj eğitimi almış olan katılımcıların kendi hazırlıklarını iyi olarak değerlendirme şanslarının daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>28</sup> Diğer bir çalışmada, sağlık inanç modeli temelli eğitim programına katılanların depremlerin doğası hakkında farkındalıklarının arttığı, depremin etkilerine karşı kendilerini savunmasız görmeleriyle algılanan duyarlılıklarının, depremin ciddiyetini ve zararlarını daha fazla algılayıp algılanan ciddiyetin, depremin tehlikelerini azaltmak için eylemlerin yararlılığı inançları ile algılanan yararın, depreme hazırlıklı olmayı engelleyen olumsuz faktörleri belirleyebilmeleri ile algılanan engelleri (puanı azalmış), deprem tehlikeleriyle başa çıkma yeteneğine güvenleri ile algılanan öz yeterliliklerinin arttığı bildirilmiştir.<sup>27</sup> Tan ve Meydan Acımuş'un<sup>21</sup> 112'de çalışan sağlık personellerinin GAHİ ölçeği toplam puanı etkileyen etmenleri incelediği çalışmasında (2022) afet konulu herhangi bir kitap veya broşür

okuyanların, mezun Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi temel eğitimini alanların ve en az iki farklı eğitim almış olanların afet inanç ölçeğine göre afetlere hazır olma durumlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Afetlerin ortaya çıkardığı belirli zorluklarla başa çıkmak için afet eğitimi ve öğretimi önemli bir unsurdur. Afet müdahalesine odaklanan eğitim ve lisansüstü çalışmaların yanı sıra tatbikatlar, eğitim ve öğretim faaliyetlerinin önemli yönleridir.<sup>28</sup> Bu çalışmada da daha önce bir afet tatbikatına katılan hemşirelik eğitimcilerinin katılmayanlara göre algılanan duyarlılık alt boyut puan ortalamalarının daha yüksek olması afet tatbikatının önemini göstermektedir. Benzer olarak, bir çalışmada üniversite dışında afete hazırlık ve müdahale üzerine özel kurslara katılan hemşirelik eğitimcilerinin katılmayanlara göre daha fazla bilgiye sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Ayrıca, üniversite öğrencileri ile yapılan bir çalışmada da afet ile ilgili herhangi bir eğitim alan ve herhangi bir tatbikata katılan öğrencilerin GAHİ ölçeği puanlarının anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>26</sup> Bu çalışmada, çok az sayıdaki hemşirelik eğitimcisi afet konusunda eğitime ihtiyacının olmadığını bildirmiştir. Bu katılımcıların afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgisinin iyi düzeyde ve bu konuda daha spesifik eğitimlerde almış olabilecekleri düşünülmektedir. Bu açıdan bakıldığında GAHİ'nin yüksek olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, katılımcıların çoğunun afete hazırlık ve müdahale hakkında temel bilgisinin olmasına rağmen afetler hakkında eğitime ihtiyaç duymasını belirtmesi bu konuda daha spesifik eğitimlere ihtiyaçlarının olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada hemşirelerin, afetler konusunda en çok ilk yardım, çoklu travmaya müdahale ve temel yaşam desteği<sup>25</sup>, başka bir çalışmada da kriz yönetimi, psikolojik bakım ve triyaj alanlarında<sup>28</sup> eğitime ihtiyaç duydukları belirtilmiştir. Bu doğrultuda, ileriki çalışmalarda hemşire eğitimcilerin afet konusunda ihtiyaç duydukları eğitim türü ve konuları incelenebilir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırma verilerinin online olarak toplanması bir sınırlılık oluşturmaktadır. Ayrıca, birçok e-postanın aktif olmaması ve pandeminin olması gibi faktörler çalışmaya katılımı etkilemiştir. Bu nedenle araştırma sonuçları tüm hemşirelik eğitimcilerine genellenemez. Araştırma, yapıldığı tarih, amacına uygun olarak kullanılan veri toplama formları ve katılımcıların yanıtları ile sınırlıdır.

### SONUÇ

Hemşirelik eğitimcilerinin çoğunun afet konusunda eğitime ihtiyaçları olduğunu belirtmeleri nedeniyle hem ihtiyaç duyulan konuların hem de afete hazırlanmalarına engel olan faktörlerin de belirlenmesine yönelik çalışmaların yapılması önerilmektedir. Afet yönetiminin

hazırlık, müdahale ya da iyileştirme aşamaları kapsamında hemşirelik liderliğinde girişimsel çalışmalar yapılarak bu konuda eğitimlerin etkinliği değerlendirilebilir. Hemşirelik lisans/lisansüstü eğitimi müfredat programlarında afet hemşireliği dersinin dahil edilmesi meslek üyelerinin afet yönetimi süreçlerine daha hazırlıklı olmalarını sağlayacağı düşünülmektedir. Hemşirelik okullarında afet hazırlık planlarının oluşturulması ve bunların çalışanlar ile paylaşılması, afet tatbikatları için iş birliği yapılması önerilmektedir.

## Teşekkür

Araştırmaya gönüllü olarak katılan tüm hemşirelik eğitimcilerine teşekkürlerimizi sunarız.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan yazılı izin alınmıştır (karar no: 2020/10-31, tarih: 20.05.2020).

**Hasta Onayı:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: G.A.Ü., Dizayn: G.A.Ü., Ö.E., Veri Toplama veya İşleme: G.A.Ü., Ö.E., Analiz veya Yorumlama: G.A.Ü., Ö.E., Literatür Taraması: G.A.Ü., Yazan: G.A.Ü.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışmada hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Centre for Research on the Epidemiology of Disasters (CRED). Natural disasters 2019. Brussels: CRED; 2020. Available from: [https://emdat.be/sites/default/files/adsr\\_2019.pdf](https://emdat.be/sites/default/files/adsr_2019.pdf). Accessed, January 12, 2021.
2. International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies (IFRC). World disasters report 2020: Come heat or high water. Geneva, Switzerland, 2020; ISBN 978-2-9701289-5-3. Available from: <https://media.ifrc.org/ifrc/world-disaster-report-2020>. Accessed, January 02, 2021.
3. Inter-Agency Standing Committee and the European Commission, INFORM REPORT 2022; Shared evidence for managing crises and disasters. EUR 31081 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2022; ISBN 978-92-76-52775-6, doi:10.2760/08333, JRC129343. Available from: <https://drmkc.jrc.ec.europa.eu/inform-index/About/Publications#inline-nav-1>. Accessed, 02 October, 2022.
4. Aleksandrova M, Kaltenborn M, Malerba D, et al. World risk report 2021. World risk report. Bündnis Entwicklung Hilft and Ruhr University Bochum – Institute for International Law of Peace and Armed Conflict (IFHV). 2021; ISBN 978-3-946785-12-5.

Available from: <https://weltrisikobericht.de/weltrisikobericht-2021-e>. Accessed, 20 February, 2022.

5. World Health Organization (WHO). Disaster risk management for health fact sheets; Disaster risk management for Health mass casualty management. Global Platform - May 2011. Available from: [https://www.who.int/hac/events/drm\\_fact\\_sheet\\_mass\\_casualty\\_management.pdf?ua=1](https://www.who.int/hac/events/drm_fact_sheet_mass_casualty_management.pdf?ua=1)
6. Kulig JC, Penz K, Karunanayake C, MacLeod MLP, Jahner S, Andrews ME. Experiences of rural and remote nurses assisting with disasters. *Australas Emerg Nurs J*. 2017;20:98-106.
7. World Health Organization (WHO), Western Pacific Region; International Council of Nursing (ICN). ICN framework of disaster nursing competencies. Geneva, Switzerland: WHO and ICN; 2009. Available from: <http://www.apednn.org/doc/resourcespublications/ICN%20Framework%20of%20Disaster%20Nursing%20Competencies%20ICN%202009.pdf>
8. Erdoğan Ö. Afet hemşireliği eğitimi. İçinde: Öztekin SD, editör. Afet hemşireliği. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. s. 115-20.
9. Martono M, Satino S, Nursalam N, Efendi F, Bushy A. Indonesian nurses' perception of disaster management preparedness. *Chin J Traumatol*. 2019;22:41-6.
10. Hodge AJ, Miller EL, Dilts Skaggs MK. Nursing Self-perceptions of Emergency Preparedness at a Rural Hospital. *J Emerg Nurs*. 2017;43:10-4.
11. Kalanlar B. Effects of disaster nursing education on nursing students' knowledge and preparedness for disasters. *Int J Disaster Risk Reduct*. 2018;28:475-80.
12. Usher K, Mills J, West C, et al. Cross-sectional survey of the disaster preparedness of nurses across the Asia-Pacific region. *Nurs Health Sci*. 2015;17:434-43.
13. Taskiran G, Baykal U. Nurses' disaster preparedness and core competencies in Turkey: a descriptive correlational design. *Int Nurs Rev*. 2019;66:165-75.
14. Li Y, Turale S, Stone TE, Petrini M. A grounded theory study of 'turning into a strong nurse': Earthquake experiences and perspectives on disaster nursing education. *Nurse Educ Today*. 2015;35(9):43-9.
15. Öztekin SD, Larson EE, Altun Uğraş G, Yüksel S, Savaşer S. Nursing educators' perceptions about disaster preparedness and response in Istanbul and Miyazaki. *Jpn J Nurs Sci*. 2015;12:99-112.
16. Yükseköğretim Bilgi Sistemi. Öğretim elemanı istatistikleri. Erişim Adresi: <https://istatistik.yok.gov.tr/>. Erişim Tarihi: 20 Şubat 2020.
17. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. 18. baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2017. s. 264-7.
18. İnal E, Dogan N. Improvement of general disaster preparedness belief scale based on health belief model. *Prehosp Disaster Med*. 2018;33:627-36.
19. İnal E, Altıntaş KH, Dogan N. General disaster preparedness beliefs and related sociodemographic characteristics: The example of Yalova University, Turkey. *Turk J Public Health*. 2019;17:1-17.
20. Ertuğrul B, Ünal SD. Determination of General Disaster Preparedness Beliefs of Students Studying at a Foundation University Health Services Vocational School. *Journal of Disaster and Risk*. 2020;3:31-45.
21. Tan YF, Meydan Acımiş N. Evaluation of disaster preparedness status of health personnel working in Denizli 112. *Pamukkale Medical Journal*. 2022;15:107-15.

22. Al-Hunaishi W, Hoe VC, Chinna K. Factors associated with healthcare workers willingness to participate in disasters: a cross-sectional study in Sana'a, Yemen. *BMJ Open*. 2019;9:e030547.
23. Ejeta LT, Ardalan A, Paton D, Yaseri M. Predictors of community preparedness for flood in Dire-Dawa town, Eastern Ethiopia: Applying adapted version of Health Belief Model. *Int J Disaster Risk Reduct*. 2016;19:341-54.
24. Najafi M, Ardalan A, Akbarisari A, Noorbala AA, Elmi H. Salient Public Beliefs Underlying Disaster Preparedness Behaviors: A Theory-Based Qualitative Study. *Prehosp Disaster Med*. 2017;32:124-33.
25. Taş F, Çakır M, Kadioğlu S. Identification of the preparedness level of nurses for disasters in Turkey: A university hospital example. *Int J Disaster Risk Reduct*. 2020;44:101441.
26. Yiğit E, Boz G, Gökçe A, Özer, A. Knowledge, Attitudes and Behaviours About Disasters at Inonu University of Medical and Engineering Students. *Sakarya Med J*. 2020;10:580-6.
27. Amini R, Biglari F, Khodaveisi M, Tapak L. Effect of education based on the health belief model on earthquake preparedness in women. *Int J Disaster Risk Reduct*. 2021;52:101954.
28. Goniewicz K, Goniewicz M, Burkle FM, Khorram-Manesh A. Cohort research analysis of disaster experience, preparedness, and competency-based training among nurses. *PLoS One*. 2021;16:e0244488.
29. Goddard S, Sheppard M, Thompson K, Konecny L. Disaster preparedness knowledge, beliefs, risk-perceptions, and mitigating factors of disaster preparedness behaviors of undergraduate students at a Large Midwest University. *J Pub Health Issue Pract*. 2018;2:115.
30. Susila IMDP, Januraga PP, Utami NWA. Perception of disaster preparedness and participation in training are associated with disaster preparedness among health workers. *Public Health and Preventive Medicine Archive*. 2019;7:8-13.
31. Rostami-Moez M, Rabiee-Yeganeh M, Shokouhi M, Dosti-Irani A, Rezapur-Shahkolai F. Earthquake preparedness of households and its predictors based on health belief model. *BMC Public Health*. 2020;20:646.
32. Becker JS, Paton D, Johnston DM, Ronan KR, McClure J. The role of prior experience in informing and motivating earthquake preparedness. *Int J Disaster Risk Reduct*. 2017;22:179-93.



# Latent Tuberculosis Infection and Tuberculosis Development in Children Treated with Anti-TNF- $\alpha$ Agents

## Anti-TNF- $\alpha$ Ajanları ile Tedavi Edilen Çocuklarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonu ve Tüberküloz Gelişimi

© Aykut EŞKİ<sup>1</sup>, © Velat ŞEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences Turkey, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Division of Pediatric Pulmonology, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Clinic of Pediatric Pulmonology, Diyarbakır, Turkey

**Cite as:** Eşki A, Şen V. Latent Tuberculosis Infection and Tuberculosis Development in Children Treated with Anti-TNF- $\alpha$  Agents. Forbes J Med 2023;4(2):190-5

### ABSTRACT

**Objective:** Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists (anti-TNF- $\alpha$ ) have improved the treatment and prognosis of patients with several rheumatologic diseases resistant to standard therapy. However, patients on anti-TNF- $\alpha$  agents risk various infections, especially tuberculosis (TB). We determined the incidence of latent TB infection (LTBI) and TB development and assess the follow-up protocol of patients using anti-TNF- $\alpha$  therapy.

**Methods:** Children aged under 18 years prescribed an anti-TNF- $\alpha$  agent were included in the study. Patients were evaluated by history, physical examination, tuberculin skin test (TST), chest X-ray, and when required, examination of sputum/early morning gastric aspirates for acid-fast bacilli and chest tomography. A TST  $\geq 10$  mm induration for patients with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination was defined as a positive result, whereas a TST  $\geq 5$  mm for those without BCG vaccination.

**Results:** This study included 84 (54.2%) females and 71 (45.8%) males with a median age of 12.0 years (8.0-15.0). The most common diagnoses were oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA; n=48) and polyarticular JIA (n=38). Eight patients with positive TST results were administered isoniazid prophylaxis. New TB was determined in one patient with polyarticular JIA on infliximab and idiopathic uveitis on adalimumab. The incidence of LTBI and TB development in children on anti-TNF- $\alpha$  was 2.5% and 0.64%, respectively.

**Conclusion:** Patients on anti-TNF- $\alpha$  agents have a risk of TB development. TB disease is more likely to be seen in children on infliximab and adalimumab on etanercept. It is crucial to assess these patients for TB by a pediatric pulmonologist or infectious disease at three monthly intervals.

**Keywords:** Anti-TNF alpha, infliximab, rheumatological disease, tuberculosis

### ÖZ

**Amaç:** Tümör nekrozis faktörü- $\alpha$  antagonistleri (anti-TNF- $\alpha$ ), standart tedaviye dirençli çeşitli romatolojik hastalıkları olan hastaların tedavisini ve prognozunu iyileştirmiştir. Bununla birlikte, anti-TNF- $\alpha$  ajanı kullanan hastalarda başta tüberküloz (TB) olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar açısından risk vardır. Çalışmamızda, latent TB enfeksiyonu (LTBI) ve TB gelişimi insidansını belirlemeyi ve anti-TNF- $\alpha$  tedavisi kullanan hastaların takip protokolünü değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Anti-TNF- $\alpha$  ajanı reçete edilen ve 18 yaş altı çocuklar çalışmaya dahil edildi. Hastalar öykü, fizik muayene, tüberkülin deri testi (TST), akciğer grafisi ve gerektiğinde aside dirençli basil açısından balgam/sabah mide aspiratının incelenmesi ve akciğer tomografisi ile değerlendirildi. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısı olan hastalarda TST  $\geq 10$  mm endurasyon pozitif sonuç olarak tanımlanırken, BCG aşısı olmayanlarda TST  $\geq 5$  mm endurasyon olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Bu çalışmaya ortanca yaşı 12,0 yıl (8,0-15,0) olan, 84 (%54,2) kadın ve 71 (%45,8) erkek dahil edildi. En sık tanılar oligoartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA; n=48) ve poliartiküler JIA (n=38) idi. Pozitif

Received/Geliş: 03.11.2022

Accepted/Kabul: 30.01.2023

Corresponding Author/  
Sorumlu Yazar:

Aykut EŞKİ MD,

University of Health Sciences  
Turkey, İzmir Tepecik Training  
and Research Hospital, Clinic of  
Pediatrics, Division of Pediatric  
Pulmonology, İzmir, Turkey

Phone: +90 530 300 97 60

✉ aykuteski1984@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5378-5663



TST sonucu olan sekiz hastaya izoniazid profilaksisi uygulandı. İnfliksımab kullanan poliartiküler JİA ve adalimumab kullanan idiyopatik üveit olan bir hastada yeni TB saptandı. Anti-TNF- $\alpha$  alan çocuklarda LTBI ve TB gelişme insidansı sırasıyla %2,5 ve %0,64 idi.

**Sonuç:** Anti-TNF- $\alpha$  ajanı kullanan hastalarda TB gelişme riski vardır. TB hastalığı çocuklarda etanercepte göre infliksımab ve adalimumab kullananlarda görülme olasılığı daha yüksektir. Bu hastaların bir pediatrik göğüs hastalıkları veya enfeksiyon hastalığı uzmanı tarafından üç aylık aralıklarla TB açısından değerlendirilmesi çok önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Anti-TNF- $\alpha$ , infliksımab, romatolojik hastalık, tüberküloz

## INTRODUCTION

Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ) agents have been approved for the treatment of several systemic rheumatological diseases and have improved the prognosis of patients resistant to standard therapy.<sup>1,2</sup> On the other hand, physiologically, TNF- $\alpha$  participates in different stages of defense against bacterial, viral, and mycobacterial microorganisms, especially requiring granuloma formations.<sup>3</sup> Therefore, anti-TNF- $\alpha$  agents have increased susceptibility to various infections, such as sepsis, cellulitis, bacterial pneumonia, tuberculosis (TB), and herpes zoster.<sup>4</sup>

The estimated deaths related to TB and active TB cases were 1.5 million and 10 million people worldwide in 2020, respectively.<sup>5</sup> Latent TB infection (LTBI) occurs due to exposure to *Mycobacterium tuberculosis* and progresses to active TB at a rate of 5-10%.<sup>6</sup> LTBI is considered when a positive TB skin test (TST) or interferon-gamma release test (IGRA) is present without any clinical, radiological, or microbiological evidence of active TB. TST is frequently used for detection of LTBI. However, immunosuppressive therapies, vaccination for TB, and the disease itself can affect the result of TST.<sup>7</sup> Although several guidelines suggest taking history, close contact with an individual with TB disease, chest X-ray, and TST for LTBI screening,<sup>8,9</sup> using TST and, if necessary, performing advanced research is recommended in Turkey.<sup>10</sup> Earlier studies have shown that patients treated with anti-TNF drugs have a 10-fold increased risk of LTBI reactivation.<sup>6,11</sup> In addition, studies from Turkey that compared patients treated with anti-TNF drugs to the general population have revealed that TB rates were between 11 and 40 times higher among those receiving anti-TNF drugs.<sup>12-14</sup> It was shown that isoniazid (INH) prophylaxis for LTBI notably reduced the risk of TB development in patients treated with anti-TNF- $\alpha$  agents. Therefore, LTBI screening and INH prophylaxis have been recommended before initiating anti-TNF- $\alpha$  agents.<sup>12-15</sup> Considering the increased risk, we aimed to establish the incidence of LTBI and TB development and assess the follow-up protocol of patients who underwent biological therapy.

## METHODS

This retrospective study was conducted in a single center between July 2020 and July 2022. Children under 18 years of age prescribed an anti-TNF- $\alpha$  agent were included in the

study. Patients without regular follow-ups were excluded. The Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Ethics Committee approved this study (date: 21.04.2022, approval number: 75).

The following data including age, gender, follow-up time, primary illness, duration of primary disease, type of anti-TNF- $\alpha$  agents and other immunosuppressive drugs, duration of anti-TNF- $\alpha$  treatment, the presence of a Bacillus Calmette-Guérin (BCG) scar, contact with an individual with possible TB disease, TST size, chest X-ray/tomography, microbiological culture [sputum or gastric aspirate for acid-fast bacilli (AFB)], prophylaxis administration, and the presence of TB development were collected and evaluated. Before anti-TNF treatment, patients were reviewed by the history, physical examination, TST, and chest X-ray. Sputum or gastric aspirate for AFB and chest tomography were performed if required. During follow-up, patients were checked by history and physical examination at 3-month periods and chest X-ray at 6-month periods. When a positive TST was detected, INH prophylaxis (10 mg/kg/d, maximum 300 mg/d) was performed for nine months. During INH prophylaxis, anti-TNF- $\alpha$  therapy was stopped for one month. TST was administered with the Mantoux method. Five tuberculin units of purified protein derivative (0.1 mL) were injected into the forearm and interpreted after 48-72 hours. While a TST size  $\geq 5$  mm was considered a positive result in patients without BCG vaccination, a TST size  $\geq 10$  mm indicated a positive result in BCG-vaccinated patients.<sup>10</sup>

## Statistical Analysis

Data are denoted as median and interquartile range. Categorized variables were presented as numbers and percentages. Statistical analyzes were performed using the statistical program package Statistical Package for the Social Sciences (version 22.0; IBM Corp., Armonk, NY).

## RESULTS

### Characteristics of Study Population

In our study, there were 84 (54.2%) females and 71 (45.8%) males with a median age of 12.0 years (8.0-15.0). The primary diseases of the patients were oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA; n=48), polyarticular JIA (n=38), chronic idiopathic uveitis (n=31), familial

Mediterranean fever (n=24), and systemic JIA (n=14). The duration of primary disease and anti-TNF-alfa treatment was 24.0 months (20.0-36.0) and 15 months (12.0-8.0), respectively. Etanercept (n=65; 41.9%) was the most used anti-TNF-α agent, followed by adalimumab (n=62; 40.0%) and infliximab (n=28; 18.1%; Table 1). Therapies used before anti-TNF-α agents included prednisolone (n=58), methotrexate (n=97), colchicine (n=18), azathioprine (n=12), and sulphasalazine (n=5; Table 1).

### The Evaluation of Tuberculosis

Of 155 patients, 11 did not have a BCG scar (Table 1). These patients did not have a positive TST result or clinical and radiological evidence supporting active TB during the follow-up period. Contact with an individual with possible TB disease was identified in five (3.2%) patients with BCG scars (Table 1). However, after detailed interrogation of their anamnesis, we revealed no close exposure to active TB in these five patients. TST and chest X-ray were performed on these patients. Because of the negative results, INH prophylaxis was not applied. A positive TST result was revealed in eight (5.2%) patients with BCG scars. Active TB was reviewed by chest tomography and sputum/gastric aspirate for AFB. After TB disease was excluded, INH prophylaxis was administered (LTBI incidence: 2.5%; Table 2). The anti-TNF-α agent was not prescribed to these individuals for one month. Active TB did not occur in any patient after nine months. Furthermore, the clinical signs associated with primary disease also improved with anti-TNF-α treatment.

Although the chest CTs of two patients were normal, new pulmonary TB disease was diagnosed in those by ARB and

TB culture positivity in gastric aspirates (TB incidence: 0.64%). Anti-TB treatment consisting of INH, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol (2 mo), and INH + rifampicin (4 mo) was started in one patient with polyarticular JIA and chronic idiopathic uveitis (1.3%; Table 2). Patients were reviewed for the efficacy of the treatment by microbiologic culture at the end of the first month; no organism was detected. After treatment, TB symptoms were not evident in these patients. Any adverse event was not determined during TB prophylaxis or treatment.

