



e-ISSN: 2149-8059

ISSN: 1017-6616

SELÇUK TIP DERGİSİ SELÇUK MEDICAL JOURNAL

Selçuk Tıp Dergisi, Türkiye Atıf Dizini, Index Copernicus, International Citation Index, Türk Atıf Dizini (ULAKBİM) ve EBSCO tarafından indekslenmektedir.

Cilt: 38 Sayı: 1 MART 2022

Araştırma Makalesi / Research Article

The Prognostic Importance of Tumor Budding in Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma

Gokce A, Bostanci MT, Yorubulut S, Taskin Turkmenoglu T, Ozturk G, Duzkale N.

Oküler Tutulumsuz Behçet Hastalarında Eretil Disfonksiyon ile Makula ve Radyal Peripapiller Mikrovasküler Yoğunluklar Arasındaki İlişki

Küçük MF, Ayan A, Çetin SY, Erol MK.

Serum Irisin Levels in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetic Patients

Yavuz A, Isik Saglam ZM, Kavak Yavuz E, Dogruel Yilmaz M, Degerli E, Karaali Z.

Relationship Between Covid-19 Fear and Ageism

Calik SG, Yilmaz E, Balci H, Turktemiz H, Baser G, Baser D.

18-49 Yaş Arası Lohusaların Ruhsal Durumlarının Emzirme Tutumuna Etkisi

Akgün Çalışkanyürek SS, Yıldırım Dİ, İnanlı İ.

SARS-CoV-2'nin Hematolojik Hastalıklar Üzerindeki Etyolojik Rolü

Tekinalp A, Çeneli Ö, Güzel ME, Başgün MB, Demircioğlu S.

Evaluation of Lateral Hypothalamic Area Catecholamine Levels Following Intravenous Glucose Administration by Microdialysis Method in Rats

Solak H, Solak Gormus ZI, Ozen R.

Olgu Sunumu / Case Report

Rare Mutation in Androjen Receptor Gene with a Case of Primary Amonorrhoea

Somuncu MN, Zamani AG, Goktas E, Gezginc K, Yildirim MS.



SELCUK TIP DERGİSİ

Cilt: 38 Sayı: 1 MART 2022

e-ISSN: 2149-8059

ISSN: 1017-6616

Editör (Editor-in-Chief)

Bilsev İnce, MD

Yayın Kurulu (Editorial Board)

Hüseyin Ataseven, MD
Talat Chatila, MD
Sevgi Keles, MD
Vijay Shankar, MD
Steven D Wexner, MD Phd
Zerrin Defne Dündar, MD
Sunil Swami, MD
Genevieve M. Crane, MD
Cengiz Kadiyoran, MD
Refik Oltulu, MD
Mustafa Özer, MD
Phillip Pirgousis, MD
Earl Stephenson Jr, MD
Khin Soe, MD Phd
Raimundo Geronimo Jr, MD
Pin-Keng Shih, MD

Uluslararası Danışma Kurulu

Ahmet Topal, MD
Aida Sarac, MD
Ali Mübin Aral, MD
Bahadır Feyzioğlu, MD
Can Öztürk, MD
Fatema Al Hajeri, MD
Faruk Uğuz, MD
Habibah Abdul Hamid, MD
Hasan Energin, MD
Hiroyuki Takamaru, MD
Hürkan Kerimoğlu, MD
I. Emre Gorgun, MD
Koichiro Mori, MD
Laura Orsolini, MD
Mehmet Akif Düzenli, MD
Mehmet Mesut Pişkin, MD
Monzer Hamze, MD
Munise Daye, MD
Mustafa Büyükmumcu, MD
Sandeep Grover, MD
Selim Kutlu, MD
Sertaç Yazıcı, MD
Syed Mehmood Ali, MD
Şafak Uygur, MD
Tevfik Küçükkartallar, MD

İstatistik Editörü (Statistical Editor)

Mehmet Sinan İyisoy, Biyoistatistik Uzm.

Sahibi (Owner)

Prof.Dr. Metin DOĞAN
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi Dekanı

Yayın Sekreteri (Secretary)

İlkay KURT

Haberleşme (Communication)

Selçuk Tıp Dergisi Editörlüğü
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi 42080
Meram, KONYA
Tel: 0332 223 60 00 Fax: 0332 223 61 81
e-posta: info@selcukmedj.org
Web adresi: www.selcukmedj.org

Selçuk Tıp Dergisi yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan "peer review" yöntemi ile çalışan hakemli bir dergidir. Selçuk Tıp Dergisi Türkiye Atıf Dizini, Index Copernicus, International Citation Index, Türk Atıf Dizini (ULAKBİM) ve EBSCO tarafından indekslenmektedir.

Grafik-Tasarım

İlkay KURT, 0332 223 62 54

Araştırma Makalesi / Research Article

The Prognostic Importance of Tumor Budding in Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma İntestinal T tip Mide Adenokarsinomlarında Tümör Tomurcuklanmasının Prognostik Önemi.....	1
Gokce A, Bostancı MT, Yorubulut S, Taskin Turkmenoglu T, Ozturk G, Duzkale N.	
Oküler Tutulumsuz Behçet Hastalarında Erektile Disfonksiyon ile Makula ve Radyal Peripapiller Mikrovasküler Yoğunluklar Arasındaki İlişki The Relationship between Erectile Dysfunction and Macular and Radial Peripapillary Microvascular Densities in Behçet's Patients without Ocular Involvement.....	8
Küçük MF, Ayan A, Çetin SY, Erol MK.	
Serum İrisin Levels in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetic Patients Yeni Tanı T ip 2 Diyabetes Mellitus ve Prediyabetik Hastalarda Serum İrisin Düzeyleri.....	17
Yavuz A, Isik Saglam ZM, Kavak Yavuz E, Dogruel Yilmaz M, Degerli E, Karaali Z.	
Relationship Between Covid-19 Fear and Ageism Covid-19 Korkusu ve Yaşlı Ayırımıcılığı Arasındaki İlişki.....	23
Çalik SG, Yilmaz E, Balci H, Turktemiz H, Baser G, Baser D.	
18-49 Yaş Arası Lohusaların Ruhsal Durumlarının Emzirme Tutumuna Etkisi The Effect of Mental Status of Mothers Aged 18-49 Years on Attitude to Breastfeeding.....	30
Akgün Çalışkanyürek SS, Yıldırım Dİ, İnanlı İ.	
SARS-CoV-2'nin Hematolojik Hastalıklar Üzerindeki Etyolojik Rolü The Etiological Role of Sars-Cov-2 On Hematologic Diseases.....	40
Tekinalp A, Çeneli Ö, Güzel ME, Bağışın MB, Demircioğlu S.	
Evaluation of Lateral Hypothalamic Area Catecholamine Levels Following Intravenous Glucose Administration by Microdialysis Method in Rats Sıçanlarda İntravenöz Glukoz Uygulaması Sonrası Lateral Hipotalamik Alan Katekolamin Düzeylerinin Mikrodiyaliz Yöntemi ile Değerlendirilmesi.....	45
Solak H, Solak Gormus ZI, Ozen R.	
Olgu Sunumu / Case Report	
Rare Mutation in Androgen Receptor Gene with a Case of Primary Amenorrhoea Primer Amenoreli Vakada Nadir Bir Androgen Reseptör Gen Mutasyonu.....	53
Somuncu MN, Zamani AG, Goktas E, Gezginc K, Yıldırım MS.	

DERGİ HAKKINDA

İlk olarak 1984 yılında yayın hayatına başlayan Selçuk Tıp Dergisi (Selcuk Med J) (ISSN: 1017-6616, e-ISSN: 2149-8059), Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi'nin bağımsız, çift kör, hakemli bilimsel yayın organıdır. Dergimiz Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında üç ayda bir yayımlanmaktadır.

Derginin sayılarına tam erişim aşağıdaki adresten temin edilebilir.

<http://www.selcukmedj.org>

Selçuk Tıp Dergisi (Selcuk Med J) dünya genelinden yayınları kabul etmektedir. Yayınlar en az iki hakem tarafından orijinal bilgi, fikir ve sunum açısından değerlendirilmektedir.

Selçuk Tıp Dergisi (Selcuk Med J), Türkçe ve/veya İngilizce makaleleri yayınlar, dergi içeriklerine ücretsiz erişim sağlar (Open Access) ve yazarların makalelerin son kabul edilmiş halini OAI uyumlu kurumsal / konu bazlı bir havuzda kendi arşivleyebilmelerine izin verir.

Selçuk Tıp Dergisi (Selcuk Med J) tıp doktorları, araştırmacılar ve bilim adamlarından oluşan bir kitleye yönelik çok disiplinli bir dergidir.

Etik Kurallara Uygunluk

Derginin yayın ve yayın süreçleri Uluslararası Medikal Dergisi Editörleri Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors) (ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Birliği (World Association of Medical Editors) (WAME), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors) (CSE), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics) (COPE), Avrupa Bilim Editörleri Derneği (European Association of Science Editors) (EASE) ve Ulusal Bilgi Standartları Örgütü (National Information Standards Organization) (NISO) yönergelerine uygun olarak şekillendirilmiştir.

Dergimiz 'Şeffaflık ve Akademik Yayıncılık En İyi Uygulamalar İlkelerine' (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing) (doaj.org/bestpractice) uygundur.

Makalelerin daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve yayın için başka bir dergiye gönderilmemiş olması gerekir. Selçuk Tıp Dergisi'nde intihal programı (iThenticate) kullanılmaktadır. Akademik atfı aşan benzerlik taşıyan makaleler ve yayın kurallarına uygun olarak hazırlanmamış makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır. Tüm çalışmalarda etik kurul onayı gerekmektedir ve bu onayın belgelendirilmesi yazıların yayınlanmasında esas teşkil edecektir.

Tüm çalışmalarda yazarların çalışmaya katkı düzeyi ve onayı bildirilmelidir. Çalışmada veri toplanması, deney aşaması, yazım ve dil düzenlemesi dahil olmak üzere herhangi bir aşamasında finansal çıkar çatışması olmadığı bildirilmelidir. Çalışmada varsa ticari sponsorluk bildirilmelidir.

Yazarlardan Selçuk Tıp Dergisi'nde yayımlanacak makaleleri için herhangi bir ödeme istenmez.

Bütün makaleler editor ve yayın kurulu tarafından üç ay içerisinde sonuçlandırılacaktır. Fakat elde olmayan gecikmelerden dolayı bu süre uzayabilir.

Dergi Amaç ve Kapsamı

Selçuk Tıp Dergisi amacı, genel tıp alanında tanı ve tedavideki güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak deneysel çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımının sağlanmasıdır.

Selçuk Tıp Dergisi, sağlık bilimlerindeki tüm etik yönergelere uygun olarak hazırlanmış klinik ve deneysel araştırma makaleleri, olgu bildirimleri, derleme makaleleri, teknik notlar ve editöre mektupları yayımlamaktadır.

Bu Sayıda Görev Alan Hakemler

- | | | | |
|-----|-----------------------------------|-----|---------------------------------------|
| 1. | Prof. Dr. Abdullah Sadık GİRİŞGİN | 13. | Doç. Dr. Onur ÖZTÜRK |
| 2. | Prof. Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ | 14. | Doç. Dr. Pembe OLTULU |
| 3. | Prof. Dr. Mehmet Ufuk ALUÇLU | 15. | Doç. Dr. Zeynep Neşe ÖZTEKİN |
| 4. | Prof. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU | 16. | Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÇİZMECİOĞLU |
| 5. | Doç. Dr. Adem KÜÇÜK | 17. | Dr. Öğr. Üyesi Aysel KALAYCI |
| 6. | Doç. Dr. Eray ATALAY | 18. | Dr. Öğr. Üyesi Bülent IŞIK |
| 7. | Doç. Dr. Funda BAŞ | 19. | Dr. Öğr. Üyesi Fahriye KILINÇ |
| 8. | Doç. Dr. Gülay TURAN | 20. | Dr. Öğr. Üyesi Kadir KÜÇÜKCERAN |
| 9. | Doç. Dr. İsmail ERŞAN | 21. | Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ALTAŞ |
| 10. | Doç. Dr. Lütfi Saltuk DEMİR | 22. | Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Kürşat AYRANCI |
| 11. | Doç. Dr. Mehmet DAL | 23. | Dr. Öğr. Üyesi Pınar Diydem YILMAZ |
| 12. | Doç. Dr. Meydan TURAN | 24. | Dr. Ömer Faruk ODABAŞ |

YAZARA AÇIKLAMA

Selçuk Tıp Dergisi (Selcuk Med J) Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Dekan'lığının yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlanırken aşağıdaki açıklamaları lütfen bütünüyle okuyunuz.

Selçuk Tıp Dergisi (Selcuk Med J) tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, kısa raporları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntü raporlarını, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar. Ayrıca daha önce yayınlanmış makale ve deneysel çalışmalarla ilgili okuyucu soru ve katkıları kısaca yayınlanır. Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Bir hakem, hakemlik talebini kabul etmeye karar vermeden önce, hakem değerlendirme süreci ve gözden geçirmenin nasıl yapılacağı hakkında daha fazla bilgi edinmek isteyebilir.

Hakemler, Selçuk Tıp Dergisi'nin gereklerine, önceden tanımlanmış kriterlere ve sunulan araştırmanın kalitesine, eksiksizliğine ve doğruluğuna dayanarak makale gönderimini değerlendirir. Hakemler makale hakkında geri bildirimde bulunur, iyileştirmeler önerir ve makalede yapılan değişiklikleri kabul edip etmeme, talep etme veya reddetme konusunda editöre tavsiyede bulunur. Nihai karar her zaman baş editöre aittir, ancak hakemler sonucu belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Bir hakemin makaleyle çıkar çatışması varsa, editöre bildirmesi gerekir. Hakemler, hakem gözden geçirme sistemine katılarak bilimsel sürecin katı standartlarını sağlamalıdır. Ayrıca, geçersiz araştırmaları tespit ederek ve derginin kalitesini korumaya yardımcı olarak derginin bütünlüğünü korumalıdır. Hakemler, intihal, araştırma sahtekarlığı ve diğer sorunları tespit ederek etik konuların ihlal edilmesini önlemeye gönüllü olmalıdır.

Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi 3 ayda bir, yılda 4 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilen yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirmek kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması Yayın Kurulu'nun inisiyatifindedir.

Makalelerin daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve yayın için başka bir dergiye gönderilmemiş olması gerekir. Selçuk Tıp Dergisi'nde intihal programı (iThenticate) kullanılmaktadır. Akademik atıf sınırını aşan benzerlik taşıyan makaleler ve yayın kurallarına uygun olarak hazırlanmamış

makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır. Tüm çalışmalarda etik kurul onayı gerekmektedir ve bu onamın belgelendirilmesi yazıların yayınlanmasında esas teşkil edecektir.

Tüm çalışmalarda yazarların çalışmaya katkı düzeyi ve onayı bildirilmelidir. Çalışmada veri toplanması, deney aşaması, yazım ve dil düzenlemesi dahil olmak üzere herhangi bir aşamasında finansal çıkar çatışması olmadığı bildirilmelidir. Çalışmada varsa ticari sponsorluk bildirilmelidir.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri 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) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir. Selçuk Tıp Dergisi'nin editöryal ve yayın süreçleri, Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir. Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikayet vakalarını, COPE rehberleri kapsamında işleme almaktadır. Yazarlar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan baş editör veya yayın kurulu ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Kurulu'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir. Yayıncı ve editör gerektiğinde düzeltmeler, açıklamalar, geri çekilmeler ve özürler yayınlamaya her zaman hazırdır.

Selçuk Tıp Dergisi (Selcuk Med J) ile ilgili tüm yazışmalar, makale gönderme, makalenin takibi, danışman raporları, düzeltmelerin yapılıp yüklenmesi, kabul yazısı gönderimi ve diğer tüm makale ile ilgili formların yüklenmesi <https://www.selcukmedj.org> sayfasından yapılacaktır. Bu site üzerinden yüklenecek makaleler için kurallar aşağıda belirtilmiştir.

YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafiğin tamamı elektronik ortamda <https://www.selcukmedj.org> word ve pdf formatında gönderilmelidir.

Tüm yazılar:

1. Başlık sayfası,
2. Türkçe özet,
3. İngilizce özet,

4. Makale kısmı,
5. Kaynaklar,
6. Tablolar,
7. Şekiller ve resimler,
8. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 60'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Özet amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerini içermelidir.

Olgu bildirileri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemeli ve 3 resimden fazla olmamalıdır. Özet 200 kelimeyi geçmemeli ve tek bir paragraf şeklinde olmalıdır.

Derlemeler İngilizce ve Türkçe özet içermeli ve özet kelime sayısı 300'ü aşmamalıdır. Tablo sayısı ve şekiller (veya resimler) toplam 6 adedi aşmamalıdır. REferanslar 80'i geçmemelidir. Özet tek bir paragraf şeklinde olmalıdır. Editöre mektup, kısa raporlar, görüntü raporları, teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü sunumları 2 sayfayı geçmemelidir. Kısa bir (100 kelime) İngilizce ve Türkçe özet içermelidir.

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Yazının başlığı hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır. Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl olarak) belirtilmelidir. Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

Özetler

Ayrı bir sayfa olarak verilmelidir. İngilizce özetin başında İngilizce başlık bulunmalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir. Araştırma makalelerinde özet amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerini içermelidir. Araştırma ve inceleme yazılarında özetlerden sonra Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler verilmelidir. Anahtar kelime sayısı 5'i geçmemelidir. Anahtar Kelimelerin İngilizcesi Index Medicus'daki Medical Subjects Headings'e uygun olmalı, Türkçe Anahtar kelimeler ise Türkiye Bilim Terimleri'nden (<http://www.bilimterimleri.com>) seçilmelidir. Özetlerde kısaltma olmamalıdır.

Makale

Yazı Giriş, Gereçler ve Yöntem, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır. Çalışma klinik bir çalışma ise başlık 'Hastalar ve Yöntem' şeklinde olmalıdır.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile

beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde () içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin içerisindeki tüm ölçüm birimleri uluslararası standartlara uygun biçimde verilmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Kaynak yazar isimleri cümle içinde kullanılıyorsa ismin geçtiği ilk yerden sonra () içinde verilmelidir. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”, ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “,-” konmalıdır [ör.(1,2), (1-3)gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus'a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Yazar sayısının üçten fazla olması durumunda ise ilk üç yazarın ismi yazılmalı, sonrasında “et al.” eklenmelidir.

Dergiler için

1) Kocakuşak A, Yücel AF, Arıkan S. Karına nafiz delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006;13(3):90-6.

2) Vikse BE, Aasard K, Bostad L, et al. Clinicalprognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:517-23.

Kitaplar için

1) Danovitch GM. Handbook of Kidney Transplantation. Boston: Little, Brown and Company (Inc.), 1996: 323-8.

Kitaptan Bölüm İçin

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-50.

2) Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. In: Williams G, ed. Mesengiocapillary glomerulonephritis. New York: Oxford University Press, 1998: 591- 613.

Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açıklamaları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır.

Şekil ve Resimler

Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makaleden ayrı bir şekilde makale gönderimi esnasında elektronik olarak JPEG formatında gönderilmelidir.

Makale içerisinde geçen resimler kabul edilmeyecektir. Renkli resimlerin basımı ancak yazarın basım ücretini kabul etmesi ve bu ücreti ödemesi halinde mümkün olacaktır. Aksi takdirde resim siyah-beyaz olarak basılır. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise, kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır. Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEğERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddelendirerek bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar ve ek bir dosya şeklinde yüklenmelidir <https://www.selcukmedj.org>. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

SON KONTROL

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
5. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.

ONLİNE YÜKLEME BASAMAKLARI

<https://www.selcukmedj.org> sayfasında

1. Makale şekli *
2. Türkçe ve İngilizce başlık *
3. Kısa başlık *
4. Türkçe ve İngilizce özet*
5. Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler *
6. Yüklenmesi gerekli bölümler (word makale dosyası, makale dosyasının pdf formatı, Başlık sayfası, copyright formu, ek dosyalar (resim, şekil ve tablolar) şeklinde 5 basamakta tamamlanmalıdır.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Selcuk Medical Journal (Selcuk Med J) is a scientific publication of Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine.

Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. Selcuk Medical Journal publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, brief reports, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. Before reviewers decide to accept a request to review, they might want to know more about the peer review process and how to conduct a review. Reviewers evaluate article submissions to journal based on the requirements of Selcuk Medical Journal, predefined criteria, and the quality, completeness and accuracy of the research presented. Reviewers provide feedback on the paper, suggest improvements and make a recommendation to the editor about whether to accept, reject or request changes to the article. The ultimate decision always rests with the chief editor but reviewers play a significant role in determining the outcome.

If a reviewer has conflict of interest regarding article, he should inform it to the editor. Reviewers should ensure the rigorous standards of the scientific process by taking part in the peer-review system. Also they should uphold the integrity of the journal by identifying invalid research, and helping to maintain the quality of the journal. Reviewers should be volunteer to prevent ethical breaches by identifying plagiarism, research fraud and other problems by dint of their familiarity with the subject area. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors.

The journal is published four times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board. The articles have not been published anywhere before and no other journal has been sent for the publication. Plagiarism program (iThenticate) is used in Selcuk Medical Journal. Articles with similarities that exceed the academic citation limit and/or articles that are not prepared in accordance with the publication rules will not be evaluated. All studies require approval of the ethics committee and certification of this certificate will be the basis for the publication of the manuscripts.

All studies should be informed of the level of authors' contribution and approval. The study should also be informed that there is no financial conflict of interest at any stage, including data collection, experimentation,

writing and language editing. Commercial sponsorship should be reported if it is in work.

The editorial and publication processes of the journal include the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE) and the National Information Standards Organization (NISO). The editorial and publishing processes of the Selcuk Medical Journal are conducted in accordance with the principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

The Editorial Board will act in accordance with COPE rules in the face of claims and suspicions of plagiarism, citation manipulation and data forgery of works submitted to our journal. The Editorial Board of the journal handles cases of objections and complaints within the scope of COPE guidelines. Authors can contact the Chief Editor or Editorial Board directly for objections and complaints. When necessary, an impartial representative is appointed for issues that the Editorial Board cannot solve within itself. The Chief Editor will make the final decision in the decision-making process for appeals and complaints.

Publisher and editor always be willing to publish corrections, clarifications, retractions and apologies when needed.

The all correspondences (manuscript submission, follow up, reviewers reports, revision files, acceptance form and other forms about publications) about Selcuk Medical Journal should be made online at <https://www.selcukmedj.org>. The rules about the manuscripts that would be submitted are given below.

WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically as word and pdf format h <https://www.selcukmedj.org> . Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence: 1. Title page, 2. Turkish abstract, 3. English abstract, 4. Text of the article, 5. References, 6. Table(s), 7. Figure(s) and illustration(s), 8. Figure legend(s). In the original (research) articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legeds) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 60, and this limit is 10 for tables and figures. The abstracts should include objective, materials and methods, results and conclusion sections. Case reports should be composed of Turkish and English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 pages and 3 picture in case reports. In abstract, numbers of words should not exceed 200 and should be written as a paragraph.

Reviews should be composed of Turkish and English title. In abstract, numbers of words should not exceed

400. In reviews number of tables and figures (or pictures) should not exceed 6. Upper limit for reference number is 80. Abstracts should be written as a paragraph.

Letter to editor, brief report, image report, advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages. Its should be composed of Turkish and English abstracts (100 words).

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the article should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Subsequently, address of the institution where the study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e-mail should be written at the bottom of title page.

Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstract should include objective, materials and methods, results and conclusion sections in research articles. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected from Turkish Science Term (<http://www.bilimterimleri.com>). The abbreviations should not be used in the abstract.

Text

Text is composed of Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and Methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis. If the study is a clinical study the title should be 'Patients and Methods'.

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature. All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with

international standards for units of measurement.

References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). If the author names in references are used in a sentence, it should be given in parentheses when they are first used. Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use “,” between them and “-” should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1,3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below. If there are more than 3 authors, only first 3 may be listed followed by “et al” for references.

Journal references:

- 1) Kocakuşak A, Yücel AF, Arıkan S. Karına nazif kesici-delici batin yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006;13(3):90-6.
- 2) Vikse BE, Aasard K, Bostad L, et al. Clinicalprognostic factors in biopsyproven benign nephrosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:517-23.

Book references:

- 1) Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Boston: Little, Brown and Company (Inc.), 1996: 323-8. Chapter in book references:
 - 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635-50.
 - 2) Davison AM, Cameron CS, Grünfeld CF, et al. Oxford textbook of clinical nephrology. In: Williams G, ed. Mesengiocapillary glomerulonephritis. New York: Oxford University Press, 1998: 591- 613.

Tables

Tables should be printed on a separate sheet with double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect).

Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for

photomicrographs should be indicated. The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

REVISION AFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system and as additional files should be uploaded <https://www.selcukmedj.org>. Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

FINAL CHECKING

1. All pages have been numbered beginning from first page of the text. 2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed. 3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. 4. The title has been separately written in Turkish and in English. 5. References is in conformity with the instructions. 6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

ONLINE STEPS

At <https://www.selcukmedj.org>

1. Article Type *
2. Article Title in English *
3. Running Title *
4. Manuscript Abstract in English *
5. Key Words in English and Turkish *
6. This sections should be uplodged at 5 steps(Article File, Article File in PDF

Format, Title Page,

Form of Matters Related to Copyright Transfer Agreement and Instructions for Authors, Uploaded Main Files, Additional Files (figures, pictures and tables).

The Prognostic Importance of Tumor Budding in Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma

İntestinal Tip Mide Adenokarsinomlarında Tümör Tomurcuklanmasının Prognostik Önemi

Aysun Gokce¹, Mustafa Taner Bostancı², Serap Yorubulut³, Tugba Taskin Turkmenoglu¹, Gulfidan Ozturk¹, Neslihan Duzkale⁴

Öz

Amaç: Mide kanseri kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir. Tümör tomurcuklanması birçok kanserde prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada intestinal tip mide adenokarsinomunda tümör tomurcuklanmasının prognostik önemini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 2015-2021 yılları arasında Patoloji Kliniğinde intestinal tip mide adenokarsinom tanısı almış 152 olgu dahil edildi. Tümör tomurcuklanması düşük, orta, yüksek olarak gruplandı. Hematoksilen-Eosin boyalı preparatlar tümör diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), lenf nodu tutulumu, invazyon derinliği (pT) ve tümör tomurcuklanması açısından yeniden değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan olguların %30.9 (n=47)'unda tümör tomurcuklanması düşük, %37.5 (n=57)'inde orta, %31.4 (n=48)'ünde yüksek yoğunlukta idi. İstatistiksel olarak tümör tomurcuklanması arttıkça tümör boyutu artmakta (p<0,05), olguların takip süreleri kısalmakta, sağ kalım süresi (p<0,05) ve tümör diferansiyasyonu (p<0,05) azalmakta idi. Tümör tomurcuklanması ile LVI (p<0,05), PNI (p<0,05), pT(p<0,05), lenf nodu tutulumu (p<0,05) ve olguların mortalitesi (p<0,05) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Tümör tomurcuklanması ile cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu ve operasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (p>0,05).