### DISCUSSION

This study showed that the incidence of LTBI and TB development in patients who underwent biological therapy was 2.5% and 0.64%, respectively. In Turkey, the rate of TB disease in children is 4.8/100000.<sup>16</sup> While active TB generally emerges as a reactivation of latent infection in adults, developing a primary infection in children during anti-TNF-α therapy is more common.<sup>17</sup> A study including 4,102 patients conducted in Spain with a similar incidence of TB (25/100,000) to Turkey reported that the rate of TB development was 0.83%.<sup>18</sup> Cagatay et al.<sup>19</sup> showed the rate of TB development to be 0.85% in patients treated with anti-TNF-α agents. In another study in which TST positivity was accepted above 10 mm, the authors found that it was 0.69%.<sup>20</sup> Similarly, a recently published study of 599 children on anti-TNF-α therapy determined the rate of active TB to be 0.69%.<sup>21</sup> Our results agreed with these studies from Turkey. Surprisingly, the rate of INH prophylaxis for LTBI was lower in this study (2.5%) than in other studies (8.0-16.1%). An explanation for this difference may be associated with the follow-up duration, ranging from 3 to 5 years in these studies. As a result, a

|  |                  |
|--|------------------|
| Age, year  | 12.0 (8.0-15.0)  |
| Male/female ratio  | 0.85             |
| Primary diseases, n (%)  |                  |
| Oligoarticular JIA   | 48 (31.0)        |
| Polyarticular JIA  | 38 (24.5)        |
| Systemic JIA   | 14 (9.0)         |
| Chronic idiopathic uveitis   | 31 (20.0)        |
| FMF  | 24 (15.5)        |
| Duration of primary diseases, month  | 24.0 (20.0-36.0) |
| Anti-TNF-α agents used, n (%)  |                  |
| Etanercept   | 65 (41.9)        |
| Adalimumab   | 62 (40.0)        |
| Infliximab   | 28 (18.1)        |
| Duration of anti-TNF-α treatment, month  | 15.0 (12.0-18.0) |
| The presence of BCG scar, n (%)  | 144 (92.9)       |
| Tuberculosis contact, n (%)  | 5 (3.2)          |
| Data are given as median and interquartile range.  |                  |
| JIA: Juvenile idiopathic arthritis, FMF: Familial Mediterranean fever, TNF: Tumor necrosis factor, BCG: Bacillus Calmette-Guérin |                  |

Table 2. Clinical features of the patients administered INH prophylaxis and TB therapy during anti-TNF-α treatment

| Patient | Age (y) | Sex | Primary disease | The time of diagnosis (y) | TNF-α therapy | The duration of TNFα therapy (mo) | TB contact | BCG scar | TST size (mm) | Chest X-ray | Previous INH prophylaxis | Gastric aspirates AFB/ Culture | Chest CT | Diagnosis | Treatment |
|---------|---------|-----|-----------------|---------------------------|---------------|-----------------------------------|------------|----------|---------------|-------------|--------------------------|--------------------------------|----------|-----------|-----------|
| 1       | 10      | M   | FMF             | 2.0                       | Inf           | 18                                | -          | +        | 17            | N           | -                        | -                              | -        | LTBI      | P         |
| 2       | 17      | F   | P JIA           | 7.3                       | Ada           | 18                                | -          | +        | 15            | N           | -                        | -                              | -        | LTBI      | P         |
| 3       | 15      | F   | P JIA           | 6.2                       | Ada           | 22                                | -          | +        | 15            | N           | -                        | -                              | -        | LTBI      | P         |
| 4       | 17      | F   | P JIA           | 3.5                       | Ada           | 24                                | -          | +        | 13            | N           | -                        | -                              | -        | LTBI      | P         |
| 5       | 16      | M   | P JIA           | 2.0                       | Eta           | 16                                | -          | +        | 12            | N           | -                        | -                              | -        | LTBI      | P         |
| 6       | 5       | M   | S JIA           | 1.5                       | Eta           | 9                                 | -          | +        | 11            | N           | -                        | -                              | -        | LTBI      | P         |
| 7       | 12      | F   | P JIA           | 2.5                       | Eta           | 12                                | -          | +        | 15            | N           | -                        | -                              | -        | LTBI      | P         |
| 8       | 3       | F   | O JIA           | 1.6                       | Eta           | 18                                | -          | +        | 13            | N           | -                        | -                              | -        | LTBI      | P         |
| 9       | 16      | M   | P JIA           | 3.2                       | Inf           | 10                                | -          | +        | 16            | N           | -                        | +                              | N        | TB        | Anti-TB   |
| 10      | 8       | F   | Uveitis         | 2.0                       | Ada           | 18                                | -          | +        | 12            | N           | -                        | +                              | N        | TB        | Anti-TB   |

TNF: Tumor necrosis factor; Y: Year, Mo: Month, TB: Tuberculosis, LTBI: Latent tuberculosis infection, BCG: Bacillus Calmette-Guérin, TST: Tuberculin skin test, INH: Isoniazid, AFB: Acid-fast bacilli, CT: Computerized tomography, M: Male, F: Female, FMF: Familial Mediterranean fever, P JIA: Polyarticular juvenile idiopathic arthritis, S JIA: Systemic juvenile idiopathic arthritis, O JIA: Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, Inf: Infliximab, Ada: Adalimumab, Eta: Etanercept, N: Normal, P: Prophylaxis, Anti-TB: Anti-tuberculosis

longer follow-up time may result in the determination of a higher rate of LTBI.

As a first-line approach in the present study, a detailed history, physical examination, TST, and chest X-ray were used to evaluate patients before anti-TNF-α therapy regarding LTBI and active TB. When suspected of TB reactivation, chest tomography and microbiological culture were performed. We followed up with all patients at three-month intervals. Considering the assessment protocol for patients on anti-TNF-α therapy, it has been shown by effective results to monitor patients for LTBI closely and administer appropriate treatment.<sup>20</sup> INH for nine months or rifampicin for four months is recommended for LTBI prophylaxis. In addition, starting anti-TNF-α agents one month after prophylaxis is suggested when patients have a clinically stable rheumatologic disease. On the contrary, prophylaxis and anti-TNF-α agent should be started simultaneously in patients with clinically active rheumatologic disease and followed up closely.<sup>10</sup>

Although TST and IGRA are frequently used for LTBI screening, there is no consensus on which method is more valuable. According to the Canadian Tuberculosis Committee Guidelines, an IGRA may be applied after the initial TST is a negative result in an immunocompromised patient within the presence of concern about LTBI.<sup>22</sup> The American Thoracic Society and Center for Disease Control recommend using TST and IGRA if the initial test is a negative result and the risks of disease progression, probably infected, and a poor outcome are existed.<sup>23</sup> On the other hand, the Royal College of Physicians and the European Tuberculosis Network European Trials Group Consensus Statement suggest using TST and IGRA for all individuals treated with an anti-TNF-α agent.<sup>15</sup> The sensitivity and reliability of TST are affected by some conditions, such as immunosuppression, the disease itself, or corticosteroids.<sup>21</sup> However, in vitro studies suggested that IGRA was influenced by various immunosuppressive drugs, including infliximab, calcineurin inhibitors, and corticosteroids.<sup>24,25</sup> In this study, we reviewed patients using TST and chest X-ray at the beginning of the anti-TNF-α therapy. We could not use the IGRA test in this study because it was unavailable in our center. Therefore, we note that it is likely possible to have more false-negative results by performing only TST compared with apply a TST and an IGRA test simultaneously.

Most studies have suggested that the rate of TB reactivation was higher in patients treated with adalimumab and infliximab than in those treated with etanercept.<sup>21,26,27</sup> Dixon et al.<sup>28</sup> conducted a study including approximately 14000 patients receiving anti-TNF-α therapy. The authors reported a higher rate of TB in patients receiving

adalimumab or infliximab (144 and 136 events per 100,000 patients person-years) than in those receiving etanercept (39 events per 100,000 patients person-year). Similarly, two patients were diagnosed with new TB in this study. While infliximab was prescribed to one of them, the other received adalimumab. There are several possible explanations for these differences among anti-TNF- $\alpha$  agents. Infliximab shows more affinity to TNF receptor 1 which plays a crucial role in the defense against TB, whereas etanercept to TNF receptor 2.<sup>28</sup> Another explanation might be that infliximab and adalimumab reduce interferon production by about 65-70%.<sup>29</sup> Furthermore, it has been shown that infliximab and adalimumab decreased the rate of TB-responsive CD4 cells, whereas etanercept did not.<sup>29</sup> Therefore, TB reactivation can be more common in patients receiving adalimumab and infliximab than in those treated with etanercept.

### Study Limitations

There were several limitations. First, this study was a retrospective study based on medical records. Therefore, a standardized form was used to collect the data, and only necessary information was handled. Additionally, the same clinician collected data. Second, screening patients on immunosuppressive therapy with TST and IGRA simultaneously can achieve greater sensitivity. In this study, IGRA could not be applied to our patients, so we might have a higher rate of false negative results. Lastly, most of our patients were treated with other immunosuppressive drugs before LTBI screening, and it is possible that TST results may be affected.

### CONCLUSION

Children treated with anti-TNF- $\alpha$  agents have a risk of active TB development. It is essential to assess patients for LTBI and TB by detailed history, physical examination, TST, and chest X-ray. Besides, effectively treating LTBI can decrease the rate of active TB. Our data showed that LTBI and active TB rates were 2.5% and 0.64%. TB disease is more likely to be seen in those on infliximab and adalimumab than in those on etanercept. Close follow-up and high suspicion may prevent the development of active TB in patients treated with anti-TNF- $\alpha$  agents.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Ethics Committee approved this study (date: 21.04.2022, approval number: 75).

**Informed Consent:** Retrospective study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: A.E., V.Ş., Design: A.E., V.Ş., Data Collection or Processing: A.E., Analysis or Interpretation: A.E., V.Ş., Literature Search: A.E., V.Ş., Writing: A.E., V.Ş.

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

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

### REFERENCES

1. Toussirot E, Wendling D. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2089-107.
2. Roberts L, McColl GJ. Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2004;34:687-93.
3. Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;45:101-6.
4. Woerner A, Ritz N. Infections in children treated with biological agents. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:284-8.
5. World Health Organization. Tuberculosis Report 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
6. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection - Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95:373-84.
7. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:65-9.
8. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax*. 2005;60:800-5.
9. No authors listed. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep*. 2000;49:1-51.
10. Türkiye Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz DB Rehberler 2019. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tuberkuloz-yayinlar/tuberkuloz-db-rehberler.html>
11. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:601-11.
12. Cagatay T, Bingol Z, Kıyan E, et al. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clin Respir J*. 2018;12:1668-75.
13. Borekci S, Atahan E, Demir Yılmaz D, et al. Factors Affecting the Tuberculosis Risk in Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Treatment. *Respiration*. 2015;90:191-8.
14. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1083-6.
15. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36:1185-206.
16. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global tuberculosis report 2012.



17. Atikan BY, Cavusoglu C, Dortkardesler M, Sozeri B. Assessment of tuberculosis infection during treatment with biologic agents in a BCG-vaccinated pediatric population. *Clin Rheumatol. Clin Rheumatol.* 2016;35:427-31.
18. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766-72.
19. Cagatay T, Aydın M, Sunmez S, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int.* 2010;30:1459-63.
20. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, Cokugras H, Arisoy N, Akcakaya N. Is it safe to use anti-TNF- $\alpha$  agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int.* 2012;32:2675-9.
21. Kilinc AA, Onal P, Oztosun B, et al. Determination of tuberculin skin test for isoniazid prophylaxis in BCG vaccinated children who are using anti-TNF agents for rheumatologic diseases. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:2689-96.
22. Public Health Agency of Canada. Canadian tuberculosis standards, 7th edition, Ottawa. Vol. 1999, Can Commun Dis Rep. 2013. 1-6 p. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/canadian-tuberculosis-standards-7th-edition.html>
23. Lewinsohn DM, Leonard MK, Lobue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/ Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis. Clin Infect Dis.* 2017;64:1-33.
24. Edwards A, Gao Y, Allan RN, et al. Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon- $\alpha$  release assays used for diagnosis of latent tuberculosis. *Thorax.* 2017;72:946-9.
25. Clifford V, Zufferey C, Germano S, et al. The impact of anti-tuberculous antibiotics and corticosteroids on cytokine production in QuantiFERON-TB Gold In Tube assays. *Tuberculosis (Edinb).* 2015;95:343-9.
26. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: A large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1075-86.
27. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:717-22.
28. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:522-8.
29. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis.* 2006;194:486-92.



# İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon Hastalarında Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Findings and Clinical Features in Idiopathic Intracranial Hypertension Patients

© Nursel YURTTUTAN<sup>1</sup>, © Buket TUĞAN YILDIZ<sup>2</sup>, © Betül KIZILDAĞ<sup>1</sup>, © Ayşegül ÇÖMEZ<sup>3</sup>, © Adem DOĞANER<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>3</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>4</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Atıf:** Yurttutan N, Tuğan Yıldız B, Kızıldağ B, Çömez A, Doğaner A. Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Findings and Clinical Features in Idiopathic Intracranial Hypertension Patients. Forbes J Med 2023;4(2):196-204

### ÖZ

**Amaç:** İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH) tanısı almış hasta grubunda çeşitli nöroradyolojik görüntüleme bulgularının diyagnostik katkılarını ve bu hasta grubundaki klinik bulguları değerlendirmektir.

**Yöntem:** Retrospektif olarak dizayn edilmiş olan bu çalışmada dahil edilme kriterlerini karşılayan 41 hasta ve 49 kişiden oluşan kontrol grubunun manyetik rezonans görüntüleme (MRG)-manyetik rezonans venografi görüntüleme ve nörooftalmolojik muayene bulguları karşılaştırmalı olarak değerlendirilip tanındaki katkıları ve hastalığı öngörmedeki sensitivite-spesifite düzeyleri belirlendi.

**Bulgular:** Değerlendirilen 10 tane beyin nörogörüntüleme bulgusundan Meckel mağarasında belirginleşme, subaraknoid mesafelerde daralma, serebellar tonsillerin inferior deplasmanı bulgularında İİH hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Diğer 7 bulgu ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu. Sensitivitesi en yüksek bulgu transvers venöz sinüs stenozu (%73) iken, spesifitesi en yüksek bulgular ise optik sinirin intraoküler protrüzyonu (%100) ve subaraknoid mesafelerde daralma (%100) idi.

**Sonuç:** Nörogörüntüleme bulgularının yokluğu İİH tanısını dışlamamasına rağmen, bulgular hastalığın tanısında ve diğer olası nedenlerin dışlanmasında çok önemli rol oynamaktadır. Non-spesifik başağrısı ile kliniğe başvuran hastalarda MRG'de izlenen inceleli bulgulara karşı dikkatli olunmalı ve hastalara uygun görüntüleme protokolü uygulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans anjiyografi, papil ödem

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the diagnostic contributions of various neuroradiological imaging findings in the patient group diagnosed with idiopathic intracranial hypertension (IIH) and the clinical findings in this patient group.

**Methods:** In this retrospectively designed study, magnetic resonance imaging-magnetic resonance venography and neuroophthalmological examination findings of 41 patients who met the inclusion criteria and 49 controls were evaluated comparatively and their contribution to the diagnosis and sensitivity-specificity levels in predicting the disease were determined.

**Geliş/Received:** 03.05.2023

**Kabul/Accepted:** 05.06.2023

**Sorumlu Yazar/**

**Corresponding Author:**

**Dr. Nursel YURTTUTAN,**

Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji  
Anabilim Dalı, Kahramanmaraş,  
Türkiye

**Tel.:** +90 541 907 97 71

✉ raddnursel@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-3685-6025



**Results:** There was no statistically significant difference between İİH patient group and control group in the findings of prominence in Meckel's cave, narrowing of the subarachnoid spaces, inferior displacement of the cerebellar tonsils, among the 10 brain neuroimaging findings evaluated. The other 7 findings were statistically significantly different between the two groups. The finding with the highest sensitivity was transverse venous sinus stenosis (73%), while the findings with the highest specificity were intraocular protrusion of the optic nerve (100%) and narrowing of the subarachnoid spaces (100%).

**Conclusion:** Although the absence of neuroimaging findings does not exclude the diagnosis of İİH, the findings play a very important role in the diagnosis of the disease and in excluding other possible causes. In patients who apply to the clinic with non-specific headache, attention should be paid to the subtle findings observed in magnetic resonance imaging and an appropriate imaging protocol should be applied to the patients.

**Keywords:** Idiopathic intracranial hypertension, magnetic resonance imaging, magnetic resonance angiography, papilledema

## GİRİŞ

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), tanımlanabilir nedensel faktör yokluğunda, kafa içi basınç artışı ile karakterize kadın cinsiyet ve obezite ile kuvvetle ilişkili olan klinik durumdur. Bu tanının konulması için sekonder olarak kafa içi basınç artışına neden olabilecek durumların (Tablo 1) dışlanması gerekmektedir. Tanı aslında dışlama prosedürüne dayanır. Kafa içi basınç artışının altta yatan bir nedeni varlığında sekonder intrakraniyal hipertansiyondan bahsedilir. İİH tanısı ayrıntılı tıbbi öykü, nöro-oftalmolojik muayene, lomber ponksiyon (LP) ve nöroradyolojik görüntüleme prosedürlerini içerir. Nörogörüntülemeye yer kaplayıcı kitle lezyonu ve venöz tromboz ekarte edildiği, sekonder diğer nedenlerin olmadığı durumlarda, LP ile yüksek beyin omurilik sıvısı (BOS) açılış basıncının ve normal BOS kompozisyonunun gösterilmesi ile İİH tanısı konulur. Patolojik olarak değişmiş BOS durumu İİH tanısını dışlarken, konjestif papillanın olmaması tanıyı dışlamaz.

**Tablo 1. Sekonder intrakraniyal hipertansiyon nedenleri**

|   |
|---|
| Sekonder intrakraniyal hipertansiyon nedenleri                                    |
| Endokrin hastalıklar (Addison, hipoparatiroidizm)                                 |
| Uyku apnesi   |
| İlaçlar (tetrasiklin, doksisisiklin vb.)  |
| Retinoid maruziyeti, A vitamini hipervitaminozu                                   |
| Hormon maruziyeti (büyüme hormonu, tiroksin, levonorgestrel, anabolik steroidler) |
| Kronik kortikosteroid çekilmesi   |
| Böbrek yetmezliği   |
| Turner sendromu   |
| Down sendromu   |
| Dural venöz sinüs trombozu  |
| Bilateral juguler ven trombozu veya cerrahi ligasyonu                             |
| Kalp yetmezliğine bağlı santral venöz hipertansiyon                               |
| Yüksek akımlı arteriyovenöz malformasyon veya dural fistül                        |
| Vena kava superior sendromu   |
| Orta kulak veya mastoid enfeksiyonu   |
| Geçirilmiş menenjit veya subaraknoid kanama                                       |
| Guillain-Barré sendromu veya spinal tümörler                                      |
| Büyük veya yavaş büyüyen merkezi sinir sistemi kitleleri                          |

Genetik yatkınlık, çevresel faktörlerle kıyaslandığında İİH gelişiminde çok küçük rol oynar, en güçlü korelasyon ise vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkilidir.<sup>1,2</sup> Batı ülkelerinde genel insidans 0,9/100.000/yıl olup, 15-44 yaş aralığındaki kadın popülasyondaki insidans ise 3,5/100.000/yıldır. İnsidans 20-44 yaş aralığında, ideal kilolarından %20 daha ağır olan kadınlarda 19/100.000/yıl'a çıkmaktadır.<sup>3</sup> Çocuklarda, cinsiyet ve VKİ ile ilgili farklılıklar olmadan insidans 0,5/100.000 olarak gösterildi.<sup>4</sup>

Baş ağrısı en sık semptom olup özellikleri değişkenlik gösterebilir. Öksürme, vücut pozisyonu ve efor gibi belirli durumlarda ağırlaşabilir ve ayrıca migren-gerilim tipi baş ağrısı ile benzerlikler gösterebilir. Bu durumlarda hastalar yanlış tanı alabilirler.<sup>5</sup> İkinci en sık şikayet olan görme ile ilgili problemler ise uzun dönem morbiditedinin en sık nedenidir. Olguların %72'sinde tek ya da her iki gözde görme keskinliğinde azalmadan körlüğe varan bulgular ortaya çıkabilir.<sup>6,7</sup> Pulsatil tinnitus da diğer sık bir semptom olup %60 civarında hastada görülür.<sup>7</sup>

İİH revize edilmiş Friedman kriterlerine göre papillödem olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı.<sup>8</sup> Kronik baş ağrısı şikayeti olup muayenede papillödem saptanmayan hastalar İİH açısından yanlış teşhis adayı olabilir. Önceki yıllarda nörogörüntülemeye amaç intrakraniyal basınç artışı ve papillödemin olası nedenlerini dışlamaktı. Ancak İİH hastalarında manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) bazı görüntüleme ipuçlarının yakalanabileceği gösterildi. Böylece İİH tanısında görüntülemenin rolü giderek arttı. Revize edilmiş Friedman kriterlerine göre papillödem veya 6. kraniyal sinir (ks) felci yokluğunda şu nörogörüntüleme bulgularından üç tanesinin varlığında İİH tanısı ön görülebilmektedir; boş sella, glob posterior duvarda düzleşme, perioptik subaraknoid mesafede genişleme +/- optik sinirde tortiyozite ve transvers venöz sinüs stenozu.<sup>8</sup> Bununla birlikte insidental olarak da saptanabilen bu bulguların klinik etkilerini yorumlamak halen zorlu olmaya devam etmektedir.

İnvazif çalışmalar sayesinde intrakraniyal venöz basıncın İİH hastalarında yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>9</sup> Ancak bunun bir sonuç mu yoksa kafa içi basınç artışının nedeni mi olduğu günümüzde de halen tartışılmaktadır. Morfolojik manyetik rezonans venografi (MRV) çalışmalarında İİH

hastalarında büyük oranda tek veya iki taraflı vönöz sinüs darlıkları gösterildi.<sup>10</sup> Paccioni granülasyonları faz kontrast MRV'nin tipik tuzaklarından biri olup stenozu taklit edebilir. Ancak çoğu durumda güçlü T2 hiperintens sinyalleri temel alınarak konvansiyonel MRG sekansları yardımıyla tanımlanabilirler. Arada kalınan durumlarda ise kontrastlı MRV ve 3 boyutlu (3B) T1 ağırlıklı görüntüler, lüzum halinde de bilgisayarlı tomografi venografi ile sorun çözülebilir.

Bu çalışmanın amacı daha önce literatürde önemi belirtilmiş çeşitli nöroradyolojik MRG ve MRV görüntüleme bulgularının İİH tanısı almış hasta grubundaki diagnostik katkılarını ve bu hasta grubundaki klinik bulguları değerlendirmektir.

## YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildeydi: 60-18 yaş, radyolojik-klinik olarak İİH tanısı almış, sistemde kayıtlı MRG ve MRV görüntülemesi bulunan, görüntülemeleri tanısız kalitede olan hastalar. Dışlanma kriterleri ise şu şekildeydi: >60 yaş, <18 yaş, 6. ks felci dışında lokalize nörolojik muayene bulgusu varlığı, MRG ile kanıtlanmış intrakraniyal kitlesi olanlar, BOS açılış basıncı yüksekliği dışında ilave BOS bulgusu anormalliğinin olması, yüksek BOS açılış basıncına neden olabilecek ilaç kullananlar, LP yapılmasını reddetmiş hastalar, çeşitli nedenlerle (klostrofobi, cihaza girememeye neden olacak kontrendikasyon varlığı vb.) MRG görüntüsü elde olunamamış hastalar, MRG ve MRV görüntüleri artefakt nedeniyle değerlendirilemeyen hastalardır.

Retrospektif olarak dizayn edilmiş olan bu çalışmanın onayı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan alındı (karar no: 08, tarih: 07.06.2022). Final analizde son üç yılda 3. basamak olan hastanemizde İİH tanısı alan hastalardan MRG ve MRV görüntülemeleri bulunanlar çalışıldı. Toplamda İİH tanısı almış 41 hasta çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşıladı ve verileri analiz edildi. Nöroloji polikliniğine kafa içi basınç artışını düşündüren semptomlarla başvuran ve nörolojik muayene bulguları normal olup sistemde beyin MRG ve MRV görüntüleri bulunan 49 hasta kontrol grubu olarak belirlendi.

Demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri hastane bilgi yönetim sisteminden, radyolojik görüntüler ise hastane görüntü saklama ve iletişim sisteminden elde edildi. Başvuru semptomu, görme problemleri, vücut ağırlıkları kaydedildi. BOS açılış basınç değerleri ve BOS analiz bulguları kaydedildi. Nörooftalmolojik muayene bulgularından papillödem varlığı, görme alanı defekti varlığı-derecesi, göreceli afferent pupilla kusurlarını tespit etmek için kullanılan "Sallanan ışık testi"=Rölatif aferan pupil defekti sonucu, Ishihara kartları ile değerlendirilen renkli görme testi sonucu ve çift görme bulgusu varlığı kaydedildi.

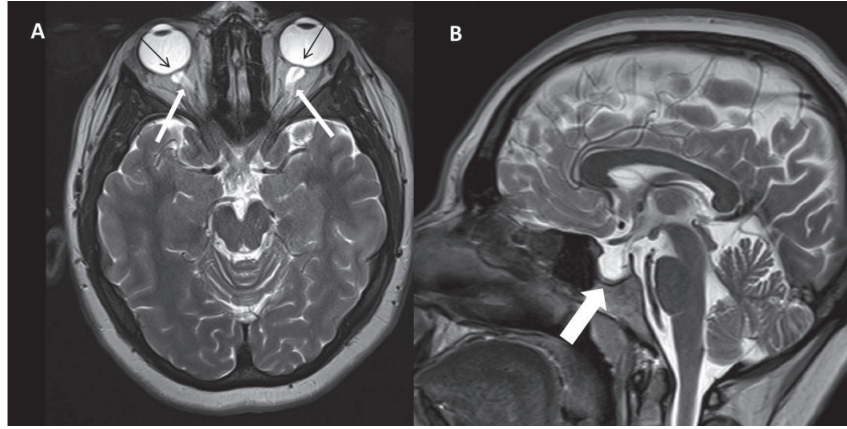
## Görüntüleme

Rutin beyin MRG, faz kontrast beyin MRV ve maksimum intensite projeksiyon rekonstrüksiyon görüntüleri değerlendirildi. Tüm görüntüler 1.5 T Philips Ingenia (Eindhoven, Hollanda) cihazında elde edildi. Aksiyel ve koronal T2A (TR: 4834, TE: 100, FOV: 220x143), sagittal T1A (TR: 634, TE: 15, FOV: 183x143) beyin MRG ve faz kontrast 3B beyin MRV (TR: 12, TE: 7.4, FOV: 230x180 mm) görüntüleri değerlendirildi. MRG ve MRV görüntüleri hasta ve kontrol grubunun klinik ve tanılarına kör, Türk nöroradyoloji sertifikası sahibi 12 yıllık deneyimli nöroradyolog (N.Y.) ve 17 yıl deneyimli radyolog (B.K.) tarafından, sırasıyla verilen, literatürde daha önce önemi belirtilen şu MRG ve MRV bulgularının varlığı açısından değerlendirildi: 1) Transvers vönöz sinüs stenozu, 2) Perioptik subaraknoid mesafede genişleme, 3) Glob posterior duvarda düzleşme, 4) Boş sella, 5) Meckel mağarasında belirginleşme, 6) Optik sinirde tortiyozite, 7) Optik sinirin intraoküler protrüzyonu, 8) Yarık benzeri ventriküller, 9) Subaraknoid mesafelerde daralma, 10) Serebellar tonsillerin inferior deplasmanı.<sup>11-14</sup> Arada kalınan olgularda konsensus ile sonuca varıldı. Tanımlanan bulgular ayrı ayrı var/yok şeklinde belirlenip kaydedildi.

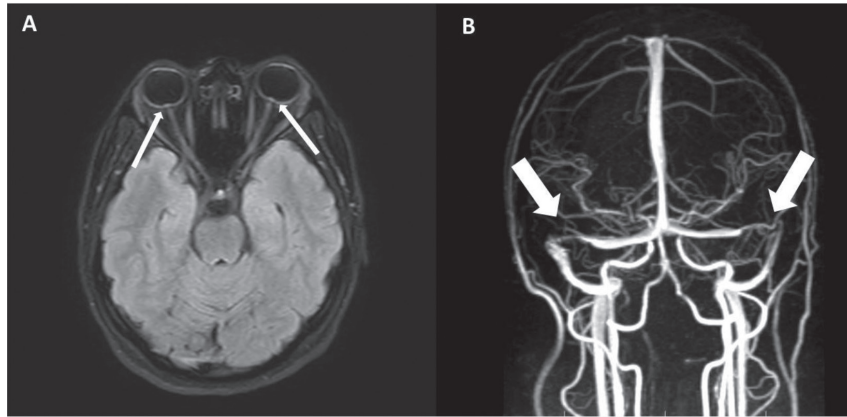
Vönöz sinüs trombozu konvansiyonel MRG ve MRV'deki parankim-damarsal sinyal anormalliklerinin yokluğu ile dışlandı. Hipoplazik sinüsler normal olarak kabul edildi. Perioptik subaraknoid mesafede artış koronal kesitlerde optik sinir çevresindeki BOS mesafesinin >2 mm ölçülmesi şeklinde tanımlandı (Şekil 1).<sup>15</sup> Glob posterior duvarda düzleşme optik sinir orijinindeki konveksitenin düzleşmesi şeklinde tanımlandı (Şekil 1).<sup>16</sup> Boş sella pituiter fossanın >%50 BOS ile dolu olması ve pituiter bez kalınlığının ≤2 mm olması şeklinde tanımlandı (Şekil 1).<sup>17</sup> Meckel mağarasında belirginleşme aksiyel T2A seride ardışık olarak iki kesitte Meckel mağarasının bilateral görülmesi ve normal popülasyona göre dolgun olarak izlenmesi olarak tanımlandı. Optik sinirde tortiyozite optik sinirin sagittal imajlarda 'S' şeklinde görülmesi olarak tanımlandı.<sup>15</sup> Optik sinirin intraoküler protrüzyonu ise konkav forma dönüşmesi şeklinde tanımlandı (Şekil 2).<sup>18</sup> Yarık benzeri ventriküller lateral ventrikül boyutlarının ortalama polülasyona göre daha dar olması şeklinde tanımlandı.<sup>19</sup> Subaraknoid mesafelerde daralma sulkus ve sisternlerin ortalama popülasyona göre daha dar izlenmesi şeklinde tanımlandı. Serebellar tonsillerin inferior deplasmanı serebellar tonsillerin alt ucunun foramen magnumdan aşağı (McRae line) >5 mm uzanması olarak tanımlandı.<sup>20</sup>

## İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde grup karşılaştırmaları independent samples t-test ile gerçekleştirildi. Kategorik



**Şekil 1.** İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tanılı 22 yaşında kadın hastaya ait aksiyel (A) ve sagittal planda (B) elde olunmuş T2A sekansta bilateral glob posterior duvarda düzleşme (ince siyah oklar), bilateral perioptik subaraknoid mesafede genişleme (ince beyaz oklar), boş sella (kalın beyaz ok) bulguları izleniyor



**Şekil 2.** İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tanılı 45 yaşında kadın hastaya ait aksiyel planda elde olunmuş FLAIR sekansta (A) bilateral optik sinirin intraoküler protrüzyonu (ince beyaz oklar) ve 22 yaşında kadın hastaya ait koronal plan maksimum intensite projeksiyon reformat yapılmış faz kontrast manyetik rezonans venografi imajında (B) bilateral transvers venöz sinüs stenozu (kalın beyaz oklar) bulguları izleniyor

değişkenlerde gruplar arasındaki dağılımsal farklılıklar ki-kare test ve Fisher exact testi ile incelendi. MRG bulgularının İİH tanısını öngörmedeki başarısının değerlendirilmesinde sensitivite ve spesifite değerlerinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. İstatistik parametreleri ortalama, standart sapma (SS), sayı (s) ve oran (%) ile ifade edildi. Verilerin değerlendirilmesinde IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22 (IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ve R.3.3.2 yazılımlarından yararlanıldı.

## BULGULAR

İİH tanısı almış çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 41 hastanın verileri analiz edildi. Kontrol grubunda 49 hasta vardı. İİH grubunda 38 kadın (%92,7), 3 erkek (%7,3); kontrol grubunda 38 kadın (%77,6), 11 erkek (%22,4) vardı. Hasta grubunda ortalama yaş  $34,61 \pm 12,18$

yıl (ortalama $\pm$ SS), kontrol grubunda  $37,06 \pm 12,27$  yıl (ortalama $\pm$ SS) olup yaş açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,346$ ). İİH grubunda BOS açılış basıncı ortalama  $323,5 \text{ mmHg}$  (minimum= $180 \text{ mmHg}$ , maksimum= $620 \text{ mmHg}$ ) olarak saptandı. İİH grubunun başvuru semptomları, nörooftalmolojik muayene bulguları ve BOS açılış basıncı değerleri aşağıda belirtildi (Tablo 2). İİH hasta grubunun %80,4'ünde, kontrol grubunun %75,5'inde baş ağrısı mevcuttu. Kontrol grubunda nörooftalmolojik muayene sonucunda en yüksek oranda pozitif saptanan bulgu papillödem olup %95,1 İİH hastasında pozitifti. Bunu görme alanı defekti izlemekteydi (%56,1). Kontrol grubunda sistemde kayıtlı tek nörooftalmolojik muayene bulgusu papillödem olup hiçbir hastada papillödem mevcut değildi. İki grup arasında papillödem varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0,001$ ).

İİH hasta grubunda ve kontrol grubunda incelenen MRG ve MRV bulgularının pozitiflik durumu aşağıda verildi (Tablo 3). Değerlendirilen 10 tane beyin MRG ve MRV bulgusundan Meckel mağarasında belirginleşme, subaraknoid mesafelerde daralma, serebellar tonsillerin inferior deplasmanı bulgularında İİH hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Diğer 7 bulgu ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu.

MRG ve MRV bulgularının tek başına pozitifliği durumunda İİH grubunu kontrol grubundan ayırmada sensitivite ve spesifite değerleri aşağıda verildi (Tablo 4). En sensitif bulgu transvers venöz sinüs stenozu (%73) iken spesifitesi en yüksek bulgular ise optik sinirin intraoküler protrüzyonu (%100) ve subaraknoid mesafelerde daralma (%100) idi.

| <b>Tablo 2. İİH hasta grubunun başvuru semptomları, nörooftalmolojik muayene bulguları ve BOS açılış basıncı</b> |                    |                             |
|--|--------------------|-----------------------------|
| <b>Klinik özellikler</b>   | <b>Sayı (s)</b>    | <b>(%)</b>                  |
| Baş ağrısı<br>Var<br>Yok   | 33<br>8            | 80,4<br>19,6                |
| Görme alanı defekti<br>Var<br>Yok  | 23<br>18           | 56,1<br>43,9                |
| Görme alanı defekti derecesi<br>0<br>1<br>2<br>3   | 18<br>7<br>15<br>1 | 43,9<br>17,1<br>36,6<br>2,4 |
| Görme azlığı<br>Var<br>Yok   | 12<br>29           | 29,3<br>70,7                |
| RAPD<br>Var<br>Yok   | 1<br>40            | 2,4<br>97,6                 |
| Renkli görme<br>Bozuk<br>Normal  | 1<br>40            | 2,4<br>97,6                 |
| Çift görme<br>Var<br>Yok   | 1<br>40            | 2,4<br>97,6                 |
| Papillödem<br>Var<br>Yok   | 39<br>2            | 95,1<br>4,9                 |
| BOS açılış basıncı mmH <sub>2</sub> O<br><200<br>201-249<br>≥250   | 3<br>3<br>35       | 7,3<br>7,3<br>85,4          |
| İİH: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, BOS: Beyin omurilik sıvısı, RAPD: Rölatif aferan pupil defekti      |                    |                             |

## TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda değerlendirilen 10 tane beyin MRG ve MRV bulgusundan Meckel mağarasında belirginleşme, subaraknoid mesafelerde daralma, serebellar tonsillerin inferior deplasmanı bulguları dışındaki diğer 7 bulgu İİH hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif bulundu. Bu bulguların tek başına pozitifliği durumunda İİH grubunu kontrol grubundan ayırmada en sensitif bulgu transvers venöz sinüs stenozu iken, spesifitesi en yüksek bulgular optik sinirin intraoküler protrüzyonu ve subaraknoid mesafelerde daralmaydı.

Tek ya da iki taraflı transvers venöz sinüs stenozu çoğu İİH hastasında mevcuttur. Özellikle bilateral stenozun bu hastalık için patognomik olduğu şeklinde yayınlar mevcut olup darlık ağırlıklı olarak transvers sinüs-sigmoid sinüs bileşkesinde bulunur.<sup>21,22</sup> Stenozun derecesi hafif daralmadan akışın tamamen kesintisine kadar değişim gösterebilir. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde İİH hasta grubunda yüksek oranda (%73,2) transvers venöz sinüs stenozu mevcuttu. Çalışmamızın sonucuna göre en sensitif bulgulardan biri transvers venöz sinüs stenozuydu. Venöz sinüs stenozunu saptamada 3B kontrastlı MRV'nin konvansiyonel MRV'den daha duyarlı olduğu yayınlandı.<sup>23</sup> Farb ve ark.'nın<sup>10</sup> kontrastlı MRV ile yaptıkları çalışma sonucunda İİH hasta grubunun 22/27'sinde sinovenöz stenoz tespit ettiler. Kullandıkları skorlama sistemiyle İİH vakalarının %93 sensitivite ve %93 spesifite ile tespit edilebileceğini öne sürdüler. Ancak bu skorlama sisteminde çok sık görülen hipoplastik sinüs ile şiddetli stenoz eşit skorlanmıştı. Bizim çalışmamızda hipoplastik sinüs normal olarak tanımlanmış olup sensitivite ve spesifite değerlerinin bu çalışmaya göre daha düşük bulunmuş olmasının (sırasıyla %73, %63) bu nedene bağlı olabileceğini düşündük. Stenozun LP ile basınç azaltılması sonrası tersine döndüğü bazı çalışmalarda gösterildi.<sup>24-26</sup> Diğer yandan darlıkların sebat ettiğini gösteren yayınlar da mevcuttur.<sup>27</sup> Transvers venöz sinüs stenozunun İİH'nin primer nedeni mi sekonder bulgusu mu (ya da her ikisi birlikte) olduğu tartışılmaya devam ederken stenozun intrakraniyal basınç artışının tedavisi sonrası reversibilitésinin gösterilmesi bazı hastalarda bunun sekonder bulgu olduğunu düşündürmektedir.<sup>28</sup> Diğer yandan transvers venöz sinüs stenozu stentlenmesinin İİH tedavisinde güvenli ve efektif olduğunu bildiren çalışmalar da nedensel yönünü desteklemektedir.<sup>29</sup>

Optik sinirin intraoküler protrüzyonu optik koherans tomografideki papillödemin MRG karşılığı olup optik sinir kılıfındaki BOS basıncının artması nedeni optik sinir başının şişmesi sonucu görülür.<sup>30</sup> İki boyutlu haritalama kullanılarak yapılan kantitatif MRG analiz

çalışmasında bu bulgunun İİH'daki papillödem riskinin klinik ilişkili bir göstergesi olduğu gösterildi.<sup>2</sup> Rutin MRG'de farkedilemeyebilirken kontrastlı seride optik sinir başında fokal hiperintensite şeklinde görülür. Çalışmamızda rutinimizde kontrast madde kullanılmadığı için kontrastsız seriler değerlendirildi. Buna rağmen İİH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde bu bulgu pozitif bulundu (p=0,007). Kontrol grubunda hiç bir MRG'de bu bulgu izlenmedi, spesifitesi en yüksek iki bulgudan biriydi.

Agid ve ark.'nın<sup>31</sup> yaptığı çalışmada İİH hastalarının %3,3 ünde optik sinir protrüzyonu mevcutken kontrol grubunda çalışmamızla benzer şekilde %0 oranında bulundu.

Hipofiz bezi yüksekliği cinsiyete yaşa ve hormonal duruma göre değişiklik gösterir. Değerlendirmelerde bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürdeki bir çalışmada İİH hastalarının %26,7'sinde boş sella varken, kontrol grubunda bu oran %5,4 olarak saptandı.<sup>31</sup> Bizim çalışmamızda ise İİH grubunda boş sella oranı %56,1,

**Tablo 3. İİH tanısı alan hastaların ve kontrol grubunun MRG ve MRV bulguları**

| MRG ve MRV bulgusu                                    |            | İİH        | Kontrol    | p                  |
|---|------------|------------|------------|--------------------|
| Transvers venöz sinüs stenozu <sup>a</sup>            | Var, s (%) | 30 (73,2)  | 18 (36,7)  | <b>0,001*</b>      |
|   | Yok, s (%) | 11 (26,8)  | 32 (63,3)  |                    |
| Perioptik subaraknoid mesafede genişleme <sup>a</sup> | Var, s (%) | 25 (61,0)  | 11 (22,4)  | <b>p&lt;0,001*</b> |
|   | Yok, s (%) | 16 (39,0)  | 38 (77,6)  |                    |
| Glob posterior duvarda düzleşme <sup>a</sup>          | Var, s (%) | 19 (46,3)  | 6 (12,2)   | <b>p&lt;0,001*</b> |
|   | Yok, s (%) | 22 (53,7)  | 43 (87,8)  |                    |
| Boş sella <sup>a</sup>                                | Var, s (%) | 23 (56,1)  | 14 (28,6)  | <b>0,008*</b>      |
|   | Yok, s (%) | 18 (43,9)  | 35 (71,4)  |                    |
| Meckel mağarasında belirginleşme <sup>a</sup>         | Var, s (%) | 13 (31,7)  | 8 (16,3)   | 0,086              |
|   | Yok, s (%) | 28 (68,3)  | 41 (83,7)  |                    |
| Optik sinirde tortiyozite                             | Var, s (%) | 24 (58,5)  | 11 (22,4)  | <b>p&lt;0,001*</b> |
|   | Yok, s (%) | 17 (41,5)  | 38 (77,6)  |                    |
| Optik sinirin intraoküler protrüzyonu <sup>b</sup>    | Var, s (%) | 6 (14,6)   | 0 (0,0)    | <b>0,007*</b>      |
|   | Yok, s (%) | 35 (85,4)  | 49 (100,0) |                    |
| Yarıklı benzeri ventriküller <sup>b</sup>             | Var, s (%) | 8 (19,5)   | 2 (4,1)    | <b>0,039*</b>      |
|   | Yok, s (%) | 33 (80,5)  | 47 (95,9)  |                    |
| Subaraknoid mesafelerde daralma <sup>b</sup>          | Var, s (%) | 3 (7,3)    | 0 (0,0)    | 0,091              |
|   | Yok, s (%) | 38 (92,7)  | 49 (100,0) |                    |
| Serebellar tonsillerin inferior deplasmanı            | Yok, s (%) | 41 (100,0) | 49 (100,0) | -                  |

<sup>a</sup>Ki-kare test; <sup>b</sup>Fisher's exact test; a: 0,05; \* istatistik anlamlılık.

İİH: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, MRV: Manyetik rezonans venografi

**Tablo 4. MRG ve MRV bulgularının İİH hasta ile kontrol grubunu ayırmada sensitivite ve spesifite değerleri**

| MRG ve MRV bulgusu                         | Sensitivite (%) | Spesifite (%) |
|--|-----------------|---------------|
| Transvers venöz sinüs stenozu              | 73              | 63            |
| Perioptik subaraknoid mesafede genişleme   | 61              | 78            |
| Glob posterior duvarda düzleşme            | 46              | 88            |
| Boş sella                                  | 56              | 71            |
| Meckel mağarasında belirginleşme           | 32              | 84            |
| Optik sinirde tortiyozite                  | 59              | 78            |
| Optik sinirin intraoküler protrüzyonu      | 15              | 100           |
| Yarıklı benzeri ventriküller               | 20              | 96            |
| Subaraknoid mesafelerde daralma            | 7               | 100           |
| Serebellar tonsillerin inferior deplasmanı | -               | -             |

İİH: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, MRV: Manyetik rezonans venografi

kontrol grubunda ise %28,6 bulundu. BOS basıncının normalleşmesinden sonra, hipofiz bezi yüksekliğinde tekrar bir artış olabilir. Lietratürdeki bir yayında bulgunun geri çevrilebilir olduğu, bunun hasarın kronisitesi ve sella tursikanın başlangıçtaki yapısal bütünlüğü ile ilgili olduğu öne sürüldü.<sup>32</sup>

Perioptik subaraknoid mesafede genişleme yaşa bağlı değişiklik göstermez, bu nedenle kafa içi basınç artışı durumları için iyi bir belirteçtir.<sup>33</sup> Agid ve ark.<sup>31</sup> yaptıkları çalışmada bu bulgu İİH grubunda %66,7, kontrol grubunda %17,9 bulundu. Bizim çalışmamızda sırasıyla bu oranlar %61 ve %22 bulundu, bulgularımız literatürle uyumludur. Aynı çalışmada optik sinirde tortiyozite bulgusu İİH'li grupta %40, kontrol grubunda %8,9 olarak tespit edildi. Bu bulgu çalışmamızda İİH grubunda %58, kontrol grubunda %22,4 oranında her iki grupta da bu çalışmaya göre daha yüksek oranda pozitif olarak saptandı. Bu durum bulgunun subjektif kriterlere göre tanımlanmasından kaynaklanıyor olabilir. Batur Caglayan ve ark.<sup>34</sup> yaptıkları çalışmada bu bulgunun tedavi sonrası gerilediğini ancak kontrol grubuna yine de göre yüksek kaldığını gösterdiler. Bu retrospektif çalışmada İİH'deki MRG bulgularının reversibilitate gösterebileceği gösterilmiş oldu.

Glob posterior duvarda düzleşme değerlendiriciler arası subjektif olabilir ve imaj oryantasyonundan etkilenebilir. Alperin ve ark.<sup>2</sup> kullandığı 2B uzaklık haritası ile bu bulgunun kantifikasyonu sağlandı. Bu çalışmada İİH ve kontrol grubu arasında bu bulgunun varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,003$ ). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,001$ ). Aynı çalışmada bu bulgunun da tedavi ile gerileyebileceği gösterildi.<sup>34</sup>

Yarıklı benzeri ventrikül bulgusu nadir görülen bir bulgu olarak belirtilmekte olup Agid ve ark.<sup>31</sup> yaptıkları çalışmada bu bulgunun sensitivitesini %3,3, Maralani ve ark.<sup>35</sup> %39,5 olarak belirtti. Çalışmamızda bu bulgunun sensitivitesi %20 olarak bulundu. Bulgunun spesifitesi sensitivitesine göre yüksek olup literatürde ve çalışmamızda sırasıyla %100, %79,1 ve %96 olarak saptandı. Günümüzde nadir bir bulgu olarak söylenegelen bu bulgunun da radyolojik değerlendirmede göz önünde bulunması gerektiğini düşünüyoruz.

Bir veya daha fazla beyin görüntüleme bulgusunun varlığı İİH olasılığını artırırken görüntüleme bulgularının kapsamının klinik semptomların şiddetiyle ilişkisi henüz bilinmemektedir. Örneğin; papilödem derecesi ile görme alanı kaybı veya kafa içi basınç artışı korelasyonu iyi değildir.<sup>36</sup>

Nörogörüntüleme bulgularının kombinasyonları çalışılarak yapılan çalışmalarda İİH tanısında yüksek sensitivite ve spesifite değerleri literatürle paylaşıldı. Mallery ve

ark.<sup>37</sup> boş sella, glob posteriorunda düzleşme, perioptik subaraknoid mesafede genişleme ve transvers venöz sinüs stenoza bulgularından 3'ünün pozitif olması durumunda papillödem olmayan hastada İİH tanısında sensitivite değerinin %64, spesifite değerinin %100 olduğunu bildirdiler. Lim ve ark.<sup>38</sup> da pediatrik kohortta 3 veya daha fazla kesitsel MRG bulgusu varlığında sensitivitenin %43, spesifitesinin %95 olduğunu gösterdiler.

İİH tedavisinde kanıta dayalı tedavi rehberi henüz bulunmamaktadır. Tedavi kişisel olarak semptomların derecesine göre yapılmaktadır. Tedavide primer amaç görmeyi korumak ve baş ağrısı semptomlarını rahatlatmaktır. Öncelikle noninvazif medikasyonlar ve kilo azaltma tedavisi uygulanırken, hastanın durumuna ve çalışılan merkezin tecrübesine göre invazif tedavi yöntemleri de gündeme gelmektedir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edildi. Hastalığın başlangıcı ile ilk MRG görüntüleme arasındaki zaman standardize değildi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun VKİ bilgilerine ulaşılamadı. Tedavi sonrası MRV görüntüleri mevcut değildi bu nedenle bu bağlamda karşılaştırma yapılamadı. Kontrol grubuna LP yapılmadığı için BOS açılış basınçları bilinmemektedir. Hasta sayısının daha geniş tutulduğu prospektif olarak dizayn edilmiş detaylı nörooftalmolojik muayene bulgularının elde edildiği ve bulguların bu bağlamda analiz-karşılaştırmalarının yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca ölçüm tanımlarının oluşturulduğu, normal aralıkların belirlendiği ve bunların tanı-tedavi monitörizasyonunda nasıl kullanılabileceğinin araştırıldığı çalışmalar literatüre ışık tutacaktır.

### SONUÇ

Nörogörüntüleme özellikle İİH tanısında ve diğer olası nedenlerin dışlanmasında çok önemli rol oynamaktadır. İİH hastaları çoğunlukla kliniğe non-spesifik baş ağrısı ile başvurur bu nedenle tanı gözden kaçabilir. Bu hastalarda baş ağrısının sekonder nedenleri dışlanmalı, artmış BOS basıncı ile giden İİH tanısı için MRG'de izlenen incelikli bulgulara karşı dikkatli olunmalı ve hastalara uygun MRG protokolü uygulanmalıdır. MRG ve MRV bulgularının varlığı İİH tanısında umut verici olmakla birlikte bunların yokluğu tanıyı dışlamaz.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Retrospektif olarak dizayn edilmiş olan bu çalışmanın onayı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan alındı (karar no: 08, tarih: 07.06.2022).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.