Sonuç: Tümör tomurcuklanması kötü prognostik faktörlerle ilişkilidir. Tedavi seçiminde ve olguların takibinde önemli olabileceğinden tümör tomurcuklanma durumu patoloji raporlarına dahil edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Adenokarsinom, intestinal, mide, tümör tomurcuklanması

Abstract

Aim: Gastric cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths. Tumor budding has been shown to be a prognostic factor in many cancers. In this study, we aimed to evaluate the prognostic significance of tumor budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma.

Patients and Method: A total of 152 cases diagnosed as intestinal type gastric adenocarcinoma in the Pathology Clinic between 2015 and 2021 were included in the study. Tumor budding was grouped as low, medium and high. Hematoxylin and eosin-stained slides were re-evaluated in terms of tumor differentiation, lymphovascular invasion (LVI), perineural invasion (PNI), lymph node involvement, depth of invasion (pT) and tumor budding.

Results: Tumor budding was low in 30.9% (n=47) of the subjects included in the study, moderate in 37.5% (n=57) and high in 31.4% (n=48). Statistically, as tumor budding increased, tumor size increased (p<0,05), follow-up times were shortened, survival time (p<0,05), and tumor differentiation (p<0,05) decreased. A statistically significant correlation was observed between tumor budding and LVI (p<0,05), PNI (p<0,05), pT(p<0,05), lymph node involvement(p<0,05), and mortality of the cases (p<0,05). No statistically significant correlation was observed between tumor budding and gender, age, tumor localization and operation type (p>0.05).

Conclusion: Tumor budding is associated with poor prognostic factors. As it may be important to guide the treatment modality and follow-up, tumor budding status may be mentioned in routine pathology reports.

Key words: Adenocarcinoma, intestinal, stomach, tumor budding

¹University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

³Kırıkkale University, Department of Statistics, Kırıkkale, Turkey

⁴University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Medical Genetics, Ankara, Turkey

Address correspondence to: Aysun Gokce, University of Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey
e-mail: aysungokce80@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi/Received: 1 January 2022
Kabul Tarihi/Accepted: 21 February 2022

Cite this article as: Gokce A, Bostancı MT, Yorubulut S, Taskin Turkmenoglu T, Ozturk G, Duzkale N. The Prognostic Importance of Tumor Budding in Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma. Selcuk Med J 2022;38(1): 1-7

Disclosure: None of the authors has a financial interest in any of the products, devices, or drugs mentioned in this article. The research was not sponsored by an outside organization. All authors have agreed to allow full access to the primary data and to allow the journal to review the data if requested.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

Gastric cancer is the fifth most common malignancy in the world and the third cause of cancer-related death worldwide in both genders (1). The prognosis is often poor, and in countries without screening programmes, most cases are diagnosed at an advanced stage. To study additional clinicopathological features is necessary to assess unfavorable prognostic parameters and identify individuals who may benefit from personalized treatment after resection. Better and more accurate prognostic indicators are needed for individual treatments (2).

Gastric adenocarcinomas are histologically, biologically and genetically heterogeneous, and there are several different classification systems. One of the most well-known classification is the Lauren system, which classifies gastric carcinomas as intestinal and diffuse types (3). Most intestinal type gastric cancers are located in the distal region and there are glands in various stages of differentiation. In diffuse type carcinomas, tumor cells show weak cohesions and gland formation is not observed (4).

Although the definition of tumor budding (TB) is not standardized, it is generally defined as single or clusters of less than 5 tumor cells separated from the main tumor, which can be evaluated on hematoxylin-eosin (H & E) stained sections or can be detected by keratin immunohistochemistry (5). The prognostic significance of TB has been most commonly defined in colorectal adenocarcinoma and has been investigated in different series including colorectal cancer as well as lung adenocarcinoma, esophageal carcinoma, ampullary carcinoma, pancreatic, and head and neck squamous cell carcinomas (5-14).

There are few studies evaluating TB in gastric adenocarcinomas (2, 15-17). In this study, it was aimed to investigate the prognostic importance of TB in intestinal-type gastric adenocarcinomas.

PATIENTS AND METHOD

Our study is a retrospective study performed for total of 152 patients with intestinal type gastric adenocarcinoma who underwent total and subtotal gastrectomy in the Pathology Clinic between 2015-2021. Gastric tumors of non-epithelial origin, gastric metastases, invasive tumors from extra-gastric neoplasms and tumors that received preoperative treatment, diffuse type and mixed type gastric adenocarcinoma with diffuse type components were not included in the study.

Hematoxylin-Eosin stained preparations registered

in the archives of our laboratories which were prepared with routine follow-up protocols after fixation in 10% buffered formalin solution were re-examined with light microscopy. The cases were re-evaluated in terms of age, gender, localization, tumor size, tumor differentiation, lymphovascular invasion (LVI), perineural invasion (PNI), depth of invasion (pT), lymph node involvement. The evaluation of pT and lymph node involvement was performed according to the AJCC TNM classification in all surgical resection materials (18). The death dates of the patients were obtained from the Death Notification System (obs.gov.tr). Interval between the time of operation obtained from the hospital system and the time of death obtained from the Death Notification System was evaluated as the overall survival of the patient after surgery. Time of death was determined however information about causes of death and gastric cancer recurrence time were not available which some patients did not undergo regular follow-up examinations in our hospital. Therefore, only overall survival could be determined, and disease-free survival could not be determined. Overall survival was assessed as alive/dead.

In the evaluation of TB, an isolated single cancer cell or cancer cell clusters consisting of less than 5 cells were considered as "budding focus". All tumor slides were scanned at x100 magnification and tumor budding was counted at x200 magnification by selecting the area with the maximum tumor budding density. Tumors were divided into 3 groups according to budding density; 0-4 buds – low (Fig. 1A), 5-9 buds – medium (Fig. 1B), 10 or more buds (Fig. 1C) were rated as high. All procedures followed were in accordance with the clinical research ethics committee (Decision number 21.09.2020, 96/08)

Statistical analysis

The analysis of the data obtained from the study was made with the SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Science) statistical program. First of all, the mean and standard deviation (SD), minimum and maximum values of the quantitatively obtained data are given. The conformity of the data to the normal distribution was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. The one-way analysis of variance (ANOVA) was used to determine whether there are any statistically significant differences between the means of three or more independent (unrelated) groups. Tukey's test, one of the Post Hoc tests, was used to find out which group or groups means caused the difference for the variables that differed. Pearson Chi-Square

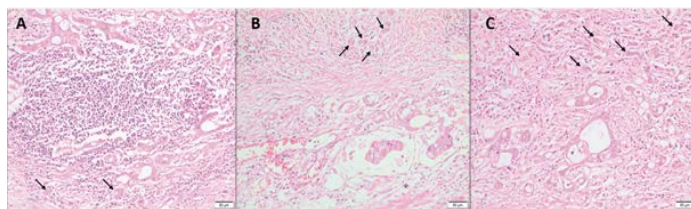


Figure 1. **A:** Low density tumor budding, **B:** Moderate density tumor budding, **C:** High density tumor budding (H&E x200). Black Arrow shows tumor budding

tests were used to determine whether there was a relationship between the variables through cross tables. Median survival time of patients after diagnosis was estimated by Kaplan-Meier survival analysis (Log Rank). Statistical significance was determined with a value of $p < 0.05$.

RESULTS

152 cases were enrolled in the study. The median age at the time of the surgery was 67.06 ± 10.97 . Tumor size was 51.68 ± 28.22 mm and mean follow-up time was 29.87 ± 25.46 months (Table 1).

71.1% (n=108) of the patients in the study were male and 28.9% (n=44) were female. TB was low density in 30.9% (n=47), medium-density in 37.5% (n=57), and high-density in 31.4% (n=48) of the patients. 5.2% (n=8) of the cases were evaluated as well differentiated, 55.9% (n=85) as moderately differentiated, 38.8% (n=59) as poorly differentiated. LVI was observed in 76.3% (n=116) and not observed in 23.6% (n=36). Lymph node involvement was observed in 69.7% (n=106). 30.2% (n=46) had no lymph node involvement. PNI was seen in 61.8% (n=94), not seen in 38.1% (n=58) of all patients. pT1 represented 12.5% (n=19), pT2 14.4% (n=22), pT3 27.6% (n=42), and pT4 represented 45.3% (n=69) of the cases. 15.7% (n=24) was located in the upper 1/3

Table 1. Descriptive Statistics

Variables	Mininum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Tumor Size (mm)	10	160	51,68	28,229
Age	27	99	67,06	10,973
Follow-up time (Month)	1,00	96,00	29,8421	25,46602

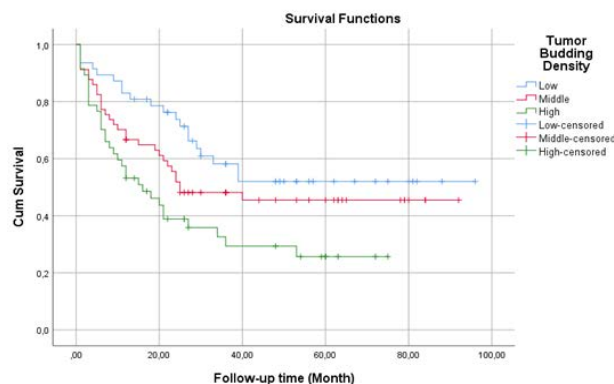


Figure 2. Tumor Budding Density Kaplan- Meier Curve

of the stomach, 27.6% (n=42) in the middle 1/3, and 56.5% (n=86) was located in the lower 1/3. 33.5% (n=51) of the cases had subtotal resection and 66.4% (n=101) had total resection. While 54.6% (n=83) of the cases were dead after the follow-up, 45.4% (n=69) were alive.

As the TB density increases, the tumor size increases ($p < 0.05$), the follow-up period of the cases is shortened, and the survival time decreases ($p < 0.05$). TB density increment is statistically associated with tumor undifferentiation significantly ($p < 0.05$). In addition, TB is significantly associated with LVI ($p < 0.05$), PNI ($p < 0.05$), pT ($p < 0.05$), lymph node involvement ($p < 0.05$) and mortality ($p < 0.05$). No statistically significant correlation was observed between tumor budding and gender, age, tumor localization and operation type ($p > 0.05$) (Table 2).

In the present study, the interval from the date of diagnosis to the date of death of the patients was as identified as overall survival. The death of the patient was expressed as a failure. Surviving patients were defined as censored. When the follow-up period was ended, 54.6% was failure and 45.4% was censored. It was tested with the Log-Rank test that the follow-up period of the patients was different according to the TB density ($p < 0.05$). The median survival time relative to TB density was 59,486 months at low

Table 2. Relationship Between Tumor Budding and Pathological Data

Parameters	Low density tumor budding (n=47) (%)	Middle density tumor budding (n=57) (%)	High density tumor budding (n=48) (%)	p-value
Gender				
Female	14 (29,8)	17 (29,8)	13 (27,1)	0,942
Male	33 (70,2)	40 (70,2)	35 (72,9)	
Age				
Mean ± Std. Deviation, min-max t	68,30±8,68 45-86	67,28±11,09 40-99	65,58±12,75 25-160	0,478
Tumor Size (mm)				
Mean ± Std. Deviation min-max t	44,53±23,96 10-110	48,77±25,18 10-110	62,13±32,70 25-160	0,005**
Follow-up time (Month)				
Mean ± Std. Deviation, min-max	36,87±25,50 1-96	31,24±27,02 1-92	21,29±21,22 27-99	0,009**
Location				
Middle 1/3	13 (27,7)	17 (29,8)	12 (25)	0,139
Lower 1/3	26 (55,3)	27 (47,4)	33 (68,8)	
Upper1/3	8 (17,0)	13 (22,8)	3 (6,3)	
Differentiation				
Well	5 (10,6)	2 (3,5)	1 (2,1)	0,000*
Moderate	33 (70,2)	37 (64,9)	15 (31,3)	
Poor	9 (19,2)	18 (31,6)	32 (66,7)	
Lenfovascular invasion				
No	19 (40,4)	11 (19,3)	6 (12,5)	0,004*
Yes	28 (59,6)	46 (80,7)	42 (87,5)	
Lymph node involvement				
0	24 (51,1)	15 (26,3)	7 (14,6)	0,000*
1-2 number (pN1)	7 (14,9)	9 (15,8)	9 (18,8)	
3-6 number (pN2)	5 (10,6)	15 (26,3)	5 (10,4)	
7 and more (PN3)	11 (23,4)	18 (31,6)	27 (56,3)	
Perineural invasion				
No	30 (63,8)	17 (29,8)	11 (22,9)	0,000*
Yes	17 (36,2)	40 (70,2)	37 (77,1)	
Resection Type				
Subtotal	22 (46,8)	17 (29,8)	12 (25)	0,060
Total	25 (53,2)	40 (70,2)	36 (75)	
Depth of invasion (pT)				
pT1	13 (27,7)	6 (10,5)	0 (0)	0,000*
pT 2	13(27,7)	6 (10,5)	3 (6,3)	
pT 3	12 (25,5)	19 (33,3)	11 (22,9)	
pT 4	9 (19,1)	26 (45,6)	34 (70,8)	
Survival				
Dead	20 (42,6)	30 (52,6)	33 (68,8)	0,0350*
Alive	27 (57,4)	27 (47,4)	15 (31,3)	

* According to the chi-square test, $p < 0.05$ was considered as significant. (Tested for relationship)

t One-Way Anova Test to compare the difference between three independent groups.

** In the One-Way Analysis of Variance (Anova) Test, $p < 0.05$ was evaluated as significant. (There is difference between groups)

density; medium density 48,714 months; at high density 29,013 months and standard errors of 6,062, respectively; 5,448; 4,404 (Table 3).

Figure 2 shows that patients with low TB density have a higher survival time and patients with high budding density have a lower survival time. It can be concluded that the survival time of the patients will be less as the tumor budding density increases.

DISCUSSION

The TNM classification system, based on tumor invasion depth (pT), lymph node metastasis status, and presence/absence of distant metastases, is the most commonly used method in evaluating the prognosis of patients with gastric cancer. However, evaluation of additional histological patterns can increase the prognostic impact of the TNM

Table 3. Tumor Budding Density Kaplan-Meier Results

Tumor Budding	Median Survival Time (months)		95% Confidence Interval		Log-Rank (Chi-Square)	p-value
	Estimate	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound		
Low	59,486	6,062	47,604	71,369	9,442	0,009*
Medium	48,714	5,448	38,037	59,391		
High	29,013	4,409	20,372	37,654		
General	48,193	3,491	41,351	55,036		

p* < 0,05

classification system and help identify patients who will benefit from treatment and identify individuals who may benefit from personalized treatment.

TB is accepted as the first step in cancer metastasis which TB cells are thought to migrate from the extracellular matrix, invade lymphatic vessel structures, and form metastatic tumor colonies in lymph nodes and distant sites. The initiation and biological importance of TB is based on and related to the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process (19). The migration and invasion capacity of TB cells is high (20).

TB is a promising prognostic factor in many cancers. Multiple studies on colorectal cancer have shown that high TB is associated with a higher tumor-lymph node-metastasis (TNM) stage, lymph node metastases, distant metastases, and poor outcomes. The prognostic significance of TB has been most commonly described in colorectal adenocarcinoma (5-9). In addition to colorectal tumors, TB density relation has also been investigated in lung adenocarcinoma, esophageal carcinoma, ampullary carcinoma, pancreatic and head and neck squamous cell carcinomas. Increased TB has been found to be associated with higher TNM stage, tumor grade, lymphovascular invasion, lymph node involvement, and distant metastasis (5-14). In our study, a statistically significant correlation was observed between poor prognostic factors such as pT, lymph node involvement, tumor differentiation, LVI, PNI, and shorter survival and higher TB.

The importance and prognostic effect of TB in gastric cancer was unclear and several researches have been performed in this field (2, 15-17). There is no generally accepted scoring system for the assessment of TB. The 'International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC)' made recommendations for reporting TB in cases with colorectal cancer (21). TB was defined as single tumor cells or clusters of less than five cells and it is recommended to use the triple grading system (0-4 buds: low; 5-9 buds: medium; 10

or more buds: high) and the 'hot spot' technique which the TB is most intense at 0.785 mm² (x20 objective) in evaluating TB (21). In the future, a scoring system should be developed for the assessment of cancers of the gastrointestinal tract excluding colon tumors, and standardization should be ensured to identify and evaluate TB.

Evaluation of TB in diffuse and mixed-type gastric adenocarcinomas may not be practical or meaningful because diffuse type gastric carcinomas show loss of cohesion and high level of budding which may be a disadvantage through assessment. Diffuse gastric carcinomas and mixed adenocarcinomas with diffuse components were not included in our study. Niko Kemi et al. reported that there was no statistically significant relationship between TB and overall survival (OS) in diffuse type gastric carcinomas (22) so the authors did not recommend to evaluate TB in diffuse-type gastric adenocarcinomas.

Gabbert et al. found a relationship between TB and decrease in survival (15). Tanaka et al. found a relationship between high TB and increased T-stage, N stage, lymphatic involvement and metastasis in univariate analyzes (23). Gulluoglu et al. found a relationship between TB and lymph node metastasis, and the presence of TB was found to be important in predicting lymph node metastasis in their studies (16). However, their study included only cases of early gastric cancer with all histological subtypes.

Che et al. observed that on univariate analysis, patients with high TB predicted poor overall survival compared to patients with low TB, and reported that TB and single cell invasion were independent risk factors for gastric adenocarcinoma in multivariate analysis (2). In a previous study, the patients with high TB showed a poor prognosis, and a significant relationship was found between overall and disease-free survival and TB (24). In the present study, a statistically significant relationship was observed between overall survival and TB, and lower survival was found in those with higher TB. The 'Death

Notification System' was used to evaluate overall survival and patients were evaluated as alive/dead. There was insufficient information available to state the cause of death and gastric cancer recurrence time. Therefore disease-free survival could not be determined. Data about the regular follow-up examinations were not available which was limiting factor for our study. The relationship between overall survival, disease-free survival and TB in gastric cancers should be investigated in large case series supported by clinical data.

In a previous study high TB was significantly correlated with higher TNM stage, larger tumor size and lymph node metastasis (25). Olsen et al. found a correlation between higher TB and poor prognosis such as higher T stage, N stage, and recurrence (17). In a meta-analysis, high TB was associated with tumor stage, tumor differentiation, LVI, and lymph node metastasis in intestinal-type gastric adenocarcinomas, and was also associated with shorter survival (26). In another study, TB score was associated with gender, Laurén phenotype, pT, pN, and M categories, histological grade, lymphatic invasion, perineural invasion, and HER2-, MET, and MSI status. In addition, significant differences were found in overall survival (OS) and tumor-specific survival (TSS) between TB groups (27).

In all these studies, TB in gastric cancer seems to be associated with unfavorable prognostic parameters however the number of cases is limited and the methods are varied. In our study, similar results were obtained with previous studies, and a statistically significant correlation was observed between poor prognostic factors such as pT, lymph node involvement, differentiation, LVI, PNI, and shorter survival and higher TB.

In conclusion, TB is an easily applicable and inexpensive method. It is associated with poor prognostic parameters in intestinal type gastric adenocarcinomas. It is thought that it can be a guide in estimating the aggressiveness of gastric cancer, predicting the prognosis, Routine reporting about the TB density may provide valuable information to guide clinical management.

Conflict of interest: Authors declare that there is no conflict of interest between the authors of the article.

Financial conflict of interest: Authors declare that they did not receive any financial support in this study.

Address correspondence to: Aysun Gokce, University of

Health Sciences, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Department of Pathology, Ankara, Turkey

e-mail: aysungokce80@yahoo.com.tr

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-86.
2. Che K, Zhao Y, Qu X, et al. Prognostic significance of tumor budding and single cell invasion in gastric adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2017;10:1039-47.
3. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
4. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. In: Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, (Eds). *Tumors of the Stomach*. Lyon: IARC, 2010;45-63.
5. Ueno H, Murphy J, Jass JR et al. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* 2002; 40(2): 127-32.
6. Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH et al. Tumor budding in colorectal carcinoma: Time to take notice. *Mod Pathol* 2012;25(10):1315-25.
7. Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, et al. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(1): 134-41.
8. Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. Tumour budding: A promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;106(11):1713-7.
9. De Smedt L, Palmans S, Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: What do we know and what can we do? *Virchows Arch* 2016;468(4):397-408.
10. Yamaguchi Y, Ishii G, Kojima M, et al. Histopathologic features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung: Tumor budding as an index to predict the potential aggressiveness. *J Thorac Oncol* 2010;5(9):1361-8.
11. Ohike N, Coban I, Kim GE, et al. Tumor budding as a strong prognostic indicator in invasive ampullary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1417-24.
12. Brown M, Sillah K, Griffiths EA, et al. Tumour budding and a low host inflammatory response are associated with a poor prognosis in oesophageal and gastro-oesophageal junction cancers. *Histopathology* 2010; 56(7): 893-9.
13. Haisma MS, Plaat BEC, Bijl HP, et al. Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(4):722-30.
14. O'Connor K, Li-Chang HH, Kalloger SE, et al. Tumor budding is an independent adverse prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39(4):472-8.
15. Gabbert HE, Meier S, Gerharz CD et al. Tumor-cell dissociation at the invasion front: A new prognostic parameter in gastric cancer patients. *Int J Cancer* 1992;50(2):202-7.
16. Gulluoglu M, Yegen G, Ozluk Y, et al. Tumor budding is independently predictive for lymph node involvement in early gastric cancer. *Int J Surg Pathol* 2015;23(5):349-58.
17. Olsen S, Jin L, Fields RC, et al. Tumor budding in intestinal-

- type gastric adenocarcinoma is associated with nodal metastasis and recurrence. *Hum Pathol* 2017;68:26-33.
18. Ajani JA, In H, Sano T, et al. Stomach. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017:203-20.
 19. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):479-516.
 20. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: Tumor budding as oncotarget. *Oncotarget* 2010;1(7):651-61.
 21. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol* 2017;30(9):1299-311.
 22. Kemi N, Eskuri M, Ikäläinen J, et al. Tumor Budding and Prognosis in Gastric Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2019;43(2):229-34.
 23. Tanaka K, Shimura T, Kitajima T, et al. Tropomyosin-related receptor kinase B at the invasive front and tumour cell dedifferentiation in gastric cancer. *Br J Cancer* 2014;110(12):2923-34.
 24. Dao TV, Nguyen CV, Nguyen QT, et al. Evaluation of tumor budding in predicting survival for gastric carcinoma patients in Vietnam. *Cancer Control* 2020;27(1):1073274820968883.
 25. Zhang N, Wang D, Duan Y, et al. The special immune microenvironment of tumor budding and its impact on prognosis in gastric adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 2020;216(6):152926.
 26. Guo YX, Zhang ZZ, Zhao G et al. Prognostic and pathological impact of tumor budding in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2019;11(10):898-908.
 27. Ulase D, Heckl S, Behrens HM, et al. Prognostic significance of tumour budding assessed in gastric carcinoma according to the criteria of the International Tumour Budding Consensus Conference. *Histopathology* 2020;76(3):433-46.

Oküler Tutulumsuz Behçet Hastalarında Erektile Disfonksiyon ile Makula ve Radyal Peripapiller Mikrovasküler Yoğunluklar Arasındaki İlişki

The Relationship between Erectile Dysfunction and Macular and Radial Peripapillary Microvascular Densities in Behçet's Patients without Ocular Involvement

Mehmet Fatih Küçük¹, Ayşe Ayan², Sebahat Yaprak Çetin³, Muhammet Kazım Erol⁴

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Antalya, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi: Mehmet Fatih Küçük, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
e-posta: mehmet.kucuk@alanya.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 14 Kasım 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 26 Aralık 2021

Atf yapmak için: Küçük MF, Ayan A, Çetin SY, Erol MK. Oküler Tutulumsuz Behçet Hastalarında Erektile Disfonksiyon ile Makula ve Radyal Peripapiller Mikrovasküler Yoğunluklar Arasındaki İlişki. Selcuk Med J 2022;38(1): 8-16



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

Öz

Amaç: Oküler tutulumsuz Behçet (OTB) hastalarında Erektile disfonksiyona (ED) göre maküler mikrovasküler (MMV) ve radyal peripapiller kapillerlerin (RPK) vasküler yoğunluklarını (VY'ları) karşılaştırmak ve hastaların Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF)-15'in 5 farklı cinsel fonksiyon alanında saptanan puanları ile OKT-A'yla ölçülen değerleri arasındaki korelasyonu incelemek.

Hastalar ve Yöntem: Bu kesitsel çalışma Nisan 2019 - Mart 2020 arasında yapıldı. 94 erkek Behçet hastasından göz tutulumu olmayan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan 23'ü çalışmaya alındı. Kontrol grubu yaşça eşleşmiş 25 sağlıklı bireyden oluşturuldu. ED olan ve olmayan hastalarla kontroller arasında optik koherens tomografi anjiyografi (OKT-A) ile ölçülen değerler karşılaştırıldı. Sonra, hastaların IIEF-15 anketinin 5 farklı cinsel fonksiyon alanında tespit edilen puanları ile OKT-A'yla ölçülen değerlerinin korelasyonu incelendi.

Bulgular: Kontrollere kıyasla hem ED'li hem de ED'suz hastalarda derin kapiller pleksusun tüm alanında VY'lar azalmıştı. ED'li hastalarda kontrollere ve ED'suzlara kıyasla RPK ağdaki tüm alanın tüm damarlarının VY'ları da azalmıştı. Ayrıca ED'li hastalarda kontrollere ve ED'suzlara göre alt kadranda Retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıkları da azalmış bulundu. OTB hastalarının IIEF-15'in 5 alanındaki puanlarıyla OKT-A ölçümleri arasındaki korelasyon analizinde, RPK'nin tüm alanındaki tüm damarların VY'ları ve RSLT kalınlık değerleriyle IIEF-15'in 4 alanındaki puanları arasında pozitif korelasyon vardı.

Sonuç: ED'a neden olabilecek faktörler dışladıktan sonra, ED'li OTB hastalarında MMV ve RPK VY'larının ve RSLT alt kadranda kalınlıklarının azaldığı bulundu. Ayrıca, OTB hastalarının cinsel fonksiyon alanlarındaki IIEF-15 puanlarıyla RPK VY'ları ve RSLT kalınlıkları arasında korelasyon bulundu.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, erektile disfonksiyon, maküler mikrovasküler yapı, radyal peripapiller kapiller ağ, uluslararası erektile fonksiyon indeksi

Abstract

Aim: To compare the vascular densities (VDs) of macular microvascular (MMV) and radial peripapillary capillaries (RPC) according to Erectile dysfunction (ED) in non-ocular Behçet's (NOB) patients, and to examine the correlation between the patients' International Index of Erectile Function (IIEF)-15 scores in 5 different sexual function domains and the values measured by OCT-A.

Patients and Method: This cross-sectional study was conducted between April 2019 - March 2020. Of the 94 male Behçet's patients, 23 without eye involvement and who met the inclusion criteria were included in the study. The control group consisted of 25 age-matched healthy individuals. Values measured by optical coherence tomography angiography (OCT-A) were compared between patients with and without ED and controls. The correlation between the patients' scores in 5 different sexual function domains of the IIEF-15 questionnaire and those measured by OCT-A was examined.

Results: Compared to controls, VDs were reduced in the whole area of the deep capillary plexus in both patients with and without ED. VDs of all vessels of the whole area in the RPC network were also decreased in EDs compared to controls and non-EDs. In addition, retinal nerve fiber layer (RNFL) thicknesses in the inferior quadrant were found to be decreased in patients with ED compared to controls and those without ED. In the correlation analysis between NOB patients' scores in 5 domains of IIEF-15 and OCT-A measurements, there was a positive correlation between the RNFL thickness values and VDs of all vessels in the whole area of RPC, and the scores in 4 domains of IIEF-15.

Conclusion: After excluding factors that may cause ED, MMV and RPC VDs and RNFL inferior quadrant thicknesses were found to be decreased in NOB patients with ED. In addition, a correlation was found between IIEF-15 scores in sexual function domains and RPC VDs and RNFL thicknesses of NOB patients.

Key words: Behçet's disease, erectile dysfunction, macular microvascular architecture, radial peripapillary capillary network, International Index of Erectile Function questionnaire

Açıklama: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmayan, remisyon ve alevlenmelerle karakterize, multisistemik, kronik bir vaskülitir (1). Kronik hastalıkların cinsel sağlık üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri karmaşıktır ve kronik hastalıklar ile Erektile disfonksiyon (ED) birlikteliği yaygındır (2). ED, tatmin edici cinsel performans için yeterli penil ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi ile karakterize cinsel fonksiyon bozukluğudur (3). ED'ü değerlendirmek için geliştirilen farklı sorgulama anketleri vardır. Bu anketlerin içinde en yaygın kabul göreni Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi (IIEF) olmuştur (4). IIEF, Rosen (5) tarafından 5 farklı cinsel fonksiyon alanını incelemek için geliştirilmiş ve ED'ü değerlendirmede etkin bir sorgulama anketidir. ED'nun hastanın yaşam kalitesi, sağlığı ve eşler arasındaki ilişkiler üzerinde olumsuz etkileri olduğu iyi bilinmektedir (6). Behçet hastalarında ED'ü değerlendiren sınırlı sayıda literatürde çalışma vardır (7, 8). Bu çalışmalarda Behçet hastalarında ED'un sıkça karşılaşıldığı bildirilmiştir. Ancak ED'un androjenik durum, psikolojik sorunlar (anksiyete, depresyon vb.) (7, 8), eklem sorunları (7), ilaç kullanımı gibi birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir (9). Literatürde Behçet hastalığında ED'ü araştıran çoğu çalışmada ED'ü etkileyen faktörler çoğunlukla dikkate alınmamış ve bu tür risk faktörlerine sahip hastalar dışlanmamıştır (10). Bizde bu çalışmada, hem ED hem de BH'nın patogeneğinde mikrovasküler tutulum olduğuna dair kanıtların varlığını göz önünde bulundurarak (11, 12), Behçet hastalarında retinal mikrovasküler yapılarıdaki değişiklikler ile erektile fonksiyon arasındaki ilişkiyi, ED'a yol açacak bilinen risk faktörlerini dışlayarak değerlendirmeyi amaçladık.

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKT-A), oküler bozukluklarda boya kullanmadan retinal ve peripapiller kapiller ağ ve kan akışı özelliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan ve sistemik hastalıklarda retinal mikrovasküler tutulumu yansıtan non-invaziv bir tekniktir (13). OKT-A ile mutisistemik vaskülitte karakterize Behçet hastalarında üveit hikayesi olmayanlarda dahi makula mikrovasküler (MMV) yapılarıdaki değişiklikler gösterilebilmiştir. Bu değişikliklerin, inaktif oküler Behçet hastalarında görülenlere benzer ancak daha düşük düzeyde olduğu iddia edilmiştir (14, 15). Bizim çalışmamızda ise reversible ve irreversible oküler bulguların OKT-A ölçümlerini maskeleyen önlemek için oküler tutulum hikayesi olmayan Behçet hastaları değerlendirildi. Böylece, oküler tutulumsuz Behçet

(OTB) hastalarında MMV ve radyal peripapiller kapiller (RPK) yapıları OKT-A ile inceleyerek bu yapıların kantitatif değerleri ile erektile disfonksiyon arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma tasarımı ve katılımcılar

Bu kesitsel çalışma, Nisan 2019 ile Mart 2020 tarihleri arasında Romatoloji Kliniği ve Göz Kliniği nde yapıldı. Çalışma, Lokal Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 2019-210). Önce Romatoloji Kliniğinde Uluslararası Çalışma Grubu Sınıflandırma Kriterlerine göre BH tanısı almış 94 erkek hasta incelendi (16). Tüm katılımcılar yaş, vücut kitle indeksi, komorbid hastalık, sigara içme, ilaç kullanımı, bilinen psikiyatrik hastalık varlığı ve pelvik yaralanma ve ameliyat öyküsü açısından değerlendirildi. Sonrasında romatolojik yönden çalışma kriterlerine uyan 62 erkek hasta Göz kliniğine yönlendirildi.

Oftalmolojik değerlendirme

Tüm katılımcılara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB) ve aksiyel uzunluk (AU) ölçümü, biyomikroskopik muayene ve dilate fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Renkli fundus görüntüleri ve otofloresan görüntüleri, Visucam NM/FATM (Carl Zeiss, Almanya) kullanılarak elde edildi. Geçirilmiş üveitik atak şüphesi olan veya gerekli görülen hastalara fundus floresein anjiyografi (FFA) yapıldı. Herbir görüntünün hem makula hem de optik diskleri, iki retina uzmanı (MFK ve MKE) tarafından kör bir şekilde bağımsız olarak değerlendirildi. OKT-A ve diğer göz muayeneleri aynı gün yapıldı.

OKT-A ölçümü

MMV ve RPK yapısının OKT-A görüntüleri, AngioVue Imaging System™ (RTVue XR100-2 Avanti; Optovue, Inc., Fremont, CA, ABD) kullanılarak elde edildi. Bu sistem bir tür spektral domain optik koherens tomografidir, çünkü ortak bölünmüş spektrum genlik dekorelasyon anjiyografisi (SSADA) algoritmasını kullanır. Böylece, retinanın üç boyutlu yapısal görüntülenmesine ve SSADA algoritması kullanılarak "en face" kan akışı haritalarının oluşturulmasına olanak sağlar. Sistem ayrıca Angio Analytics yazılımı™ (2018.0.0.14 dahili yazılım sürümü) kullanarak belirtilen alanın vasküler yapısını da analiz eder. Deneyimli bir hekim (MFK) tarafından her katılımcı için en az iki, en fazla dört kez HD AngioDisc ve HD Angio Retina modlarında görüntüler alınmıştır.

MMV yapının yüzeysel kapiller pleksus (YKP) (%) ve derin kapiller pleksus (DKP) (%) vasküler yoğunlukları (VY'leri) (%) ve foveal avasküler zonun (FAZ) (mm²), FAZ perimetresinin (mm), foveal yoğunluğun (FY), 1 mm² koriokapillaris akış alanının (KKA), foveal yüzeysel retina vasküler ağdaki "akızsız alan" ın (mm²) kantitatif değerleri HD Anjio Retina modundan elde edildi. Ek olarak RPK yapının VY'leri (%) ve optik sinir başı (OSB) analizleri HD Anjio Disk modu kullanılarak yapıldı. Maskeleyen etkisini ortadan kaldırmak ve analizi doğru bir şekilde gerçekleştirmek için OKT-A cihazındaki "remove projections" komutu kullanıldı. Hastalar ve kontrollerden aynı saatler arasında (13.00-16.00) görüntüler alındı.

Uygunluk kriterleri

Dahil edilme kriterleri şu şekildeydi: Anterior (posterior sineşi, fibrotik membran, inflamatuvar materyal veya fibrin eksüdatları vb.) ve posterior segmentde (vitreus opasiteleri, venöz kılflanma, retinal pigmenter değişiklikler, optic disk veya retinada atrofik değişiklikler) hiçbir aktif veya geçirilmiş üveitik bulgusu olmamak; ED ile ilişkili olduğu bilinen herhangi bir komorbid hastalığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, vb.) olmamak; fazla kilolu veya obez olmamak (BMI \leq 25 kg/m²); sigara içmemek; 45 yaş ve altı olmak; alkol ve/veya madde bağımlılığı olmamak; bilinen bir psikiyatrik bozukluğu olmamak; Temel değerlendirmede Beck Depresyon Envanteri (BDI) puanı \leq 10; Temel değerlendirmede Beck Anksiyete Envanteri (BAI) puanı $<$ 8 olmak; pelvik yaralanma veya ameliyat öyküsü olmamak; hipotiroidizm, hipopituitarizm veya hiperprolaktinemi olmamak; detaylı fizik muayenede ED'a yolaçacak hipogonadizm, hipospadias, penil anormallikler, prostat bozukluğu vb. organik patolojisi olmamak; en az bir yıldır evli veya düzenli cinsel ilişkisi olmak; erektil fonksiyonu etkileyebilecek hiçbir ilaç (antihistaminikler, β -blokerler, vb.) kullanmamak; sakroiliak eklem veya kronik eklem tutulumu olmamak; ED'a yolaçabilecek periferik vasküler tutulumu olmamak; senil maküler dejenerasyon, diyabetik retinopati, glokomatöz optik sinir değişiklikleri, optik sinir ödemi gibi BH ile ilgili olmayan retinal veya optik sinir bozukluğu olmamak; ön ve arka segmentde (katarakt, kornea skarı veya vitreus bulanıklığı vb.) OKT-A sinyal kalitesini düşürebilecek patolojik bulgusu olmamak.

Dahil edilme kriterlerine uyan 23 erkek OTB hastası çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak hastanemize göz muayenesi için başvuran veya hastanemizde çalışan, herhangi bir göz hastalığı veya sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireyler incelendi. Ayrıca

kontrol grubu için seçilen deneklerin oküler cerrahi öyküsü yoktu ve herhangi bir sistemik veya oküler ilaç kullanmıyorlardı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ve kontroller BDI ve BAI kullanılarak değerlendirildi. Cinsel fonksiyon bozukluğunun varlığını ve şiddetini değerlendirmek için Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi-15 (IIEF-15) anketi kullanıldı. Bu anket ile katılımcılara erektil fonksiyon (6 soru), orgazmik işlev (2 soru), cinsel istek (2 soru), cinsel memnuniyet (3 soru) ve genel memnuniyeti (2 soru) belirlemeye yönelik 15 farklı soru sorulmakta ve alınan cevaplara göre bu 5 farklı cinsel fonksiyon alanı puanlanmaktadır. Eretil disfonksiyon, erektil fonksiyon alanında yer alan 1, 2, 3, 4, 5, 15. sorulara verilen puanlar toplanarak değerlendirilmektedir. 0-10 arası puan alan katılımcıda ciddi ED var kabul edilirken, 11-16 arası orta, 17-21 arası hafif-orta, 22-25 arası hafif ve 26-30 arası puan alan katılımcıda erektil disfonksiyon yok olarak kabul edilmektedir. Daha sonra hasta grubu ile yaş açısından eşleştirilmiş sağlıklı erkek bireylerden IIEF-15 anketi sonucunda ED saptanmayanlar kontrol grubu olarak seçildi.

Çalışmaya dahil olan tüm hastalardan ve kontrollerden çalışmaya katılmadan önce yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı. Katılımcıların demografik verilerini, hastalık özelliklerini, IIEF-15'nin 5 farklı cinsel fonksiyon alanındaki puanlarını, oküler muayene bulgularını ve OKT-A ölçümlerini kaydetmek için araştırmacılar tarafından geliştirilen bir veri sayfası kullanıldı. Hem hastalar hem de kontroller 0.6 ve üzeri OKT-A görüntü kalitesine, 22.50-24.50 AU'a ve \pm 5 D sferik, \pm 3 D silindirik refraksiyon kusuruna sahipti. Böylece istatistiksel olarak karşılaştırma yapmak için OTB hastaları ED'u olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Tüm OTB hastalarıyla sağlıklı kontroller karşılaştırıldıktan sonra ED'u olan ve olmayanlar hem sağlıklı kontroller ile hemde kendi içinde karşılaştırıldı. Ayrıca tüm OTB hastalarının OKT-A ölçümleriyle IIEF-15 anketinin 5 ana cinsel fonksiyon alanında saptanan puanlarının korelasyonu yapıldı.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 20 kullanılarak yapıldı. Her kantitatif değişken için veri dağılımının normalliği, Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testi kullanılarak doğrulandı ($p >$ 0.05). Gruplar arasındaki kantitatif değişkenlerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (post-Hoc test; Bonferroni) kullanıldı. Kantitatif değişkenler arasındaki ilişkileri

Tablo 1. Oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Değer
Yaş (yıl) (ort ± SS)	39.87 ± 9.03
En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (LogMAR) (ort ± SS)	0.017 ± 1.096
GİB (mmHg) (ort ± SS)	15.82 ± 2.46
Aksiyel uzunluk (mm) (ort ± SS)	23.75 ± 0.75
Hastalık süresi (ay) (ort ± SS)	85.39 ± 52.60
BH için pozitif aile öyküsü (n) (%)	8 (34.78)
Paterji testi (n) (%)	10 (43.47)
Oral ülser (n) (%)	23 (100)
Genital ülser (n) (%)	17 (73.91)
Psödofolikülit ve eritema nodosum (n) (%)	22 (95.65)
Vasküler manifestasyonlar (n) (%)	7 (30.43)
Nörolojik manifestasyonlar (n) (%)	1 (4.34)
GIS manifestasyonlar (n) (%)	0 (0)

SS: standart sapma, GİB: göz içi basıncı, BH: Behçet hastalığı, GIS: gastrointestinal sistem

belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. 0.05'ten küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada, 23 Behçet hastasının 23 sağ gözünün ve 25 sağlıklı kontrolün 25 sağ gözünün verileri kullanıldı. OTB hastalarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Ayrıca, hastaların (39.87 ± 9.03, aralık: 27-55) ve kontrollerin (38.16 ± 9.72, aralık: 22-51) yaşları arasında fark yoktu ($p=0.532$). Ayrıca kontroller ve hastalar arasında GİB ve pakimetrik ölçümlerinde fark bulunmazken ($p=0.105$ ve $p=0.482$) kontrollerin AU'larında hastalara göre farklılık vardı ($p=0.012$). ED'u olan beş hastada paterji testi pozitifliği, üçünde BH için pozitif aile öyküsü, hepsinde oral ülser, dokuzunda genital ülser, onikisinde psödofolikülit, beşinde periferik vasküler manifestasyonlar ve birinde nörolojik manifestasyonlar vardı. Hastalarda IIEF-15'in beş ana cinsel fonksiyon alanında saptanan puanları şu şekildeydi; erektil fonksiyon 23.55 ± 6.50 , orgazmik işlev 7.50 ± 2.32 , cinsel istek 7.45 ± 1.96 , cinsel memnuniyet 8.91 ± 2.77 ve genel memnuniyet 7.86 ± 1.75 . On Behçet hastasında ED yoktu, onüçünde değişen derecelerde ED vardı (yedisinde hafif, üçünde hafif-orta, birinde orta ve ikisinde ciddi). Tablo 2, ED'u olan ve olmayan OTB hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki OKT-A ölçümlerinin karşılaştırmasını göstermektedir. Ek olarak ED'u olan hastaların EİDGK (0.94 ± 0.09), GİB (15.75 ± 2.45) ve hastalık süresi (96.08 ± 58.53) değerleri ile ED'u olmayan hastaların EİDGK (0.98 ± 0.06), GİB (15.90 ± 2.60), hastalık süresi (71.50 ± 42.61) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark yoktu (sırasıyla $p=0.504$, $p=0.572$ ve $p=0.277$). Tablo 3'de OTB hastalarının OKT-A ölçümleri ile IIEF-15'in beş ana cinsel fonksiyon alanında saptanan puanları arasındaki korelasyonlar sunulmuştur. Tabloda fazla kantitatif OKT-A verisinden dolayı yalnızca istatistiksel olarak anlamlı OKT-A ölçümleri ($p<0.05$) verilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmadaki amacımız, ED ile ilişkili bilinen tüm risk faktörlerini dışlayarak, OTB hastalarında OKT-A ile saptanan BH'na bağlı retinal vasküler değişiklikler ile ED arasındaki ilişkiyi kantitatif olarak incelemektir. ED'u olan OTB hastalarında OKT-A ile ölçülen hem MMV ve RPK VY'larında azalma hemde RSLT'lerinin alt kadranlarında incelenme bulduk. Ayrıca erektil fonksiyon, orgazmik işlev, cinsel istek, cinsel memnuniyet ve genel memnuniyet puanlarının Behçet hastalarının RPK VY ve peripapiller RSLT kalınlık değerleri ile korele olduğunu bulduk. Katı dahil etme kriterlerinin kullanılması ve OKT-A ile hem maküler hemde optik disk vaskülaritesinin incelenmesi nedeniyle çalışmamızın değerli bulgular sunduğunu düşünüyoruz.

OKT-A ile MMV yapının ölçümlerinde hem ED'u olan hem de ED'u olmayan OTB hastalarında DKP VY'larında sağlıklı kontrollere göre azalma saptadık (Şekil 1). Bununla birlikte YKP VY'larında gruplar arası fark yoktu. OTB hastaları ile yapılan önceki OKT-A çalışmalarında, hem YKP hem de DKP VY'larının kontrollere kıyasla azaldığı bildirilmiştir (14, 15). Karalezli ise bizim çalışmamıza benzer şekilde sadece DKP VY'larında azalma gözlemlenmiştir (17). Ek olarak bizim çalışmamızda hastalarda YKP

Tablo 2. Eretil disfonksiyonu olan ve olmayan, oküler tutulumsuz Behçet hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında OKT-A ölçümlerinin karşılaştırılması

		Eretil disfonksiyonlu oküler tutulumsuz Behçet hastaları (n= 13) (ort ± SS)	Eretil disfonksiyonsuz oküler tutulumsuz Behçet hastaları (n= 10) (ort ± SS)	Kontroller (n = 25) p (ort ± SS)	p1 değeri	p2 değeri	p3 değeri	
YKP	Tüm	46.77±6.60	50.42±2.79	50.04±2.90	0.059	0.136	0.088	1.000
VY (%)	Foveal	18.22±7.49	21.56±7.88	19.36±5.92	0.513	0.769	1.000	1.000
	Parafoveal	48.81±7.52	52.13±3.86	52.86±2.82	0.053	0.308	0.051	1.000
DKP	Tüm	49.52±5.83	49.21±7.31	53.71±5.13	0.048	1.000	0.139	0.133
VY (%)	Foveal	35.15±11.55	38.90±7.51	36.82±7.00	0.589	0.919	1.000	1.000
	Parafoveal	54.25±3.62	53.37±5.74	56.10±4.70	0.247	1.000	0.806	0.380
Tüm retinal vasküler sistemde FAZ alanı (mm ²)		0.31±0.11	0.23±0.12	0.27±0.09	0.258	0.305	1.000	0.944
FAZ çevresi (mm)		2.18±0.49	1.82±0.51	2.06±0.36	0.157	0.177	1.000	0.451
Foveal yoğunluk (%)		54.07±5.96	52.94±3.80	53.40±3.28	0.818	1.000	1.000	1.000
Yüzeysel retinal vasküler sistemde foveal akışsız alan (mm ²)		0.61±0.23	0.48±0.15	0.49±0.11	0.069	0.154	0.103	1.000
1 mm KKA (mm ²)		2.17±0.15	2.14±0.08	2.14±0.09	0.651	0.940	1.000	1.000
RPK VY (%)	Tüm alan, tüm damarlar	52.87 ± 5.31	57.37±1.98	56.30±1.86	0.003	0.007	0.010	1.000
	Peripapiller alan, tüm damarlar	54.86±6.45	60.22±2.06	58.24±2.28	0.007	0.008	0.043	0.587
	Disk içi alan, tüm damarlar	58.77±5.42	60.56±3.15	61.76±2.85	0.079	0.841	0.076	1.000
	Tüm alan, küçük damarlar	46.30±5.89	50.71±1.86	49.34±1.91	0.011	0.016	0.042	0.957
	Peripapiller alan, küçük damarlar	48.52±7.09	53.92±1.99	51.38±2.51	0.017	0.015	0.163	0.387
	Disk içi alan, küçük damarlar	49.26±7.28	50.65±2.41	52.07±4.64	0.294	1.000	0.372	1.000
RSLT kalınlığı (µm)	Peripapiller	97.54±18.47	114.22±15.13	108.76±8.62	0.012	0.017	0.051	0.883
	Süperior	114.77±26.49	135.00±23.83	127.76±14.85	0.063	0.080	0.206	1.000
	Temporal	84.08±16.66	101.33±16.96	89.20±17.33	0.072	0.073	1.000	0.223
	İnferior	118.08±28.92	146.11±21.02	139.48±14.21	0.004	0.009	0.011	1.000
	Nazal	72.62±19.08	75.44±8.16	80.40±15.44	0.325	1.000	0.450	1.000

Koyu değerler, erektil disfonksiyonu olan ve olmayan oküler tutulumsuz Behçet hastaları ve kontroller arasında istatistiksel anlamlılığı (P < 0.05) P temsil eder; P1, erektil disfonksiyonu olan ve erektil disfonksiyonu olmayan oküler tutulumsuz Behçet hastaları arasında; P2, erektil disfonksiyonu olan oküler tutulumsuz Behçet hastaları ile kontroller arasında; P3, erektil disfonksiyonu olmayan oküler tutulumsuz Behçet hastaları ile kontroller arasında; OKT-A, optik koherens tomografi anjiyografi; SS, standart sapma; YKP, yüzeysel kapiller pleksus; DKP, derin kapiller pleksus; VY, vasküler yoğunluk; FAZ, Foveal avasküler zon; KKA, koryokapillaris akış alanı; RPK, radyal peripapiller kapiller; RSLT, retina sinir lifi tabakası

VY'larında azalma olmamasına rağmen, hastaların YKP VY'ları ile IIEF-15'in erektil fonksiyon ve genel memnuniyet alanı arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Fakat DKP VY'ları ile hiçbir IIEF-15'in cinsel fonksiyon alanı arasında korelasyon yoktu.

Yaptığımız bir diğer analizde FAZ parametrelerini karşılaştırdık. Bu karşılaştırmada ED'u olan hastalarda kontrollere göre FAZ alanı ve foveanın akışsız alanında istatistiksel anlamlı olmayan artışlar saptarken (Şekil 2), diğer FAZ parametrelerinde

Tablo 3. Oküler tutulumsuz Behçet hastalarının OKT-A ölçümleri ile Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi-15'in beş ana cinsel fonksiyon alanında saptanan puanları arasındaki korelasyonlar*

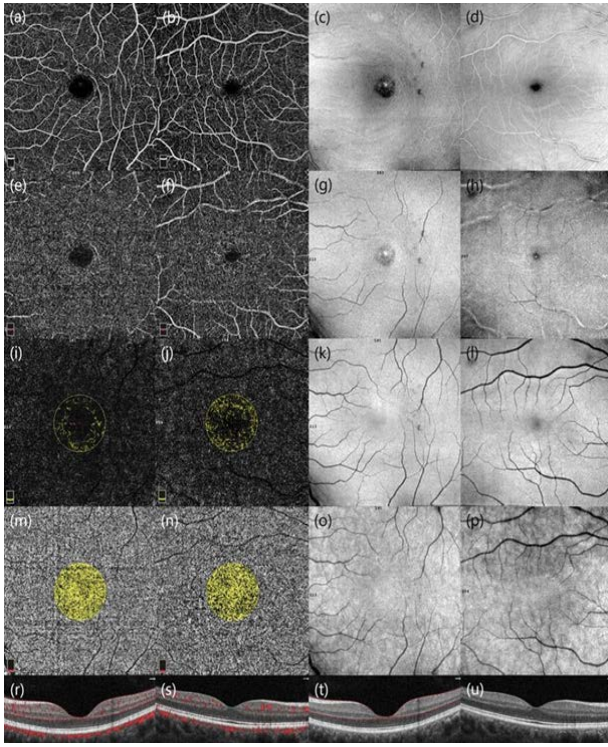
		Eretil fonksiyon		Orgazmik işlev		Cinsel istek		Cinsel memnuniyet		Genel memnuniyet	
		r	p	r	P	r	p	r	p	r	p
YKP VY (%)	Tüm	0.574	0.007	0.369	0.099	0.223	0.330	0.430	0.052	0.585	0.005
	Parafoveal	0.506	0.019	0.366	0.103	0.177	0.442	0.411	0.064	0.487	0.025
RPK VY (%)	Tüm alan,										
	tüm damarlar	0.745	0.000	0.591	0.005	0.514	0.017	0.589	0.005	0.776	0.000
	Peripapiller alan, tüm damarlar	0.764	0.000	0.642	0.002	0.532	0.013	0.638	0.002	0.800	0.000
	Disk içi alan, tüm damarlar	0.386	0.084	0.295	0.194	0.418	0.059	0.172	0.455	0.536	0.012
	Tüm alan, küçük damarlar	0.729	0.000	0.576	0.006	0.488	0.025	0.578	0.006	0.746	0.000
	Peripapiller alan, küçük damarlar	0.761	0.000	0.636	0.002	0.507	0.019	0.639	0.002	0.769	0.000
	Disk içi alan, küçük damarlar	0.297	0.191	0.244	0.285	0.404	0.070	0.115	0.621	0.445	0.043
Peripapiller RSLT kalınlığı (µm)		0.594	0.005	0.559	0.008	0.432	0.050	0.510	0.018	0.692	0.001

* Yalnızca istatistiksel anlamlılığa sahip OKT-A ölçümleri verilmiştir. Koyu değerler istatistiksel anlamlılığı temsil eder (P < 0.05)

fark bulamadık. Yine tüm oküler tutulumsuz Behçet hastalarında yaptığımız korelasyon analizinde, IIEF-15'in beş ana cinsel fonksiyon alanındaki puanları ile FAZ parametrelerinin arasında korelasyon yoktu. MMV VY'ları ve FAZ parametrelerinde yaptığımız analizlere ek olarak KKAA değerlerinde karşılaştırma yaptık ve KKAA değerlerinde üç grup arasında farklılık bulamadık. Yanısıra, KKAA değerleri ile IIEF-15'nin beş ana alanındaki puanları arasında korelasyon da yoktu OTB hastalarıyla yapılan önceki OKT-A çalışmalarında, FAZ parametreleri analizinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Değirmenci et al. (18), Göker et al. (15) ve Karalezli et al. (17), kontrol grubuna kıyasla hastalarda FAZ ve çevresinde artış gösterirken, Raafat et al. (19) parafoveal bölgede iskemi belirtileri göstermişler. Raafat et al. çalışmasındaki bulgular, çalışmamızda tespit edilen ED'u olan hastalarda foveanın akışsız alanındaki artışı destekler yöndedir. Öte yandan, Çömez et al. (14) ve Koca (20) bizim çalışmamıza benzer şekilde FAZ parametrelerinin değerlerinde OTB hastaları ve kontroller arasında fark olmadığını bildirmişler.