**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.K., A.Ç., Konsept: N.Y., B.T.Y., Dizayn: N.Y., B.T.Y., Veri Toplama veya İşleme: N.Y., B.T.Y., B.K., A.Ç., A.D., Analiz veya Yorumlama: A.D., Literatür Arama: N.Y., Yazan: N.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

- Bruce BB, Preechawat P, Newman NJ, Lynn MJ, Bioussé V. Racial differences in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2008;70:861-7.
- Alperin N, Ranganathan S, Bagci AM, et al. MRI evidence of impaired CSF homeostasis in obesity-associated idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:29-34.
- Chen J, Wall M. Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hypertension. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54:1-11.
- Tibussek D, Distelmaier F, von Kries R, Mayatepek E. Pseudotumor cerebri in childhood and adolescence -- results of a Germany-wide ESPED-survey. *Klin Padiatr*. 2013;225:81-5.
- Shaw AB, Sharma M, Shaikhouni A, et al. Neuromodulation as a last resort option in the treatment of chronic daily headaches in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurol India*. 2015;63:707-11.
- Best J, Silvestri G, Burton B, Foot B, Acheson J. The Incidence of Blindness Due to Idiopathic Intracranial Hypertension in the UK. *Open Ophthalmol J*. 2013;7:26-9.
- Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain*. 1991;114(Pt 1A):155-80.
- Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81:1159-65.
- King JO, Mitchell PJ, Thomson KR, Tress BM. Manometry combined with cervical puncture in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002;58:26-30.
- Farb RI, Vanek I, Scott JN, et al. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology*. 2003;60:1418-24.
- Hingwala DR, Kesavadas C, Thomas B, Kapilamoorthy TR, Sarma PS. Imaging signs in idiopathic intracranial hypertension: Are these signs seen in secondary intracranial hypertension too? *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16:229-33.
- Bialer OY, Rueda MP, Bruce BB, Newman NJ, Bioussé V, Saindane AM. Meningoceles in idiopathic intracranial hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202:608-13.
- Degnan AJ, Levy LM. Pseudotumor cerebri: brief review of clinical syndrome and imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:1986-93.
- Bidot S, Saindane AM, Peragallo JH, Bruce BB, Newman NJ, Bioussé V. Brain Imaging in Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2015;35:400-11.
- Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. *Ophthalmology*. 1998;105:1686-93.
- Brodsky MC. Flattening of the posterior sclera: hypotony or elevated intracranial pressure? *Am J Ophthalmol*. 2004;138:511; author reply 511-2.
- De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5471-7.
- Jenkins JR, Athale S, Xiong L, Yuh WT, Rothman MI, Nguyen PT. MR of optic papilla protrusion in patients with high intracranial pressure. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:665-8.
- George AE. Idiopathic intracranial hypertension: pathogenesis and the role of MR imaging. *Radiology*. 1989;170(1 Pt 1):21-2.
- Cronin CG, Lohan DG, Mhuirheartigh JN, Meehan CP, Murphy J, Roche C. CT evaluation of Chamberlain's, McGregor's, and McRae's skull-base lines. *Clin Radiol*. 2009;64:64-9.
- Bono F, Messina D, Giliberto C, et al. Bilateral transverse sinus stenosis predicts IIH without papilledema in patients with migraine. *Neurology*. 2006;67:419-23.
- Rohr A, Bindeballe J, Riedel C, et al. The entire dural sinus tree is compressed in patients with idiopathic intracranial hypertension: a longitudinal, volumetric magnetic resonance imaging study. *Neuroradiology*. 2012;54:25-33.
- Farb RI, Scott JN, Willinsky RA, Montanera WJ, Wright GA, terBrugge KG. Intracranial venous system: gadolinium-enhanced three-dimensional MR venography with auto-triggered elliptic centric-ordered sequence--initial experience. *Radiology*. 2003;226:203-9.
- Higgins JN, Pickard JD. Lateral sinus stenoses in idiopathic intracranial hypertension resolving after CSF diversion. *Neurology*. 2004;62:1907-8.
- Baryshnik DB, Farb RI. Changes in the appearance of venous sinuses after treatment of disordered intracranial pressure. *Neurology*. 2004;62:1445-6.
- Bono F, Giliberto C, Mastrandrea C, et al. Transverse sinus stenoses persist after normalization of the CSF pressure in IIH. *Neurology*. 2005;65:1090-3.
- Juhász J, Lindner T, Jansen O, Margraf NG, Rohr A. Changes in intracranial venous hemodynamics in a patient with idiopathic intracranial hypertension after lumbar puncture precedes therapeutic success. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47:286-8.
- Morris PP, Black DF, Port J, Campeau N. Transverse Sinus Stenosis Is the Most Sensitive MR Imaging Correlate of Idiopathic Intracranial Hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:471-7.
- Cappuzzo JM, Hess RM, Morrison JF, Davies JM, Snyder KV, Levy EI, Siddiqui AH. Transverse venous stenting for the treatment of idiopathic intracranial hypertension, or pseudotumor cerebri. *Neurosurg Focus*. 2018;45:E11.
- Chang YC, Alperin N, Bagci AM, et al. Relationship Between Optic Nerve Protrusion Measured by OCT and MRI and Papilledema Severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:2297-302.
- Agid R, Farb RI, Willinsky RA, Mikulis DJ, Tomlinson G. Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. *Neuroradiology*. 2006;48:521-7.
- Zagardo MT, Cail WS, Kelman SE, Rothman MI. Reversible empty sella in idiopathic intracranial hypertension: an indicator of successful therapy? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:1953-6.
- Rohr A, Reimann G, Alfke K, Riedel C, Tietke M, Jansen O. Pseudotumor cerebri - was ist normal? Normwerte für indirekte

- marker bei intrakranieller Hypertension. Fortschr Röntgenstr. 2008;180:884-90.
34. Batur Caglayan HZ, Ucar M, Hasanreisoglu M, Nazliel B, Tokgoz N. Magnetic Resonance Imaging of Idiopathic Intracranial Hypertension: Before and After Treatment. J Neuroophthalmol. 2019;39:324-9.
35. Maralani PJ, Hassanlou M, Torres C, et al. Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. Clin Radiol. 2012;67:656-63.
36. Viets R, Parsons M, Van Stavern G, Hildebolt C, Sharma A. Hyperintense optic nerve heads on diffusion-weighted imaging: a potential imaging sign of papilledema. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34:1438-42.
37. Mallery RM, Rehmani OF, Woo JH, et al. Utility of Magnetic Resonance Imaging Features for Improving the Diagnosis of Idiopathic Intracranial Hypertension Without Papilledema. J Neuroophthalmol. 2019;39:299-307.
38. Lim MJ, Pushparajah K, Jan W, Calver D, Lin JP. Magnetic resonance imaging changes in idiopathic intracranial hypertension in children. J Child Neurol. 2010;25:294-9.



# Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde İntrauterin ve Postnatal Büyüme Kısıtlılığı İnsidansının Fenton-13 ve Intergrowth-21 Standartlarına Göre Değerlendirilmesi

## Fenton-13 vs. Intergrowth-21 Standards for the Assessment of Intrauterine and Postnatal Growth Restriction in Very Low Birth Weight Infants

İD Buse ÖZER BEKMEZ<sup>1</sup>, İD Mehmet BÜYÜKTİRYAKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Atf:** Özer Bekmez B, Büyüktiryaki M. Fenton-13 vs. Intergrowth-21 Standards for the Assessment of Intrauterine and Postnatal Growth Restriction in Very Low Birth Weight Infants. Forbes J Med 2023;4(2):205-10

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada amacımız, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekleri Fenton-13 veya Intergrowth-21 büyüme standartlarına göre değerlendirerek gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) ve postnatal büyüme kısıtlılığı (PBK) insidansını karşılaştırmaktır.

**Yöntem:** Doğum ağırlığı <1500 g olup kliniğimizde doğmuş olan bebeklerin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bebeklerin doğumda ve taburculuktaki vücut ağırlığı (VA) ve baş çevresi Fenton-13 ve Intergrowth-21 konsorsiyumunun geliştirdiği web tabanlı hesaplayıcılar kullanılarak persentil ve z-skorumları hesaplandı. SGA, doğum ağırlığının 10. persentilin altında olması iken taburculuk sırasında düzeltilmiş postmenstruel yaşa göre VA'nın <10 persentil olması PBK olarak tanımlandı. Eksitus olan, majör kromozomal/konjenital anomali olan ve perinatal asfiksi tanılı infantlar çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** ÇDDA toplam 651 bebeğin verileri analiz edildi. SGA insidansı Intergrowth-21 ile değerlendirildiğinde anlamlı olarak yüksek bulundu (%9,8 ve %4,3, p<0,001). PBK sıklığı ise her iki büyüme standardında benzer saptandı (%60,5-60,7, p>0,05). Ancak taburculuk sırasındaki VA z-skoru/persentili ile baş çevresi z-skoru/persentili Fenton-13 ile Intergrowth-21'e göre anlamlı olarak düşük tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda Intergrowth-21 standartlarına göre SGA insidansı anlamlı olarak artmış iken, PBK sıklığı açısından iki büyüme değerlendirme standardı arasında fark saptanmamıştır. ÇDDA'lı bebeklerde intrauterin ve PBK'nın doğru olarak tespiti bu hassas popülasyonda kısa ve uzun vadeli olumsuz sonuçların riskinin de tam olarak belirlenmesini sağlar.

**Anahtar Kelimeler:** Prematürite, büyüme izlemi, Fenton-13, Intergrowth-21, postnatal büyüme kısıtlılığı

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to compare the incidence of small for gestational age (SGA) and postnatal growth failure (PGF) of very low birth weight (VLBW) infants according to Fenton-13 and Intergrowth-21 curves.

**Methods:** The records of babies with a birth weight of <1500 g were reviewed retrospectively. The percentile and z-scores for the babies' body weight and head circumference at birth and discharge were calculated using the web-based calculators developed by the Fenton-13 and Intergrowth-21 consortium. While SGA was defined as birth weight below the 10<sup>th</sup> percentile, body weight of <10<sup>th</sup> percentile for adjusted postmenstrual age at discharge was named as PGF. Infants who died, had major chromosomal/congenital anomalies, and were diagnosed with perinatal asphyxia were excluded from the study.

Geliş/Received: 21.02.2023

Kabul/Accepted: 10.05.2023

Sorumlu Yazar/

Corresponding Author:

Dr. Buse ÖZER BEKMEZ,

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Yenidoğan  
Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 530 155 23 57

✉ ozerbuse@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-0397-1369



**Results:** Data of 651 babies with VLBW were analyzed. The incidence of SGA was found to be significantly higher according to Intergrowth-21 than Fenton-13 (9.8% vs 4.3%,  $p<0.001$ ). However, the frequency of PGF was noted as similar in those charts (60.5-60.7%,  $p>0.05$ ). However, body weight z-score/percentile and head circumference z score/percentile at discharge were significantly lower in Fenton-13 compared to Intergrowth-21 charts.

**Conclusion:** In our study, while the incidence of SGA was higher based on the Intergrowth-21 charts, no difference was found between the two methods in terms of PGF. Accurate detection of intrauterine and postnatal growth restriction in VLBW infants enables the precise determination of the risk of short- and long-term adverse outcomes in this vulnerable population.

**Keywords:** Prematurity, growth assessment, Fenton-13, Intergrowth-21, postnatal growth failure

## GİRİŞ

Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı, prematüre bebeklerin hem intrauterin yaşamı hakkında fikir vermekte hem de morbidite ve gelişimsel sonuçları öngörmeye önemli ipuçları sunmaktadır.<sup>1</sup> Yetersiz beslenme ve suboptimal büyümenin, preterm bebeklerde başta nörogelişimsel olmak üzere birçok morbiditeyle ilişkili olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir.<sup>2</sup> Bu bebekler gerek yenidoğan yoğun bakım ünitesi gerekse taburculuk sonrası süreçte büyüme kısıtlılığı açısından ciddi risk altındadır. Son dekada prematüre bebeklerin izlemindeki önemli gelişmelere rağmen, optimal beslenme ve büyüme takibinin nasıl olması gerektiği konusunda kılavuzlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun da ötesinde hangi büyüme paterninin 'normal' hangisinin normalin dışında olduğu konusunda bir netlik yoktur.<sup>3</sup> Keza, postnatal büyüme kısıtlılığı (PBK) tanımı kendi içerisinde birçok çelişki barındırmakta ve kullanımı son yıllarda giderek artan şekilde sorgulanmaktadır.<sup>3</sup> Bu tanımlamayla ilgili en önemli sorunlar, boy ve baş çevresi büyümesini dikkate almaksızın sadece ağırlık bazlı bir değerlendirme olması, preterm bebeğin doğum sonrası fizyolojik kilo kaybını dikkate almaması ve sıklıkla büyüme yakalamasının gerçekleşeceği zamandan hemen önce düzeltilmiş 36.-40. gestasyon haftasında yapılmasıdır.<sup>3</sup> İlave olarak, bu anlık tanımlama bebeğin kendi büyüme potansiyelini göz ardı ederek abartılı bir büyüme sorunu varmış gibi harekete geçmeye neden olmaktadır.<sup>2</sup> Özetle, preterm bebeklerin önemli bir kısmı normal büyüme sürecindeyken yanlış bir büyüme kısıtlılığı tanısı almaktadır. Bu durum da ihtiyacından fazla beslenmeye neden olup artmış metabolik hastalık riskiyle sonuçlanabilir.<sup>2</sup>

Günümüzde kullanılan mevcut büyüme eğrileri, fetal büyümeye dayalı kesitsel verilere dayanmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan Fenton-13 büyüme eğrileri doğum kilosunun baz alındığı bir çizelge olup 2013 yılında yenilenmiş ve günümüzde hala en sık kullanılan büyüme izlem yöntemini oluşturmaktadır.<sup>4,5</sup> Uzunlamasına veri içermemesi nedeniyle postnatal fizyolojik kilo kaybını göz önünde bulundurmaması, postnatal ve intrauterin büyümeyi karşılaştırması farklı büyüme izlem yöntemlerinin araştırılmasının en önemli nedenidir.

Çok merkezli, çok etnikli ve çok uluslu olarak Uluslararası Fetal ve Yenidoğan Büyüme Konsorsiyumu tarafından

yürütülen Intergrowth-21 projesi fetal ve preterm büyümesini boylamsal olarak değerlendirmiş, alt çalışma olarak geliştirilen Preterm Postnatal Takip Çalışması ile postnatal büyüme için standart eğriler oluşturulmuştur.<sup>6</sup> Öte yandan aşırı preterm bebeklerin azınlıkta olması, ön planda orta prematüre bebekleri içermesi ve üstünlüğü ile ilgili yeterli kanıt olmaması nedeniyle pek çok merkez tarafından tercih edilmemektedir.

Bu çalışmada amacımız çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin doğum ve taburculuk büyüme parametrelerini Fenton-13 veya Intergrowth-21 büyüme eğrilerine göre değerlendirerek düşük doğum ağırlığı (SGA) ve PBK insidansını karşılaştırmaktır.

## YÖNTEM

Bu çalışmada 2013-2016 yılları arasında hastanemizde doğan doğum ağırlığı <1500 g bebeklerin verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamız Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 24/2018, tarih: 29.05.2018). Eksitus olan, majör kromozomal/konjenital anomalisi olan, perinatal asfiksi tanılı bebekler ve medikal kayıtları yetersiz olan infantlar çalışma dışı bırakıldı.

Anne sütü alımı ile ilgili herhangi bir kontrendikasyonu olmayan tüm bebeklere doğum sonrası en kısa sürede minimal enteral beslenme başlandı ve 3-5 gün süreyle devam edildi. Anne sütü mevcut olmayan veya kontrendikasyonu olan bebeklere ise formül mama başlandı. Yine doğum sonrası süreçte umbilikal ven kateteri takılır takılmaz bebeklerin vücut ağırlıkları (VA), gestasyon haftaları ve postnatal yaşlarına göre oluşturulmuş hazır stok parenteral nutrisyonları başlandı.

Maternal (anne yaşı, kronik hastalık, diabetes mellitus, preeklampsi/eklampsi, koryoamniyonit, erken membran ruptürü, çoğul gebelik vb.) ve yenidoğanın demografik özellikleri (gestasyonel yaş, doğum haftası, cinsiyet, doğum şekli) dosyalardan kaydedildi. İlave olarak respiratuvar distres sendromu, tedavi gerektiren patent duktus arteriosus, erken neonatal sepsis, kanıtlanmış geç neonatal sepsis, evre >2 intraventriküler kanama, orta-ağır bronkopulmoner displazi, invaziv mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresi not edildi.<sup>7-10</sup> Beslenmeye başlama günü, beslenme intoleransı varlığı, tam enteral beslenme ve doğum ağırlığını yakaladığı gün beslenme verileri olarak kaydedildi.

Postmenstrüel yaş, hafta cinsinden gebelik yaşına takvim yaşı ilave edilerek hesaplandı.

Doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10. persentil altında olması yaşa göre SGA olarak tanımlanırken taburculukta VA'nın haftasına göre <10 persentil olması ise PBK olarak tanımlandı. Ağır PBK ise taburculuktaki VA'nın <3 persentil oluşu olarak ifade edildi. Bebeklerin VA ve baş çevresi günlük olarak hemşiresi tarafından ölçülüp kaydedildi.

Bebeklerin doğumda ve taburculuktaki VA ve baş çevresi Fenton-13 ve Intergrowth-21 konsorsiyumunun geliştirdiği web tabanlı hesaplayıcılar kullanılarak persentil ve z-skorumları hesaplandı (<http://www.ucalgary.ca/fenton/>; <https://intergrowth21.tghn.org>, sırasıyla).

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21. sürüm (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Uygun kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare veya Fisher's exact testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerle ilgili gruplar arasındaki farklar, Student's t-testi veya Mann-Whitney U testi ile uygun olarak karşılaştırıldı. İki bağımlı grup arasındaki sayısal karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. P değerinin <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmamızda toplam 651 bebeğin verisi analiz edildi. Hastaların maternal, demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kohortun ortanca gestasyon yaşı 28,4 (25-29,6) hafta ve doğum ağırlığı 1090 (580-1450) g olarak kaydedildi. Ortanca tam enteral beslenme günü 14 (7-56) iken doğum ağırlığını yakaladığı gün ise 13 (5-28) olarak tespit edildi. Taburculuk sırasındaki düzeltilmiş takvim yaşı ortanca 36,6 (33-42,6) idi.

Hastaların doğumda ve taburculuktaki VA ve baş çevresi ölçümlerinin Fenton-13 ve Intergrowth-21 eğrilerine göre karşılaştırması Tablo 2'de gösterilmiştir. Doğum ağırlığı z-skoru ve persentil açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak, SGA sıklığı Intergrowth-21 çizelgesinde Fenton-13'e göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla %9,8 ve %4,3;  $p<0,001$ ). Doğum baş çevresi z-skoru [0,6 [(-3,8)-(3,7)] ve 0,3 [(-3,7)-(2,6)]] ve persentili [72,5 (0-100) ve 61,5 (0,01-97)] ise Intergrowth-21 eğrilerine kıyasla Fenton-13'te daha düşüktü ( $p<0,001$ ).

Taburculuk VA z-skoru Fenton-13 eğrilerinde daha düşük saptanırken [-1,6 [(-5,4)-(1,1)] ve -1,5 [(-4)-(2,6)],  $p<0,001$ ] persentil açısından anlamlı farklılık yoktu [5 (0-87) ve 5,5 (0-97),  $p=0,03$ ]. Taburculuk baş çevresi z-skoru [-0,7 [(-4,4)-(2,5)] ve -0,6 [(-3,8)-(3)] ve persentili [26 (0-99) ve 28 (0,01-98,1)] Fenton-13 eğrilerinde anlamlı olarak düşük

bulundu ( $p<0,001$ ). PBK ve ağır PBK sıklığı açısından ise gruplar arasında farklılık yoktu.

Fenton-13 ve Intergrowth-21 çizelgelerine göre SGA ve PBK insidansları Tablo 3'te gösterilmiştir. Otuz bir hasta Fenton-13 eğrisine göre SGA iken, normal olarak değerlendirilen 28 hasta daha Intergrowth-21'e göre SGA olup toplam 59 hasta SGA olarak tespit edildi ( $p<0,001$ ). Yani Fenton-13 çizelgesi ile değerlendirildiği zaman yaklaşık her iki hastadan birinin SGA tanısı atlanmıştır.

PBK insidansı her iki büyüme çizelgesinde benzer saptandı (%60,5 ve %60,7). Fenton-13 eğrilerine göre PBK tanısı almayan 20 hasta Intergrowth-21 çizelgesi ile PBK iken, benzer şekilde Intergrowth-21'e göre PBK olmayan 19 hasta Fenton-13 ile değerlendirildiğinde PBK tanısı aldı. SGA tanılı hastalar çıkarılıp analiz yapıldığında da büyüme çizelgeleri

**Tablo 1. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri**

| Anne özellikleri                                       | n (%)           |
|--|-----------------|
| Anne yaşı*   | 28 (17-50)      |
| Preeklampsi  | 110 (16,9)      |
| Gestasyonel diabetes mellitus                          | 29 (4,5)        |
| Gebelikte kronik hastalık                              | 20 (3,1)        |
| Antenatal steroid                                      | 448 (68,8)      |
| Yenidoğan özellikleri                                  |                 |
| Gestasyonel yaş, hafta*                                | 28,4 (25-29,6)  |
| Doğum ağırlığı, g*                                     | 1090 (580-1500) |
| Doğum baş çevresi, cm*                                 | 26 (20-29,9)    |
| Erkek cinsiyet   | 329 (50,5)      |
| Sezaryen doğum   | 540 (82,9)      |
| Çoğul gebelik  | 154 (23,7)      |
| Klinik özellikler                                      |                 |
| Respiratuvar distres sendromu                          | 404 (62,1)      |
| İnvaziv mekanik ventilasyon                            | 343 (52,7)      |
| Patent duktus arteriozus, medikal tedavi gereken       | 267 (41)        |
| Erken neonatal sepsis                                  | 106 (16,3)      |
| Kanıtlanmış geç neonatal sepsis                        | 166 (25,5)      |
| Grade III-IV intraventricüler hemoraji                 | 44 (6,8)        |
| Bronkopulmoner displazi, orta-ağır                     | 76 (11,7)       |
| Enteral beslenme başlanma zamanı, gün*                 | 1 (1-4)         |
| Beslenme intoleransı                                   | 240 (36,9)      |
| Tam enteral beslenme zamanı, gün*                      | 14 (7-56)       |
| Doğum ağırlığını yeniden kazanma zamanı, gün*          | 13 (5-28)       |
| Hastanede kalış zamanı, gün*                           | 60 (25-125)     |
| Taburculuk sırasındaki düzeltilmiş takvim yaşı, hafta* | 36,6 (33-42,6)  |
| *Ortanca (minimum-maksimum)                            |                 |

arasında PBK açısından anlamlı fark saptanmadı. Tüm maternal ve neonatal risk faktörleri çıkarıldıktan sonra yapılan üçüncü analizde Fenton-13 ile PBK tespit edilen 71 hastaya ilaveten sekiz hasta Intergrowth-21 ile PBK tanısı almış oldu ( $p=0,008$ ). Ağır PBK, Fenton-13 eğrisi ile Intergrowth-21'e göre daha sık olsa da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,06$ ).

## TARTIŞMA

Preterm bebeklerin büyüme izleminde rutin pratiğimizde en sık kullanılan Fenton-13 ile son yıllarda ön plana çıkan Intergrowth-21 çizelgelerinin karşılaştırıldığı geniş retrospektif bir kohort içeren çalışmamızda SGA insidansı Intergrowth-21 çizelgesi ile değerlendirildiğinde anlamlı olarak yüksek bulunurken PBK açısından farklılık saptanmadı.

**Tablo 2. Büyüme parametrelerinin Fenton-13 ve Intergrowth-21 çizelgelerine göre karşılaştırılması**

|                              | Fenton-13           | Intergrowth-21     | p                |
|------------------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| Doğum ağırlığı z-skor*       | 0,1 [(-12)-(-3)]    | 0,9 [(-3,6)-(2,1)] | <b>0,03</b>      |
| Doğum ağırlığı persentil*    | 52 (2-99)           | 53,7 (0,01-97)     | 0,56             |
| SGA, n (%)                   | 31 (4,8)            | 59 (9,1)           | <b>&lt;0,001</b> |
| Doğum baş çevresi z-skor*    | 0,6 [(-3,8)-(-3,7)] | 0,3 [(-3,7)-(2,6)] | <b>&lt;0,001</b> |
| Doğum baş çevresi persentil* | 72,5 (0-100)        | 61,5 (0,01-97)     | <b>&lt;0,001</b> |
| Taburculukta VA z-skor*      | -1,6 [(-5,4)-(1,1)] | -1,5 [(-4)-(2,6)]  | <b>&lt;0,001</b> |
| Taburculukta VA persentil*   | 5 (0-87)            | 5,5 (0-97)         | <b>0,03</b>      |
| Taburculukta BÇ z-skor*      | -0,7 [(-4,4)-(2,5)] | -0,6 [(-3,8)-(3)]  | <b>&lt;0,001</b> |
| Taburculukta BÇ persentil*   | 26 (0-99)           | 28 (0,01-98,1)     | <b>&lt;0,001</b> |
| PBK, n (%)                   | 394 (60,5)          | 395 (60,7)         | 1,00             |
| Ağır PBK, n (%)              | 284 (43,6)          | 272 (41,8)         | 0,06             |

\*Ortanca (minimum-maksimum).