OKT-A ile yapılan RPK VY ölçümlerinde, OTB hastalarında kontrollere göre sadece disk içi alanındaki damarların VY'larının azalmamış olduğunu tespit ettik. Başka bir deyişle ED'u olan OTB hastalarında tüm RPK alanındaki tüm damarların ve küçük damarların

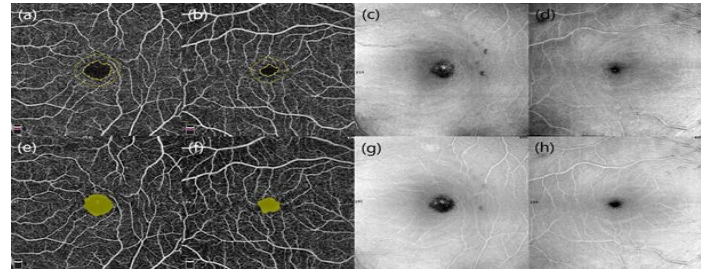
VY'larının kontrollere ve ED'suz hastalara kıyasla daha az olduğunu tespit ettik. Ayrıca, ED'u olan hastaların peripapiller RPK alanındaki tüm ve küçük damarların VY'larını da ED'u olmayanlara göre azalmış bulduk. (Şekil 3). Benzer şekilde OTB hastalarında Karalezli peripapiller kapiller ağın VY'larında bir azalma saptamıştır (17). Yaptığımız bir diğer analiz ise tüm OTB hastalarında RPK VY değerleri ile IIEF-15'in beş alanındaki puanları arasındaki korelasyon analiziydi. IIEF-15'in beş ana alanındaki puanları ile tüm ve peripapiller alandaki tüm ve küçük damarların VY'ları arasında pozitif korelasyon bulduk. Disk içi damarlar ile sadece genel memnuniyet arasında pozitif korelasyon bulduk. Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusunu da RSLT kalınlık analizinde tespit ettik. ED'lu OTB hastalarında peripapiller RSLT kalınlığını ED'suz hastalardan ince bulduk. RSLT'nin dört kadranı ayrı ayrı incelendiğinde sadece inferior kadranın ED'u olan hastalarda ED'u olmayan hastalar ve kontrollere göre ince olduğunu tespit ettik. Tüm OTB hastalarında yaptığımız başka bir korelasyon analizinde de, IIEF-15'in dört alanındaki (cinsel istek hariç diğer alanlardaki) puanlar ile peripapiller RSLT kalınlığı arasında pozitif korelasyon bulduk. OTB hastalarında peripapiller RSLT kalınlığını inceleyen Karalezli (17), Tekeli ve Özdemir (21) RSLT'nin hiçbir kadranında kontrol ve hasta grupları arasında kalınlık



Şekil 1. 32 yaşında ED'lu OTB hastası (1. ve 3. sütunlar) ile 39 yaşında ED'suz diğer OTB hastasının makula bölgesinin OKT-A görüntüleri (2. ve 4. sütunlar). ED'lu hastanın YKP (a) ve DKP (e) VY'ü ve dış retina akış alanında (i) ED'suz hastaya göre (sırasıyla b, f ve j) azalma varken, KKAAsı arasında (m ve n) fark yoktu. Bu tabakaların en face görüntüleri (c, g, k, o ve d, h, l, p) ve hastaların OKT (t ve u) ve Anjio bindirilmiş OKT (r ve s) görüntülerinde de bu fark görülmekte

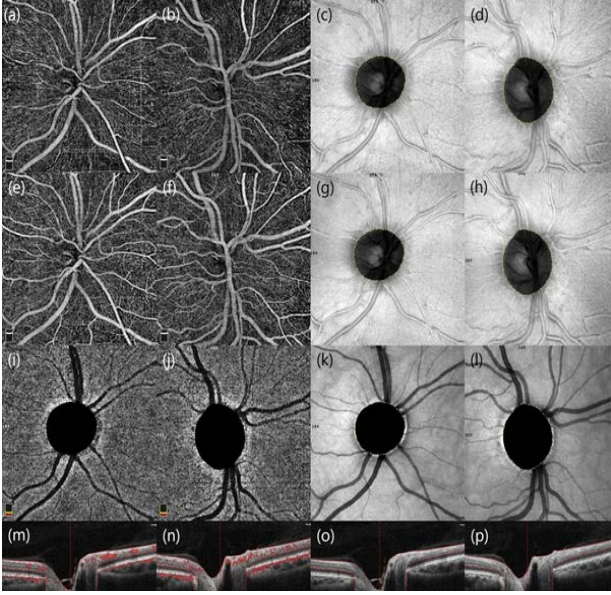
farkı olmadığını bildirmişler. Buna karşılık, Uçar (22) non-oküler nöro-Behçet hastalığı olan hastalarda, bizim bulgularımıza benzer şekilde, temporal bölge dışında tüm bölgelerde inceleme saptamışlar.

BH'nin vasküler tıkaçıcı bir hastalık olduğu (23) ve vücudun farklı bölgelerinde farklı boyutlardaki damarları etkilediği bilinmektedir (24). Büyük damarları etkilemeden kronik vaskülit yoluyla mikrovasküler yapılarda da endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (25). Hatta periferik vasküler bulgu vermeden bile venöz yetmezlik prevelansı yüksek bulunmuştur (26). Ayrıca Kronik vaskülit sonucu gelişen endotel disfonksiyonun da serum nitrik oksit (NO) miktarının azaldığı tespit edilmiştir (25). NO ve endotelin-1'in korpus kavernozumda vasküler



Şekil 2. Şekil 1'de gösterilen Behçet hastalarının MMV yapıları ve foveal bölgelerinin OKT-A görüntüleri. 1. ve 3. sütundaki görüntüler ED'lu hastaya, 2. ve 4. sütundakiler ED'suz hastaya aittir. ED'lu hastanın FAZ alanını gösteren iç yeşil çizgi (a), FAZ çevresini gösteren dış yeşil çizgi (a) ve yüzeysel retina vasküler sistemdeki foveal akışsız alan (e) ED'suz hastaninkinden (b, f) daha geniştir. Bu fark bu tabakaların en face görüntülerde de görülmekte (sırasıyla c, g ve d, h)

düz kas tonusunun düzenlenmesine etkiyerek ED etiopatogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (11). Bu gerçeklerden hareketle bizde bu çalışmada ED'a neden olabilecek periferik vasküler tutulumu olanları çalışmadan çıkararak sadece ED'a neden olabilecek mikrovasküler yapılar ile retinal ve optik sinir mikrovasküler yapılar arasındaki korelasyonu araştırdık. Bu araştırmada ED'lu olan Behçet hastalarında hem retinal mikrovasküler yapının (MMV ve RPK yapılar) hemde nörojenik yapının (RSLT) etkilendiğini tespit ettik. Tüm bu çalışmaların sonuçları ve bizim çalışmamızın bulguları birlikte değerlendirildiğinde, ED'lu olan hastalarda korpus kavernozum, retina ve peripapiller mikrovasküler yapılardaki sinsi kronik inflamasyon nedenli gelişen endotel disfonksiyonu sonucu bu vasküler yapılardaki değişimin korelasyon gösterdiğini düşündürdü. Ancak Behçet hastalarının incelendiği bazı çalışmalarda, optik sinir tutulumunda inflamasyonun vaskülden daha etkili olduğu gösterilmiştir (27). Yine başka bir çalışmada da, RPK VY'ların sağlıklı bireylerde ortalama oküler perfüzyon basıncı ile değil, OSB



Şekil 3. ED'lu 43 yaşındaki bir OTB hastasının (1. 3. sütunlar) ve ED'suz 30 yaşındaki diğer OTB hastasının OSB ve peripapiller bölgelerinin OKT-A görüntüleri (2. ve 4. sütunlar). ED'lu hastanın RPK (a), yüzeysel retina tabakası (e) ve koryokapillarisinde (i) ED'suz hastaya (sırasıyla b, f, j) göre daha az VY görülmekte. Bu fark bu tabakaların en face görüntülerinde (sırasıyla c, g, k ve d, h, l) ve OKT (o ve p) ve Anjio bindirilmiş OKT (m ve n) görüntülerinde de izlenmekte

yapılarındaki değişikliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur (28). Sonuçta BH, karmaşık ve kompleks patogeneze sahip kronik bir otoinflamatuvar bozukluk olarak sınıflandırılır (1, 29). Bu nedenlerden dolayı bu çalışmada ki sonuçların ön bulgular olabileceği ve konuyu aydınlatmaya yardımcı olacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Sınırlamalar

a) Katı dahil edilme kriterleri nedeniyle sınırlı örneklem büyüklüğü, b) Çalışma klinik remisyondaki hastalarla yapıldığından potansiyel subklinik inflamasyonu göstermek için kullanılan hassas akut faz reaktanlarının incelenmemesi ve c) endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için biyokimyasal ve/veya görüntüleme çalışmalarının olmaması. Bu sınırlamalara rağmen, ED ile ilişkili olduğu bilinen risk faktörleri bulunan hastaların dışlanması, aktif hastalığı olmayan hastaların dahil edilmesi ve çalışmada yeni bulguların sunulması gibi çalışmanın güçlü yönleri de bulunmaktadır.

Sonuç olarak; ED'a neden olabilecek diğer faktörler

dışladıktan sonra, ED'u olan OTB hastalarında MMV ve RPK VY'larının ve peripapiller RSLT alt kadran kalınlıklarının azaldığı tespit edildi. Yanısıra, OTB hastalarında IIEF-15'nin 4 farklı cinsel fonksiyon alanlarındaki puanları ile RPK VY'ları ve peripapiller RSLT kalınlıkları arasında pozitif korelasyon bulundu.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Mehmet Fatih Küçük, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-mail: mehmet.kucuk@alanya.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: Do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(12):1461-5.
2. Basson R, Rees P, Wang R, et al. Sexual function in chronic illness. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):374-88.
3. NIH consensus conference. Impotence: NIH consensus development panel on impotence. *JAMA* 1993;270(1):83-8.
4. Utomo E, Blok BF, Pastoor H, et al. The measurement properties of the five-item international index of erectile function (IIEF-5): A Dutch validation study. *Andrology* 2015;3(6):1154-9.
5. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-30.
6. Wiltink J, Subic-Wrana C, Tuin I, et al. Repressive coping style and its relation to psychosocial distress in males with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(6):2120-9.
7. Hiz O, Ediz L, Gülcü E, et al. Effects of Behçet's disease on sexual function and psychological status of male patients. *J Sex Med* 2011;8(5):1426-33.
8. Yıldız M, Batmaz İ, Sula B, et al. Sexual dysfunction in male patients with Behçet's disease. *Acta Reumatol Port* 2016;41(1):56-61.
9. Chen L, Shi G, Huang D, et al. Male sexual dysfunction: A review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention. *Biomed Pharmacother* 2019;112:108585.
10. Talarico R, Elefante E, Parma A, et al. Sexual dysfunction in Behçet's syndrome. *Rheumatol Int* 2020;40(1):9-15.
11. Gratzke C, Angulo J, Chitale K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 2):445-75.
12. Onur E, Kabaroğlu C, İnandır I, et al. Oxidative stress impairs endothelial nitric oxide levels in Behçet's disease. *Cutan Ocul Toxicol* 2011;30(3):217-20.
13. Rommel F, Siegfried F, Kurz M, et al. Impact of correct anatomical slab segmentation on foveal avascular zone measurements by optical coherence tomography angiography in healthy adults. *J Curr Ophthalmol* 2018;30(2):156-60.
14. Çömez A, Beyoğlu A, Karaküçük Y. Quantitative analysis of retinal microcirculation in optical coherence tomography

- angiography in cases with Behçet's disease without ocular involvement. *Int Ophthalmol* 2019;39(10):2213-21.
15. Goker YS, Yılmaz S, Kızıltoprak H, et. al. Quantitative analysis of optical coherence tomography angiography features in patients with non-ocular Behçet's disease. *Curr Eye Res* 2018;44(2):212-8.
 16. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335(8697):1078-80.
 17. Karalezli A, Kaderli ST, Sul S, et. al. Preclinical ocular features in patients with Behçet's disease detected by optical coherence tomography angiography. *Eye (Lond)* 2021;35(10):2719-26.
 18. Değirmenci MFK, Temel E, Yalçındağ FN. Quantitative evaluation of the retinal vascular parameters with OCTA in patients with Behçet disease without ocular involvement. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2019;51(1):31-4.
 19. Raafat KA, Allam RSHM, Medhat BM. Optical coherence tomography angiography findings in patients with nonocular Behçet disease. *Retina* 2019;39(8):1607-12.
 20. Koca S, Onan D, Kalaycı D, et al. Comparison of optical coherence tomography angiography findings in patients with Behçet's disease and healthy controls. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28(5):806-13.
 21. Tekeli O, Özdemir Ö. Heidelberg retina tomograph in ocular Behçet's disease. *Eye (Lond)* 2004;18(2):143-6.
 22. Ucar D, Uygunoglu U, Dikkaya F, et al. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in patients with Neuro-Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;53(7):1181-5.
 23. Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(3):319-49.
 24. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.
 25. Örem A, Ertürk M, Çimşit G, et al. Effect of plasma from patients with Behçet's disease on the production of nitric oxide in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Med Princ Pract* 2004;13(1):35-8.
 26. Alibaz Oner F, Karatay E, Akpınar IN, et al. Evaluation of asymptomatic venous disease by venous doppler ultrasonography in patients with Behçet's disease without overt thrombosis. *Clin Rheumatol* 2014;33(2):277-80.
 27. Chavis PS, Tabbara KF. Demyelination of retinal myelinated fibers in Behçet's disease. *Doc Ophthalmol* 1998;95(2):157-64.
 28. Yun YI, Kim YW, Lim HB, et al. Peripapillary vessel parameters and mean ocular perfusion pressure in young healthy eyes: OCT angiography study. *Br J Ophthalmol* 2021;105(6):862-8.
 29. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3(8):e297.

Serum Irisin Levels in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetic Patients

Yeni Tanı Tip 2 Diyabetes Mellitus ve Prediyabetik Hastalarda Serum İrisin Düzeyleri

Ahmet Yavuz¹, Zümrüt Mine Isık Sağlam², Ebru Kavak Yavuz³, Melike Doğruel Yılmaz⁴, Ezgi Degerli⁵, Zeynep Karaali⁶

¹Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Konya, Turkey

²Ministry of Health Istanbul Training and Research Hospital, Clinic of Biochemistry, Istanbul, Turkey

³Ministry of Health Ankara City Hospital, Clinic of Hematology, Ankara, Turkey

⁴Ministry of Health Aydın State Hospital, Clinic of Internal Medicine, Aydın, Turkey

⁵Istanbul University, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Istanbul, Turkey

⁶Ministry of Health Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, Clinic of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

Address correspondence to: Ahmet Yavuz, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Konya, Turkey
e-mail: ahmedyavuz133@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 9 December 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 29 January 2022

Öz

Amaç: Kas hücrelerinden salınan, miyokin grubu içerisinde yer edinen, kas ile yağ dokusu arasında mesajcı olarak görev yapan irisin hormonunun insülin direncinde, glukoz ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde aktif bir rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda irisin molekülünün glukoz metabolizması ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya, Nisan 2017 ve Eylül 2017 arasında İç Hastalıkları Polikliniğine başvuruş 29 yeni tanı tip 2 diyabetes mellitus hastası, 41 yeni tanı prediyabet hastası ve 28 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Serum irisin düzeyleri, laboratuvar bulguları ve metabolik parametreler ölçülerek kaydedildi.

Bulgular: Tip 2 diyabetes mellitus hasta grubunun serum irisin ortalaması prediyabetik hastalara ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,015$ $p<0,001$). Prediyabetik hastaların irisin ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti, ancak bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İrisin düzeyi ile plazma açlık glukozu, HbA1c, total kolesterol, LDL, TG ile pozitif yönde HDL ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı.

Sonuç: Bizim çalışmamız irisinin Tip 2 DM hastalarında artan insülin rezistansına kompanse edici cevap olarak glukoz metabolizmasını düzenleyici şekilde artış gösterdiğini desteklemektedir. Çalışmamızda yer alan insülin direncine sahip prediyabetik hastalarda irisin ortalaması düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. İrisinin insülin direnci üzerine olumlu sonuçları olduğu düşünülmeyle birlikte etkisinin daha belirgin olarak anlaşılabilmesi için daha geniş ve daha farklı değişkenlerin göz önüne alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İrisin, prediyabet, tip 2 diyabetes mellitus

Abstract

Aim: Irisin molecule is in the group of myokins, it is released from muscle cells and a messenger between muscle and fat tissue. It is shown that irisin peptide has an important role in insulin resistance, glucose and energy metabolism. In our study we aimed to show irisin molecule's relationship with glucose metabolism.

Patients and Methods: The study included 29 newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients, 41 newly diagnosed prediabetes patients and 28 healthy control groups who applied to the Internal Medicine Outpatient Clinic between April 2017 and September 2017. Serum irisin levels, laboratory findings and metabolic parameters were measured and recorded.

Results: The mean plasma irisin level of the type 2 diabetes mellitus patient group was statistically significantly higher than the prediabetic patients and the control group ($p=0.015$ $p<0.001$). Although the mean plasma irisin level of prediabetic patients was higher than the control group, no significant difference was found. A statistically significant correlation was found between plasma irisin level and plasma fasting glucose, HbA1c, total cholesterol, LDL, TG in a positive way and HDL in a negative way.

Conclusion: Our study supports that plasma irisin increases in a compensatory response to the increased insulin resistance in Type 2 DM patients in a way that regulates glucose metabolism. Although in our study the mean irisin level in prediabetic patients was higher than the control group, no statistically significant difference was found between the two groups. Even though irisin is thought to have positive results on insulin resistance, studies that larger and consider more different variables are needed in order to understand its effect more clearly.

Key words: Irisin, prediabetes, type 2 diabetes mellitus

Cite this article as: Yavuz A, Isık Sağlam ZM, Kavak Yavuz E, Doğruel Yılmaz M, Degerli E, Karaali Z. Serum Irisin Levels in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetic Patients. Selcuk Med J 2022;38(1): 17-22

Disclosure: None of the authors has a financial interest in any of the products, devices, or drugs mentioned in this article. The research was not sponsored by an outside organization. All authors have agreed to allow full access to the primary data and to allow the journal to review the data if requested.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder that results from defects in insulin secretion, effect, or both, and clinically progresses with hyperglycemia. Conditions, where plasma glucose values are higher than normal limits but do not reach the diagnostic limits of diabetes, are called prediabetes (1). The rate of diabetes development in prediabetic patients is stated to be 74% in some publications. (2). In recent studies, it has been determined that hormone-like molecules are released from muscle cells. These molecules are called myokines. The most known of these myokines are IL-6 (interleukin-6), leukemia inhibitory factor (LIF), IL-8 (interleukin-8), IL-15 (interleukin-15), and irisin (3, 4, 5). It has been shown that irisin, which is in the myokine group, is released into the blood as a hormone from the muscle cell with the activation of the fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) gene in case of increased expression of PGC (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator)-1alpha in the muscle cell as a result of exercise (3). There are also studies showing that irisin is released from adipose tissue, which shows that iris may also be an adipokine (6, 7). It has been shown that irisin hormone, which is released from muscle cells, is in the myokine group, and acts as a messenger between muscle and adipose tissue play an active role in insulin resistance, regulation of glucose, and energy metabolism (3, 8). Although many studies have been done on irisin and glucose metabolism before, conflicting results have been obtained (9-11). Newly diagnosed type 2 DM patients, newly diagnosed prediabetic patients and healthy adults as the control group were included in our study. Irisin levels were checked. It was aimed to elucidate the relationship between the irisin molecule and glucose metabolism.

PATIENTS AND METHODS

Approval was obtained for the study with the decision numbered 473 of the ethics committee of non-drug clinical studies on 05.04.2017. Our study is a cross-sectional study and included newly diagnosed type 2 diabetes patients, prediabetes patients who did not use any antidiabetic medication, and as a control group healthy adults who applied to our Internal Diseases Polyclinic between April 2017 and September 2017.

Written informed consent was obtained from all patients eligible for the study seen in the outpatient clinic, and their demographic data such as age and gender were recorded. ADA (American Diabetes

Association) criteria for the diagnosis of diabetes mellitus (FPG \geq 126 mg/dl or plasma glucose value at any time of the day $>$ 200 mg/dl or second-hour plasma glucose value in OGTT $>$ 200 mg/dl or HbA1c \geq 6.5) was taken as the basis. Type 1 diabetics were not included in the study. ADA criteria (FPG: 100-125 mg/dl and/or second-hour plasma glucose value in OGTT: 140-199 mg/dl and/or HbA1c: 5.7-6.4%) were used for the diagnosis of prediabetes (12).

The height and weight values of all patients were recorded. Body mass indexes (BMI) were calculated using the formula [BMI= Weight (kg) / (height)² (m)]. Fasting plasma glucose and insulin values of prediabetic and type 2 diabetic patients were evaluated. HOMA-IR values of the patients were calculated using the formula (HOMA-IR=Fasting Glucose(mg/dl) X Fasting Insulin(uIU/ml)/405). GFR (glomerular filtration rate) values were calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula.

Patients under the age of 18, over the age of 75, with chronic renal failure (GFR: $<$ 60 ml/min), with a diagnosis of malignancy, with chronic liver disease, with a diagnosis of acute coronary syndrome, with a diagnosis of autoimmune disease and pregnant patients were not included. While determining the exclusion criteria, conditions that would be effective in terms of results from previous irisin studies were taken into consideration.

Samples were taken from venous blood and placed in tubes containing potassium EDTA for irisin. The samples taken were centrifuged at 1000xg speed for 10 minutes within half an hour and stored at -80°C. Serum irisin level was measured in all study patients by ELISA method (ELABSCIENCE E-EL-H2254 Fibronectin type III domain-containing protein 5 ELISA kit [irisin]).

Plasma fasting glucose (PAG), insulin, HOMA-IR, glycosylated hemoglobin (HbA1c), urea, creatinine, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, triglyceride, aspartate transaminase (AST), and alanine transaminase (ALT) were measured and recorded in the prediabetic and type 2 diabetes patient group after eight hours of fasting. PAG, urea, creatinine, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, triglyceride, aspartate transaminase (AST), and alanine transaminase (ALT) were measured in the healthy control group after eight hours of fasting. Analysis of blood samples was done in the biochemistry laboratory of our hospital.

Statistical analysis

SPSS 15.0 for Windows program was used for statistical analysis. Descriptive statistics; numbers and percentages for categorical variables; mean, standard deviation, minimum and maximum for numerical variables were given. Comparisons of numerical variables in independent groups were made with the One Way ANOVA test when the normal distribution condition was provided, and with the Kruskal Wallis test when the normal distribution condition was not provided. The rates in the groups were compared with the Chi-Square Test. The relationships between numerical variables were studied by Spearman Correlation Analysis since the parametric test condition was not provided. Risk factors likely to affect serum irisin levels were analyzed by linear regression analysis. Statistical alpha significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

41 Prediabetic (41.83%) patients (9 female patients, 32 male patients), 29 (29.59%) patients (16 female patients, 13 male patients) with type 2 DM, and as the healthy control group 28 (%28,57) people (8 women, 20 men) totally 98 people who met the inclusion criteria of our study were included. The data of the patients who participated in the study and control groups are shown in Table 1. A statistically significant difference was found in the gender ratios of the groups ($p = 0.012$). The female sex ratio of Type 2 DM patients was higher than the prediabetic and control groups (Type 2 DM vs. Prediabetes $p = 0.004$

Type 2 DM vs. control $p = 0.042$); also a statistically significant difference was not found between the prediabetic group and control group (prediabetes vs. control $p = 0.531$). There was a statistical difference in the mean age, BMI, and PAG of the groups ($p < 0.001$ for all). No statistically significant difference was found between mean insulin levels of type 2 DM and prediabetic patients ($p = 0.206$). Homa IR and HbA1c averages of type 2 DM patients were statistically significantly higher than the prediabetic patients ($p < 0.001$ for both). There was a statistically significant difference in the mean of T. cholesterol, HDL, LDL, TG, irisin of the groups (T. cholesterol $p = 0.001$ for all others, $p < 0.001$); (Table-1).

The mean age and BMI of type 2 DM and prediabetic patients were statistically significantly higher than the control group ($p < 0.001$ $p = 0.001$ $p < 0.001$ $p < 0.001$). There was no statistically significant difference between the mean age and BMI of type 2 DM and prediabetic patients ($p = 0.085$ $p = 0.202$). The mean PAG of type 2 DM patients was significantly higher than the prediabetes and control groups ($p < 0.001$). The mean PAG of the prediabetic patients was significantly higher than the control group ($p < 0.001$); (Table-1).

The mean total cholesterol of prediabetic patients was statistically significantly higher than the control group ($p < 0.001$). No statistically significant difference was found in the mean total cholesterol levels of type 2 DM patients compared to the prediabetic and control groups ($p = 0.300$ $p = 0.058$). The mean HDL in type 2 DM patients was statistically significantly

Table 1. Clinical, laboratory and demographic characteristics of the patients

	Type 2 DM	Prediabetes	Control		n	%	n	%	n	%	P
			n	%							
Gender	Male		13	44,8	32	78,0	20	71,4			0,012
	Female		16	55,2	9	22,0	8	28,6			
			Mean.±SD	Min-Maks	Mean.±SD	Min-Maks	Mean.±SD	Min-Maks			P
Age			51,7±8,5 ^a	32-63	48,7±7,6 ^a	35-64	37,6±12,9 ^b	22-62			<0,001
BMI (kg/m ²)			32,8±6,3 ^a	19,4-45,8	31,1±5,5 ^a	20,4-48,4	26,5±3,4 ^b	19,9-33,5			<0,001
PFG (mg/dl)			187,6±86,3 ^a	126-436	112,8±6,4 ^b	101-125	89,2±5,8 ^c	80-99			<0,001
Insulin (uIU/ml)			15,3±13,4 ^a	4,1-67	18,9±53,5 ^a	4,1-351					0,206
Homa IR			6,5±4,8 ^a	1,8-22,3	5,2±14,5 ^b	1,15-95					<0,001
HbA1c (%)			8,5±1,9 ^a	6-13,7	5,9±0,4 ^b	5-6,4					<0,001
			Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	Mean.±SD	Median			
Total cholesterol (mg/dl)			199,4±38,9 ^a	201	214,1±43,8 ^b	210	174,4±37,3 ^a	185			0,001
HDL (mg/dl)			41,3±9,1 ^a	43	49,5±10,6 ^b	48	54,9±13,7 ^b	57,5			<0,001
LDL (mg/dl)			122,5±29,4 ^a	122	136,5±36,6 ^a	137	100,6±32,6 ^b	98,5			<0,001
TG (mg/dl)			177,5±80,4 ^a	168	141,0±64,3 ^a	127	95,5±52,7 ^b	75,5			<0,001
Irisin (ng/ml)			8,75±3,97 ^a	10,07	6,41±3,91 ^a	6,77	4,34±2,65 ^b	3,56			<0,001

BMI: Body mass index, DM: Diabetes mellitus, PFG: Plasma fasting glucose

lower when compared to the prediabetic and control groups, no statistically significant difference was found when the HDL averages of the prediabetic and control groups were compared ($p=0.123$). LDL and TG mean of type 2 DM and prediabetic patients were statistically significantly higher than the control group ($p=0.040$ $p<0.001$ $p<0.001$). The mean LDL of type 2 DM patients was statistically indifferent compared to prediabetic patients ($p=0.204$). The mean TG of type 2 DM patients was statistically indifferent compared to prediabetic patients (Bonferroni corrected $p=0.14$). The irisin levels of the groups are shown in figure-1. The mean irisin of the type 2 DM patient group was statistically significantly higher than the prediabetic patients and the control group ($p=0.015$ $p<0.001$). When the mean irisin of the prediabetic patients was compared with the control group, no statistically significant difference was found (Bonferroni corrected $p=0.123$); (Table-1).