BÇ: Baş çevresi, PBK: Postnatal büyüme kısıtlılığı, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığı <10 persentil), VA: Vücut ağırlığı

**Tablo 3. Fenton-13 ve Intergrowth-21 çizelgelerine göre SGA ve PBK insidansları**

|                                   | Hayır  | Evet       | p                |
|-----------------------------------|--|------------|------------------|
|                                   | <b>SGA Intergrowth-21, n (%)</b>             |            |                  |
| SGA Fenton-13, n (%)              |  |            |                  |
| Hayır                             | 592 (100)                                    | 28 (47,5)  |                  |
| Evet                              | 0 (0)  | 31 (52,5)  | <b>&lt;0,001</b> |
|                                   | <b>PBK Intergrowth-21, n (%)</b>             |            |                  |
| PBK Fenton-13, n (%)              |  |            |                  |
| Hayır                             | 237 (92,6)                                   | 20 (5,1)   |                  |
| Evet                              | 19 (7,4)                                     | 375 (94,9) | 1,00             |
|                                   | <b>PBK Intergrowth-21, n (%)<sup>a</sup></b> |            |                  |
| PBK Fenton-13, n (%) <sup>a</sup> |  |            |                  |
| Hayır                             | 234 (93,2)                                   | 20 (5,9)   |                  |
| Evet                              | 17 (6,8)                                     | 321 (94,1) | 0,74             |
|                                   | <b>PBK Intergrowth-21, n (%)<sup>b</sup></b> |            |                  |
| PBK Fenton-13, n (%) <sup>b</sup> |  |            |                  |
| Hayır                             | 80 (100)                                     | 8 (10,1)   |                  |
| Evet                              | 0 (0)  | 71 (89,9)  | <b>0,008</b>     |
|                                   | <b>Ağır PBK Intergrowth-21, n (%)</b>        |            |                  |
| Ağır PBK Fenton-13, n (%)         |  |            |                  |
| Hayır                             | 355 (93,7)                                   | 12 (4,4)   |                  |
| Evet                              | 24 (6,3)                                     | 260 (95,6) | 0,06             |

<sup>a</sup>SGA olan bebekler çıkarıldıktan sonraki analiz. <sup>b</sup>Tüm maternal ve neonatal risk faktörleri çıkarıldıktan sonraki analiz.

PBK: Postnatal büyüme kısıtlılığı, SGA: Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığı <10 persentil)

Literatürde bu iki büyüme çizelgesinin karşılaştırıldığı bir dizi çalışmada bizimkine benzer şekilde Intergrowth-21 ile değerlendirildiğinde SGA sıklığı Fenton-13'e göre yüksek bulunmuştur.<sup>2,11-13</sup> Tuzun ve ark.<sup>11</sup> <32 gestasyon haftası 248 bebeğin SGA ve PBK insidansını her iki çizelgeyle karşılaştırdıkları ve tek bir PBK tanımı kullanılan retrospektif çalışmada bizimkine benzer şekilde SGA sıklığının Intergrowth-21 çizelgesiyle daha yüksek, farklı olarak PBK'nın daha düşük oranda olduğunu göstermiştir. İlâveten, bu çalışmada aynı tanım kullanılmakla birlikte PBK insidansı bizim çalışmamıza göre daha düşük saptanmıştır.

Bu çalışmadan sonra Kim ve ark.<sup>12</sup> Kore Yenidoğan Ağından <28 hafta 1356 bebeğin dahil edildiği ağırlık, baş çevresi ve boy uzaması bazlı PBK hızının her iki çizelge ile karşılaştırıldığı çalışmada Intergrowth-21 çizelgesi ile SGA sıklığının yüksek, PBK oranının ise düşük olduğunu ileri sürmüştür. Bu çalışmanın bizimkinden farkı ÇDDA oldukça geniş bir kohort içermesi ve iki farklı PBK tanımı kullanmış olmasıdır. Ek olarak, her ne kadar uzun dönem büyüme ve nörogeleşim araştırılmasa da Intergrowth-21'e göre PBK, kısa dönem olumsuz sonuçlar ile daha güçlü bir ilişkide bulunmuştur.<sup>12</sup>

Ortalama gestasyon yaşı 30 hafta olan 340 bebeğin büyüme paterninin iki farklı büyüme çizelgesi ile karşılaştırıldığı çalışmada Yitayew ve ark.<sup>2</sup> SGA sıklığının benzer, doğum ve taburculuk arasındaki z-skoru düşüşünün >1 olarak tanımladıkları PBK'nın ise Intergrowth-21 eğrileriyle daha düşük oranda olduğunu ortaya koymuştur. Dikkat çekici olan nokta, bu çalışmada Intergrowth-21'e göre saptanan ağırlık bazlı büyüme kısıtlılığı Fenton-13 eğrilerine kıyasla olumsuz nörolojik sonuçlar ile daha güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur.<sup>2</sup>

Diğer bir çalışma da <32 gestasyon haftası 603 bebeğin intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK) ve PBK sıklığını iki farklı büyüme standardı ile değerlendirdiklerinde yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde Fenton-13 eğrisinde IUBK sıklığının düşük, PBK'nın ise yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.<sup>13</sup> Intergrowth-21 eğrisinde 10 persentil değerinin daha yüksek olmasının IUBK oranının artmış bulunması ile ilişkili olduğunu belirtmişler.<sup>13</sup> Öte yandan SGA yerine tamamen farklı bir terminoloji olan IUBK kullanımının uygunluğu tartışmalıdır.

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak González-García ve ark.<sup>14</sup> ÇDDA bebeklerin IUBK ve PBK sıklığının karşılaştırdığı gözlemsel retrospektif çalışmada IUBK insidansının her iki büyüme çizelgesinde benzer PBK'nın ise Intergrowth-21 eğrisi ile daha nadir olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmanın diğerlerinden farkı statik, dinamik ve gerçek olmak üzere üç farklı PBK tanımı kullanmış ve bunları ayrı ayrı karşılaştırmış

olmasıdır.<sup>14</sup> İlâveten, araştırmacılar Intergrowth-21 ile yapılan dinamik PBK tanımının yenidoğan döneminde komplikasyonlarla daha yüksek oranda ilişkili olduğunu vurgulamışlar. Bu çalışmanın en çarpıcı noktalarından biri de farklı tanımlamalarla ve büyüme standartlarıyla PBK prevalansının %29,3 ile 73,8 aralığında çok geniş bir yelpazede değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuş olmalarıdır.<sup>14</sup> Çok sayıda Avrupa ülkesinin dahil olduğu bir çalışmada PBK'nın %13 ile 60 aralığında ülkelere ve farklı büyüme çizelgelerine göre ciddi değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>15</sup> Bu durum mevcut büyüme izlem yöntemlerinin standart olmadığını bir kez daha vurgulamakta ve farklı izlem araçlarına ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda ise taburculuktaki PBK oranları farklı büyüme çizelgeleri ile benzer ve oldukça yüksek saptandı. SGA tanımlı hastalar çıkarıldıktan sonra her iki grupta PBK sıklığı yaklaşık %52 saptandı. Bunun bir nedeni kohortun ortalama gestasyon yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması olabilir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizayn ile yapılmış olmasıdır. Diğer bir nokta da büyümenin boy uzaması olmaksızın sadece doğum ve taburculukta VA ve baş çevresi ile değerlendirilmiş olması ve aradaki dönemde büyüme parametreleri ile ilgili veri olmamasıdır. İlâveten, bu çalışmada kullandığımız PBK VA'nın <10 persentil tanımının kullanımı bazı araştırmacılar tarafından önerilmemektedir. Öte yandan, PBK ile morbiditeler arasında ilişki varlığı bu çalışmada değerlendirilmedi.

### SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda ÇDDA bebeklerin SGA ve PBK oranları farklı büyüme çizelgeleri ile karşılaştırıldığında SGA hızının Intergrowth-21 eğrisiyle yüksek iken PBK oranları benzer saptandı. Uzun dönem büyüme ve olumsuz sonuçlar ile yüksek oranda ilişkili büyüme kısıtlılığı tanımlaması ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar no: 24/2018, tarih: 29.05.2018).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.B., Konsept: B.Ö.B., M.B., Dizayn: B.Ö.B., M.B., Veri Toplama veya İşleme: M.B., Analiz veya Yorumlama: M.B., Literatür Arama: B.Ö.B., M.B., Yazan: B.Ö.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;317:2207-25.
2. Yitayew M, Chahin N, Rustom S, Thacker LR, Hendricks-Muñoz KD. Fenton vs. Intergrowth-21st: Postnatal Growth Assessment and Prediction of Neurodevelopment in Preterm Infants. *Nutrients*. 2021;13:2841.
3. Fenton TR, Cormack B, Goldberg D, et al. "Extrauterine growth restriction" and "postnatal growth failure" are misnomers for preterm infants. *J Perinatol*. 2020;40:704-14.
4. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
5. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr*. 2013;13:92.
6. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384:869-79.
7. Jobe AH, Bancalari E. An all-inclusive perspective on bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2021;234:257-9.
8. Starr R, De Jesus O, Shah SD, Borger J. Periventricular And Intraventricular Hemorrhage. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855894/>
9. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw*. 2015;34:231-8.
10. El-Khuffash A, Levy PT, Gorenflo M, Frantz ID. The definition of a hemodynamically significant ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2019;85:740-1.
11. Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31:2252-7.
12. Kim YJ, Shin SH, Cho H, et al. Extrauterine growth restriction in extremely preterm infants based on the Intergrowth-21st Project Preterm Postnatal Follow-up Study growth charts and the Fenton growth charts. *Eur J Pediatr*. 2021;180:817-24.
13. Reddy KV, Sharma D, Vardhelli V, Bashir T, Deshbotla SK, Murki S. Comparison of Fenton 2013 growth curves and Intergrowth-21 growth standards to assess the incidence of intrauterine growth restriction and extrauterine growth restriction in preterm neonates  $\leq 32$  weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34:2634-41.
14. González-García L, García-López E, Fernández-Colomer B, et al. Extrauterine Growth Restriction in Very Low Birth Weight Infants: Concordance Between Fenton 2013 and INTERGROWTH-21st Growth Charts. *Front Pediatr*. 2021;9:690788.
15. El Rafei R, Jarreau PH, Norman M, et al. Variation in very preterm extrauterine growth in a European multicountry cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106:316-23.





# Suicide Risk Burnout and Risky Alcohol Use Among Physicians

## Hekimlerde İntihar Riski Tükenmişlik ve Riskli Alkol Kullanımı

Osman Hasan Tahsin KILIÇ<sup>1</sup>, İhsan AKSOY<sup>2</sup>, Murat ANIL<sup>3</sup>, Umut VAROL<sup>4</sup>, Yelda VAROL<sup>5</sup>,  
Çiğdem KIRCI DALLIOĞLU<sup>6</sup>, Afra Sevde ÇETİN<sup>7</sup>, Ece MUMCU<sup>7</sup>, Nida ÜSTÜN<sup>7</sup>, Çağla KOCUR<sup>7</sup>,  
Zehra Nur BAYRAM<sup>7</sup>, Nazlı Deniz MUNİS<sup>7</sup>

<sup>1</sup>İzmir Democracy University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Ankara Atatürk Sanatory Training and Research Hospital, Clinic of Psychiatry, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>İzmir Democracy University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İzmir, Turkey

<sup>4</sup>İzmir Democracy University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine and Oncology, İzmir, Turkey

<sup>5</sup>University of Health Sciences Turkey, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Clinic of Pulmonology, İzmir, Turkey

<sup>6</sup>İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital, Clinic of Psychiatry, İzmir, Turkey

<sup>7</sup>İzmir Democracy University Institute of Health Sciences, Department of Psychiatry, İzmir, Turkey

**Cite as:** Kılıç OHT, Aksoy İ, Anıl M, Varol U, Varol Y, Kırcı Dallioglu Ç, Çetin AS, Mumcu E, Üstün N, Kocur Ç, Bayram ZN, Munis ND. Suicide Risk Burnout and Risky Alcohol Use Among Physicians. Forbes J Med 2023;4(2):211-7

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to examine the relationship between risky alcohol use, burnout, and suicide in physicians.

**Methods:** An online questionnaire (SurveyMonkey®) including the Sociodemographic Data Form, Maslach Burnout Inventory, Addiction Profile Index Risk Screening (APIRS), and Suicide Probability Scale (SPS) was created.

**Results:** Two hundred eighty-five physicians took the survey. It was determined that 49 of the physicians (17.2%) were high-risk alcohol users. SPS scores of residents ( $p=0.014$ ), physicians without children ( $p=0.019$ ), physicians with a history of suicide attempt ( $p=0.034$ ) and psychiatric treatment ( $p=0.001$ ) were found to be significantly higher. Suicide probability scores were weakly correlated with APIRS-alcohol scores ( $\rho: 0.138, p=0.02$ ) and highly correlated with burnout scores ( $r=0.718, p=0.001$ ).

**Conclusion:** Structural and organizational measures should be taken to decrease burnout in physicians, and preventive public health services should be increased to reduce alcohol use in physicians.

**Keywords:** Suicide, burnout, risky alcohol use

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı hekimlerde riskli alkol kullanımı, tükenmişlik ve intihar arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Yöntem:** Sosyodemografik Veri Formu, Maslach Tükenmişlik Envanteri, Bağımlılık Profili İndeksi Risk Taraması (APIRS) ve İntihar Olasılığı Ölçeği (İÖÖ) içeren çevrimiçi anket (SurveyMonkey®) oluşturuldu.

**Bulgular:** Ankete 285 hekim katıldı. Hekimlerin 49'unun (%17,2) yüksek riskli alkol kullanıcısı olduğu belirlendi. Asistan hekimlerin ( $p=0,014$ ), çocuğu olmayan ( $p=0,019$ ) hekimlerin, intihar girişimi öyküsü ( $p=0,034$ ) ve psikiyatrik tedavi öyküsü ( $p=0,001$ ) olan hekimlerin İÖÖ puanları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. İntihar olasılığı puanları, APIRS-alkol puanları ile zayıf ( $\rho: 0,138, p=0,02$ ), tükenmişlik puanları ile yüksek düzeyde korele saptandı ( $r=0,718, p=0,001$ ).

**Sonuç:** Hekimlerde tükenmişliği azaltacak yapısal ve örgütsel önlemler alınmalı, hekimlerde alkol kullanımını azaltacak koruyucu halk sağlığı hizmetleri artırılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** İntihar, tükenmişlik, riskli alkol kullanımı

Received/Geliş: 08.03.2023

Accepted/Kabul: 01.06.2023

Corresponding Author/  
Sorumlu Yazar:

Osman Hasan Tahsin KILIÇ MD,

İzmir Democracy University Faculty  
of Medicine, Department of  
Psychiatry, İzmir, Turkey

Phone: +90 542 780 27 35

✉ hasan.kilic@idu.edu.tr

ORCID: 0000-0001-7070-6808

**Presented in:** This research  
was presented as an oral  
presentation at the 3<sup>rd</sup>  
International Medical Congress  
of İzmir Democracy University  
(10-12 December 2021).



## INTRODUCTION

Physicians have lower general and most cause-specific death rates than the general population.<sup>1</sup> However, suicide-related deaths are higher.<sup>2</sup> It has been reported that more than one physician dies by suicide per day in the USA.<sup>3</sup> One of the most significant factors contributing to the increased risk of suicide in physicians is access to lethal instruments and the expertise necessary to use them successfully.<sup>4</sup> Other factors that increase suicide rates in physicians have been attributed to low help-seeking behavior due to concerns about stigmatization and privacy and some specialties that may cause higher distress.<sup>5</sup>

Burnout is a growing health problem that affects physicians globally.<sup>6,7</sup> Although it was described more than 30 years ago, it started to be classified in diagnostic systems in 2019 with the World Health Organization's International Disease Classification-11.<sup>8</sup> This phenomenon is described as primarily a social or organizational problem involving emotional exhaustion (EE), depersonalization (D), and decreased personal accomplishment (PA).<sup>6</sup>

Burnout and each subdimension (EE, D, low levels of PA) were shown to be associated with risky alcohol consumption.<sup>9</sup> In high-income countries, 5% to 20% of physicians consume alcohol problematically.<sup>10</sup> In a previous study, risky alcohol use was reported to be 6.5% among physicians in Turkey.<sup>11</sup> However, there are no recent studies on the frequency of problematic alcohol use among physicians in our country. Alcohol misuse is observed in up to 40% of people who die by suicide in the general population, and risky alcohol use has a critical mediating role in suicidal behavior.<sup>12</sup>

Considering this background, this study examines the mediating role of burnout and risky alcohol use for suicide among physicians.

## METHODS

A survey including the Sociodemographic Data Form in addition to Maslach Burnout Inventory (MBI), Addiction Profile Index Risk Screening (APIRS)-alcohol, and Suicide Probability Scale (SPS) was created using an online survey collection tool (SurveyMonkey®). The link was sent to the medical doctors via WhatsApp®. No name was written on the questionnaire, and response rates could not be quantifiable.

### Data Collection Tools

**Sociodemographic Data Form:** This form is created by the authors and includes 18 questions about demographic data (age, sex, marriage status, having a child, having faith), occupational characteristics (department, academic status, institution, year of practice, average working hours), and psychiatric history (previous suicide attempts, suicides in family, psychiatric diagnoses, alcohol use) of the physicians.

**SPS:** This scale was developed by Cull and Gill.<sup>13</sup> A Turkish version was prepared with validity and reliability studies have been done.<sup>14</sup> The scale has been slightly modified by Batıgün and Şahin.<sup>15</sup> The sum of all scores gives the overall suicidal probability score. According to the rating scale from 1 to 4, the total score taken from the scale is between 36 and 144. High scores on the scale indicate high probability of suicide.

**MBI:** This Inventory was designed by Maslach et al.<sup>16</sup> Inventory approaches burnout through three subdimensions: emotional burnout, D, and PA. A high score in emotional burnout and D dimensions and a low score in PA dimensions indicate burnout. A Turkish validity study of the MBI has been performed.<sup>17</sup> The original Inventory is a 7-point Likert scale. However, it was observed that the answer options composed of seven steps needed to be revised for Turkish culture. Thus, the answer options were arranged in five steps.

**APIRS-alcohol:** This scale was developed by Ögel et al.<sup>18</sup> As a risk screening questionnaire for determining the level of alcohol use. Cronbach's alpha coefficient of the scale was 0.88. The scale consists of six items for the risk assessment of alcohol use. If the total score obtained from the APIRS-alcohol scale is three or above, the individual is considered a "high risk". The test reliability value for this study was 0.85.

### Statistical Analysis

Survey results were analyzed with IBM Statistical Package for the Social Sciences 20.0 Statistics (IBM Corporation, New York, USA) package program. Categorical data are indicated by number (n) and percentage (%). The numerical data are shown with arithmetic mean  $\pm$  standard deviation. For parametric variables, comparisons were made with independent samples t-test and one-way ANOVA. Their nonparametric equivalents, Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis test with posthoc analysis were used where applicable. The Wilcoxon test was used to compare two dependent variables. The relationship between the two groups was examined with Spearman's correlation analysis.  $P < 0.05$  value was considered statistically significant.

## RESULTS

### Demographic and Occupational Characteristics

Two hundred eighty-five physicians took the survey. The mean age of physicians (155 female, 130 male) was  $45.57 \pm 7.84$  years. Out of a total, 230 (80.7%) were married, 29 (10.2%) were not married, 22 (7.7%) were divorced, and 4 (1.4%) were widowed. Most participants ( $n=229$ , 80.4%) stated that they have children.

The mean year of the practice of all participants was  $18.35 \pm 8.27$  years. The majority of physicians were working in internal medicine (77.5%;  $n=221$ ), 50 (17.5%) were working in

surgical medicine, and 14 (4.9%) were working in preclinical sciences. Of the physicians, 166 (58.2%) were specialists, 43 (15.1%) were general practitioners, 29 (10.2%) were associate professors, 19 (6.7%) were research assistants, 15 (5.3%) were assistant professors, and 13 (4.6%) were professors.

Eighty six (30.2%) physicians had past or current psychiatric treatment histories, and 10 (3.5%) had attempted suicide. In their family, 9 (3.2%) of the physicians had at least one relative (three mothers, five siblings, and one more than one relative) who had died by suicide. Two hundred-eleven (74.0%) of the physicians stated that they consumed alcohol at least once. Among users, the mean age of first alcohol use was  $19.76 \pm 4.34$  years. Two hundred-twenty four physicians (78.6%) answered yes and 61 physicians (21.4%) answered no to the question "Do you have faith?".

The mean value of the SPS scores of all participants was  $67.39 \pm 13.87$ . The mean value of the MBI total score of all participants was  $56.56 \pm 15.32$ . According to the APIRS scores, high-risk alcohol use was detected in 49 (17.2%) of the physicians. SPS, MBI and APIRS scores are given in Table 1.

Among the sociodemographic and clinical variables, having no children ( $p=0.019$ ), being a research assistant ( $p=0.014$ ), having a history of psychiatric treatment ( $p=0.001$ ), and past suicide attempt ( $p=0.034$ ) variables had statistically significantly higher levels of SPS scores. Age, gender, the year of medical practice, and the mean age of the first alcohol use were not correlated with SPS total scores. Characteristics of the participants and their comparison according to SPS scores are given in Table 2.

According to the BAPI-alcohol scores, among the 211 physicians who stated that they had used alcohol at least once in their life, 49 (17.2%) were found to be at high risk for alcohol dependency. There was no statistically significant difference between high- and low-risk alcohol users regarding SPS scores or Maslach burnout scale scores and its subscales (Table 3).

Correlation analyses revealed that SPS scores were strongly correlated with MBI total scores ( $r=0.718$ ,  $p=0.001$ ) and moderately correlated with EE ( $r=0.653$ ,  $p=0.001$ ), D

( $r=0.552$ ,  $p=0.001$ ) and personal achievement subscales ( $r=-0.551$ ,  $p=0.001$ ). SPS total scores were weakly correlated with APIRS-alcohol scores ( $\rho: 0.138$ ,  $p=0.02$ ). The results of all correlation analyzes are given in Table 4.

MBI total and subscale scores were compared according to medical specialty, occupation degree, and daily work hours. There was no difference between internal medicine, surgical medicine, and preclinical sciences in terms of MBI total and subscale scores. According to multiple comparisons of occupation degree and post hoc analysis, research assistants were found to have significantly higher MBI total scores ( $p=0.016$ ). MBI total, personal achievement, and D scores were not significantly different according to daily work hours (>8 hours vs. <8 hours) but the MBI EE subscale score of participants with more than 8 daily work hours ( $29.16 \pm 8.39$ ) were significantly higher than <8 daily work hours ( $26.78 \pm 8.40$ ) ( $p=0.024$ ).

## DISCUSSION

This is the first study investigating the relationship between suicidality, burnout, and risky alcohol use among physicians in Turkey. We found that being a research assistant, having a past/current psychiatric disorder, having a past suicide attempt, and not having children increased suicide risk. We did not find any difference between high- and low-risk alcohol users in terms of suicide probability and burnout levels. However, suicide probability scores were weakly correlated with APIRS-Alcohol scores and highly correlated with burnout scores.

Previous studies investigating the relationship between suicidality and demographic factors have revealed that female physicians have a higher suicide rate than women in the general population.<sup>19</sup> Although we found no relationship between suicide probability and gender, these results must be analyzed carefully because the rates of suicide are 2-3 times higher in males.<sup>12</sup> This narrowed gap between genders among physicians could be explained by higher work-home conflict, burnout, and enhanced risky alcohol use in female physicians<sup>9</sup>. Work-home conflict is defined as a form of inter-role conflict in which the role pressures from work and family are mutually incompatible

**Table 1. SPS, APIRS-alcohol, MBI and MBI subscale scores**

|                      | Mean±SD     | Min-max |
|----------------------|-------------|---------|
| SPS                  | 67.39±13.87 | 45-122  |
| MBI                  | 67.39±13.87 | 36-98   |
| Emotional burnout    | 28.33±8.45  | 11-45   |
| Depersonalization    | 11.74±4.47  | 5-25    |
| Personal achievement | 31.51±5.46  | 12-40   |
| APIRS-alcohol        | 1.16±1.96   | 0-9     |

SPS: Suicide Probability Scale, MBI: Maslach Burnout Inventory, APIRS: Addiction Profile Index, Min-max: Minimum-maximum, SD: Standard deviation

| <b>Table 2. SPS scores according to characteristics of the participants</b> |              |                      |                           |              |
|---|--------------|----------------------|---------------------------|--------------|
|   | <b>n (%)</b> | <b>SPS (mean±SD)</b> | <b>Statistical values</b> | <b>p</b>     |
| <b>Age</b>  | 285 (100%)   | 45.57±7.84           |                           |              |
| <b>Gender</b>   |              |                      |                           |              |
| Male  | 130 (45.6%)  | 66.93±13.19          | 0.510 <sup>†</sup>        | 0.611        |
| Female  | 155 (54.4%)  | 67.78±14.45          |                           |              |
| <b>Marital status</b>   |              |                      |                           |              |
| Not married   | 29 (10.2%)   | 73.24±20.52          | 3.893 <sup>§</sup>        | 0.273        |
| Divorced  | 22 (7.7%)    | 69.27±11.80          |                           |              |
| Widowed   | 4 (1.4%)     | 63.75±16.19          |                           |              |
| Married   | 230 (80.7%)  | 66.54±12.85          |                           |              |
| <b>Children</b>   |              |                      |                           |              |
| Yes   | 229 (80.4%)  | 66.85±12.90          | -1.332 <sup>†</sup>       | <b>0.019</b> |
| No  | 56 (19.6%)   | 69.60±17.23          |                           |              |
| <b>Living alone</b>   |              |                      |                           |              |
| Yes   | 38 (13.3%)   | 71.07±15.42          | 1.764 <sup>†</sup>        | 0.079        |
| No  | 247 (86.7%)  | 66.83±13.56          |                           |              |
| <b>Medical specialty</b>  |              |                      |                           |              |
| Internal medicine   | 221 (77.5%)  | 67.09±13.73          | -0.664 <sup>‡</sup>       | 0.516        |
| Surgical medicine   | 50 (17.5%)   | 69.30±14.73          |                           |              |
| Preclinical sciences  | 14 (4.9%)    | 65.42±13.18          |                           |              |
| <b>Degree</b>   |              |                      |                           |              |
| Practitioner MD   | 43 (15.1%)   | 67.09±14.70          | 14.196 <sup>†</sup>       | <b>0.014</b> |
| Research Assistant MD   | 19 (6.7%)    | 78.31±14.23          |                           |              |
| Specialist MD   | 166 (58.2%)  | 66.88±13.43          |                           |              |
| Assist. Prof. Dr.   | 15 (5.3%)    | 67.20±16.51          |                           |              |
| Assoc. Prof. Dr.  | 29 (10.2%)   | 64.20±9.81           |                           |              |
| Prof. Dr.   | 13 (4.6%)    | 67.89±13.87          |                           |              |
| Year of practice  | 285 (100%)   | 18.35±8.27           |                           |              |
| <b>Daily work hour</b>  |              |                      |                           |              |
| >8 hours  | 186 (65.9%)  | 68.11±13.89          | -1.196 <sup>†</sup>       | 0.233        |
| <8 hours  | 89 (34.1%)   | 66.05±13.80          |                           |              |
| <b>History of psychiatric treatment</b>                                     |              |                      |                           |              |
| Yes   | 86 (30.2%)   | 72.94±14.40          | 4.590 <sup>†</sup>        | <b>0.001</b> |
| No  | 199 (69.8%)  | 65.00±12.95          |                           |              |
| <b>Past suicide attempt</b>   |              |                      |                           |              |
| Yes   | 10 (3.5%)    | 79.70±20.55          | 832.5 <sup>†</sup>        | <b>0.034</b> |
| No  | 275 (96.5%)  | 66.94±13.41          |                           |              |
| <b>Do you have faith?</b>   |              |                      |                           |              |
| Yes   | 224 (78.6%)  | 66.71±13.91          | -1.584 <sup>†</sup>       | 0.114        |
| No  | 61 (21.4%)   | 69.88±13.55          |                           |              |

<sup>†</sup>Independent samples t-test, <sup>‡</sup>One-way ANOVA, <sup>§</sup>Kruskal-Wallis test, <sup>†</sup>Mann-Whitney U test  
SPS: Suicide Probability Scale, Min-max: Minimum-maximum, SD: Standard deviation

|                                 | APIRS-high risk | Mean±SD     | t value | p     |
|---------------------------------|-----------------|-------------|---------|-------|
| <b>SPS</b>                      | Yes             | 69.85±14.86 | -1.726  | 0.086 |
|                                 | No              | 66.25±12.01 |         |       |
| <b>MBI total</b>                | Yes             | 59.27±14.99 | -1.582  | 0.115 |
|                                 | No              | 55.55±14.10 |         |       |
| <b>MBI emotional exhaustion</b> | Yes             | 29.66±8.55  | -1.500  | 0.135 |
|                                 | No              | 27.73±7.61  |         |       |
| <b>MBI depersonalization</b>    | Yes             | 12.60±4.47  | -1.427  | 0.155 |
|                                 | No              | 11.55±4.45  |         |       |
| <b>MBI personal achievement</b> | Yes             | 31.00±5.55  | 0.852   | 0.395 |
|                                 | No              | 31.74±5.23  |         |       |

SPS: Suicide Probability Scale, MBI: Maslach Burnout Inventory, APIRS: Addiction Profile Index, SD: Standard deviation

|                                    | 1                         | 2                         | 3                          | 4                          | 5                           |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>1) SPS total</b>                | -                         |                           |                            |                            |                             |
| <b>2) MBI total</b>                | 0.718 (0.001)*            | -                         |                            |                            |                             |
| <b>3) MBI emotional Burnout</b>    | 0.653 (0.001)*            | 0.908 (0.001)*            | -                          |                            |                             |
| <b>4) MBI depersonalization</b>    | 0.552 (0.001)*            | 0.794 (0.001)*            | 0.630 (0.001)*             | -                          |                             |
| <b>5) MBI personal achievement</b> | -0.551 (0.001)*           | -0.750 (0.001)*           | -0.484 (0.001)*            | -0.433 (0.001)*            | -                           |
| <b>6) APIRS-alcohol</b>            | 0.138 (0.02) <sup>†</sup> | 0.136 (0.02) <sup>†</sup> | 0.141 (0.017) <sup>†</sup> | 0.192 (0.001) <sup>†</sup> | -0.034 (0.572) <sup>†</sup> |

\*Pearson correlation, <sup>†</sup>Spearman's correlation.  
SPS: Suicide Probability Scale, MBI: Maslach Burnout Inventory, BAPI: Addiction Profile Index, APIRS: Addiction Profile Index

in some respect, which is significantly linked to burnout and EE in physicians.<sup>20-22</sup> Previous studies have revealed that female physicians experience more burnout than male physicians.<sup>23</sup> Furthermore, a previous study from Turkey during the Coronavirus disease-2019 pandemic found higher burnout levels in female physicians, and the authors suggested that increased work-home conflict during the Pandemic among female physicians may explain their results.<sup>6</sup>

We found higher suicidality risk among residents compared with more experienced physicians, consistent with previous studies that showed higher depressive symptoms and suicidal ideation among them.<sup>24,25</sup> It was suggested that examination stress, financial difficulties, and insecurity about their job could explain the higher suicide risk among physicians in training.<sup>10</sup> Further small single studies from low- and middle-income countries have shown that residents have higher anxiety, depression, and burnout levels that may increase suicidality.<sup>26-28</sup> As expected, we found higher suicide probability in physicians with past or current psychiatric treatment and past suicide attempts. Mood disorders and alcohol-substance use disorders are the most risky conditions for suicide.<sup>12</sup> However, psychiatric conditions other than alcohol use and burnout were not

examined in this study. Besides risk factors, good family ties, faith and not living alone are protective factors for suicide.<sup>29,30</sup> We found that having children reduced the risk of suicide, but we did not find any link between suicide risk and living alone or having faith. These results may be due to the small sample size.

As discussed above, mood disorders and alcohol/substance abuse are the most prevalent diagnoses in those who completed suicide. However, suicide is not inevitable in these disorders. Disorder-specific issues are also important. Impulsivity is critical in the relationship between substance/alcohol use and suicidal behavior.<sup>31</sup> We did not find any significant difference between high- and low-risk alcohol users regarding suicide risk. However, consistent with previous studies, we found that alcohol consumption severity and suicide probability are correlated.

Debate on the relationship between burnout and depression continues. Despite the symptomatic and epidemiological overlap, workplace issues are the primary cause of burnout, whereas depression has no particular cause. Workplace risk factors include excessive or conflicting job demands, long working hours and interpersonal conflicts.<sup>32,33</sup> We found higher EE scores

among physicians who worked more than 8 h. Consistent with our findings, previous studies have revealed that physicians who work more than 8 h and examine more than 40 patients per day have higher EE and DP scores. According to data from cross-sectional research, the risk of burnout increases by 3% for every extra hour worked per week.<sup>34</sup> We found higher burnout levels in resident physicians consistent with previous studies that suggest higher intense work demands, limited control, and work-home interference in resident physicians.<sup>35</sup> Previous studies have shown that burnout increases depression rates, and both these conditions can increase suicide risk.<sup>36</sup> We found that burnout levels are strongly correlated with suicide probability scores. Our findings are consistent with previous studies that show burnout is an independent risk factor for suicide among physicians.<sup>37</sup>

### Study Limitations

First, our results cannot be generalized because the sample was not representative of the Turkish physician population. Second, we conducted a cross-sectional study. Consequently, our findings do not support the cause-effect relationship. Longitudinal follow-up research is required.

### CONCLUSION

The increase in physician suicides and burnout levels in our country has recently attracted attention. The high-risk alcohol use rates found in our study are also striking. Our findings revealed that burnout levels and alcohol use severity increase suicide risk. These findings indicate that structural and organizational measures should be taken to decrease burnout levels and preventive public health services should be increased to reduce alcohol use to reduce suicide risk in physicians.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The ethics committee approval required for the survey study was obtained from the Non-interventional Clinical Research Ethics Committee of İzmir Democracy University (decision no: 2020/08-3, date: 20.03.2020).

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Peer-review:** Externally and internally peer reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: O.H.T.K., İ.A., M.A., U.V., Y.V., Ç.K.D., Design: O.H.T.K., İ.A., M.A., U.V., Y.V., Ç.K.D., Data Collection or Processing: A.S.Ç., E.M., N.Ü., Ç.K., Z.N.B., N.D.M., Analysis or Interpretation: O.H.T.K., İ.A., M.A., U.V., Y.V., Ç.K.D., Literature Search: O.H.T.K., İ.A., A.S.Ç., E.M., N.Ü., Ç.K., Z.N.B., N.D.M., Writing: O.H.T.K., İ.A.

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

**Financial Disclosure:** The authors declare that this study received no financial support.

### REFERENCES

- Torre DM, Wang NY, Meoni LA, Young JH, Klag MJ, Ford DE. Suicide compared to other causes of mortality in physicians. *Suicide Life Threat Behav.* 2005;35:146-53.
- Meltzer H, Griffiths C, Brock A, Rooney C, Jenkins R. Patterns of suicide by occupation in England and Wales: 2001-2005. *Br J Psychiatry.* 2008;193:73-6.
- Kishore S, Dandurand DE, Mathew A, Rothenberger D. Breaking the culture of silence on physician suicide. *National Academy of Medicine.* 2016.
- Hawton K, Clements A, Simkin S, Malmberg A. Doctors who kill themselves: a study of the methods used for suicide. *QJM.* 2000;93:351-7.
- Dutheil F, Aubert C, Pereira B, et al. Suicide among physicians and health-care workers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0226361.
- Kılıç OHT, Anil M, Varol U, et al. Factors affecting burnout in physicians during COVID-19 pandemic. *Ege Journal of Medicine.* 2021;60:136-44.
- Curtis JR, Puntillo K. Is there an epidemic of burnout and post-traumatic stress in critical care clinicians? *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:634-6.
- The Lancet. ICD-11. *Lancet.* 2019;393:2275.
- Pedersen AF, Sørensen JK, Bruun NH, Christensen B, Vedsted P. Risky alcohol use in Danish physicians: Associated with alexithymia and burnout? *Drug Alcohol Depend.* 2016;160:119-26.
- Harvey SB, Epstein RM, Glozier N, et al. Mental illness and suicide among physicians. *Lancet.* 2021;398:920-30.
- Akvardar Y, Demiral Y, Ergor G, Ergor A. Substance use among medical students and physicians in a medical school in Turkey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39:502-6.
- Turecki G, Brent DA, Gunnell D, et al. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:74.
- Cull JG, Gill WS. Suicide probability scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 1988.
- Eskin M. Reliability of the Turkish version of the Perceived Social Support from Friends and Family scales, Scale for Interpersonal Behavior, and Suicide Probability Scale. *J Clin Psychol.* 1993;49:515-22.
- Batıgün AD, Şahin NH. Suicide Probability Scale: Revision, validity and reliability. *Klinik Psikoloji Dergisi.* 2018;2:52-64.
- Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. *Maslach burnout inventory.* Scarecrow Education. 1997.
- Çaprı B. Turkish Adaptation of the Burnout Measure: A Reliability and Validity Study. *Mersin University Journal of the Faculty of Education.* 2006;2:62-77. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/download/article-file/161006>
- Ögel K, Koç C, Görücü S. Study on development, validity and reliability of a risk-screening questionnaire for alcohol and drug use. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology.* 2017;27:164-72.
- Ye GY, Davidson JE, Kim K, Zisook S. Physician death by suicide in the United States: 2012-2016. *J Psychiatr Res.* 2021;134:158-65.

20. Langballe EM, Innstran SW, Aasland OG, Falkum E. The predictive value of individual factors, work-related factors, and work-home interaction on burnout in female and male physicians: a longitudinal study. *Stress and Health*. 2011;27:73-87.
21. Dyrbye LN, Shanafelt TD, Balch CM, Satele D, Sloan J, Freischlag J. Relationship between work-home conflicts and burnout among American surgeons: a comparison by sex. *Arch Surg*. 2011;146:211-7.
22. Netemeyer RG, Boles JS, Mcmurrian R. Development and validation of work-family conflict and family-work conflict scales. *Journal of Applied Psychology*. 1996;81:400-10.
23. Eden AR, Jabbarpour Y, Morgan ZJ, Dai M, Coffman M, Bazemore A. Gender Differences in Personal and Organizational Mechanisms to Address Burnout Among Family Physicians. *J Am Board Fam Med*. 2020;33:446-51.
24. Petrie K, Crawford J, Shand F, Harvey SB. Workplace stress, common mental disorder and suicidal ideation in junior doctors. *Intern Med J*. 2021;51:1074-80.
25. Tyssen R, Vaglum P. Mental health problems among young doctors: an updated review of prospective studies. *Harv Rev Psychiatry*. 2002;10:154-65.
26. Gong Y, Han T, Chen W, et al. Prevalence of anxiety and depressive symptoms and related risk factors among physicians in China: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9:e103242.
27. Sadiq MS, Morshed NM, Rahman W, Chowdhury NF, Arafat S, Mullick MSI. Depression, Anxiety, Stress among Postgraduate Medical Residents: A Cross Sectional Observation in Bangladesh. *Iran J Psychiatry*. 2019;14:192-7.
28. Erdur B, Ergin A, Turkcuier I, Parlak I, Ergin N, Boz B. A study of depression and anxiety among doctors working in emergency units in Denizli, Turkey. *Emerg Med J*. 2006;23:759-63.
29. Norko MA, Freeman D, Phillips J, Hunter W, Lewis R, Viswanathan R. Can Religion Protect Against Suicide? *J Nerv Ment Dis*. 2017;205:9-14.
30. Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiatry*. 2003;160:765-72.
31. Dumais A, Lesage AD, Alda M, et al. Risk factors for suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2116-24.
32. Lee RT, Lovell BL, Brotheridge CM. Tenderness, and steadiness: relating job and interpersonal demands and resources with burnout and physical symptoms of stress in Canadian physicians. *J Appl Soc Psychol*. 2010;40:2319-42.
33. Firth-Cozens J. Interventions to improve physicians' well-being and patient care. *Soc Sci Med*. 2001;52:215-22.
34. Özkula G, Durukan E. Burnout syndrome among physicians: the role of socio-demographic characteristics. *Dusunen Adam*. 2017;30:136-44.
35. Thomas NK. Resident burnout. *JAMA*. 2004;292:2880-9.
36. Center C, Davis M, Detre T, et al. Confronting depression and suicide in physicians: a consensus statement. *JAMA*. 2003;289:3161-6.
37. Harvey SB, Epstein RM, Glozier N, et al. Mental illness and suicide among physicians. *Lancet*. 2021;398:920-30.



# The Evaluation of the Effect of Vitamin D Levels on Neonatal Sepsis in Very Low Birth Weight Infants

## Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde D Vitamini Düzeylerinin Neonatal Sepsis Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Handan HAKYEMEZ TOPTAN, Nilgün KARADAĞ, Sevilay TOPÇUOĞLU, Emre DİNCER, Abdülhamit TÜTEN, Selahattin AKAR, Tülin GÖKMEN YILDIRIM, Elif ÖZALKAYA, Güner KARATEKİN, Hüsnü Fahri OVALI

University of Health Sciences Turkey, Zeynep Kamil Maternity and Children's Disease Health Training and Research Hospital, Clinic of Neonatology, İstanbul, Turkey

**Cite as:** Hakyemez Toptan H, Karadağ N, Topçuoğlu S, Dincer E, Tüten A, Akar S, Gökmen Yıldırım T, Özalkaya E, Karatekin G, Ovalı HF. The Evaluation of the Effect of Vitamin D Levels on Neonatal Sepsis in Very Low Birth Weight Infants. Forbes J Med 2023;4(2):218-23

### ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to investigate the association between 25-hydroxy vitamin D [25 (OH)D] levels and early- and late-onset sepsis in very low birth weight (VLBW) infants.

**Methods:** This study was conducted between November 2016 and November 2017. VLBW of infants below the 32<sup>nd</sup> gestational week were included in the study. Serum 25 (OH)D levels were measured on the 1<sup>st</sup> day and after one week. The infants' demographic data such as gender and gestational week, birth weight, maternal age, presence of early and late sepsis, mechanical ventilation duration, length of hospital stay, and mortality rate were recorded.

**Results:** Sixty-six newborns followed up in the neonatal intensive care unit of our hospital were enrolled in this study. The median value of 25 (OH)D level on the 1<sup>st</sup> day was 18.2 (5.2-28.0) ng/mL and the median value of 25 (OH)D after the first week was 15.5 (7.5-37.8) ng/mL. A significant correlation was found between low sepsis and 25 (OH)D levels (<20 ng/mL) measured on the first day ( $r=-0.557$ ,  $p=0.003$ ).

**Conclusion:** There was a significant association between early sepsis and low 25 (OH)D levels measured on the first day. In addition, significant correlations were found between vitamin D deficiency and duration of hospitalization. However, more studies are needed to reach a definite conclusion on this issue.

**Keywords:** Vitamin D, 25 (OH)D, neonatal sepsis, very low birth weight

Received/Geliş: 27.05.2023

Accepted/Kabul: 23.06.2023

Corresponding Author/  
Sorumlu Yazar:

Handan HAKYEMEZ TOPTAN MD,

University of Health Sciences  
Turkey, Zeynep Kamil Maternity and  
Children's Disease Health Training  
and Research Hospital, Clinic of  
Neonatology, İstanbul, Turkey

Phone: +90 216 391 06 80

✉ mdhandanhakyemez@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6966-8514

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde 25-hidroksi D vitamini [25 (OH)D] düzeyleri ile erken ve geç başlangıçlı sepsis arasındaki ilişkiyi irdelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışma Kasım 2016 ile Kasım 2017 tarihleri arasında yapılmıştır. Otuz ikinci gebelik haftasının altında ÇDDA bebekler çalışmaya dahil edildi. Serum 25 (OH)D düzeyleri 1. gün ve 1. haftadan sonra ölçüldü. İnfantların cinsiyet ve gebelik haftası gibi demografik verileri, doğum ağırlığı, anne yaşı, erken sepsis ve geç sepsis varlığı, mekanik ventilasyon süresi, hastanede kalış süresi ve mortalite oranları kaydedildi.

**Bulgular:** Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 66 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. 25 (OH)D seviyesinin 1. gün ortanca değeri 18,2 (5,2-28,0) ng/mL ve 1. haftadan sonra 25 (OH)D ortanca değeri 15,5 (7,5-37,8) ng/mL idi. Birinci gün ölçülen düşük 25 (OH)D düzeyleri (<20 ng/mL) ile sepsis arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ( $r=-0,557$ ,  $p=0,003$ ).

**Sonuç:** İlk gün ölçülen düşük 25 (OH)D seviyeleri ile erken sepsis arasında anlamlı bir korelasyon vardı. Ayrıca D vitamini eksikliği ile hastanede kalış süresi arasında anlamlı korelasyonlar bulundu. Ancak bu konuda kesin bir sonuca varmak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini, 25 (OH)D, yenidoğan sepsisi, çok düşük doğum ağırlığı





## INTRODUCTION

Classically, vitamin D regulates calcium and is involved in phosphate metabolism. Vitamin D plays a critical role in maintaining a healthy mineralized skeleton and immunomodulatory hormone.<sup>1,2</sup> Studies have shown that vitamin D has significant biologic activities on the adaptive and innate systems by inducing antimicrobial peptides in macrophages, neutrophils and epithelial cells.<sup>3,4</sup> Vitamin D plays an immunomodulatory role in pediatric age groups and newborns and deficiency of this vitamin has been associated with asthma and respiratory infections.<sup>5</sup> Nguyen et al.<sup>6</sup> reported that vitamin D has a crucial role in the interactions between alveolar epithelial cells and mesenchymal cells, and it is involved in the maturation process of the fetal lungs. Vitamin D receptors are expressed by type 2 alveolar cells that take place in the secretion and synthesis and surfactants in response to vitamin D. As a new field of study, researchers have focused on the role of vitamin D in pulmonary maturation and development and postnatal respiratory diseases. The levels of vitamin D in the fetus and neonates reflect those of the mother. Very low birth weight (VLBW) infants born less than 1500 g are deprived of nutrients that are absorbed by the fetus during the last trimester. Low levels of vitamin D are common in women during pregnancy, and the levels tend to be even lower in the cord blood.

Vitamin D deficiency has been associated with an increase in the risk of initiation and development of viral and bacterial infections and development of viral and bacterial infections.<sup>3</sup>

Neonatal sepsis is an important cause of morbidity and mortality in infants and is characterized by signs and symptoms of infection with or without bacteremia in the first month of life.<sup>7</sup> The clinical manifestations of neonatal sepsis range in a wide spectrum from simple subclinical infection to severe focal or systemic disease. Neonatal sepsis is especially evident in premature or low birth weight infants and prolonged hospitalization and requirement of invasive procedures put them at an increased risk for nosocomial infections.<sup>8</sup> Lower levels of neonatal 25-hydroxy vitamin D [25 (OH)D] have been correlated with early-onset neonatal sepsis, late onset sepsis, and increased risk of lower respiratory infections in newborn.<sup>9-12</sup> The objective of this study was to investigate the association between 25 (OH)D levels and early-onset and late-onset sepsis in VLBW infants.

## METHODS

This study was performed between November 2016 and November 2017 as a prospective cross-sectional trial and was conducted in VLBW infants below the 32<sup>nd</sup> gestational

week. Infants with congenital anomalies and a history of maternal immunosuppressant therapy in the antenatal period and infants receiving vitamin D before enrollment were excluded from the study. Serum 25 (OH)D levels were measured on the 1<sup>st</sup> day and after one week. Oral vitamin D 400 U was administered to infants receiving enteral nutrition and 4 cc/kg/day (Vipalipid N infant) in infants receiving parenteral nutrition. A vitamin D level <20 ng/mL is considered low in premature infants.<sup>13,14</sup> Therefore, the infants were divided into two groups as those with a level of vitamin D <20 ng/mL (group 1) and those with a vitamin D level ≥20 ng/mL (group 2) both at the time of admission and after the first week.

Infants' demographic and anthropometric data such as gender and gestational week, birth weight, maternal age, mode of delivery, duration of mechanical ventilation, duration of hospitalization, mortality status, presence of eclampsia, antenatal steroids use, pneumonia, oligohydramnios, 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minute Apgar scores were recorded, and early- and late-onset sepsis status was recorded as well. Sepsis seen within the first week of life is considered as early sepsis, and sepsis seen after the first week is considered late sepsis.

All infants included in the study needed early surfactant administration. Briefly, ventilation was performed with PSV TG in accordance with the protocol of our unit and the patients were extubated.

All included infants were assessed by echocardiography for the presence of patent ductus arteriosus (PDA) on the third day of life. When hemodynamically significant PDA was diagnosed, a medical closure protocol (PO ibuprofen for three days) was applied in accordance with our unit protocol.

Whether there is a correlation between 25 (OH)D levels measured on the first day and end of the first week and early and late-onset sepsis was investigated. Respiratory disorders, surfactant requirement, length of hospital stay, and mortality were recorded. At the same time the correlation between 25 (OH)D levels measured on the first day and end of the first week and surfactant requirement was also recorded. Therefore, the blood samples of the infants included were collected on the first day of admission to the neonatal intensive care unit (NICU) and after one week. Plasma samples of neonatal samples were separated and stored at -80°C. 25 (OH)D levels were determined utilizing the Shimadzu LC-20AT model high-performance liquid chromatography system.

## Ethics Approval

The study was approved by the Ethics Committee of Zeynep Kamil Maternity and Children's Disease Health

Training and Research Hospital (decision no: 159, date: 25.11.2016). The parents of the infants were informed about the objectives of the study and gave written informed consent. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki revised 2013.

### Statistical Analysis

Data obtained in this study were statistically evaluated using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0 (SPSS, IBM Inc., Chicago, IL, USA) software. The data were assessed for normality using visual and analytic methods. Data were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test and expressed as a mean standard deviation (SD) or median interquartile range (IQR) as appropriate. Categorical variables were expressed as frequencies (n; %), normally distributed continuous variables as mean±SD, and non-normally distributed continuous variables as median (IQR: p25-p75) based on the Kolmogorov-Smirnov test. Pearson correlation analysis was used to assess the correlation between 25 (OH)D studied on the first day and after one week and early and late onset sepsis, p<0.05 values were considered statistically significant.

### RESULTS

A total of 66 VLBW newborns followed up in the NICU of our hospital were enrolled in the study. Of all newborns, 54.5 (n=36) were male and 45.5 (n=30) were female. The median maternal age was 32 (21-46) years. Antenatal and demographic data of the patients are presented in Table 1.

The median value of 25 (OH)D level on the 1<sup>st</sup> day was 18.2 (5.2-28.0) ng/mL and the median value of 25 (OH)D after the first week was 15.5 (7.5-37.8) ng/mL. The distribution of patients according to 25 (OH)D is shown in Figure 1.