In the entire study group, irisin level was found to be significantly positively correlated with age, HbA1c, Total Cholesterol, LDL, TG, and significantly negatively correlated with HDL. A statistically significant positive correlation was found between irisin and PAG levels in diabetic and prediabetic patients; (Table-2).

In the linear regression analysis, which included gender, age, BMI, Homa-IR, HbA1c, HDL, LDL, TG variables as possible risk factors to affect serum irisin level, none of these factors were detected as independent risk factors for serum irisin level.

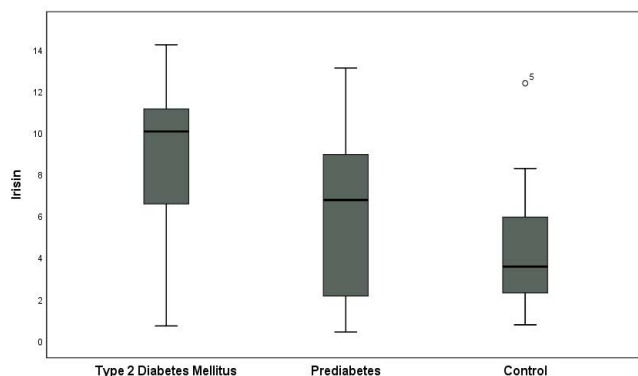


Figure 1. Serum irisin levels of the groups.

Table 2. Correlation analysis results

	Irisin	
	rho	P
Age	0,253	0,012
BMI (kg/m ²)	0,155	0,127
HbA1c (%)	0,316	0,008
Total cholesterol (mg/dl)	0,243	0,016
HDL (mg/dl)	-0,270	0,007
LDL (mg/dl)	0,249	0,014
TG (mg/dl)	0,210	0,038
PFG (mg/dl)	0,455	<0,001
Insulin (uIU/ml)	0,026	0,831
Homa IR	0,207	0,085

BMI: Body mass index, PFG: Plasma fasting glucose

DISCUSSION

In our study, the mean serum irisin levels of the newly diagnosed type 2 DM patient group were statistically significantly higher when compared to the newly diagnosed prediabetic patients and the control group. The mean irisin of the prediabetic patients was higher than the control group, but no statistically significant difference was found between these two groups.

It has been shown that the irisin hormone plays an active role in insulin resistance and regulation of glucose and energy metabolism (3, 8). Recent mouse studies have shown that irisin supports the survival of pancreatic β -cells by protecting them from apoptosis, inducing insulin synthesis and secretion, and improving insulin sensitivity (13, 14).

Some studies have shown that irisin affects glucose homeostasis by increasing the expression of Glucose transporter-4 (GLUT-4) and mitochondrial biogenesis. (15,16). Many clinical studies have been conducted to examine the relationship of irisin with glucose metabolism, insulin resistance, and type 2 diabetes; but conflicting results have been obtained. Choi et al. (9) found that the plasma irisin levels of newly diagnosed type 2 DM patients were lower than the control group with normal glucose tolerance, and there was a negative correlation between HbA1c and plasma glucose levels with irisin. In a study conducted by Duran et al. (17) on women in 2015 in our country, plasma irisin levels of prediabetic patients with impaired fasting glucose + impaired glucose tolerance and patients with type 2 DM were found to be significantly lower when compared with the control group with normal glucose tolerance, and It has been suggested that the irisin gradually decreases with the progression of glucose intolerance and type 2 DM. In a study by Mostafa et al. (18), serum irisin levels

were found to be lower in newly diagnosed type 2 DM patients compared to the healthy control group. However, some studies have reported contradictory results regarding irisin. In the study of Rana et al. (10), plasma irisin levels in type 2 DM patients were found to be significantly higher than in the healthy control group. A positive correlation was found between BMI and HbA1c values and irisin. In the study of Garcia et al. (19), plasma irisin levels of type 2 DM patients were found to be higher than the non-diabetic control group, and it was stated that there was a positive correlation between plasma irisin level and plasma fasting glucose. In a study by AlKhairi et al. (20), serum irisin levels were found to be higher in type 2 DM patients compared to the healthy control group. In the prospective cohort study conducted by Huh et al. (21) increased risk of developing type 2 DM was found in people with high irisin levels in a 2.6-year follow-up. A positive correlation was found between irisin level with HbA1c and plasma postprandial glucose. In a study by He et al. (22), it was shown that the risk of developing type 2 DM increased in prediabetic patients with high serum irisin levels in a 3-year follow-up. In our study, it was determined that irisin level was positively correlated with glucose, HbA1c, T. Cholesterol, LDL, TG and negatively correlated with HDL. In a recent study, it has been shown that in cases where oxidative stress, inflammation, and free fatty acids are increased such as DM, obesity, metabolic syndrome, the stimulation of PGC1- α in the muscle stimulates the increase of irisin level and stimulates the release of UCP1 from brown adipose tissue and reducing insulin resistance (8). In our study, it supports the fact that irisin increases in a compensatory response to increased insulin resistance in Type 2 DM patients in a way that regulates glucose metabolism.

In our study, no statistically significant relationship was found between irisin and BMI. There are conflicting results regarding the relationship between irisin and BMI. In some studies, irisin was positively correlated with BMI (23), and in some studies, irisin was negatively correlated with BMI (24). As in our study, there are also studies showing that the iris is unrelated to BMI (25).

There were some limitations in our study. Firstly, since it was a cross-sectional study, prospective metabolic status and irisin levels of the patients could not be followed up. Secondly, the number of our patients was limited. Third, the exercise status of the patients was unknown, so it was not possible to comment on whether irisin levels were affected by

this situation.

In conclusion, the realization that irisin is released from the muscles as a result of exercise and turns white fat cells into brown fat cells has led to new hopes in metabolic diseases as a new molecule. However, due to the contradictory results of the studies, it has not yet taken its place in diagnosis or treatment. Our study supports that irisin regulates glucose metabolism as a compensatory response to increased insulin resistance in Type 2 DM patients. Although irisin is thought to have positive results on insulin resistance, studies that take into account wider and different variables are needed to understand its effect more clearly and to use it in diagnosis and treatment.

Acknowledge

In this study, the project support for the irisin kit was provided by the Haseki Training and Research Hospital Management Thesis and Academic Studies Advisory and Monitoring Commission (TAÇDIK).

Conflict of interest: Authors declare that there is no conflict of interest between the authors of the article.

Address correspondence to: Ahmet Yavuz, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Konya, Turkey
e-mail: ahmedyvz133@hotmail.com

REFERENCES

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Diabetes mellitus: Diagnosis, classification, and pathophysiology. In: Powers AC, Niswender KD, Evans-Molina C, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York: Mc Graw Hill Education 2018:2850-9.
2. Ligthart S, Van Herpt TT, Leening MJ, et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(1):44-51.
3. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-8.
4. Nielsen AR, Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32(5):833-9.
5. Broholm C, Pedersen BK. Leukaemia inhibitory factor--an exercise-induced myokine. *Exerc Immunol Rev* 2010;16:77-85.
6. Moreno Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E769-78.
7. Roca Rivada A, Castela C, Senin LL, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS ONE* 2013;8:e60563.
8. Sanchis Gomar F, Perez Quilis C. The p38-PGC-1alpha-

- irisin-betatrophin axis: Exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte* 2014;3:67-8.
9. Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;100:96-101.
 10. Rana KS, Pararasa C, Afzal I, et al. Plasma irisin is elevated in type 2 diabetes and is associated with increased E-selectin levels. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):147.
 11. Park K, Ahn CW, Park JS, et al. Circulating myokine levels in different stages of glucose intolerance. *Medicine* 2020;99(8):e19235.
 12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37(1):14-80.
 13. Liu TY, Shi CX, Gao R, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci (Lond)* 2015;129:839-50.
 14. Natalicchio A, Marrano N, Biondi G, et al. The myokine irisin is released in response to saturated fatty acids and promotes pancreatic b-cell survival and insulin secretion. *Diabetes* 2017;66:2849-56.
 15. Hojlund K, Bostrom P. Irisin in obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2013;27:303-4.
 16. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1538-44.
 17. Duran ID, Gulcelik NE, Unal M, et al. Irisin levels in the progression of diabetes in sedentary women. *Clin Biochem* 2015;48:1268-72.
 18. Mostafa TM, El-Gharbawy NM, Werida RH. Circulating IRAPe, Irisin, and IL-34 in relation to insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2021;43(7):e230-40.
 19. García Fontana B, Reyes García R, Morales Santana S, et al. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: A compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? *Endocrine* 2016;52(1):54-62.
 20. AlKhairi I, Cherian P, Abu-Farha M, et al. Increased expression of meteorin-like hormone in type 2 diabetes and obesity and its association with irisin. *Cells* 2019;8(10):1283.
 21. Huh JH, Ahn SV, Choi JH, et al. High serum irisin level as an independent predictor of diabetes mellitus: A longitudinal population-based study. *Medicine* 2016;95(23):e3742.
 22. X He, Q Zhang, N Peng. Irisin plays an important role in the outcomes of newly diagnosed prediabetes in adults in Guiyang, China. *J Diabetes Investig* 2021;12(5):747-55.
 23. Stengel A, Hofmann T, Goebel Stengel M, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. *Peptides* 2013;39:125-30.
 24. Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:171-5.
 25. Sanchis Gomar F, Alis R, Pareja Galeano H, et al. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine* 2014;46:674-7.

Relationship Between Covid-19 Fear and Ageism

Covid-19 Korkusu ve Yaşlı Ayırmıcılığı Arasındaki İlişki

Saniye Goknil Calık¹, Evre Yılmaz¹, Hatice Balci¹, Halil Turktemiz¹, Gulfidan Baser¹, Doga Baser²

¹KTO Karatay University, Vocational School of Health Services, Department of Medical Services and Techniques, Konya, Turkey
²Selcuk University, Faculty of Health Sciences, Department of Social Work, Konya, Turkey

Address correspondence to: Saniye Goknil Calik, KTO Karatay University, Vocational School of Health Services, Department of Medical Services and Techniques, Konya, Turkey
e-mail: drgoknil@windowslive.com

Geliş Tarihi/Received: 3 January 2022
Kabul Tarihi/Accepted: 18 February 2022

Öz

Amaç: COVID-19 vakalarının klinik seyri ve semptomların ağırlığı vakaya göre değişse de kronik hastalığı olanlar ve yaşlı bireyler için daha fazla risk teşkil ettiği incelenen vaka profillerinde görülmektedir. Yaşlı bireyleri COVID-19'dan korumak amacıyla hükümetler bazı kısıtlamalar getirmiştir. Bu kısıtlamaların yanlış değerlendirilmesinin yaşlı ayrımcılığı tutumlarına yol açabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma, toplumun COVID-19 korkusu ile yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumları arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçlamaktadır.
Hastalar ve Yöntem: Tanımlayıcı tipte tasarlanan bu çalışma gönüllü 18-65 yaş arası 683 kişi ile yapıldı. Araştırmanın verileri Fraboni Yaşlı Ayrımcılığı Ölçeği ve COVID-19 Korku Ölçeği kullanılarak toplandı. Veriler 1-20 Haziran 2020 tarihlerinde toplandı.
Bulgular: Ortalama Fraboni Yaşlı Ayrımcılığı Ölçeği ve COVID-19 Korku Ölçeği puanları sırasıyla 67.87 ± 6.15 ve 18.81 ± 6.16 bulundu. Sonuçlar, COVID19 korkusu ile yaşlılık arasında zayıf ve negatif bir ilişki olduğunu gösterdi.
Sonuç: Genel olarak bireylerin yaşlılara karşı olumlu tutumları ve düşük COVID-19 korkusu bulundu.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, yaşlı ayrımcılığı, yaşlı, korku

Abstract

Aim: The clinical course of COVID-19 cases and the severity of symptoms vary according to the case. However, it has been seen in the cases examined that it poses a greater risk for those with chronic diseases and elderly individuals. In order to protect elderly individuals from COVID-19, governments have introduced some restrictions. It is thought that the wrong evaluation of these restrictions may lead to attitudes of ageism. This study aimed to determine the relationship between society's fear of COVID-19 and attitudes towards ageism.
Patients and Methods: This work is designed in descriptive type. This study was conducted with volunteers between the ages of 18-65 683 people. The data of the study were collected using the Fraboni Scale of Ageism and COVID-19 Fear Scale. Data were collected on 1-20 June 2020.
Results: The mean Fraboni Scale of Ageism and COVID-19 Fear Scale scores were 67.87±6.15 and 18.81±6.16, respectively. The results showed a weak and negative correlation between COVID19 fear and ageism.
Conclusion: In general, individuals had a positive attitude towards the elderly and had low levels of COVID-19 fear.

Key words: COVID-19, ageism, elderly, fear

Cite this article as: Calik SG, Yılmaz E, Balci H, Turktemiz H, Baser G, Baser D. Relationship Between Covid-19 Fear And Ageism. Selcuk Med J 2022;38(1): 23-29

Disclosure: None of the authors has a financial interest in any of the products, devices, or drugs mentioned in this article. The research was not sponsored by an outside organization. All authors have agreed to allow full access to the primary data and to allow the journal to review the data if requested.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

In December 2019, unidentified cases of pneumonia was reported to appear in Wuhan City, Hubei province of China (1), and that the cause of lower respiratory tract involvement in infected people was novel coronavirus-2019 within the genus Betacoronavirus. The virus is called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) or coronavirus disease 2019 (COVID-19) (2). In a short time, the virus has spread to other countries as a result of human interaction, the number of cases continued to increase. In light of current data, more than 65 million cases are reported globally as of Dec 2020 (3).

The transmission of the virus can extend from 2 to 14 days per case (2). It spreads through the air on the back of increased coughing or sneezing, and even talking and breathing; transmission occurs through physical contact with respiratory secretions both directly and indirectly from contact with an infected surface. Information from the World Health Organization affirms that the coronavirus is highly infectious (4). The prognosis and symptoms of the patients are more severe in those with chronic disease and in older individuals (1). In the early stages of all epidemics, quarantine is considered as an effective solution (5). Whilst COVID-19 may not have a fatal trajectory for all, the illness, and the ease of spread in itself has been significant in precipitating emergency measures of quarantine, social distancing and lockdown (4).

Therefore, various restrictions were imposed in many countries (6). In Turkey, the circular issued by the Ministry of Interior on March 21, 2020, individuals 65 years or older were restricted from leaving their residence, walking in open spaces, parks, and streets, and traveling by public transport (7).

The social distance rules applied due to the pandemic may result in neglect, loneliness, isolation, depression, anxiety, and abuse. This may pose more problems in older individuals (8). During the pandemic, evidence points to the discourse of ageism, which complicates the lives of older people (9). In some nursing homes, the available care has proven to be inadequate (10). The curfew imposed on individuals older than 65 years in Turkey was reported to cause negative attitudes (11). Comments on social media often belittle older individuals, express them as worthless, and suggest that the health spending on this age group is excessive (9). The selection of individuals in need of intensive care by date of birth

due to lack of treatment and care resources during the pandemic also refers to the ageism approach in health care (12). Fear of COVID-19 may prevent individuals from thinking clearly and rationally (13). It is believed that misjudging the restrictions imposed on older individuals could also lead to ageism attitudes because of this fear. This study aimed to determine the relationship between society's fear of COVID-19 and attitudes toward ageism.

MATERIALS AND METHOD

This study was conducted in descriptive and correlational type. The study was carried out between 1-30 June 2020. The study included 683 volunteers aged 18–65 years, which was accessible through Google Forms. Approval was obtained from the Non-Pharmaceutical and Medical Device Research Ethics Committee (date: May 22, 2020; No: 2020/026).

Sociodemographic Characteristics Questionnaire: The researchers developed a 10-item questionnaire, in accordance with the literature, containing age, sex, marital status, educational status, presence of disease, smoking, and coronavirus information.

COVID-19 Fear Scale: Turkish validity and reliability study of the scale developed by Ahorsu et al. (2020) was performed by Satici et al. (2020). The scale reliable instrument to assess the fear of COVID-19. It is a one-dimensional seven-item, fivepoint Likert-type scale, with definitely disagree being 1 point; disagree, 2 points; undecided, 3 points; agree, 4 points; and definitely agree, 5 points. The Cronbach alpha value of the original scale is 0.82 (13,14) Satici et al. (2020) evaluated the Cronbach alpha, McDonald omega, Guttman lambda, and composite reliability, and found that the overall reliability coefficient for the total scale was 0.84. The lowest and highest scores of the scale were 7 and 35, respectively. COVID-19 fear increases as the score increases (14).

Fraboni Scale of Ageism (FSA): The FSA is a 29-item scale that addresses elder discrimination in a multidimensional structure. This scale measures the discriminatory attitudes of individuals towards the elderly. The Turkish adaptation of the scale developed by Fraboni et al. (1990) was performed by Kutlu et al. (2012). As a result of the reliability analysis, four items were removed from the scale consisting of 25 items, with definitely disagree being 1 point; disagree, 2 points; agree, 3 points; and definitely agree, 4 points. For the Turkish scale, the value of α was 0.84, and the reliability coefficient obtained by the split-half method was 0.81. The lowest and highest scores of the scale

were 25 and 100, respectively. Ageism increases as the score increases. The scale has subdimensions of antilocution, avoidance, and discrimination (15,16).

Statistical Analyses

The SPSS 25 statistical program was used to analyze the data. The number and percentage distributions and mean and standard deviation values were calculated. According to the type of the demographic variable of the participants, the independent sample t-test between the groups, ANOVA for three or more groups, and Tukey test in multiple comparisons were used. The relationship between two continuous variables was evaluated using the Pearson correlation coefficient, and the Spearman correlation coefficient was used in cases where the parametric preconditions could not be fulfilled. Multiple linear regression analysis was performed by taking the COVID-19 Fear Scale total as the dependent variable, and $p < 0.05$ and $p < 0.01$ levels were considered statistically significant.

RESULTS

In this study, the sociodemographic variables of the participants were compared with the mean scores from the FSA and COVID-19 Fear Scale. The mean antilocution, avoidance, and discrimination dimension scores were 28.66 ± 4.06 , 25.23 ± 2.51 , and 13.98 ± 2.41 , and the mean FSA and COVID-19 Fear Scale total scores were 67.87 ± 6.15 and 18.81 ± 6.16 , respectively (Table 1).

The mean age of the participants was 28.89 ± 9.27 years. Of the participants, 70.9% were women, 55.9% were single, 37.2% had a Bachelor's degree, 91.7% had no physical illness, 75.3% did not smoke, 71.2% believed that COVID-19 mostly affects individuals older than 65 years, 95.3% felt that the restrictions imposed on individuals older than 65 years during the pandemic was correct, 81.3% were not living with an individual older than 65 years, 53.9% did not have a family member older than 65 years who needs their needs met (Table 2).

No statistically significant correlation was found between sex, marital status, having a diagnosed physical illness, smoking, the idea that COVID-19 affects the elderly the most, the presence of an individual older than 65 years who has to meet his/her needs, the opinion on the restrictions imposed on individuals older than 65 years, and the mean total and subdimension scores of the ageism scale ($p > 0.05$).

A statistically significant difference was found in the avoidance subdimension of the FSA based on the educational status ($p < 0.05$). After further analysis, a difference was found between primary school graduates and associate degree graduates. A statistically significant difference was found in the FSA antilocution subdimension based on the situation of living in the same house with an individual older than 65 years ($p < 0.05$).

In the evaluation of the COVID-19 fear, no statistically significant difference was found between the groups in terms of sex, marital status, having a diagnosed physical illness, smoking, living together with individuals older than 65 years, the idea that COVID-19 affects the elderly the most, the opinion on the restrictions imposed on individuals older than 65 years, the presence of an individual older than 65 years who has to meet his/her needs ($p > 0.05$).

The fear of COVID-19 differed statistically significantly between sexes ($p < 0.05$). The fear of COVID-19 differed significantly based on the educational status ($p < 0.05$). After further analysis, a significant difference was found between associate degree graduates and those with a Bachelor's degree.

A statistically significant positive relationship was found between the ageism scale discrimination and antilocution subdimension ($r = 0.393$; $p = 0.000$). A statistically significant positive relationship was found between the ageism scale total score and antilocution subdimension ($r = 0.843$; $p = 0.000$). A statistically significant negative correlation was found between the ageism scale antilocution subdimension

Table 1. Mean scores of the Fraboni Scale of Ageism, its subdimensions, and COVID-19 Fear Scale (n= 683).

Fraboni Scale of Ageism and mean subscale scores and COVID-19 Fear Scale	$\bar{x} \pm SD$	Min–Max
Antilocution	28.66 ± 4.06	13.00–44.00
Avoidance	25.23 ± 2.51	16.00–32.00
Discrimination	13.98 ± 2.41	8.00–21.00
Fraboni Scale of Ageism total score	67.87 ± 6.15	43.00–90.00
COVID-19 Fear Scale	18.81 ± 6.16	7.00–35.00

Table 2. Relationship Between Tumor Budding and Pathological Data

Sociodemographic variables	Frequency (n)	Percent (%)	Antilocution score mean \pmSD	Avoidance score mean \pmSD	Discrimination score mean \pmSD	Fraboni total score mean\pmSD	COVID-19 fear total score mean\pmSD
Sex							
Male	199	29.1	28.53 \pm 4.15	25.24 \pm 2.59	13.75 \pm 2.34	67.53 \pm 6.39	16.81 \pm 6.01
Female	484	70.9	28.71 \pm 4.02	25.23 \pm 2.48	14.07 \pm 2.43	68.01 \pm 6.05	19.64 \pm 6.04
Test			t= -0.521	t= 0.076	t= -1.586	t= -0.933	t= -5.571
p-values			0.600	0.940	0.110	0.351	0.001
Marital status							
Married	301	44.1	28.35 \pm 4.25	25.34 \pm 2.51	13.95 \pm 2.62	67.64 \pm 6.55	19.17 \pm 6.41
Unmarried	382	55.9	28.9 \pm 3.89	25.14 \pm 2.51	13.99 \pm 2.24	68.03 \pm 5.82	18.53 \pm 5.95
Test			t= -1.757	t= 1.308	t= -0.222	t= -0.820	t= 1.358
p-values			0.080	0.300	0.830	0.413	0.180
Educational status							
Primary education	56	8.2	27.46 \pm 4.79	26.05 \pm 2.46	13.86 \pm 2.32	67.37 \pm 6.55	19.89 \pm 6.47
High school	67	9.8	28.67 \pm 4.12	25.31 \pm 2.41	13.33 \pm 2.98	67.31 \pm 7.01	19.54 \pm 7.27
Vocational high school	215	31.5	28.52 \pm 4.09	24.94 \pm 2.46	13.93 \pm 2.21	67.38 \pm 6.12	19.42 \pm 6.42
Undergraduate	254	37.2	28.89 \pm 3.82	25.36 \pm 2.47	14.04 \pm 2.4	68.29 \pm 5.69	17.89 \pm 5.45
Graduate	91	13.3	29.07 \pm 4	24.98 \pm 2.73	14.46 \pm 2.42	68.51 \pm 6.51	18.75 \pm 6.09
Test			F= 1.730	F= 2.642	F= 2.256	F= 1.107	F= 2.645
p-values			0.140	0.033 ^a	0.062	0.352	0.03 ^b
Do you have any diagnosed physical illnesses?							
Yes	57	8.3	28.75 \pm 4.68	25.53 \pm 2.32	13.98 \pm 2.39	68.26 \pm 7.05	19.51 \pm 5.35
No	626	91.7	28.65 \pm 4	25.2 \pm 2.53	13.98 \pm 2.41	67.82 \pm 6.06	18.75 \pm 6.23
Test			t= 0.186	t= 0.931	t= 0.019	t= 0.510	t= 0.891
p-values			0.850	0.350	0.980	0.610	0.370
Are you a smoker?							
Yes	169	24.7	28.6 \pm 4.57	25.47 \pm 2.43	13.85 \pm 2.72	67.93 \pm 6.67	18.04 \pm 6.71
No	514	75.3	28.68 \pm 3.88	25.15 \pm 2.53	14.02 \pm 2.3	67.84 \pm 5.97	19.07 \pm 5.95
Test			t= -0.204	t= 1.419	t= -0.774	t= 0.141	t= -1.895
p-values			0.850	0.160	0.480	0.888	0.080
Does coronavirus mostly affect individuals older than 65 years?							
Yes	486	71.2	28.55 \pm 3.79	25.27 \pm 2.5	13.88 \pm 2.27	67.71 \pm 5.79	18.69 \pm 5.91
No	197	28.8	28.92 \pm 4.65	25.14 \pm 2.54	14.2 \pm 2.72	68.26 \pm 6.97	19.11 \pm 6.73
Test			t= -1.066	t= 0.615	t= -1.565	t= -0.985	t= -0.794
p-values			0.330	0.540	0.150	0.325	0.450
Do you think the ban imposed on individuals older than 65 years during the coronavirus pandemic is rightful?							
Yes	651	95.3	28.65 \pm 4.06	25.24 \pm 2.49	13.97 \pm 2.4	67.49 \pm 6.09	18.76 \pm 6.14
No	32	4.7	28.91 \pm 3.95	25.13 \pm 3	14.16 \pm 2.59	67.95 \pm 6.16	19.97 \pm 6.43
Test			t= -0.353	t= 0.242	t= -2.432	t= -0.303	t= -1.088
p-values			0.720	0.810	0.030	0.762	0.280
Do you live together with an individual over the age of 65?							
Yes	128	18.7	29.55 \pm 4.21	25 \pm 2.67	13.94 \pm 2.62	67.49 \pm 6.09	18.19 \pm 5.87
No	555	81.3	28.68 \pm 4.02	25.28 \pm 2.47	13.99 \pm 2.36	67.95 \pm 6.16	18.96 \pm 6.22
Test			t= -3.322	t= -1.149	t= -0.203	t= -0.761	t= -1.275
p-values			0.040	0.250	0.840	0.447	0.200
Did you have a family member older than 65 years that you had to meet his/her needs during the restriction period?							
Yes	315	46.1	28.75 \pm 4.17	25.18 \pm 2.49	13.99 \pm 2.49	67.92 \pm 6.17	18.97 \pm 6.28
No	368	53.9	28.58 \pm 3.96	25.27 \pm 2.53	13.96 \pm 2.34	67.81 \pm 6.14	18.68 \pm 6.05
Test			t= 0.557	t= -0.440	t= 0.139	t= 0.242	t= 0.623
p-values			0.580	0.660	0.890	0.809	0.530
Total score	683	100					

^aPrimary education degree is different from vocational high school degree. ^bVocational high school degree is different from Undergraduate degree.

Table 3. Relationship between age, COVID-19 fear, elder discrimination, and its subdimensions

n= 683		Age	Antilocution	Avoidance	Discrimination	Fraboni Scale of Ageism total score
Age						
Antilocution	r	-0.075				
Avoidance	r	0.027	0.073			
Discrimination	r	-0.030	0.393*	0.010		
Fraboni Scale of Ageism Total Score	r	-0.050	0.843*	0.460*	0.655*	
COVID-19 Fear Scale	r	-0.009	-0.127*	-0.036	-0.126*	-0.148

p* < 0,05

Table 4. Regression of COVID-19 fear with ageism subdimensions.

COVID-19 fear (Dependent variable)	Coefficient	p
Constant	27.728	0.000
Antilocution	-0.135	0.032
Avoidance	-0.071	0.446
Discrimination	-0.233	0.027

R= ,154 R2= ,024 F= 5,527 D.W 1,93

and COVID-19 Fear Scale ($r=-0.127$; $p=0.001$). A statistically significant positive correlation was found between the ageism scale total score and avoidance subdimension ($r=0.460$; $p=0.000$). A statistically significant positive correlation was found between the ageism scale total score and discrimination subdimension ($r=0.655$; $p=0.000$). A statistically significant negative correlation was found between the ageism scale discrimination subdimension and COVID-19 Fear Scale ($r=-0.126$; $p=0.001$). A statistically significant negative relationship was found between the ageism scale score and COVID-19 Fear Scale ($r=-0.148$; $p=0.000$) (Table 3).

When the COVID-19 fear is a dependent variable, the following regression equation can be used by 2,4% explanatory ratio ($p<0.05$) (Table 4): $\hat{y} = 27.728 - 0.135 \times \text{Antilocution} - 0.071 \times \text{Avoidance} - 0.233 \times \text{Discrimination} - 0.135$.

DISCUSSION

In the avoidance subdimension of the FSA, the scores of primary education degree were higher than those of vocational high school degree. Contrary to these findings, many studies in the literature stated that ageism increases as education level increases (17- 20). It can be stated that what is known about the concept of old age changes with the level of education, and as a result, positive attitudes towards the elderly improves with the increase in the level of education. Those living in the same home with an individual older than 65 years were found to have higher antilocution

subdimension score. Individuals living in Turkey have a stereotypical view of the elderly due to the traditional structure and may exhibit a discriminatory attitude towards the older individual they live with. In the study by Başer and Cingil (2018), living together with older individuals was found to positively affect the attitude towards the elderly, but without any effect on ageism (21).

Fear of COVID-19 was also found to be higher in women, which may be due to the fact that women are more emotional and fragile than men. Some studies have shown that sex does not affect COVID-19 fear (13, 22). This is believed to be due to cultural differences in Turkey. The COVID-19 Fear Scale score was higher in associate graduates than in those with a Bachelor's degree. The study by Reznik et al. (2020) found that university graduates had a higher fear of COVID-19 (23). Our study suggests that individuals with high education levels were more successful in managing the pandemic because COVID-19 fear decreases with increasing education level.

A significant, weak, negative relationship was found between ageism attitudes and COVID-19 Fear Scale scores of the participants. Pandemics have many psycho-social effects, such as health anxiety, fear, panic, adjustment disorders, depression, and insomnia, and the elderly are more affected by these factors because of their vulnerability. Although social isolation for individuals older than 65 years is an important strategy in combating COVID-19, the variation of stress and fear experienced by young

individuals has affected attitudes towards the elderly during this process (24). Creating a perception such as the exclusion of elderly people from social life and the cause of contagion in the epidemic has brought a new dimension to the concept of the elderly. It is thought that this discrimination will lead to the emergence of conditions such as social isolation, loneliness and depression in the elderly (25).

The limitation of this study is that the results are representative of only one city. Conducting studies representing the country with a larger sample from different provinces will contribute to the literature.

CONCLUSION

Our research results show that the individuals participating in this study have a positive attitude towards the elderly. Individuals were found to experience low levels of COVID-19 fear. This result suggests that individuals do not care enough about the pandemic or that the measures taken are sufficient. A weak and negative correlation was found between COVID-19 fear and ageism.

Fear of COVID-19 was found to be higher in female than in male. COVID-19 fear levels of vocational high school degree graduates were found to be higher than undergraduate degree.

The recommendations to consolidate positive attitudes toward the elderly and reduce negative attitudes of society during the COVID-19 pandemic are as follows:

- Public service ads should be created and disseminated to emphasize that older individuals are part of society, and that young people will one day grow old.
- The associations concerned with the elderly should conduct activities to raise awareness of the society about the elderly.
- Individuals in the society should be in constant communication with the elderly by using technological tools and software when they are physically unable to come together.

Conflict of interest: Authors declare that there is no conflict of interest between the authors of the article.

Financial conflict of interest: Authors declare that they did not receive any financial support in this study.

Address correspondence to: Saniye Goknil Calik, KTO Karatay University, Vocational School of Health Services, Department of Medical Services and Techniques, Konya, Turkey

e-mail: drgoknil@windowslive.com

REFERENCES

1. Liu K, Chen Y, Lin R, et al. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* 2020;80(6):e14-e8.
2. Chena J, Qi T, Li Liua Ling Y, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect* 2020;80(5):e1-e6.
3. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. World Health Organization 2021. [cited 29 December 2021]. Available from: https://covid19.who.int/?gclid=EAlaIQobChMljO-9n6-77QIVCrh3Ch08Wgw8EAAYASAAEgJ4VvD_BwE.
4. Jahangiri M, Cousins R, Gharibi V. Let's get back to work: Preventive biological cycle management of the coronavirus in the workplace. *Work*, (Preprint) 2020;1-4.
5. Arefi MF, Poursadeqiyani M. A review of studies on the COVID-19 epidemic crisis disease with a preventive approach. *Work* 2020;66(4):717-29.
6. Anadolu Agency (AA): What measures has the world taken against the epidemic, what has Turkey done [Internet]. Anadolu Agency (AA): 20 Nisan 2020. [cited 10 July 2020]. Available at <https://www.aa.com.tr/tr/dunya/salgina-karsi-dunya-hangi-onlemleri-aldi-turkiye-neler-yapti/1811298>.
7. T.R. Ministry of Interior: Curfew circulation for 65 years and above and chronic diseases [Internet]. T.R. Ministry of Interior 2020. [cited 03 January 2021]. Available from: <https://www.icisleri.gov.tr/81-il-valiligine-18-yas-alti-ile-65-yas-ve-uzeri-kisilerin-sokaga-cikma-kisitlamasi-genelgesi-03.01.2021>
8. Banerjee D. Age and ageism in COVID-19: Elderly mental health-care vulnerabilities and needs. *Asian J Psychiatry* 2020;51:102154.
9. Brooke J, Jackson D. Older people and COVID-19: Isolation, risk and ageism. *JCN* 2020;29(13-14):2044-46.
10. Bernabeu-Wittel M, Gómez-Huelgas R, Nieto-Martín D. Time to Stop the tragedy in Spanish nursing homes during the COVID-19 pandemic. *JAGS* 2020;69(2):320-22.
11. CNN Turk: The video shared on social media drew great reaction: Minister Soylu made a statement [Internet]. CNN Turk. 2020. [cited 11 July 2020]. Available from: <https://www.cnnurk.com/video/turkiye/sosyal-medya-dapaylasilan-video-buyuk-tepki-cekti-bakan-soylu-aciklamayapti>.
12. Cesari M, Proietti M. COVID-19 in Italy: ageism and decision making in a pandemic. *JAMDA* 2020;21(5):576-77.
13. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, et al. The fear of COVID-19 scale: development and initial validation. *Int J Ment Health Addiction* 2020;1-9. Advance online publication.
14. Satici B, Gocet-Tekin E, Deniz ME, et al. Adaptation of the Fear of COVID-19 Scale: Its association with psychological distress and life satisfaction in Turkey. *Int J Ment Health Addiction*. 2020;19(6):1980-88.
15. Fraboni M, Saltstone R, Hughes S. The Fraboni Scale of Ageism (FSA): An attempt at a more precise measure of ageism. *Canadian J Aging* 1990;9(1):56-66.
16. Kutlu Y, Kucuk L, Yildiz Findik U. Psychometric properties of the Turkish version of the Fraboni Scale of Ageism. *Nurs Health Sci* 2012;14(4):464-71.
17. Kissal A, Okan F. Attitudes of health care workers working at family health centers in tokat towards ageism. *Türk Aile Hek Derg* 2018;22(4):202-12.
18. Ceylan H, Öksüz M. Analyzing attitudes of undergraduate social work students towards ageism. *J International Social Research* 2015;8(39):459-66.

19. Daniş MZ, Kara HZ, Çolak F, et al. Departments of social work and nursing students' attitudes towards elderlies. *JOHS* 2015;8(24):539–59.
20. Shen J, Xiao LD. Factors affecting nursing students' intention to work with older people in China. *Nurse Education Today* 2012;32(3):219–23.
21. Başer G, Cingil D. Attitudes toward the older persons and ageism attitudes of healthcare assistants working in nursing homes. *Turk J Geriatr* 2018;21(3):446-55.
22. Mertens G, Gerritsen L, Duijndam S, et al. Fear of the coronavirus (COVID-19): Predictors in an online study conducted in March 2020. *J Anxiety Disord* 2020;74:102258
23. Reznik A, Gritsenko V, Konstantinov V, et al. COVID-19 fear in Eastern Europe: validation of the fear of COVID-19 scale. *Int J Ment Health Addiction* 2021;19(5),1903-8.
24. Carrieri D, Peccatori FA, Boniolo G. COVID-19: A plea to protect the older population. *Int J Equity Health* 2020;19(1):1-4.
25. Yasin Y. Vulnerable groups and COVID-19; old people. TTB COVID-19 pandemic 6th month evaluation report 2020 [Internet]. [cited 28 February 2022]. Available from: https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_6.pdf

18-49 Yaş Arası Lohusaların Ruhsal Durumlarının Emzirme Tutumuna Etkisi

The Effect of Mental Status of Mothers Aged 18-49 Years on Attitude to Breastfeeding

Safiye Seçil Akgün Çalışkanyürek¹, Duygu İlke Yıldırım², İkbâl İnanlı³

¹SUAM Konya Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi: Duygu İlke Yıldırım, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
e-posta: azrailla@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12 Ocak 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 24 Şubat 2022

Öz

Amaç: Son yıllarda anne sütü ve emzirme kadar kıymetli olan bir diğer husus da doğum sonrası lohusa annelerin ruhsal durumudur. Çalışmanın amacı 18-49 yaş arası lohusaların doğum sonrası depresyon ve anksiyete düzeylerinin emzirme tutumuna olan etkisini değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma 1 Şubat 2021 ile 1 Ağustos 2021 tarihleri arasında Aile sağlığı merkezlerine kayıtlı olan lohusa ve yeni doğan aşısı için başvuran 18 yaş üstü, gebelik öncesi veya gebelik döneminde psikiyatrik hastalığı olmayan 243 katılımcı ile yapılmıştır.

Bulgular: Kadınların eğitim düzeylerinin, anne sütünün gerekliliğinin, emzirme bilgi düzeyinin ve emzirme süresinin emzirme tutum düzeylerini etkilediği görülmüştür. Doğum haftalarına göre emzirme tutumlarını incelediğimizde, 32 hafta öncesi doğum yapan katılımcıların emzirme tutumlarının 36 hafta ve üzerinde doğum yapanlara kıyasla daha yüksek düzeyde olduğu görüldü (p=0,001).

Sonuç: Emzirme tutum düzeylerine etki eden en önemli değişkenin durumluk kaygısı olduğu görülmüştür. Durumluk kaygısı ve doğum sonrası depresyon düzeyi konusunda destek alan kadınların emzirme tutum düzeyleri daha iyi olacağı için bu konu ilgili anneler ile iletişimin artırılmasının anne ve bebek sağlığını olumlu yönde etkileyeceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Lohusa, ruhsal durum, emzirme

Abstract

Aim: Another issue that is as important as breast milk and breastfeeding today is the mental health of postpartum mothers. The aim of the study is to evaluate the effect of postpartum depression and anxiety levels of puerperant women aged 18-49 on breastfeeding attitudes.

Patients and Methods: This study was conducted with 243 participants over the age of 18, who did not have any psychiatric disease before or during pregnancy, who applied for puerperal and newborn vaccination between February 1, 2021 and August 1, 2021, registered to the central family health centers.

Results: It was observed that women's education, necessity of breast milk, breastfeeding knowledge level and breastfeeding duration affected their breastfeeding attitude levels. When we examined the breastfeeding attitudes according to the weeks of birth, it was seen that the breastfeeding attitudes of the participants who gave birth before 32 weeks were at a higher level than those who gave birth at 36 weeks or more (p=0.001).

Conclusion: It is evaluated in terms of the state of the optimizable how it affects the views according to the results. In the field of education, which receives support in state anxiety and postpartum appearance, it can be played that the body will affect the mother and baby positively, regarding the communication in this regard, for better general appearance.

Key words: Postpartum, mental state, breastfeeding

Atıf yapmak için: Akgün Çalışkanyürek SS, Yıldırım Dİ, İnanlı İ. 18-49 Yaş Arası Lohusaların Ruhsal Durumlarının Emzirme Tutumuna Etkisi. Selcuk Med J 2022;38(1): 30-39

Açıklama: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Son yıllarda anne sütü ve emzirmenin kıymeti kadar önemli olan bir diğer husus da doğum sonrası lohusa annelerin ruhsal durumudur. Doğumdan sonra yaşanan lohusalık süreci başta annenin ruhsal sağlığı olmak üzere bebek ile anne arasındaki ilişkiye de önemli etkileri vardır. Annelerin doğum sonrası kendilerini iyi hissetmeleri, hem kendi hem de bebek bakımlarında aktif olarak rol almaları ve bu bakımlarını sürdürmede de başarılı olmaları, ruhsal ve beden sağlıkları üzerinde olumlu sonuçlar yaratır (1-5).

Dikkat edilmesi gereken noktalardan biri özellikle annenin ilk doğum yapıyor oluşu ya da sezaryen doğum yapıyor oluşudur. Çünkü bu her iki durum annenin ruhsal olarak problemler yaşamasına ve özellikle emzirme ile ilgili de strese girerek sıkıntı yaşamasına zemin hazırlamaktadır. Annelere bu dönemde destek olarak birçok lohusanın benzer durumlarla karşılaştığından bahsetmek, emzirme konusunda anneye eğitim verir iken anneyi psikolojik olarak rahatlatmak ve annenin sütünün yeterli olduğunu bu dönemde anneye aktarmak annelerin hem yaşadıkları stresi azaltacak hem de suçluluk duygusunu bastırmalarına yardımcı olacaktır. Anne ile bebek arasındaki ilişkide bebeklerin savunmasız ihtiyaç sahibi pozisyonları annelerde de aynı şekilde bir ruh haline girmelerine sebep olur (5,6). Bebeğin beslenme durumunun annenin strese kapılması için bir risk olup olmadığı ve annenin duygu-durumunun bebek beslenmesine etkisi birçok çalışmada araştırılmış ve farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Ancak bu durum üzerinde bir istisna olarak lohusalık dönemi ele alınabilir. Doğumdan sonraki en hassas süreç olan lohusalık sürecinde annelerin bebeklerini emzirmelerinin bebek sağlığı ve gelişiminde en önemli etken olduğu ifade edilebilir (7-9). Doğum yapmış olan anne ruh sağlığının kötü olması, bebeğin iyi beslenmemesine ve bebek ile annenin fiziksel sağlığında bozulmalara sebep olmaktadır. Lohusa annelerin birçoğunun emzirme ile ilgili çok fazla kaygı yaşadıkları, sütlerinin yeterli olup/olmaması konusunda olumsuz fikirlere kapıldıkları söylenebilir. Çünkü anne üzerinde oluşabilecek olumsuz etkiler doğrudan süt yolu ile beslenen bebekleri de etkilemektedir. Tüm bu bilgiler ışığında annelere verilecek eğitim ve psikolojik destekle birlikte depresyona yatkın olan anneleri erkenden tanımak ve tedavi sürecine de erkenden başlamak bebeklerin beslenmeleri konusunda ortaya çıkacak olumsuz sonuçları azaltmada oldukça kıymetlidir (10-12).

Bu çalışmanın amacı; 18-49 yaş arası lohusalının

ruhsal durumlarının emzirme tutumuna etkisini değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma 1 Şubat 2021 ile 1 Ağustos 2021 tarihleri arasında yapılmış olup, çalışmaya merkez ilçelerde Aile Sağlığı merkezlerine kayıtlı olan postpartum ilk 40 günde lohusa izlemi ve yenidoğan aşısı için başvuran toplam 243 kadın dahil edilmiştir. Bu araştırma kesitsel tipte tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmaya 18-49 yaş arasında olan , doğum sonrası ilk 40 gün içinde olup, canlı doğum yapmış ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan kadınlar dahil edilmiştir. Ölü doğum yapmış, daha önce tanı almış psikiyatrik rahatsızlığı olan, emzirmesi tıbbi gerekçelerle kontrendike olan, 18 yaş altı ve 49 yaş üzeri olan, meme kanseri tanısı almış olan, meme başı bozukluğu olan, bebeği küvezde olan, malformasyonlu bebek doğum öyküsü olan, bebeği yarık damak dudak olan, ana dili Türkçe olmayan, okuma yazma bilmeyen ve konuşma sıkıntısı olan kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu araştırma T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'na yapmış olduğumuz başvuru onaylandıktan sonra T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 21.01.2021 tarih ve 3043 karar sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

Veri Toplama Formları

Sosyo-Demografik Form

Bu anket formunda katılımcıların yaş, eğitim düzeyi, aile yapısı, gebelik, bebek ve emzirme ile ilgili 25 soru yer almaktadır.

Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği (EDDÖ)

1987 yılında Cox et al. geliştirdikleri ölçek doğum sonrası lohusa olan kadınlarda hem depresyon riskini belirlemek hem de tarama amaçlı olarak hazırlanmıştır. Ölçek depresyon tanısı koymamaktadır. EDDÖ toplam 10 maddeden oluşmaktadır. Likert tipinde bir ölçektir. Ölçekte toplam 4 seçenek vardır. Yanıtların puanlaması en düşük '0' en yüksek '3' olarak puanlanmakta olup en düşük 0 puan ve en yüksek 30 puan alınabilmektedir. Puanlama hesaplanır iken; 1.,2., ve 4. maddeler 0,1,2,3 şeklinde puanlanmaktadır. Diğer 3.,5.,6.,7.,8.,9., ve 10. maddeler ise; 3,2,1,0 şeklinde yani ters olarak puanlanmaktadır. Bu ölçeğin Türkçeye uyarlamasını 1996 yılında Engindeniz yapmıştır (13). Engindeniz'in gerçekleştirdiği geçerlilik ve güvenilirlik çalışması sonucunda ise; ölçek iç tutarlılık kat sayısı 0.79 iken, iki yarım güvenilirliği 0.80; duyarlılık 0.84, özgüllüğü 0.88, pozitif yordama değeri 0.69, negatif

yordama değeri 0.94 olarak saptanmıştır. Ölçeğin kesme noktası 13 olarak bulunmuştur. Ölçek puanı 13 puan ve üzeri olan kadınlar risk grubu olarak kabul edilecektir.

Spielberger Durumluk Sürekli Kaygı Ölçeği

Bu ölçeği 1970 yılında Spielberger ve arkadaşları geliştirmiştir. Ölçeğin 1985 yılında Öner ve Le Compte Türk toplumuna uyarlaması yapılmıştır. Likert tipinde bir ölçektir. Toplam da 20 sorudan oluşmaktadır (14). Ölçekten alınan yüksek değerler kötü kaygı düzeylerini işaret ederken, düşük puanlar ise düşük kaygı düzeylerini ifade eder. Ölçek 1975'te Türkçe'ye çevrilmiştir ve geçerlik/güvenirlik çalışması yapılmıştır. Bu 2 ölçekten de elde edilen puan 20-80 arasında değişmektedir. Bu ölçekte yer alan cevaplar "hiç" ile "tamamıyla" arasında değişir. Durumluk - Sürekli Kaygı Envanterlerinde iki farklı çeşit ifade vardır. Doğrudan kullanılan ifadeler olumsuz duyguları anlatır iken, tersine dönmüş olan ifadeler olumlu olan duyguları gösterir. Tersine dönmüş olan ifadeler 1,2,5,8,10,11,15,16,19 ve 20. maddelerdir. Sürekli Kaygı Envanterinde yer alan tersine dönmüş ifadeler ise 21,26,27,30,33,36 ve 39 uncu maddeleri oluşturur. Doğrudan ifadeler ile ve tersine dönmüş olan ifadelerin ayrı ayrı toplam ağırlıkları bulunur. Sonrasında doğrudan ifadeler için bulunan toplam ağırlık puanından, ters olan ifadelerin toplam ağırlık puanı çıkarılır. Elde edilen sayıya, önceden bulunmuş ve değişmeyen bir değer eklenir. Skorlar en düşük 20 ile en yüksek 80 puan arasındadır. Durumluk Kaygı Envanteri için bu değişmeyen değer 50 iken, Sürekli Kaygı Envanteri için bu değer 35'dir. En son çıkan puan bireyin kaygı puanını ifade etmektedir. Çalışmada sadece 20 sorudan oluşan durumluk kaygı ölçeği kullanılacaktır.

Emzirme Tutumunu Değerlendirme Ölçeği

Bu ölçek; 2015 yılında Özkan tarafından geliştirilmiştir (15). Bu ölçek 5'li likert tipinde 46 maddeden oluşan bir ölçektir. Maddeler "tamamen katılıyorum, katılıyorum, kararsızım, az katılıyorum, hiç katılmıyorum" şeklinde olmak üzere 4-3-2-1-0 olarak puanlanmıştır. Ölçekten alınan puan yükseldikçe emzirme tutumunun olumlu yönde etkilendiği şeklinde değerlendirilir.

İstatistiksel analiz

Analizde; tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri kullanılmıştır. Araştırmada soru gruplarının güvenilirlik seviyelerini test etmek için Co. Alpha analizi kullanılmıştır. Katılımcıların genel özellikleri, doğum özelliklerinin ve emzirme özelliklerinin emzirme tutumu durumuna

kaygısı ve doğum sonrası depresyon düzeylerine göre incelenmesinde bağımsız örneklem t testi ve varyans analizi kullanılmıştır. Varyans analizi ile farklı olarak bulunan grupların belirlenmesinde Sidak testi uygulanmıştır. Emzirme tutumu, durumluluk kaygısı ve doğum sonrası depresyon boyutları arasındaki ilişkinin bulunması amacı ile korelasyon ve regresyon analizi uygulanmıştır. Tüm verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile kontrol edilmiştir. Çalışmada 0,05'den küçük p düzeyleri anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Analizler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada yer alan kadınların % 44,4'nün ilköğretim (n=108), % 29,6'sının lise (n=72) ve % 25,9'nun üniversite düzeyinde (n=63) eğitime sahip olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil olan tüm kadınlar evli idi. Kadınların tamamı şehir merkezinde ikamet ediyordu. Gelir düzeyleri incelendiğinde % 34,2'sinin asgari ücret ve altında (n=83), % 55,1'inin asgari ücret-5000TL arasında (n=134) gelire sahip olduğu görülmüştür. Katılımcıların % 86,8'inin çekirdek aile (n=211), % 13,2'sinin geniş aile (n=32) içinde yaşadığı tespit edilmiştir. Katılımcıların %16,5'inin (n=40) gelir getirici bir işte düzenli olarak çalıştığı saptanmıştır. Katılımcıların %31,7'sinin (n=77) başka çocuklarının da olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların %38,7'si (n=94) normal doğum, % 61,3'ü (n=149) sezeryan doğum yaptıklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların %67,5'i (n=164) önceki çocuklarını da emzirmişlerdir. Katılımcıların % 1,2'sinin (n=3) 32 hafta öncesinde, % 12,3'ünün (n=30) 32-36 hafta arasında ve % 86,4'ünün (n=210) 37-42 hafta arasında doğum yaptığı görülmüştür. Katılımcıların gebelik istemleri sorgulandığında; %9,5'inin (n=23) istenmeyen gebelik olduğu, %84,8'ini (n=206) iki tarafında istediği, % 0,8'inin (n=2) kendisinin istediği eşinin istemediği, % 4,9'unun (n=12) eşinin istediği kendisinin istemediği bir gebelik olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Katılımcıların % 21,8'nin gebelik sürecinde sağlık sorunları yaşadığı tespit edilmiştir. gebelik sonucunda doğan bebeklerin %49'nun erkek ve %51'nin kız olduğu görülmüştür. Katılımcılara göre anne sütü % 0,8 ile biraz, % 1,2 ile orta derecede yeterli, % 8,6 ile gerekli, % 89,3 ile çok gerekli olduğu görülmüştür. Katılımcıların % 66,7'sinin emzirme eğitimi aldığı ve % 33,3'nün emzirme eğitimi almadığı tespit edilmiştir. Kadınların eğitimlerini % 11,7 ile yakınlarından, % 31,5 ile doktorlardan ve % 56,8 ile emzirme hemşirelerinden aldıkları görülmüştür.