Pre-eclampsia was observed in 19 (28.79%) and oligohydramnios in 6 (9.09%) mothers. Surfactant was required in 54 (81.82%) patients and antenatal steroids in 32 (48.48%) patients. The median days of mechanical ventilation was found to be 2 (0-56) days. Twenty (30.30%) newborns had congenital pneumonia. The median total parenteral duration was 15 (2-52) days and the median day to transit to enteral feeding was 14.5 (0-53) days. Early-onset sepsis was found in 23 (38.85%) and late-onset sepsis in 28 (44.42%) infants. The median hospitalization duration was found to be 41.5 (2-121) days. Mortality occurred in 11 (16.67%) newborns.

| Table 1. Antenatal and demographic features of the patients |                |                       |
|---|----------------|-----------------------|
| Antenatal and demographic findings                          |                |                       |
| Female/male infants (n, %)                                  |                | 45.5/54.5% (30/36)    |
|   | Mean±SD        | Median (IQR)          |
| Gestational week  | 27.61±2.33     | 28 (26-30)            |
| Birth weight  | 1000.61±266.38 | 985 (756-1253) g      |
| 25 (OH)D value at the 1 <sup>st</sup> day                   | 80.05±7.21     | 18.2 (5.2-28.0) ng/mL |
| 25 (OH)D value after the 1 <sup>st</sup> week               | 13.19±5.19     | 15.5 (7.5-37.8) ng/mL |

25 (OH)D: 25-hydroxy vitamin D, SD: Standard deviation, IQR: Interquartile range

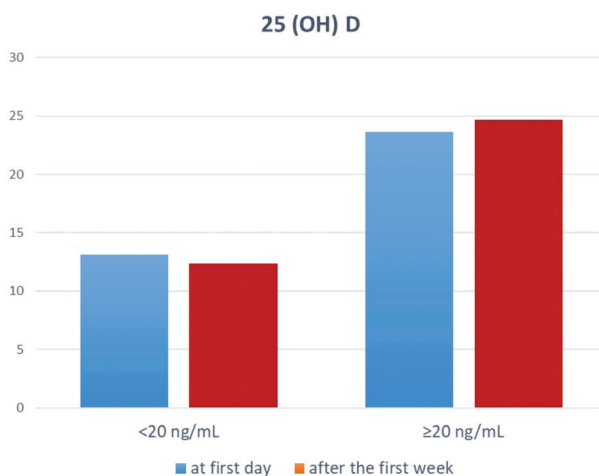


Figure 1. Distribution of 25 (OH)D values on the first day and after the first week  
25 (OH)D: 25-hydroxy vitamin D

There was a significant correlation between low 25 (OH) D levels (<20 ng/mL) measured at the first day and sepsis ( $r=-0.557$ ,  $p=0.003$ ). However, no statistically significant correlation was observed between low levels of 25 (OH)D (<20 ng/mL) measured after the first week and late sepsis ( $r=0.97$ ,  $p=0.094$ ). There was a statistically significant negative relationship between hospitalization duration and 25 (OH)D levels in the first 24 h of life ( $p=0.001$ ). No correlation was observed between 25 (OH)D levels in the first 24 h and mortality ( $r=0.492$ ,  $p=0.931$ ).

## DISCUSSION

In this study, we investigated the relationship between vitamin D and early and late sepsis. We found that low levels of vitamin D (<20 ng/mL) were significantly correlated with early-onset sepsis but not with late-onset sepsis. In Behera et al.,<sup>15</sup> low maternal and neonatal vitamin D levels were correlated with neonatal sepsis. In a systematic review and meta-analysis of studies investigating the effects of vitamin D on sepsis, low levels of vitamin D in the cord blood were significantly correlated with neonatal sepsis. The prevalence of vitamin D deficiency was significantly higher among neonates with neonatal sepsis. The authors concluded that vitamin D supplementation for pregnant women and newborns could decrease neonatal sepsis.<sup>16</sup> Studies have shown that vitamin D deficiency among newborns with sepsis differs between 50% and 98.8%.<sup>17</sup> In our study, 84.8% of the infants with early or late-onset sepsis had vitamin D deficiency. Singh et al.<sup>18</sup> reported vitamin D deficiency in 94.74% neonates born <32 weeks. Similarly, Jeengar et al.<sup>19</sup> stated that the 25 OH-D level was significantly lower in the early-onset neonatal group compared to the control group. Terek et al.<sup>20</sup> found that infants with intrauterine growth restriction had vitamin D deficiency in more than half of the cases. Our finding is consistent with the range reported in the literature. In Abdelmaksoud et al.,<sup>21</sup> vitamin D deficiency was correlated with late-onset sepsis. In addition, Dhandai et al.<sup>22</sup> found that neonates with vitamin D deficiency are at greater risk of LOS than those with sufficient vitamin D levels. In our study, we could not find such correlation. We attributed this to the fact that the relationship between vitamin D and sepsis does not necessarily imply causation, and the relationship between vitamin D levels and sepsis is complex and still the subject of ongoing research. In our study, we included only VLBW infants. The median birth weight was 985 (756-1253) g and the median gestational week was 28.

Neonatal sepsis is an infectious disease that is seen within the first 28 days of life, including bloodstream infections, pneumonia and meningitis.<sup>23</sup> Despite the advancement in obstetrics and delivery rooms, neonatal sepsis is still an issue of concern in all gestational ages and various risk

factors must be identified for the prevention of neonatal sepsis.<sup>15</sup>

In addition to the extraskelatal system, the demonstration of vitamin D receptors in the cells of the immune system has drawn attention to the effects of vitamin D deficiency on the immune system, especially in relation to sepsis; however, the underlying process is not clear.<sup>11</sup> Studies investigating the relationship between neonatal vitamin D levels and sepsis are limited.<sup>9,24-26</sup> Studies have reported that vitamin D has antimicrobial implications.<sup>27</sup> Vitamin D both enhances the innate immunity and downregulates the acquired immune response.<sup>28</sup> Studies conducted on the innate immune system reported that vitamin D activates toll-like receptors, which promote the production of peptides such as cathelicidin and beta-defensin that have antimicrobial effects on bacteria, viruses, and fungi.<sup>3</sup> Vitamin D has been reported to inhibit the growth and/or kill strains of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, and *Klebsiella pneumoniae*.<sup>15</sup> Vitamin D has also been found to prevent direct invasion of pathogenic bacteria at sites such as the respiratory tract by enhancing the clearance of these invading organisms. Numerous studies have associated inadequate vitamin D concentrations with respiratory tract infections.<sup>29</sup> In our study, 40.91% of the VLBW infants had low vitamin D levels (less than 20 ng/mL).

In our study, there was a statistically significant negative correlation between hospitalization duration and 25 (OH)D levels in the first 24 h of life ( $p=0.001$ ). No correlation was observed between 25 (OH)D levels in the first 24 h and mortality ( $r=0.492$ ,  $p=0.931$ ). In Mosayebi et al.,<sup>30</sup> no association was found between the duration of hospitalization and the rate of neonatal mortality with vitamin D status ( $p=0.876$ ). We think the difference between hospitalization outcomes might be attributed to the fact that we included only VLBW infants and this could prolong the length of stay in the hospital.

## Study Limitations

This study has some limitations. The major limitation is the small number of patients. In addition, we could include a group with normal birth weight. Finally, given the limited number on the effects of vitamin D on neonatal sepsis in VLBW infants, we could not compare our results exactly. However, this is one of the limited studies in the literature on this issue, and we believe that our findings will guide future studies.

## CONCLUSION

The results of our study indicate a significant correlation between low 25 (OH)D levels measured on the first day and early sepsis. In addition, significant correlations were found between vitamin D deficiency and duration

of hospitalization. The results of this study indicate the importance of low 25 (OH)D levels measured on the first day in terms of morbidity, thus emphasizing that vitamin D levels should be monitored more closely. Our results need to be confirmed by further comprehensive randomized controlled studies with a larger series of patients.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Ethics Committee of Zeynep Kamil Maternity and Children's Disease Health Training and Research Hospital (decision no: 159, date: 25.11.2016).

**Informed Consent:** The parents of the infants were informed about the objectives of the study and gave written informed consent.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.H.T., N.K., S.T., E.D., A.T., S.A., T.G.Y., E.Ö., Concept: H.H.T., N.K., G.K., H.F.O., Design: H.H.T., N.K., S.T., E.D., A.T., S.A., T.G.Y., E.Ö., Data Collection or Processing: H.H.T., N.K., A.T., S.A., Analysis or Interpretation: H.H.T., G.K., H.F.O., Literature Search: H.H.T., S.T., E.D., A.T., E.Ö., Writing: H.H.T.

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

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

### REFERENCES

1. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5:2502-21.
2. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:153-65.
3. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59:881-6.
4. Clancy N, Onwuneme C, Carroll A, et al. Vitamin D and neonatal immune function. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26:639-46.
5. Igde M, Baran P, Oksuz BG, Topcuoglu S, Karatekin G. Association between the oxidative status, Vitamin D levels and respiratory function in asthmatic children. *Niger J Clin Pract*. 2018;21:63-8.
6. Nguyen TM, Guillozo H, Marin L, Tordet C, Koite S, Garabedian M. Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium. *Am J Physiol*. 1996;271(3 Pt 1):L392-9.
7. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr*. 2008;75:261-6.
8. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390:1770-80.
9. Gamal TS, Madiha AS, Hanan MK, Abdel-Azeem ME, Marian GS. Neonatal and Maternal 25-OH Vitamin D Serum Levels in Neonates with Early-Onset Sepsis. *Children (Basel)*. 2017;4:37.

10. Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey. *Eur J Pediatr*. 2015;174:809-15.
11. Ozdemir AA, Cag Y. Neonatal Vitamin D status and the risk of neonatal sepsis. *Pak J Med Sci*. 2019;35:420-5.
12. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhoğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:473-7.
13. Tofe-Valera I, Pérez-Navero JL, Caballero-Villarraso J, Cañete MD, Villa-Jiménez R, De la Torre-Aguilar MJ. Vitamin d deficiency with high parathyroid hormone levels is related to late onset SEPSIS among preterm infants. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23:23.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3908.
15. Behera CK, Sahoo JP, Patra SD, Jena PK. Is Lower Vitamin D Level Associated with Increased Risk of Neonatal Sepsis? A Prospective Cohort Study. *Indian J Pediatr*. 2020;87:427-32.
16. Workneh Bitew Z, Worku T, Alemu A. Effects of vitamin D on neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Food Sci Nutr*. 2020;9:375-88.
17. Aye A, Yu Y, Khaing K, Wai L. Serum vitamin D levels in term neonates with early onset sepsis. *Pediatr Neonat Biol*. 2018;3:124.
18. Singh G, Singh G, Brar HK, Malik S. Vitamin D levels in preterm and term neonates at birth. *Int J Contemp Pediatr*. 2017;4:48-52.
19. Jeengar B, Gothwal S, Meena KK, et al. Vitamin D Levels and Early Onset Sepsis in Newborns. *Journal of Neonatology*. 2021;35:64-9.
20. Terek D, Özcan G, Ergin F, et al. Vitamin D Deficiency in Premature Infants and Its Effects on Neonatal Prognosis. *J Pediatr Res*. 2018;5:37-40.
21. Abdelmaksoud SR, Mostafa MA, Khashaba RA, Assar E. Lower Vitamin D Level as a Risk Factor for Late Onset Neonatal Sepsis: An Observational Case-Control Study. *Am J Perinatol*. 2021.
22. Dhandai R, Jajoo M, Singh A, Mandal A, Jain R. Association of vitamin D deficiency with an increased risk of late-onset neonatal sepsis. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38:193-7.
23. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151-210.
24. Grant WB. Vitamin D supplementation of mother and infant could reduce risk of sepsis in premature infants. *Early Hum Dev*. 2010;86:133.
25. Seliem MS, Abdel Haie OM, Mansour AI, Salama SSME. The relation between vitamin D level and increased risk for earlyonset neonatal sepsis in full term neonate. *Med Res J*. 2016;15:16-21.
26. Yu YK, Khaing KW, Wai LT, Aye A. Serum vitamin D levels in term neonates with early onset sepsis. *Pediatr Neonat Biol*. 2018;3:124.
27. Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, et al. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2011;3:220-9.

28. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*. 2011;134:123-39.
29. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis*. 2015;15:487.
30. Mosayebi Z, Sagheb S, Mirzendedel M, Movahedian AH. Serum Vitamin D Deficiency in NICU Hospitalized Neonates and Its Association With Neonatal Outcomes. *J Family Reprod Health*. 2021;15:99-105.



# Gestational Diabetes Screen One or Two-step Approach?

## Gestasyonel Diyabet Taraması: Tek Adımlı Yaklaşım mı? İki Adımlı Yaklaşım mı?

Behzat CAN<sup>1</sup>, Kemal HANSU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kahramanmaraş City Hospital, Clinic of Gynecological Oncology, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup>Kahramanmaraş City Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Kahramanmaraş, Turkey

Cite as: Can B, Hansu K. Gestational Diabetes Screen One or Two-step Approach? Forbes J Med 2023;4(2):224-9

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to compare the prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) according to one and two-step approaches in pregnant women and contribute to the national literature by determining which approach would be more beneficial for such women.

**Methods:** Our study included patients aged 15-45 years who were admitted to our hospital during their 24<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> gestational weeks of pregnancies between January 2012 and December 2021. Participants were classified into five groups according to age: <25, 25-29, 30-34, 35-39, and more than 40 years. The prevalence of GDM in each group was separately calculated according to the results of the tests.

**Results:** Overall, 22,743 patients were included in the study. Of these, 2217 patients underwent a one-step 75-gram oral glucose tolerance test (OGTT). One hundred six patients could not tolerate the test, and the prevalence of GDM was 29.7% in 2111 patients who completed the test. Conversely, 20,526 patients underwent 50-gram OGTT, and the glucose level of 5761 (28%) patients was  $\geq 140$  mg/dL. A 3-hour 100-gram OGTT was performed for 2870 patients whose test results were positive. When the results of 2807 patients who completed the test were evaluated, the prevalence of GDM was found to be 3.1%.

**Conclusion:** The one-step approach significantly increases the prevalence of GDM compared with the two-step approach, and in the two-step approach, the diagnostic test can be skipped because the patients do not regularly undergo follow-up examinations. The results suggest that the one-step approach is more appropriate in societies that do not regularly attend follow-up visits.

**Keywords:** Gestational diabetes mellitus, oral glucose tolerance test, screening

### ÖZ

**Amaç:** Kliniğimize başvuran gebelerde gestasyonel diabetes mellitus (GDM) prevalansını bir ve iki aşamalı yaklaşımlara göre karşılaştırmayı ve bu kadınlar için hangi yaklaşımın daha faydalı olacağını belirleyerek ulusal literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamıza Ocak 2012-Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemize 24.-28. gebelik haftalarında başvuran 15-45 yaş arası gebeler dahil edildi. Katılımcılar yaşlarına göre <25, 25-29, 30-34, 35-39 ve >40 yaş olmak üzere beş gruba ayrıldı. Her gruptaki GDM prevalansı, bir ve iki aşamalı tarama testlerinin sonuçlarına göre ayrı ayrı hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmamıza 15-45 yaş arası 22.743 hasta dahil edildi. Bunlardan 2217 hastaya tek aşamalı 75 gram oral glukoz tolerans testi uygulandı. Yüz altı hasta testi tolere edemedi, testi tamamlayan 2111 hastada GDM prevalansı %29,7 olarak bulundu. Buna karşılık 20.526 hastaya 50 gram glukoz tarama testi uygulandı ve 5761 (%28) hastanın glukoz düzeyi  $\geq 140$  mg/dL idi. Test sonucu pozitif olan 2870 hastaya 3 saatlik 100 gram oral glukoz tolerans testi uygulandı. Testi tamamlayan 2807 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde GDM prevalansı %3,1 olarak bulundu.

**Sonuç:** Tek aşamalı yaklaşım, iki aşamalı yaklaşıma göre GDM prevalansını anlamlı olarak artırmakta ve iki aşamalı yaklaşımda hastalar düzenli olarak kontrol muayenelerine uymadıkları için tanısal test atlanabilmektedir. Sonuçlar, düzenli olarak takip muayenelerine katılmayan toplumlarda tek adımlı yaklaşımın daha uygun olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel diabetes mellitus, oral glukoz tolerans testi, tarama

Received/Geliş: 09.06.2023

Accepted/Kabul: 25.06.2023

Corresponding Author/  
Sorumlu Yazar:

Behzat CAN MD,

Kahramanmaraş City Hospital,  
Clinic of Gynecological Oncology,  
Kahramanmaraş, Turkey

Phone: +90 506 272 85 05

✉ drbehzatcan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3797-8227



## INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy, excluding overt diabetes diagnosed before pregnancy or at the latest in early pregnancy.<sup>1</sup> It is one of the most common complications of pregnancy and affects 6–25% of pregnant women based on the widely used diagnostic criteria.<sup>2,3</sup> The prevalence of GDM is increasing worldwide; if left untreated, it causes many serious complications that affect both mother and child, and the complications specifically include stillbirth and neonatal death.<sup>3</sup> Shortly after birth, blood glucose levels return to normal in children; however, women with GDM and their children are at an increased risk of developing type 2 diabetes later in their lives.<sup>4</sup> Data from randomized controlled trials in 24–28 week pregnant women indicated that GDM treatment reduced the incidence of complications, particularly macrosomia and preeclampsia.<sup>5,6</sup>

There is no scientific consensus on which method is better for GDM screening and diagnosis. O'Sullivan and Mahan<sup>7</sup> established the initial diagnostic criteria for GDM in the 1960s. In the 1980s, these criteria were revised by Carpenter and Coustan,<sup>8</sup> and they recommended a two-step screening test comprising a 50-g glucose tolerance test (GCT) and a 3-hour 100-g oral glucose tolerance test (OGTT) for positive cases. In 1980, a 2-hour 75-g OGTT was recommended by the World Health Organization for the screening of GDM. However, the American Diabetes Association (ADA) and many other organizations continued to use the 3-hour 100-g OGTT recommended by the National Diabetes Data Group (NDDG) as a diagnostic criterion, claiming that the studies on the 2-hour 75-g OGTT for pregnant women were insufficient. In 2010, the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) aimed to combine screening and diagnostic guidelines by recommending a 2-hour 75-g OGTT as a universal diagnostic criterion.<sup>9</sup> Finally, professional organizations accepted two alternatives: one-step 2-hour 75-g OGTT recommended by IADPSG and two-step Carpenter-Coustan approach recommended by the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).<sup>3,10</sup>

An advantage of the one-step approach is that screening and diagnosis can be performed in a single step. However, the application of the IADPSG criteria increases the number of pregnant women diagnosed and treated with GDM.<sup>11</sup> A review of GDM screening published in 2019 evaluated 16 different guidelines that were adopted worldwide, and there was no consensus on the use of one- or two-step screening.<sup>12</sup>

To the best of our knowledge, there is no multicenter study on this subject in our country; hence, the national

prevalence of GDM remains unknown. Therefore, in this study, we aimed to compare the prevalence of GDM in pregnant women attending our clinic in terms of one- and two-step approaches and to contribute to the national literature by identifying which approach would be more beneficial for such women.

## METHODS

This study was retrospective to design. Permissions for conducting the study were obtained from Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (number: 05, date: 23.03.2022). The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The patient data were obtained from the hospital's patient information system. The study included patients who visited the Kahramanmaraş Gynecology and Obstetrics outpatient clinics between January 1, 2012 and December 31, 2021 for their routine pregnancy-related follow-up examination during the 24<sup>th</sup>–28<sup>th</sup> weeks of pregnancy, without any systemic disease, who were aged between 15 and 45 years, and who underwent one- or two-step GDM screening. Those who were previously diagnosed with diabetes mellitus and those who had endocrine diseases, such as Cushing's disease, Addison's disease, pituitary insufficiency, and acromegaly, were excluded from the study.

The IADPSG criteria were used to establish a diagnosis using the one-step approach.<sup>9</sup> Normal values based on the GDM criteria were as follows: fasting <92 mg/dL (5.1 mmol/L); 60 min <180 mg/dL (10.0 mmol/L); and 120 min <153 mg/dL (8.5 mmol/L). If one or more of these values were equal or higher than the defined criteria, the test was considered positive. In the two-step approach, pregnant women with a 50-g glucose load test result of  $\geq 140$  mg/dL were considered positive, and the results of these patients who underwent a 100-g OGTT were evaluated. Notably, the Carpenter and Coustan criteria were used to evaluate 100-g OGTT results.<sup>8</sup> Normal values based on the Carpenter and Coustan criteria were as follows: fasting <95 mg/dL (5.3 mmol/L); 60 min <180 mg/dL (10 mmol/L); 120 min <155 mg/dL (8.6 mmol/L); and 180 min <140 mg/dL (7.8 mmol/L). If one or more of these values were equal or higher than the defined criteria, the test was considered positive.

The included pregnant women were classified into the following five groups according to age: <25 years, 25–29 years, 30–34 years, 35–39 years, and more than 40 years, and the prevalence of GDM in each group was separately calculated according to the results of one- and two-step screening tests.

### Statistical Analysis

Regarding the evaluation of the findings of the study, IBM Statistical Package for Social Sciences 22.0 (IBM, White Plains, New York, USA) program was used for statistical analysis. The Student's t-test was used to compare normally distributed quantitative variables, whereas the Mann-Whitney U test was used to compare non-normally distributed quantitative variables. Moreover, categorical variables were evaluated using the chi-square or Fisher's exact tests. The obtained results were evaluated at the 95% confidence interval, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

### RESULTS

In total, 22,743 patients aged 15-45 years who visited the Obstetrics and Gynecology outpatient clinic between January 1, 2012 and December 31, 2021 for routine pregnancy-related follow-up examination at the 24<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> week of pregnancy were included in the study.

Of the patients who participated in the study, 2217 underwent the one-step 2-hour 75-g OGTT; however, 106 patients could not complete the test. Based on the one-step 2-hour 75-g OGTT results evaluated according to the IADPSG criteria, the prevalence of GDM was found to be 29.7%. Moreover, the prevalence of GDM was found to increase with age, and the highest prevalence was 59% in patients aged more than 40 years (Table 1).

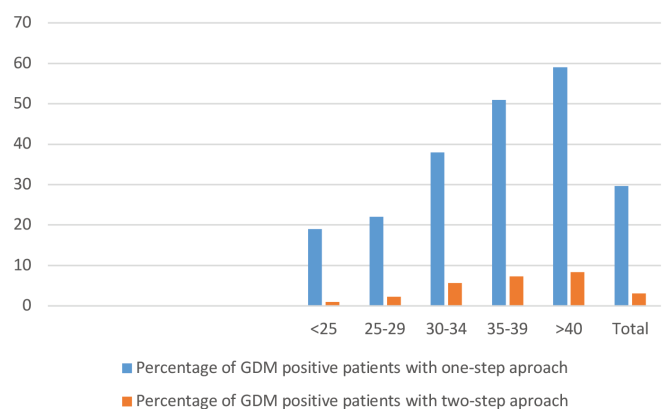
Overall, 20,526 patients underwent 50-g GCT, and the glucose level of 5761 (28%) patients was  $\geq 140$  mg/dL. A 3-hour 100-g OGTT was performed for 2870 patients with a positive test result; however, 63 patients could not complete the test. When the results of 2807 patients who completed the test were evaluated according to the Carpenter and Coustan criteria, the prevalence of GDM was found to be 3.1%. Moreover, the prevalence of GDM increased with age (Table 2). Percentages of GDM-positive patients compared to the one- and two-step approaches shown in Figure 1.

The mean age of pregnant women who underwent the one-step diagnostic test was 26.7 ( $\pm 6.18$ ) years, and the mean age of pregnant women who underwent the two-step screening and diagnostic test was 27.6 ( $\pm 6.14$ ) years. The difference between the mean ages of the two groups was not statistically significant ( $p=0.851$ ).

### DISCUSSION

Globally, there is no consensus on whether a one- or two-step approach is better for GDM screening and diagnosis. Although IADPSG and ADA recommend one-step 2-hour 75-g OGTT to prevent pregnancy-related complications due to the higher sensitivity, ACOG recommends a two-step approach.