Tablo 1. Katılımcıların Genel Özellikleri

Genel Özellikler		n	%
Eğitim	İlköğretim	108	44,4
	Lise	72	29,6
	Üniversite	63	25,9
Medeni Durum	Evli	243	100,0
Yaşadığı Yer	İl	243	100,0
Gelir	Asgari ücret altı	83	34,2
	Asgari ücret -5000 TL	134	55,1
	5001 TL ve üzeri	26	10,7
Aile Yapısı	Çekirdek	211	86,8
	Geniş	32	13,2
Çalışma Durumu	Çalışıyor	40	16,5
	Çalışmıyor	203	83,5
Başka Çocuk	Evet	77	31,7
	Hayır	166	68,3
Son Doğum Şekli	Normal Doğum	94	38,7
	Sezeryan	149	61,3
Önceki Çocuk Emzirme	Hayır	79	32,5
	Evet	164	67,5
Doğum Haftası	<32 hf	3	1,2
	32-36 hf	30	12,3
	37-42 hf	210	86,4
Gebelik İstem	İstenmeyen Bir Gebelikti	23	9,5
	Eşim Ve Bende İstedik	206	84,8
	Ben İstedim Eşim İstemedi	2	0,8
	Eşim İstedi Ben İstemedim	12	4,9
Toplam		243	100,0

Tablo 2 incelendiğinde kadınların % 93,8 ile kendilerini emzirme konusundaki eğitimlerinin yeterli olduğunu düşünmektedirler. Kadınların emzirme bilgi düzeylerinin %2,9 ile hiç yeterli olmadığı, % 8,3 ile biraz yeterli olduğu, % 30,2 ile orta dereceli yeterli olduğu, % 24,8 ile yeterli olduğu ve % 33,9 ile çok yeterli olduğu görülmüştür. Kadınlara göre emzirme süresi % 38,4 ile 0-15 dak, % 51,7 ile 15-30 dak ve % 9,9 ile 30 dakika ve üzerinde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 3 incelendiğinde; katılımcıların eğitim düzeyi emzirme tutumları üzerinde etkilidir ($p=0,04$, $p<0,05$). Farkın nedenin üniversite düzeyinde eğitimi olan katılımcıların ilköğretim ve lise düzeyinde eğitimi olan kadınlara kıyasla emzirme tutumlarının daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır ($p=0,04$). Katılımcıların gelir düzeylerine göre emzirme tutumlarının farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür. Asgari ücret altında, asgari ücret-5000 TL ve 5001 TL ve üzerinde geliri olan katılımcıların tutum düzeylerinin farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür ($p=0,12$). Katılımcıların aile yapılarının emzirme tutumları üzerinde etkili olmadığı görülmüştür. Çalışmada geniş aile ve çekirdek aile içinde yaşayan katılımcıların emzirme tutumlarının benzer düzeyde olduğu görülmüştür ($p=0,49$). Katılımcıların çalışma durumlarına göre emzirme

tutumlarının farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür. Çalışan ve çalışmayan katılımcıların emzirme tutum düzeylerinin farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür ($p=0,21$). Çalışmada tek veya en az iki çocuğu olan katılımcıların emzirme tutum düzeylerinin farklı seviyelerde olmadığı görülmüştür ($p=0,24$) (Tablo 3).

Tablo 4 incelendiğinde; katılımcıların son doğum şekline göre emzirme tutumlarının farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür. Katılımcıların doğum haftalarına göre emzirme tutumlarının farklı olduğu görülmüştür ($p=0,01$). Çalışmada 32 hafta öncesi doğum yapan katılımcıların emzirme tutumlarının daha yüksek seviyede olduğu görülmüştür ($p=0,01$). Katılımcıların emzirme tutumlarının gebeliği isteme durumlarına göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır ($p=0,01$). Farkın nedenin kendinin istediği ve eşinin istemediği gebeliğe sahip olan kadınların emzirme tutumlarının daha düşük düzeylerde olduğu görülmüştür ($p=0,01$) (Tablo 4).

Tablo 5 incelendiğinde; katılımcıların emzirme tutumlarının anne sütü gereklilik seviyelerine göre farklılıklar taşıdığı görülmüştür ($p=0,01$). Farkın nedenin anne sütünün çok gerekli ve gerekli olduğu düşünen kadınların emzirme tutumlarının daha yüksek seviyelerde seyrettiği görülmüştür ($p=0,01$). Kadınların emzirme eğitimlerini yeterli bulması

Tablo 2. Gebelikle ve Emzirme ile ilgili Özellikler

Genel Özellikler		n	%
Gebelik Sağlık Sorunu	Hayır	190	78,2
	Evet	53	21,8
Bebek Cinsiyet	Erkek	119	49,0
	Kız	124	51,0
Anne Süt Gereklilik	Hiç Gerekli Değil	0	0,0
	Biraz	2	0,8
	Orta Derecede Yeterli	3	1,2
	Gerekli	21	8,6
	Çok Gerekli	217	89,3
Emzirme Eğitim	Bilmiyorum	0	0,0
	Hayır	81	33,3
Eğitmen	Evet	162	66,7
	Yakınlar	19	11,7
	Doktor	51	31,5
Eğitim Yeterlilik	Hemşire	92	56,8
	Evet	151	93,8
Emzirme Bilgi Yeterlilik	Hayır	10	6,2
	Hiç Yeterli Değil	7	2,9
	Biraz	20	8,3
	Orta Derecede Yeterli	73	30,2
	Yeterli	60	24,8
Emzirme Süresi	Çok Yeterli	82	33,9
	0-15 Dk	93	38,4
	15-30 Dk	125	51,7
	30 Dk Üzeri	24	9,9

Tablo 3. Emzirme Tutumları ve Genel Özellikler

Özellikler	Kategori	Emzirme tutumu Ort±SS	p	Post-Hoc
Eğitim	İlköğretim	169,46±23,04	0,040*	3<1,2 (p=0,04)
	Lise	169,35±21,31		
	Üniversite	160,25±20,58		
Gelir	Asgari ücret altı	162,25±22,55	0,120	-
	Asgari ücret -5000 TL	168,07±21,96		
	5001 TL ve üzeri	165,27±19,44		
Aile Yapısı	Çekirdek	165,80±22,23	0,490	-
	Geniş	165,69±20,64		
Çalışma Durumu	Çalışıyor	162,43±17,65	0,210	-
	Çalışmıyor	166,44±22,72		
Başka Çocuk	Evet	163,69±26,01	0,240	-
	Hayır	166,75±19,86		

durumlarına göre emzirme tutumlarının farklı düzeylerde olduğu görülmüştür. Emzirme eğitiminin yetersiz olduğunu düşünen katılımcıların emzirme tutum düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,03). Katılımcıların emzirme tutumlarının emzirme yeterlilik düzeylerine göre farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir (p=0,01). Farkın nedenin emzirme bilgi düzeyini çok yeterli olarak ifade eden kadınların emzirme tutumlarının daha yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur (p=0,01). Kadınların emzirme sürelerine göre emzirme tutumlarının farklı düzeylerde olduğu

görülmüştür (p=0,01). Emzirme süresinin 30 dakika üzerinde olduğunu düşünen katılımcıların 0-15 ve 15-30 dakika arasında olduğunu düşünen kadınlara göre emzirme tutum seviyelerinin daha düşük düzeylerde seyrettiği görülmüştür (p=0,01) (Tablo 5).

Tablo 6 incelendiğinde; katılımcıların durumluk kaygı düzeylerinin doğum haftasına göre farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir (p=0,01). Farkın nedenin 32 hafta ve öncesinde doğum yapan kadınların durumluluk kaygı düzeylerinin daha düşük düzeylerde olmasından kaynaklandığı görülmüştür (p=0,01).

Tablo 4. Emzirme Tutumları ve Gebelik Özellikleri

Gebelik özellikleri		Emzirme tutumu Ort±SS	p	Post-Hoc
Son Doğum Şekli	Normal Doğum	165,74±25,13	0,52	-
	Sezeryan	165,81±19,84		
Önceki Çocuk Emzirme	Hayır	164,7±25,66	0,33	
	Evet	166,3±20,05		
Doğum Haftası	32 Hafta Öncesi	172,33±5,86	0,01*	1>2,3 (p=0,01)
	32-36	163,57±20,15		
	37-42	164,03±22,41		
Bebek Cinsiyet	Erkek	163,71±24,42	0,08	-
	Kız	167,77±19,27		
Gebelik İstem	İstenmeyen Bir Gebelikti	167,22±16,71	0,01*	3<1,2,4 (p=0,01)
	Eşim Ve Bende İstedik	165,75±22,45		
	Ben İstedim, Eşim İstemedi	141,00±16,97		
	Eşim İstedi, Ben İstemedim	167,67±23,18		
Gebelik Sağlık	Hayır	166,04±20,51	0,28	-
	Evet	164,87±26,82		

Tablo 5. Emzirme Tutumları ve Gebelik Özellikleri

Emzirme Özellikleri Ort±SS	Kategori	Emzirme tutumu	p	Post-Hoc
Anne Süt Gerekliklik	Orta Derecede gerekli	159,95±12,67	0,01*	1<2,3 (p=0,01)
	Gerekli	176,95±12,67		
Emzirme Eğitim	Çok Gerekli	177,00±22,35	0,16	-
	Hayır	164,41±23,57		
Eğitmen	Evet	166,47±21,2	0,24	-
	Yakınlar	164,32±20,75		
	Doktor	168,73±23,07		
Eğitim Yeterlilik	Hemşire	165,66±20,32	0,03*	
	Evet	166,02±21,46		
Emzirme Bilgi Yeterlilik	Hayır	173,00±17,52	0,01*	5>1,2,3,4 (p=0,01)
	Hiç Yeterli Değil	159,57±20,87		
	Biraz	157,10±29,06		
	Orta Derecede Yeterli	161,92±19,72		
Emzirme Süresi	Yeterli	162,85±19,59	0,01*	3<1,2 (p=0,01)
	Çok Yeterli	174,21±22,84		
	0-15 Dk	167,24±22,72		
	15-30 Dk	169,28±20,52		
	30 Dk Üzeri	155,96±26,51		

Tablo 6. Durumluk Kaygı Düzeyi ve Gebelik Özellikleri

Gebelik özellikleri		Durumluk Kaygı Düzeyi Ort±SS	p	Post-Hoc
Son Doğum Şekli	Normal Doğum	46,05±6,71	0,26	-
	Sezeryan	44,64±6,78		
Önceki Çocuk Emzirme	Hayır	46,56±6,8	0,21	-
	Evet	44,52±6,68		
Doğum Haftası	32Hafta Öncesi	40,33±7,64	0,04*	1<2,3 (p=0,4)
	32-36	46,73±6,38		
	37-42	46,15±6,84		
Cinsiyet	Erkek	44,09±6,23	0,19	-
	Kız	46,23±7,13		
Gebelik İstem	İstenmeyen Bir Gebelikti	43,87±5,04	0,02*	3>1 (p=0,01)
	Eşim Ve Bende İstedik	45,26±6,9		
	Ben İstedim, Eşim İstemedi	48,00±9,9		
	Eşim İstedi, Ben İstemedim	45,92±7,56		
Gebelik Döneminde Sağlık Sorunu	Hayır	45,23±6,96	0,46	-
	Evet	45,02±6,15		

Kadınların durumluk kaygı düzeylerinin gebeliği isteme durumlarına göre farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir (p=0,02). Çalışmada kendinin istediği ve eşinin istemediği gebeliğe sahip olan kadınların durumluk kaygı düzeylerinin istenmeyen gebelik yaşayan kadınlara göre daha yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur (p=0,01) (Tablo 6).

Tablo 7 incelendiğinde; katılımcıların Anne Süt Gereklilik hakkındaki görüşlerine göre durumluk

kaygı düzeylerinin farklı olduğu görülmüştür (p=0,01). Anne Süt Gerekliliği hakkında orta düzeyde ve altında gerekli olduğunu düşünen annelerin durumluk kaygı düzeylerinin diğer annelere göre daha düşük düzeylerde olduğu görülmüştür (p=0,01). Katılımcıların durumluk kaygı düzeylerinin emzirme yeterlilik düzeylerine göre farklılıklar göstermediği tespit edilmiştir (p=0,08) (Tablo 7).

Tablo 8 incelendiğinde; katılımcıların doğum

Tablo 7. Durumluk Kaygı Düzeyi ve Emzirme Özellikleri

Emzirme Özellikleri	Kategori	Durumluk Kaygı Düzeyi Ort±SS	p	Post-Hoc
Anne Sütü Gereklilik Durumu	Orta Derecede gerekli	38,33±2,52	0,01*	1<2,3 (p=0,01)
	Gerekli	45,57±6,46		
	Çok Gerekli	45,21±6,83		
Emzirme Eğitimi Alma Durumu	Hayır	43,74±6,84	0,15	-
	Evet	45,91±6,65		
Emzirme Eğitmeni	Yakınlar	46,58±5,38	0,37	-
	Doktor	46,82±8,04		
	Hemşire	45,26±5,99		
Eğitim Yeterlilik	Evet	45,99±6,75	0,44	-
	Hayır	44,5±5,23		
Emzirme Bilgi Yeterlilik	Hiç Yeterli Değil	44,14±2,12	0,08	-
	Biraz	46,00±5,58		
	Orta Derecede Yeterli	44,34±7,06		
	Yeterli	43,65±6,05		
Emzirme Süresi	Çok Yeterli	46,93±7,27	0,39	-
	0-15 Dk	44,37±7,12		
	15-30 Dk	45,94±6,49		
	30 Dk Üzeri	44,38±6,83		

Tablo 8. Doğum Sonrası Depresyon Düzeyleri ve Doğum özellikleri

Doğum Özellikleri	Kategori	Doğum Sonrası Depresyon Düzeyi Ort±SS	p	Post-Hoc
Son Doğum Şekli	Normal Doğum	10,34±5,61	0,12	-
	Sezeryan	13,32±4,98		
Önceki Çocuk Emzirme	Hayır	11,32±5,55	0,41	-
	Evet	11,67±5,2		
Doğum Haftası	32 hafta öncesi	9,33±5,51	0,08	-
	32-36	11,73±5,84		
	37-42	11,56±5,25		
Cinsiyet	Erkek	11,99±5,2	0,57	-
	Kız	11,14±5,4		
Gebelik İstem	İstenmeyen bir gebelikti	12,09±5,86	0,01*	4<3,2,1 (p=0,01)
	Eşim ve bende istedik	11,67±5,20		
	Ben istedim, eşim istemedi	13,5±0,71		
	Eşim istedi, ben istemedim	8,25±5,75		
Gebelik Sağlık	Hayır	11,69±5,21	0,58	
	Evet	11,08±5,68		

haftalarına göre doğum sonrası depresyon düzeylerinin farklı olmadığı tespit edilmiştir. Farklı haftalarda doğum yapan katılımcıların doğum sonrası depresyon düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür ($p=0,08$). Katılımcıların doğum sonrası depresyon düzeylerinin gebeliği isteme durumlarına göre farklılıklar gösterdiği saptanmıştır ($p=0,01$). Çalışmada eşinin istediği ve kendisinin istemediği gebeliğe sahip olan kadınların doğum sonrası depresyon düzeyleri daha düşük saptanmıştır ($p=0,01$) (Tablo 8).

Tablo 9 incelendiğinde; katılımcıların anne süt gereklilik hakkındaki görüşlerine göre doğum sonrası depresyon düzeylerine göre farklı olduğu görülmüştür ($p=0,01$). Anne sütü gerekliliği hakkındaki görüşleri orta derecede yeterli ve altında olan annelerin doğum sonrası depresyon düzeylerinin daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür ($p=0,01$). Katılımcıların doğum sonrası depresyon düzeylerinin

emzirme yeterlilik düzeylerine göre farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir. Farkın nedenin emzirme bilgi düzeyini çok yeterli olarak ifade eden kadınların doğum sonrası depresyon düzeyleri daha düşüktür ($p=0,01$) (Tablo 9).

Tablo 10 incelendiğinde; katılımcıların emzirme tutumları ile durumluk kaygı düzeyleri arasında ters yönde ve orta güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=-0,330$, $p=0,001$). Çalışmada katılımcıların emzirme tutumları ile doğum sonrası depresyon düzeyleri arasında ters yönde ve zayıf güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=-0,220$, $p=0,001$). Çalışmada katılımcıların durumluluk kaygı düzeyi ile doğum sonrası depresyon düzeyleri arasında pozitif yönde ve orta güçte bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,320$, $p=0,001$). Emzirme tutumları ile durumluk kaygı düzeyleri ve doğum sonrası depresyon düzeyleri arasında ters yönde ve zayıf güçte ilişki olduğu

Tablo 9. Doğum Sonrası Depresyon Düzeyleri ve Emzirme Özellikleri

Emzirme özellikleri		Doğum Sonrası Depresyon Düzeyi Ort±SS	p	Post-Hoc
Anne Süt Gereklilik	Orta Derecede gerekli	15,54±7,81	0,01*	1>2,3 ($p=0,01$)
	Gerekli	12,48±5,72		
	Çok Gerekli	11,42±5,25		
Emzirme Eğitim	Hayır	12,65±4,59	0,34-	
	Evet	11,01±5,57		
Eğitmen	Yakınlar	12,26±4,12	0,12	-
	Doktor	10,25±5,62		
	Hemşire	11,16±5,79		
Eğitim Yeterlilik	Evet	10,86±5,52	0,16	-
	Hayır	12,50±6,24		
Emzirme Bilgi Yeterlilik	Hiç Yeterli Değil	12,86±7,13	0,01*	5<1,2,3,4 ($p=0,01$)
	Biraz	13,50±5,05		
	Orta Derecede Yeterli	12,62±4,71		
	Yeterli	13,30±4,72		
Emzirme Süresi	Çok Yeterli	8,94±5,22	0,28	-
	0-15 Dk	12,29±4,95		
	15-30 Dk	11,13±5,57		
	30 Dk Üzeri	10,67±5,04		

Tablo 10. Emzirme Tutumu, Durumluluk Kaygı Düzeyi, Doğum Sonrası Depresyon Düzeyi Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

Boyutlar	Emzirme tutumu	Durumluk Kaygı Düzeyi	Doğum Sonrası Depresyon Düzeyi
Emzirme tutumu	r	1	
	p		
Durumluk Kaygı Düzeyi	r	-0,33**	1
	p	0,01	
Doğum Sonrası Depresyon Düzeyi	r	-0,22*	0,32**
	p	0,01	0,01

görülmüştür.

TARTIŞMA

Çalışmada emzirme tutum düzeylerine etki eden en önemli değişkenin durumluk kaygı olduğu saptanmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, durumluk kaygı düzeyindeki bir birimlik artış emzirme tutum düzeylerini 0,54 birim azaltmakta iken, doğum sonrası depresyon düzeyindeki bir birimlik artış emzirme tutum düzeylerini 0,37 birim azaltmaktadır.

Bebek ve çocuk ölümlerini engellemenin en önemli basamaklarından biri anneleri emzirmeye teşvik etmek ve anne sütü alımını artırmaktır. Annelerin anne sütüyle beslenme ve emzirme hakkında bilgi almaları bebeğin optimal beslenme ve gelişme parametrelerini olumlu etkilemektedir. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) ve UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund), bebeklerin yaklaşık altı aya kadar yalnızca anne sütüyle beslenmesini ve tamamlayıcı gıdaya başladıktan sonra da yine anne sütüyle beslenmeye devam edilmesini önermektedir. Yaşamın ilk altı ayında "sadece anne sütü"nü dünya genelinde en az %50'ye çıkarılması, DSÖ'nün 2025 beslenme hedefleri arasında yer almaktadır (16).

Literatürde yapılmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde sonuçlar şu şekildedir; Şengül et al. (17) 2005 yılında yaptıkları çalışmada annelerin %65,4'ü anne sütünün daha faydalı olduğunu, bebeğin gelişimini olumlu etkilediğini ve enfeksiyonlardan koruduğunu bildiklerini belirtmişlerdir. 2008 Yılında Şahin tarafından yapılan uzmanlık tez çalışmasında ise; emzirmeye devam eden annelerin %61'i anne sütünün bebeği hastalıklardan koruduğunu, %28'si bebeğin büyümesine ve gelişmesine çok fazla katkıda bulunduğunu, %24'ü bebeğin bağışıklık sistemini güçlü tuttuğunu ve %23,5'i anne sütünün besleyiciliğinin fazla olduğunu söylemiştir. Ayrıca bu çalışmada annelerin kolostrum hakkında bilgilerinin yeterli olmadığı da görülmüştür. Aynı çalışmada, annelerin sadece 63,4'ü anne sütünün bebeğin ilk altı aylık döneminde verilmesi gerektiğini savunurken, %24'ü bu sürenin beş ay olması gerektiğini belirtmiştir (18). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre anne sütünün gerekliliği değerlendirildiğinde; annelerin %85,7'si çok gerekli olduğunu, %8,9'u gerekli olduğunu, %3,1'i orta derecede gerekli olduğunu, %2,3'ü ise anne sütünün biraz gerekli olduğunu belirtmiştir. Bu sonuçlara göre; anne sütünün kıymeti ve önemi ile ilgili annelere verilmesi gereken danışmanlık hizmetlerinin artırılması gerektiği ve gebelik öncesi/sonrası annelere eğitim gerekliliğinin ne kadar önemli

ve gerekli bir ihtiyaç olduğu saptanmıştır.

Emzirme ile yapılan diğer çalışmalar değerlendirildiğinde; Eker et al. (19) yaptıkları bir çalışmada emzirme ile bebek beslenmesi konusunda kadınların %55,4'ünün antenatal dönemde, %68,5'inin ise postpartum dönemde bilgi aldığı saptanmıştır. Yanikkerem et al. (20) yaptıkları bir çalışmada ise; gebelerin yarıdan fazlasının yaklaşık %61,5'inin anne sütü hakkında eğitim aldıkları saptanmış olup bilgi kaynağı olarakta hemşire ve ebelerin kendilerine bu konuda bilgi verdiklerini ifade etmişlerdir. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre emzirme ile ilgili bilgi kaynağının %68,3'ünün hemşireler olduğu görülmüş olup annelerin %63,8'inin emzirme konusunda eğitim aldığı, %27,6'sının bu eğitimi yeterli bulduğu, %3,3'ünün aldıkları eğitimi hiç yeterli bulmadıkları görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar literatür ile uyumludur.

Yapılan çalışmanın bir diğer önemli sonucu da; katılımcıların doğum sonrası depresyon düzeylerinin emzirme yeterlilik düzeylerine göre anlamlı olarak farklılıklar göstermesiydi. Küçükoğlu et al. (21) 2014 yılında yaptıkları çalışmaya göre; annelerin doğum sonrası ortaya çıkan depresyon semptomlarının emzirme öz-yeterliliğini etkilemediğini saptamışlardır. Zubaran ve Foresti'nin 2013 yılında yaptıkları diğer bir araştırmada ise; depresyon yaşayan annelerin daha düşük emzirme öz-yeterliliğine sahip oldukları bulunmuştur (22). Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumludur.

Omak et al. (23) 2021 yılında yaptıkları çalışmaya göre gestasyon haftası arttıkça durumluk kaygı düzeyinde anlamlı bir azalma ve emzirme tutumunda da anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmada ise literatürden farklı olarak gestasyon haftası arttıkça, emzirme tutumunun anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Bu durumun yaklaşan doğumun yarattığı doğum heyecanına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Çalışmaya merkez ilçelerde Aile Sağlığı merkezlerine kayıtlı olan postpartum ilk 40 günde lohusa izlemi ve yenidoğan aşısı için başvuran gönüllü kadınlar alındığı için elde edilen veriler tüm nüfusa genellenemez. Çalışma çalışmanın gerçekleştirildiği tarihler arasında ve çalışmaya uygun olarak hazırlanmış sosyo-demografik anket formu ile çalışmaya alınan kadınların veri toplama aracında yer alan sorulara verdikleri cevaplarla sınırlıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızın tüm anlamlı sonuçları değerlendirildiğinde; annelerin emzirme tutumlarını

genel olarak emzirme konusundaki bilgi düzeyi, gebelik haftası ve lohusa kadınların eğitim seviyesi etkilemektedir. Bu konu ile ilgili yapılabilecekler özellikle sosyal destek bakımından düşük destek alan annelerin emzirmeme ve emzirmeyi erken bırakma durumlarını engellemek adına başta eş ve aile büyükleri olmak üzere özellikle yakın çevresi anneye destek olmak adına motive edilmelidir. Kadınların sadece doğum sonrası değil doğum öncesi dönemde de eğitim görmüş sağlık personeli tarafından anne sütü ve emzirme ile ilgili eğitim alması, bu konuda kadınlara danışmanlık yapılması gereklidir. Annelere kendi sütlerinin çok kıymetli olduğu ve yeterli olduğu her görüşmede ısrarla anlatılmalı, anneler bu duruma inandırılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Duygu İlke Yıldırım, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
E-mail: azrailla@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Zeren F, Fatma E. Dünya Sağlık Örgütü'nün anne ve yenidoğan için postpartum bakım önerileri. Gumushane University J Health Sci 2018;7(4):95-102.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Postpartum and Followup care. In: Guidelines for Perinatal Care, 4th ed, Washington, DC: ACOG 1997.
- Kaya B, Salim S. Postpartum kanamanın önlenmesi ve yönetimi. İKSST J 2017; 9(2):79-85.
- Gül N. Normal doğum ve sezaryen doğum uygulanan olguların postpartum komplikasyonlar yönünden karşılaştırılması. İstanbul Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2008.
- Gülseren L. Doğum sonrası depresyon: Bir gözden geçirme. Türk Psikiyatri Dergisi 1999;10(1):58-67.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed, 2013;1324.
- Cesar J, Chavoushi F. Background paper 6.15 Depression. Depression in young people and elderly: Priority medicine for Europe and the world. <https://www.who.int/pmnch/en/> (accessed on:10.04.2019).
- Kısa C. Postpartum psikiyatrik bozukluklar. 3P Dergisi 2004;(4):7-11.
- Stewart D. Depression during pregnancy. Canadian Family Physician 2005;51(8):1061-3.
- Beydağ KD. Doğum sonu dönemde anneliğe uyum ve hemşirenin rolü. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007;6(6):479-84.
- Vural G, Akkuzu G. Normal vajinal yolla doğum yapan primipar annelerin doğum sonu 10. günde depresyon yaygınlıklarının incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 1993;3(1):33-7.
- Kara B, Çakmaklı P, Nacak E. Doğum sonrası depresyon. Üsküdar AÇ-SAP Eğitim Merkezi 2001;10(9):333-4.
- Engindeniz AN, Küey L, ve Kültür S. Edinburgh doğum sonrası depresyon ölçeği Türkçe formu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Bahar Sempozyumları 1996;1:51-2.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for State and Anxiety Inventory. California: Consulting Psychologists Press, 1970.
- Arslan Özkan H. Emzirme tutumunu değerlendirme ölçeği. Kashed 2015;2(1):53-8.
- WHO. Global Nutrition Targets 2025: Policy, Brief and Series. Available online: http://www.who.int/nutrition/publications/globaltargets2025_policybrief_overview/en/ (accessed on 13 November 2018).
- Sengül AM, Yıldön S, Sargın M. Annelerin emzirme konusundaki bilgi ve tutumları. Göztepe Tıp Dergisi 2005;20:104-7.
- Şahin G. Emziren annelerin emzirme ile ilgili bilgi, uygulama ve davranışlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul: İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinatörlüğü 2008.
- EkerA, Yurdakul M. Annelerin bebek beslenmesi ve emzirmeye ilişkin bilgi ve uygulamaları. Sted 2006;15(9):15863.
- Yanikkerem E, Tuncer R, Yılmaz K, et al. Breast-feeding knowledge and practices among mothers in Manisa, Turkey. Midwifery 2009;25(6):19-32.
- Küçükoglu S, Çelebioğlu A, Coşkun D. Yenidoğan kliniğinde bebeği yatan annelerin postpartum depresyon belirtileri ve emzirme özyeterlilik düzeylerinin belirlenmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014;3(3):921-32.
- Zubaran C, Foresti K. The correlation between breastfeeding self-efficacy and maternal postpartum depression in southern Brazil. Sex Reprod Health 2013;4(1):9-15.
- Omak D, Kahriman İ, Özoran Y. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bebeği yatan annelerin kaygı düzeylerinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Nurs Sci 2021;13(2):2128.