In this study, we compared the two-step approach proposed by ACOG with the one-step approach proposed by IADPSG and ADA. In our study, the prevalence of GDM calculated using the one-step approach was approximately 10 times higher than that calculated using the two-step approach (29.7% vs. 3.1%). Depending on the method of screening test and the diagnostic criteria, the prevalence of GDM differs around the world.<sup>13</sup> In a study by Satodiya et al.<sup>14</sup> that compared the one- and two-step approaches, the prevalence was found to be 19.2% and 11.8% in the one- and two-step approaches, respectively. In a study comparing the one- and two-step approaches in Bulgaria, the prevalence of in one-step approach was three times higher than that of in two-step approach (31.6% in one-step; 10.8% in two-steps), whereas in a study conducted in the United Arab Emirates, the prevalence was five times higher in one-step approach (45.3% vs. 9.2%).<sup>15,16</sup> Although the USA commonly prefers the two-step approach, it has been observed that the one-step approach is preferred throughout the world. In our country, in a study by Sevket et al.,<sup>17</sup> the one- and two-step approaches were compared, and the prevalence of GDM was found to be 14.5% in the one-step approach, whereas the prevalence of GDM was 6% in the two-step approach. In a study conducted by Gürlek and İbrahim<sup>18</sup> in the province of Rize, the prevalence of GDM was found to be 27.9% with the one-step approach using the IADPSG criteria, whereas in another study conducted in the province of Kayseri, the prevalence of GDM was found to be 16% with the one-step approach using the same criteria.<sup>19</sup> There are two separate studies by Karcaaltincaba et al.<sup>20</sup> in which the prevalence was calculated using the one- and the two-step approaches. In a study of 21,531 pregnant women using the two-step approach conducted in 2009, the prevalence of GDM was 4.48% according to the Carpenter and Coustan criteria, whereas it was 3.17%



**Figure 1.** Comparison of the percentages of GDM positive patients compared to the one-step approach and the two-step approach

GDM: Gestational diabetes mellitus



**Table 1. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria in terms of maternal age**

| Age   | Total number of tests | Number of GDM positive patients | Percentage of GDM positive patients |
|-------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| <25   | 716                   | 141                             | 19%                                 |
| 25-29 | 575                   | 125                             | 22%                                 |
| 30-34 | 467                   | 177                             | 38%                                 |
| 35-39 | 276                   | 140                             | 51%                                 |
| >40   | 77                    | 46                              | 59%                                 |
| Total | 2111                  | 629                             | 29.7%                               |

GDM: Gestational diabetes mellitus

**Table 2. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to the Carpenter and Coustan criteria in terms of maternal age**

| Age   | Total number of tests | Number of GCT positive patients (percent) | Number of patients who underwent 100-g OGTT | Number/percentage of GDM positive patients |
|-------|-----------------------|---|---|--|
| <25   | 8415                  | 1407 (17%)                                | 707   | 90 (1%)                                    |
| 25-29 | 5424                  | 1473 (27%)                                | 729   | 129 (2.3%)                                 |
| 30-34 | 4053                  | 1576 (39%)                                | 789   | 233 (5.7%)                                 |
| 35-39 | 2121                  | 1015 (48%)                                | 457   | 155 (7.3%)                                 |
| >40   | 513                   | 290 (57%)                                 | 125   | 43 (8.3%)                                  |
| Total | 20526                 | 5761 (28%)                                | 2807  | 650 (3.1%)                                 |

GDM: Gestational diabetes mellitus, GCT: Glucose tolerance test, OGTT: Oral glucose tolerance test

according to the NDDG criteria; moreover, in a study of 1434 pregnant women evaluated according to the IADPSG criteria in 2017, the prevalence of GDM was found to be 11.1%.<sup>21</sup> In our prospective study, which was previously conducted with 182 pregnant women in Kahramanmaraş using the two-step approach, the prevalence of GDM was found to be 13.2%.<sup>22</sup>

Based on the relevant literature, it is evident that the prevalence of one-step approach is higher than that of two-step approach. However, a 10-fold difference in our study was beyond our expectations. The high prevalence in the results of the one-step 2-hour 75-g OGTT might have contributed to this difference; moreover, the fact that only 2870 of 5761 patients with a positive one-step 50-g screening test could proceed with a two-step 100-g OGTT might have led to this difference. The prevalence of GDM may be 2-3 times higher in the one-step test than in the two-step test due to a single positive value or lower thresholds.<sup>23,24</sup> In addition, given the role of ethnic and racial factors in the prevalence of GDM, the difference might have been caused by racial factors.<sup>25</sup> In the two-step approach, a screening test is initially performed using 50-g glucose; thereafter, a 3-hour 100-g OGTT is performed for those with positive results. To establish a diagnosis, patients must come to the hospital for a second visit. Based on the results of our study, almost 50% of those with positive initial test results did not undergo a diagnostic test

using the two-step approach. This situation may reduce the prevalence of GDM and indicates that almost 50% of our patients did not attend their routine check-ups and follow-up visits. As expected in our study, the prevalence of GDM increased with maternal age in both the one- and two-step approaches.

Both approaches have some advantages and disadvantages. With the one-step approach, patients are required to fast for 12 h and the test takes 2 h; a single visit is sufficient and patients do not need to be hospitalized for the second time. However, the test is high sensitivity can result in more patients being diagnosed with GDM and requiring unnecessary treatment. It may also increase the rates of primary cesarean sections. Macrosomia is an important complication in patients with GDM, but it is not the only cause of macrosomia.<sup>13</sup> With the two-step approach, the screening test does not require the patient to fast in the first step, and the two-step approach has lower sensitivity and high specificity. Therefore, the false positive rate is low and unnecessary diabetes treatments are avoided; however, the fact that the patients have to be hospitalized for the second time is considered a disadvantage.

### Study Limitations

Our study had some limitations. These include the retrospective nature of the study, the inability to assess perinatal outcomes because of the retrospective nature,

and the inability to fully evaluate demographic data such as body mass index, education level, delivery modes, number of pregnancies, and diabetes risk levels of the patients. Pregnant women who were found to be positive for 50 g-GCT in the two-step test but did not apply the 100-gram test significantly affected the prevalence of GDM diagnosed with the two-step OGTT, which is another limitation of our study.

## CONCLUSION

The results indicated that the one-step approach significantly increases the prevalence of GDM compared with the two-step approach, and the diagnostic test can be skipped in the two-step approach because the patients attend their follow-ups regularly. Considering our target population, the one-step approach seems more appropriate than the two-step approach, although the false positive rate seems high. This is because there is no population that regularly attends follow-up visits. This study can help physicians determine the most appropriate screening strategy for their study population and their clinical approach.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine of Local Ethics Committee (protocol no: 21, date: 23.03.2022).

**Informed Consent:** Retrospective study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

## Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices - Concept - Design - Data Collection or Processing - Analysis or Interpretation - Literature Search - Writing: B.C., K.H.

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

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

## REFERENCES

1. Association. AD. Standards of medical care in diabetes-2021. 2021;44(Suppl 1):S1-S232.
2. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35:526-8.
3. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131:e49-64.
4. Benhalima K, Lens K, Bosteels J, Chantal M. The Risk for Glucose Intolerance after Gestational Diabetes Mellitus since the Introduction of the IADPSG Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8:1431.
5. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1339-48.
6. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477-86.
7. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278-85.
8. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:768-73.
9. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33:676-82.
10. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-31.
11. Minschart C, Beunen K, Benhalima K. An Update on Screening Strategies for Gestational Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:3047-76.
12. Li-Zhen L, Yun X, Xiao-Dong Z, et al. Evaluation of guidelines on the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: systematic review. *BMJ Open*. 2019;9:e023014.
13. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):406-16.
14. Satodiya M, Takkar N, Goel P, Kaur J. Comparison of One-Step Versus Two-Step Screening for Diagnosis of GDM in Indian Population: A Randomized Controlled Trial. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67:190-5.
15. Boyadzhieva MV, Atanasova I, Zacharieva S, Tankova T, Dimitrova V. Comparative analysis of current diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Obstet Med*. 2012;5:71-7.
16. Agarwal MM, Dhatt GS, Othman Y. Gestational diabetes: differences between the current international diagnostic criteria and implications of switching to IADPSG. *J Diabetes Complications*. 2015;29:544-9.
17. Sevket O, Ates S, Uysal O, Molla T, Dansuk R, Kelekci S. To evaluate the prevalence and clinical outcomes using a one-step method versus a two-step method to screen gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:36-41.
18. Gürlek B, İbrahim K. The Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Who were Admitted to a Single Center Private Hospital in Rize. *The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology*. 2019;16:31-6.
19. Sahin ME, Madendag IC. Evaluation of the prevalence of gestational diabetes mellitus in Kayseri city hospital: A cross-sectional study. *J Surg Med*. 2019;3:715-7.
20. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Güvendag-Guven S, Haberal A. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106:246-9.
21. Karcaaltincaba D, Calis P, Ocal N, Ozek A, Altug Inan M, Bayram M. Prevalence of gestational diabetes mellitus evaluated by universal screening with a 75-g, 2-hour oral glucose tolerance test and IADPSG criteria. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138:148-51.

22. Hansu İ, Hansu K, Balık Z, Özdemir H, Yücel N. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: is it possible? *Perinatal Journal*. 2022;30:136-43.
23. Luewan S, Bootchaingam P, Tongsong T. Comparison of the Screening Tests for Gestational Diabetes Mellitus between "One-Step" and "Two-Step" Methods among Thai Pregnant Women. *Obstet Gynecol Int*. 2018;2018:1521794.
24. Coustan DR, Dyer AR, Metzger BE. One-step or 2-step testing for gestational diabetes: which is better? *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:634-44.
25. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care*. 2008;31:2288-93.



# Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bir Bebekte *Candida albicans* Menenjit: Olgu Sunumu

## *Candida albicans* Meningitis in an Extremely Low Birth Weight Premature Neonate: A Case Report

Eda ALBAYRAK<sup>1</sup>, Bengisu GÜNER YILMAZ<sup>2</sup>, Serdar BEKEN<sup>1</sup>, Metehan ÖZEN<sup>3</sup>, Ayşe KORKMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Atıf:** Albayrak E, Güner Yılmaz B, Beken S, Özen M, Korkmaz A. *Candida albicans* Meningitis in an Extremely Low Birth Weight Premature Neonate: A Case Report. Forbes J Med 2023;4(2):230-3

### ÖZ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar çok düşük ve aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde sık görülen, morbidite ve mortaliteye neden olabilen nozokomiyal enfeksiyonlardır. Yenidoğanlarda en sık etken *Candida albicans*'tır. Yenidoğan bebeklerde sepsis bulguları varlığında invazif fungal enfeksiyonlar mutlaka akla getirilmelidir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumuna rağmen kan kültüründe etken saptansa da beyin omurilik sıvısında kültür pozitifliği gösterilemeyebilir bu sebeple invaziv kandidiazis olgularında tedaviye SSS'yi kapsayacak şekilde başlanmalıdır. Bu yazıda aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde invaziv fungal enfeksiyonların önemine dikkat çekilmek istenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre, invaziv kandidiazis, *Candida albicans*, sepsis, menenjit

### ABSTRACT

Invasive fungal infections are nosocomial infections that are common in very low and extremely low birth weight premature neonates and can cause morbidity and mortality. Invasive candidiasis (IC) caused by *Candida albicans* is the most common in these infections. Invasive fungal infections should be kept in mind in the presence of neonatal sepsis findings. Even in the cases which the central nervous system (CNS) involved, it is more difficult to obtain culture positivity in cerebrospinal fluid (CSF) than blood; therefore in all IC cases, even if the CSF findings are not diagnostic or supportive, treatment should be initiated including the CNS. In this article, we wanted to draw attention to the importance of invasive fungal infections in extremely low birth weight premature infants.

**Keywords:** Extremely low birth weight premature neonate, invasive candidiasis, *Candida albicans*, sepsis, meningitis

Geliş/Received: 10.01.2023

Kabul/Accepted: 14.04.2023

Sorumlu Yazar/  
Corresponding Author:

Dr. Bengisu GÜNER YILMAZ,

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar  
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 668 16 63

✉ bengisu.guner@live.com

ORCID: 0000-0003-4902-417X



## GİRİŞ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) izlenen prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yenidoğan bebeklerin immün sisteminin yeterince gelişmemesi, epitelyal bariyerlerin immatür olması, yoğun bakım yatışları süresince girişimsel işlemlere maruz kalmaları, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına gereksinim duyulması, santral veya periferik kateterizasyon gibi etkenler invaziv fungal enfeksiyonlara karşı riski artırmaktadır.<sup>1</sup> Yenidoğan dönemindeki invaziv fungal enfeksiyonların en sık etkeni *Candida* türleridir; invaziv kandidiazis (İK) olgularının %60-75'ini *Candida albicans* oluşturmaktadır. Bunu *albicans* dışı kandidalar *C. parapsilosis* (%14-30), *C. tropicalis* (%1-6), *C. krusei* ve *C. glabrata* takip etmektedir.<sup>2-5</sup> İK'nin kesin tanısı kan veya diğer steril vücut sıvılarından alınan örneklerde, *Candida* türlerinin üretilmesiyle konulmaktadır. İK genellikle sepsis/septik bulgularla prezente olur ve hematogen ve/veya septik emboli yolu ile diğer organ ve sistemlere yayılabilir. Yayılım gösterdiği en önemli sistemlerden biri de santral sinir sistemidir (SSS) (%5-64). SSS tutulumu çoğunlukla kandidemi ile birlikte meningoensefalit şeklinde görülse de negatif kan kültürü ile beyin apsesi, vaskülit veya ventrikülit olarak da ortaya çıkabilir.<sup>6</sup> Bu olgu sunumunda, SSS tutulumu ile prezente olan bir İK olgusu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı 32 yaşındaki baba ile 29 yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden ikinci yaşayan, preterm eylem nedeniyle 24 hafta 6 günlük, spontan vajinal yol ile 735 gram doğan kız bebek, YYBÜ'ye alındı. Annenin gebelik takibinin düzenli yapıldığı, herhangi bir ilaç kullanmadığı, preterm eylemin başlaması nedeni ile tek doz betametazon uygulandığı öğrenildi. Hastaya nCPAP'te izlenirken oksijen ihtiyacının artması nedeni ile birinci saatte respiratuvar distres sendromu tanısı ile tek doz sürfaktan tedavisi verildi. Hastaya umbilikal venöz kateter takıldı ve total parenteral nutrisyon (TPN), ampisilin-gentamisin tedavileri ile trofik anne sütü başlandı. Üçüncü gününde yapılan ekokardiyografi (EKO) ve transfontanel ultrasonografik (USG) incelemeler normaldi. Kan kültüründe üreme saptanmayan hastanın antibiyotik tedavisi yedi güne tamamlanarak kesildi. Umbilikal venöz kateter onuncu günde çekildi, on altıncı günde tam enteral beslenmesi tamamlandı. Postnatal 26 günlükken hastanın tüm ekstremitelerde tonik kasılma şeklinde bir dakika süren nöbeti oldu. Tetkiklerinde; karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, tam kan sayımı ve akut faz reaktanları normal saptandı, hastaya geç neonatal sepsis nedeniyle menenjit ön tanısıyla lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısının (BOS) rengi hafif bulanıktı,

direkt ve boyalı bakıda 120 lökosit/mm<sup>3</sup> rastlandı. BOS glukozu 41 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 64 mg/dL, BOS proteini 299 mg/dL idi. Hastaya vankomisin-sefotaksim tedavisi başlandı. Hastanın kan kültüründe 24. saatte mantar üreme sinyali alındı. İK'ye bağlı *Candida* menenjit düşünülen hastanın taşıdığı risk faktörleri nedeniyle zaten almakta olduğu flukonazol profilaksisi tedavi dozuna artırıldı, tedaviye amfoterisin B eklendi ve nöbete yönelik fenobarbital tedavisi başlandı. Transfontanel USG'de; beyin parankiminde dağınık yerleşimli hiperekojen odaklar, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bilateral bazal ganglia ve serebral kortekste yaygın, difüzyon kısıtlılığı izlenen, mantar tutulumu ile uyumlu çoklu punktat odaklar saptandı. İK'ye ikincil diğer sistemik tutulum açısından yapılan; abdominal USG, EKO ve göz muayenesi normaldi. Haftalık kan kültürü ile izlenen hastanın takip kan kültürü, BOS kültürü, TPN ve lipid solüsyonlarından gönderilen kültürlerinde üreme olmadı. Bir hafta sonra yapılan kontrol transfontanel USG'sinde hiperekojen odaklarda belirgin regresyon izlendi. Kontrol LP incelemesinde BOS bulguları normal sınırlarda saptandı. Amfoterisin B ve flukonazol tedavisi dört hafta daha devam ettirildi. Birinci ayın sonunda ve tedavi bitiminde yapılan kontrol kraniyal USG'si tamamen normal saptandı. Hasta postnatal 71. gününde fizik ve nörolojik muayenesi normal olarak taburcu edildi.

## TARTIŞMA

İnvaziv fungal enfeksiyonlar YYBÜ'de sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlardır. En sık fungal etken olarak karşımıza *Candida* türleri çıkmaktadır. *Candida* oral, gastrointestinal, vajinal ve deri florasında bulunan zararsız kommersal bir mayadır. Ancak yüzeysel ve mukozal bütünlüğün bozulduğu, immün süprese konakta yaşamı tehdit edebilecek, ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır.<sup>7</sup> YYBÜ'de İK görülme oranı, farklı merkezler arasında %5 ila %20 arasında değişmektedir. Son yıllarda flukonazol profilaksisinin yaygınlaşması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azalması ve santral venöz kateter bakımındaki gelişmelere bağlı olarak YYBÜ'de görülen İK olgularının sayısının azalma eğiliminde olduğu gözlenmektedir.<sup>1</sup>

Aliaga ve ark.<sup>8</sup> 1999 ile 2010 yılları arasında 322 merkezden toplam 709.325 yenidoğanı değerlendirdikleri çalışmalarında, İK yıllık insidansının 1000 hastada, 3,6'dan 1,4'e gerilediğini ortaya konulmuştur. Yoğun bakım yatışı sırasında sıklıkla kullanılan santral venöz kateterler (veya umbilikal kateterler) *Candida* adhezyonu ve biyofilm tabakası için yüzey oluşturması açısından risklidir. Kandidemi tedavisinde santral venöz kateterlerin çıkarılması oldukça önemlidir, kateteri çıkarmakta geç kalınmasının mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinmektedir.<sup>9-11</sup>

Prematürelere sık görülen nekrotizan enterokolit, gastrointestinal sistemin konjenital anomalileri, spontan bağırsak perforasyonu, abdominal cerrahi geçirmiş olmak, entübasyon, antenatal antibiyotik kullanımı ve TPN desteği almak diğer kolaylaştırıcı faktörler arasındadır.<sup>10,12</sup> Bizim hastamızın prematüre ve aşırı düşük doğum ağırlıklı olması, umbilikal venöz kateterinin olması, ampirik antibiyotik kullanım öyküsü, TPN desteği alması, yaşamın ilk günlerinde beslenme intoleransı gelişmesi gibi nedenlerin invaziv fungal enfeksiyon açısından predispozan olduğu düşünülmüştür.

Doğum ağırlığı 750 gramdan daha az olan yenidoğanlarda, 750-1000 gram arasında doğum ağırlığı olan yenidoğanlara göre İK görülme olasılığı 2 kat daha fazladır.<sup>10</sup> Yenidoğanlardaki İK olgularında genellikle letarji, apne, beslenme intoleransı, hiperglisemi, hipertermi, solunum sıkıntısı ve hiperbilirubinemi gibi bulgular görülür; özgül bir klinik bulgu yoktur. Trombositopeni, lökopeni, lökositoz, C-reaktif protein ve prokalsitonin seviyelerinde yükselme gibi özgül olmayan laboratuvar bulguları tabloya eşlik edebilir. Bu nedenle yenidoğan sepsis bulguları varlığında invazif fungal enfeksiyonlar mutlaka akılda tutulmalıdır.<sup>13-15</sup> Kesin tanı ancak kan kültürü ile konur ancak İK'de kan kültürünün sensitivitesi %50'den az olabilmektedir. Organ tutulumu arttıkça kan kültüründe üreme saptanma ihtimali de artmaktadır; dört ve daha fazla organ tutulumu olan olgularda kültür pozitifliği %78'e kadar yükselmektedir.<sup>16,17</sup> BOS'de kültür pozitifliği elde etmek ise kan kültürüne göre daha zordur. Bizim olgumuzda da kan kültüründe üreme saptanmış ancak BOS kültüründe üreme gösterilememiştir. Doğum ağırlığı 1000 gramdan düşük olan 4579 yenidoğanın incelendiği çalışmada; hastaların %7'sinde kandidemi saptanmış, bunların %10'unda *Candida* menenjitisi tespit edilmiş ancak menenjit gelişen bebeklerin yarısına yakınında bizim olgumuzda da olduğu gibi, BOS kültüründe üreme tespit edilememiş olması dikkat çekicidir.<sup>9</sup> İK hematogen ve septik emboli yolu ile başka organ ve sistemlere de yayılabilir. En sık yayılım gösterdiği organ ve sistemler; böbrekler (%5-30), kalp (%5-15), SSS (%5-64), göz (%3-50), kemikler, eklemler, deri ve akciğerlerdir.<sup>6</sup> Bizim hastamızda SSS tutulumu dışında diğer sistemlerde tutulum saptanmamıştır. SSS tutulumu, kandidemi ile beraber meningoensefalit olarak görülebileceği gibi, negatif kan kültürü ile beraber beyin apsesi/mikroapseler, ventrikülit ve granülomatöz vaskülit tabloları ile de karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca SSS tutulumu olan *Candida* olgularında beyaz kan hücre sayısı, glukoz, protein gibi BOS parametreleri de tamamen normal sınırlar içerisinde olabilir.<sup>18</sup>

Kandidiazis olgularında optimal tedavi süresi ile ilgili kesinlik olmasa da Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Birliği'ne göre uç organ tutulumu olmayan olgularda, kültür negatifliği

ve hastanın kliniğinin düzelmesinin ardından tedavi 3 haftaya tamamlanmalıdır. Tavsiye edilen primer tedavi yöntemi ise 1 mg/kg/gün amfoterisin B veya 12 mg/kg/gün flukonazoldür. Son yıllarda geniş spektrumu ve tolerabilitesi ile ekinokandinlerden mikafungin de tedavi seçenekleri arasına girmiştir.<sup>19</sup> Türk Neonatoloji Derneği'nin Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi'ne önerisine göre SSS tutulumunda amfoterisin B'ye flusitozin (bulunamazsa flukonazol) eklenmelidir.<sup>20,21</sup> Olgumuzda da flukonazol profilaksisi altındayken breakthrough kandidiazis gelişmiştir. Bu nedenle profilaksi dozundaki flukonazol tedavi dozuna çıkarılmış, kan kültüründe maya sinyali gelmesi ile birlikte de tedaviye amfoterisin B eklenmiştir. Ancak flukonazolün SSS'ye geçişi amfoterisin B'ye göre daha iyi olduğu için flukonazol tedavisi kesilmeyerek tedaviye ikili olarak devam edilmiştir. Antifungal duyarlılık testinde etkenin flukonazol ve amfoterisin B'ye duyarlı olduğu saptanmasına rağmen flukonazol altında üreme olduğu için amfoterisin B tedavisine ve SSS tutulumu ön planda olduğu için flukonazol tedavisine devam edilmiştir. Bir diğer dikkat çekilmesi gereken nokta ise çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda etkili tedaviye rağmen *Candida*'nın uzun süre kan kültürlerinden izole edilmesidir.<sup>22</sup> Tedavi başlanmasını takibeden ilk günlerde alınan kültürlerde üremenin devam ediyor olması tedaviye yanıt alınmadığı anlamına gelmemelidir.

## SONUÇ

Sonuç olarak İK tanısı non-spesifik sepsis bulguları veya tutulan organa spesifik bulguların varlığında ancak klinik şüphe ile konur. Klinik şüphe olan hastalarda, her zaman pozitif kültür sonucu elde edilemeyebileceğinden, tedaviye uygun dozda ve hızla başlanmalı, gerekli süre devam edilmelidir. Bu yazıda aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde invaziv fungal enfeksiyonların önemine dikkat çekilmek istenmiştir.

## Etik

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.A., B.G.Y., S.B., M.Ö., A.K., Konsept: E.A., B.G.Y., S.B., M.Ö., A.K., Dizayn: E.A., A.K., Veri Toplama veya İşleme: E.A., A.K., Analiz veya Yorumlama: E.A., B.G.Y., A.K., Literatür Arama: E.A., A.K., Yazan: E.A., B.G.Y., S.B., M.Ö., A.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Weimer KED, Smith PB, Puia-Dumitrescu M, Aleem S. Invasive fungal infections in neonates: a review. *Pediatr Res.* 2022;91:404-12.
- Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(Suppl 1):3-11.
- Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, Chiller TM, Fridkin SK, Lessa FC. Trends in *Candida* central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999-2009. *Pediatrics.* 2012;130:46-52.
- Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics.* 2006;117:1680-7.
- Lausch KR, Schultz D, Dungu KH, Callesen MT, et al. Pediatric Candidemia Epidemiology and Morbidities: A Nationwide Cohort. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:464-9.
- Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics.* 2003;112:634-40.
- Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:1119-24.
- Aliaga S, Clark RH, Laughon M, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics.* 2014;133:236-42.
- Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2006;117:84-92.
- Kelly MS, Benjamin DK Jr, Smith PB. The epidemiology and diagnosis of invasive candidiasis among premature infants. *Clin Perinatol.* 2015;42:105-17.
- Benjamin DK Jr, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol.* 2003;27:375-83.
- Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with *Candida* infection. *J Pediatr.* 2013;163:961-7.
- Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics.* 2010;126:865-73.
- Montagna MT, Coretti C, Rella A, et al. The role of procalcitonin in neonatal intensive care unit patients with candidemia. *Folia Microbiol (Praha).* 2013;58:27-31.
- Oguz SS, Sipahi E, Dilmen U. C-reactive protein and interleukin-6 responses for differentiating fungal and bacterial aetiology in late-onset neonatal sepsis. *Mycoses.* 2011;54:212-6.
- Phoompoung P, Chayakulkeeree M. Recent Progress in the Diagnosis of Pathogenic *Candida* Species in Blood Culture. *Mycopathologia.* 2016;181:363-9.
- Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993;17:103-9.
- Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, et al. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol.* 2007;27:97-100.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
- Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018. Accessed Apr 5, 2023. Available at: [https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/yenidoğan-enfeksiyonları-tanı-ve-tedavi\\_rehberi-2018.pdf](https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/yenidoğan-enfeksiyonları-tanı-ve-tedavi_rehberi-2018.pdf)
- Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:439-43.
- Pasqualotto AC, Nedel WL, Machado TS, Severo LC. A 9-year study comparing risk factors and the outcome of paediatric and adults with nosocomial candidaemia. *Mycopathologia.* 2005;160:111-6.