SARS-CoV-2'nin Hematolojik Hastalıklar Üzerindeki Etyolojik Rolü

The Etiological Role of Sars-Cov-2 On Hematologic Diseases

Atakan Tekinalp¹, Özcan Çeneli¹, Muhammed Emin Güzel², Miraç Burak Başgün², Sinan Demircioğlu¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi: Atakan Tekinalp, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
e-posta: atakantekinalp@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 1 Eylül 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 1 Şubat 2022

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı, COVID-19 enfeksiyonu sonrası hematolojik tanı alan hastalarda SARS-CoV-2 virüsü ve hematolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Hastalar ve Yöntem: 1 Nisan 2020 ile 1 Nisan 2021 tarihleri arasında, herhangi bir malign ya da otoimmün hematolojik hastalık tanısı alan hastalar arasında, öncesinde COVID-19 enfeksiyonu geçirenler retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı öncesinde COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastalar karşılaştırıldı.

Bulgular: Yeni tanı alan 305 hastanın 24 (%7,8)'ünün öncesinde COVID-19 öyküsü olduğu tespit edildi. İki hasta grubunda da en sık tanı non-Hodgkin Lenfoma (NHL)'ydi. NHL ve agresif seyirli NHL sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte öncesinde COVID-19 öyküsü olan hasta grubunda daha yüksek bulundu (%25,1'e karşın %23,1, p=0,143 ve %66,6'ya karşın %56,9, p=0,094). Temel hematolojik değerler iki grup arasında benzerdi. COVID-19 tanısı ile hematolojik hastalık tanısı arasında geçen medyan süre 4,1 (0,6-11,8) ay olup en kısa süreli tanı İmmün Trombositopenik Purpura, en uzun süre ise Multipl Miyelom tanılı hastada saptandı. Malign hasta grubunda tanıya kadar geçen medyan süre daha uzun bulundu (4,5 aya karşılık 2,5 ay, p=0,070).

Sonuç: Bu çalışma ile COVID-19 enfeksiyonunun, malign ve otoimmün patogenezi hematolojik hastalıklar için etyolojik bir faktör olabileceğini vurguladık.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19 virüs, pandemi, hematolojik hastalıklar

Abstract

Aim: The aim of this study is to evaluate the association between hematologic diseases and SARS-CoV-2 infection in patients who have been diagnosed with a hematologic disease after COVID-19 infection.

Patients and Methods: The ones who had a previously history of COVID-19 infection among the patients diagnosed with any malign or autoimmune hematologic disease were evaluated between April 1, 2020 – April 1, 2021, retrospectively. The Patients who had the COVID-19 infection and the patients who had not were compared.

Results: Twenty-four (7.8%) patients of 305 newly diagnosed who had a previously history of COVID-19 infection were determined. The most common diagnosis was non-Hodgkin Lymphoma in both of the groups. Although it was not statistically significant, frequency of NHL and aggressive NHL were most common in the patients with history of COVID-19 (25.1% vs 23.1%; p=0.143 and 66.6% vs 56.9%, p=0.094). The basic hematologic parameters were similar between the two groups. The median time between COVID-19 infection and the hematologic diagnosis was 4.1 (0.6-11.8) month; the minimum duration was in the patient with Immune Thrombocytopenic Purpura and the maximum was the one with Multiple Myeloma. The median time up until the diagnosis was longer in the malign group (4.5 vs 2.5 months; p=0.070).

Conclusion: As a result of the study, it has been emphasized that COVID-19 may have an etiological factor for malign and hematologic diseases with autoimmune pathogenesis.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19 virus, pandemic, hematological diseases

Atıf yapmak için: Tekinalp A, Çeneli Ö, Güzel ME, Başgün MB, Demircioğlu S. SARS-CoV-2'nin Hematolojik Hastalıklar Üzerindeki Etyolojik Rolü. Selcuk Med J 2022;38(1): 40-44

Açıklama: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

İlk kez 2019'un sonunda, Çin'in Wuhan eyaletinde saptanan ve yayılımı sonrası Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11.03.2020'de pandemi ilanı ile sonuçlanan COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, halen dünyada ve ülkemizde etkisini devam ettirmektedir (1). Patofizyolojinin aydınlatılması ile hastalık şiddetinin sadece viral yüke bağlı olmadığı, konağın savunma mekanizması ile de ilişkili olduğu anlaşılmıştır (2). Virüsün enfekte solunum yolu hücrelerini hasarlandırması, immün yanıt ve sitokin salınımına neden olmaktadır (3). IL-1 β (İnterlökin) başta olmak üzere IL-6, IFN γ (İnterferon), MIP1 α (Makrofaj İnflamatuar Protein) ve MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein) patofizyolojide rol oynayan temel sitokinlerdir (3). COVID-19 enfeksiyonunun hiperkoagulopatiye yol açmasının yanı sıra lenfopeniye neden olduğu ve nötrofil/lenfosit oranının >3,1 olan hastalarda, hastalığın daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir (4). Hematolojik maligniteler, öncül kemik iliği elemanlarında ya da multiple myelom ve lenfomalarda olduğu gibi lenfositlerin gelişim basamaklarında meydana mutasyonel değişikliklere bağlı ortaya çıkmaktadır. Malign hücreler kemik iliği ve lenfoid dokulara infiltre olurken, immün sistemde de hem fonksiyonel ve hem de kalitatif yetmezlik ortaya çıkmaktadır (5). Fizyopatolojinin aydınlatılması,

hematolojik hastalıklarda sitokin salınmasını ve hücresel fonksiyonları etkileyen monoklonal antikörlerin ve immunomodulator tedavilerin gelişmesine neden olmuştur (6).

Gerek immün trombositopenik purpura (ITP) gibi otoimmün hastalıkların gerek lenfoid malignitelerin gelişiminde virüsler etyolojide suçlanmaktadır. Epstein-Barr virüs'e bağlı Hodgkin lenfoma ve Burkitt lenfoma gelişmesi (7), Human Herpes Virüs-8 (HHV-8) ile ilişkilendirilen Castleman Hastalığı (8), influenza ailesine bağlı gelişen ITP bunlara örnek olarak verilebilir (9). Güncel literatürde Mayıs 2020-Kasım 2020 tarihleri arasında COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilen, otoimmün hemolitik anemi, ITP, multiple myelom ve non-Hodgkin Lenfoma tanılı 20 olgu bildirilmiştir (10).

Biz de çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu sonrası malign ya da otoimmün hematolojik hastalık tanısı alan hastaları tespit ederek, COVID-19'un etyolojik rolünü sorgulamayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafınca 01.04.2020-01.04.2021 tarihleri arasında malign ya da otoimmün patogenezi hematolojik bir hastalık tanısı konulan hastalar

Tablo 1. Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

	COVID-19 Öyküsü Olan (n:24)	COVID-19 Öyküsü Olmayan (n:281)	P
Yaş	55,5 (23-83)	54 (19-80)	0,318 ^a
Cinsiyet, kadın/erkek, n(%)	13(54,2)/11(45,8)	121(47,6)/133(52,4)	0,165 ^b
Tanısal Dağılım			
Non-Hodgkin Lenfoma	6 (25,1)	65 (23,1)	0,143 ^b
Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma	4 (16,7)	21 (7,4)	
Foliküler Lenfoma	1 (4,2)	13 (5,1)	
Marjinal Zon Lenfoma	1 (4,2)	12 (4,2)	
Mantle Hücreli Lenfoma	-	10 (3,5)	
T Hücreli Lenfoma	-	6 (2,1)	
Multipl Miyelom	4 (16,7)	38 (13,5)	0,301 ^b
İmmün Trombositopenik Purpura	4 (16,7)	33 (11,7)	0,340 ^b
Kronik Lenfositik Lösemi	3 (12,5)	24 (8,5)	0,084 ^b
Myelodisplastik Sendrom	2 (8,3)	15 (5,3)	-
Hodgkin Lenfoma	1 (4,2)	27 (9,6)	-
Kronik Myeloid Lösemi	1 (4,2)	18 (6,4)	-
Akut Myeloid Lösemi	1 (4,2)	29 (10,3)	-
Akut Lenfositik Lösemi	1 (4,2)	14 (4,9)	-
Hemofagositik Lenfositosis	1 (4,2)	1 (0,3)	-
Kronik Myelomonositik Lösemi	-	2 (0,6)	-
Otoimmün Hemolitik Anemi	-	15 (5,3)	-

^aMann Whitney U Testi ^bPearson ki-kare testi

Tablo 2. Tanıda Bakılan Temel Hematolojik Değerler

	COVID-19 Öyküsü Olan (n:24)	COVID-19 Öyküsü Olmayan (n:281)	P^a
Hb (g/dL)	9,8 (5,4-15,6)	9,5 (5,2-15,4)	0,241
WBC (/μL)	8.670 (1.600-49.500)	7.900 (450-165.000)	0,175
Nötrofil (/μL)	4.900 (480-46.700)	4.580 (250-163.200)	0,455
Lenfosit (/μL)	1.600 (270-18.600)	1.400 (140-85.400)	0,570
Monosit (/μL)	370 (10-15.300)	480 (10-37.200)	0,765
PLT (/103xμL)	210 (1-470)	160 (1-560)	0,624

*Mann Whitney U Testi

retrospektif olarak değerlendirildi. Hematolojik tanı konulmadan önce COVID-19 enfeksiyonu geçirenler tespit edildi. Hastaların epidemiyolojik özellikleri (yaş, cinsiyet), PCR ile bakılan COVID-19 antijen tarihleri, COVID-19 enfeksiyonuna yönelik tedavi yaklaşımları, hastane yatış durumları, hematolojik hastalık tanı tarihleri, tanı anındaki hemogram değerleri ve malign hastalıkların evreleri kaydedildi. Evreleme, lenfoma hastaları için Ann Arbor, Multipl Miyelom (MM) hastaları için R-ISS (Revised International Staging system) ve Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) için Rai evreleme sistemlerine göre yapıldı. Hematolojik tanı öncesi COVID-19 öyküsü olan ve olmayan hastalar yaş, cinsiyet, tanısız dağılımları ve temel hematolojik laboratuvar bulgularına göre karşılaştırıldı. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/3257 numarası ile onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizi SPSS IBM programı 22.0 versiyonu ile yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin iki grup karşılaştırması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi ve Pearson ki-kare testi ile analiz edildi. P<0,05 sonuçlar istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda malign ya da otoimmün patogenezi hematolojik bir hastalık tanısı konulan 305 hastadan COVID-19 enfeksiyonu sonrası tanı alan 24 (%7,8) hasta tespit edildi. Medyan yaş COVID-19 öyküsü olan hastalarda 55,5 (23-83), olmayan hastalarda ise 54 (19-80) olup benzer bulundu. Kadın/erkek oranı istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte COVID-19 öyküsü olan hastalarda daha yüksek saptandı; 13/11 ve 121/133. Her iki grupta da en sık tanısı konulan hastalık grubu non-Hodgkin Lenfoma (NHL) idi. NHL sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı bir

fark saptanmadı (%25,1'e karşın %23,1, p=0,143). NHL tanılı olgular incelendiğinde agresif seyirli NHL (YBBHL, mantle hücreli lenfoma, T hücreli lenfoma) gelişme oranı öncesinde COVID-19 öyküsü olan hastalarda daha yüksek bulundu (%66,6'ya karşın %56,9, p=0,094). Ayrıca tüm hastaların hematolojik tanı aldıklarında bakılan temel hematolojik parametreler de her iki grupta benzer bulundu. Tablo-1'de iki grubun epidemiyolojik özellikleri ve tanısız dağılımları, tablo-2'de ise temel hematolojik değerleri görülmektedir.

Tanı öncesinde COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda COVID-19 tanısı ile hematolojik hastalık tanısı arasında geçen süre medyan 4,1 (0,6-11,8) ay olup en kısa süre İmmün Trombositopenik Purpura (ITP), en uzun süre ise MM tanılı hastada tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte malign hasta grubunda tanıya kadar geçen medyan süre daha uzun bulundu (4,5 aya karşılık 2,5 ay, p= 0,070). COVID-19'a yönelik spesifik tedavi için favipravir kullanan hasta sayısı 9 (%37,5)'du. Hastanede yatışı yapılarak tedavi alan hasta sayısı ise 4 (%16,7) olup bu hastaların hastanede yatış süresi ise medyan 12 (8-14) gün bulundu. Konvelasant plazma ya da tocilizumab kullanılan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hasta yoktu. Antikor ve aşılama durumları incelendiğinde, hastaların antikor düzeyine bakılmadığı ve hastaların hiç birinin hematolojik tanıdan veya COVID-19 enfeksiyonundan önce SARS-CoV-2 için aşı olmadığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Virüsler, başta otoimmün hastalıklar olmak üzere çeşitli hematolojik hastalıkların etyolojisinde önemli bir yere sahiptir ve çoğu viral enfeksiyon seyrinde çeşitli nedenlerden dolayı trombositopeni görülür. Virüslere karşı gelişen antikorların, trombosit membran glukoproteinlerine karşı reaksiyon vermeleri, virüslere bağlı immün trombositopenilerin temelini

oluşturur (11). 2009 yılındaki influenza pandemisinde trombositopeni, %14 oranında bildirilmiş ve kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir. Sonraki araştırmalarda Jansen ve ark. adenovirusların, trombosit yüzeyindeki sialoglikan molekülleri ile trombosit girdiğini ve trombosit klerensini artırarak trombositopeniye yol açtığını göstermiştir (9). COVID-19 enfeksiyonu seyirinde de hastalarda %31-40 oranda trombositopeni görüldüğü ve bunu kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (10). COVID-19, hematopoetik hücrelerde de bulunan ACE2 ile birlikte CD66a gibi adezyon molekülleriyle öncül hücrelere girerek replike olup hücreleri apoptozise sürüklemektedir (12). Öte yandan COVID-19 enfeksiyonunda hem trombosit hem de CD34(+) hematopoetik kök hücreye karşı gelişmiş antikolar tespit edilmiştir (13). Bu mekanizmalar COVID-19'a bağlı gelişen sitopenilere açıklık getirmesi bakımından önemlidir.

Çalışmamızda başta ITP olmak üzere lenfomalar, MM ve KLL gibi patofizyolojisinde immun disregulasyonun rol oynadığı hastalıklar, tanıların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Literatürde COVID-19 ile ilişkilendirilen immün kaynaklı hematolojik hastalıklar olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Lazarian ve ark. semptom başlangıcından otoimmün hemolitik anemi (OİHA) gelişene kadar geçen süre medyan 9 (4-13) gün olan 7 hasta raporlamıştır (14). Leebeek ise COVID-19 semptomlarından yaklaşık 4 ay sonra ITP tanısı alan bir olgu bildirmiştir (15). Bir metaanalizde 39 hastanın COVID-19 semptomlarından medyan 13 gün sonra ITP tanısı aldığı ve hastaların çoğunluğunda bu sürenin 2-3 hafta olduğu raporlanmıştır (16). Çalışmamızda medyan hastalık zamanı tüm hastalar için 4,1 (0,6-11,8) ay; ITP tanısı alan 4 hasta için ise 0,6 ay, 1 ay, 2,5 ay ve 5,3 aydır. Çalışmamızda hastaların antikor düzeyleri bilinmemektedir ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastaların %87,8'inde enfeksiyonun 300. gününde antikor saptanmıştır (17). Ayrıca literatürde viral enfeksiyonun 5. ayında gelişen ITP olguları bildirilmiştir (18). Bu açıdan bakıldığında, COVID-19 enfeksiyonunun akut dönemden sonra da immün aracılı hastalıklara neden olabileceği aklı gelmektedir. Ayrıca çalışmamızda, tanı öncesinde COVID-19 enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda ITP sıklığı anlamlı farklılık olmasa da daha yüksek oluşu bu olasılığı desteklemektedir.

COVID-19 ile ilişkili inflamasyonun ilerlemesinde IL-1 β , IL2, IL6, MIP1 α , MCP1 ve tümör nekrozis faktör (TNF) sorumlu temel sitokinlerdir (3). Hatta IL6 ve MIP1 α düzeylerinin zamanla daha çok yükseldiği

ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Hem inflamasyon süreci hem de bu sürecin hücre içi sinyal yolları üzerine etkisi ise halen araştırma konusudur. Ayrıca COVID-19 etkisiyle NF-K β (Nuclear Factor-kappa β), TRAF (TNF receptor associated factor) ve STAT (signal transducer and activator of transcription) gibi hücre içi sinyal yollarının ise aktive olabileceği yönünde de öngörü mevcuttur (3). B lenfosit kökenli lenfomalar ve MM'da olduğu gibi malignitelerde, neoplastik hücreler ile yardımcı T hücreleri, NK hücreleri ve dentritik hücreleri arasındaki etkileşim, benzer yollar üzerinden etki ederek malign hücrelerin proliferasyonuna ve invazyonuna neden olmaktadır (20). Bu durum, SARS-Cov-2'nin etkisiyle sessiz bir durumda olan malignensinin aktive olabileceğini ve immün reaksiyonların başlayabileceğini düşündürmektedir. COVID-19 mRNA aşısından 2 gün sonra, remisyonda seyreden mantle hücreli lenfoma olgusunda relapsı düşündürülen lenf nodları gelişmesi bu savı desteklemektedir (21). Çalışmamızda, COVID-19 sonrası tanı alan 6 hasta NHL hastasının 4'ü agresif seyirli YBBHL'dır ve tanı zamanı enfeksiyondan 2-5,5 ay arasında değişen sürelerde dir. Mantle hücreli lenfoma tanılı olgu ise saptanmamıştır. Buna rağmen çalışmamızda, COVID-19 sonrası agresif seyirli NHL gelişim sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Ancak olgu sayısı az olması sağlıklı yorum yapmayı güçleştirmektedir. Malign hastalıkların seyirinde COVID-19 enfeksiyonunun daha şiddetli seyretmesine karşın enfeksiyonun etkisiyle remisyona sağlanan olgular da yayınlanmıştır. Solloni ve ark. ise COVID-19 enfeksiyonu sonrası remisyona giren bir Foliküler Lenfoma (FL) olgusu bildirmiştir (22). Challenor ve Tucker de steroid ya da immünokemoterapi almayan Evre III Hodgkin Lenfoma (HL) olgusunda, COVID-19 enfeksiyonundan yaklaşık 4 ay sonra remisyona geliştiğini tespit etmiştir (23). Çalışmamızda malign olguların remisyona durumları değerlendirilmemiş olup FL olgusu COVID-19 tanısından 5 ay, HL olgusu ise 9 ay sonra tanı almıştır.

Çalışmamızı sınırlandıran bazı faktörler mevcuttur. Bunlar tek merkezli ve retrospektif olarak tasarlanmış olması, COVID-19 enfeksiyonu dönemindeki laboratuvar verilerinin ve iki grup arasında klinik seyre yönelik karşılaştırmanın çalışmada yer almayışdır. COVID-19'un hangi patogenezi ile malign ve immün kaynaklı hastalıkları tetiklediği ya da regresyonuna neden olduğu bilinmemekte ve bu durum olgu sunumlarında da ifade edilmektedir. Literatürde COVID-19 sonrası yeni tanı hastalıkları ya da virüsün

özellikle malign hastalıkların seyri üzerine etkisini araştıran kapsamlı bir çalışma mevcut değildir. Kısıtlılıkları olsa da pandemi sürecindeki bir yıllık süreyi değerlendirmesi, enfeksiyon sonrasında tanı konulan malign ve otoimmün hastalıkları içermesi ve COVID-19'un bu hastalık grubunda etyolojik bir ajan olabileceğini vurgulaması bakımından çalışmamızın literatüre önemli bir veri sunduğu kanısındayız.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Atakan Tekinalp, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
E-mail: atakantekinalp@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565-74.
- Kumar A, Narayan RK, Prasoon P, et al. COVID-19 mechanisms in the human body-What we know so far. *Front Immunol* 2021;12(1):1-22.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology* 2020;20:363-74.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*;2020;18(1):206.
- Fairfield H, Falank C, Avery L, et al. Multiple myeloma in the marrow: Pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1364(1):32-51.
- Dhodapkar MV, Dhodapkar KM. Immune modulation in hematologic malignancies. *Semin Oncol* 2015;42(4):617-25.
- Baumforth KRN, Young LS, Flavell KJ, et al. The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. *J Clin Pathol - Mol Pathol* 1999;52(6):307-22.
- Dossier A, Meignin V, Fieschi C, et al. Human herpesvirus 8-related Castleman disease in the absence of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2013;56(6):833-42.
- Jansen AJG, Spaan T, Low HZ, et al. Influenza-induced thrombocytopenia is dependent on the subtype and sialoglycan receptor and increases with virus pathogenicity. *Blood Adv* 2020;4(13):2967-78.
- Sahu KK, Borogovac A, Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia. *J Med Virol* 2021;93(2):1164-70.
- Li Z, Nardi MA, Karparkin S. Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *2005;106(2):572-6.*
- Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;193:110-5.
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 2020;38(1):1-9.
- Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol* 2020;190(1):29-31.
- Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2020;190(2):61-4.
- Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: A systematic review. *SN Compr Clin Med* 2020;2(11):2048-58.
- Alfego D, Sullivan A, Poirier B, et al. A population-based analysis of the longevity of SARS-CoV-2 antibody seropositivity in the United States. *E Clinical Medicine* 2021;36:100902.
- Hsiao CH, Tseng KC, Tseng CW, et al. Late-Onset immune thrombocytopenic purpura after withdrawal of interferon treatment for chronic hepatitis C infection. *Med (United States)* 2015;94(34):e1296.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
- Tangye SG, Ma CS, Brink R, et al. The good, the bad and the ugly-T FH cells in human health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13(6):412-26.
- Xu G, Lu Y. COVID-19 mRNA vaccination-induced lymphadenopathy mimics lymphoma progression on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2021;46(4):353-4.
- Sollini M, Gelardi F, Carlo-Stella C, et al. Complete remission of follicular lymphoma after SARS-CoV-2 infection: From the "flare phenomenon" to the "abscopal effect." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(8):2652-4.
- Challenor S, Tucker D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2021;192(3):415.

Evaluation of Lateral Hypothalamic Area Catecholamine Levels Following Intravenous Glucose Administration by Microdialysis Method in Rats

Sıçanlarda İntravenöz Glikoz Uygulaması Sonrası Lateral Hipotalamik Alan Katekolamin Düzeylerinin Mikrodiyaliz Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Hatice Solak¹, Z. Isik Solak Gormus¹, Raviye Ozen Koca¹

¹Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Physiology, Konya, Turkey

Address correspondence to: Z. Isik Solak Gormus, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Physiology, Konya, Turkey
e-mail: igormus@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 3 December 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 28 February 2022

Öz

Amaç: Lateral hipotalamik alanda (LHA) intravenöz glukoz uygulanmasının noradrenalin, dopamin ve metabolitleri olan dihidroksi fenil glikol (DHPG)- dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) düzeylerine etkilerinin beyin mikrodiyaliz yöntemi ile araştırılması amaçlandı.

Gereçler ve Yöntem: Normal beslenen 2 grup ve 24 saat besin alımı kısıtlanan 2 grup (serum fizyolojik ve glikoz uygulanan) yetişkin erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlara anestezi altında LHA'da mikrodiyaliz işlemleri yapıldı ve örnekler 20'şer dakikalık sürelerde toplandı. İlk örnekler kontrol olarak kaydedildikten sonra, kontrol gruplarına serum fizyolojik, glikoz gruplarına %50'lik glikoz çözeltisi 1.4ml/kg dozunda intravenöz yolla uygulandı. Sonraki 40 dakika boyunca örnekler toplanarak HPLC-ECD sisteminde analiz edildi. İstatiksel değerlendirme için tek yönlü ANOVA kullanıldı.

Bulgular: Başlangıçta noradrenalin konsantrasyonu, aç sıçanlarda tok olanlara göre daha yüksek bulunurken 20. dakikadaki noradrenalin seviyeleri tok ve aç grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı (p=0.01). 40. dakika noradrenalin değerlerinde ve dopamin-DHPG-DOPAC seviyeleri ile kontrol seviyeleri karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi.

Sonuç: Sistemik glukoz uygulaması aç ve tok sıçanlarda LHA noradrenalin konsantrasyonunu azaltmıştır. Bu sonuçlara göre LHA'daki noradrenerjik nörotransmisyon, plazma glukozu ile modüle edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Lateral hipotalamik alan, noradrenalin, dopamin, HPLC, mikrodiyaliz, besin alımı

Abstract

Aim: We aimed to investigate the effects of intravenous glucose administration in the lateral hypothalamic area (LHA) on the levels of noradrenaline, dopamine and their metabolites dihydroxyphenylglycol (DHPG)-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) by brain microdialysis method.

Materials and Methods: Adult male Wistar albino rats in 2 normally fed groups and 2 groups of restricted food intake for 24 hours (saline and glucose administered) were used. Microdialysis procedures were performed on the rats in LHA under anesthesia and samples were collected in 20 minutes. After the first samples were recorded as control, 0.9% saline was administered to the control groups and 50% glucose solution was administered intravenously to the glucose groups at a dose of 1.4 ml/kg. During the next 40 minutes, samples were collected and analyzed on the HPLC-ECD system. One-way ANOVA was used for statistical evaluation.

Results: Noradrenaline concentration was higher in fasted rats than in satiated animals at baseline. Noradrenaline levels at the 20th minute were significantly decreased in both fasted-satiated groups compared to control group (p=0.01). There was no statistically significant difference in the 40th minute noradrenaline values and dopamine-DHPG-DOPAC levels compared to control.

Conclusion: Systemic glucose administration decreased LHA noradrenaline concentration in fasted and satiated rats. It can be mentioned that noradrenergic neurotransmission in LHA can be modulated by plasma glucose.

Key words: Lateral hypothalamic area, noradrenaline, dopamine, HPLC, microdialysis, food intake

Cite this article as: Solak H, Solak Gormus ZI, Ozen R. Evaluation of Lateral Hypothalamic Area Catecholamine Levels Following Intravenous Glucose Administration by Microdialysis Method in Rats. Selcuk Med J 2022;38(1): 45-52

Disclosure: None of the authors has a financial interest in any of the products, devices, or drugs mentioned in this article. The research was not sponsored by an outside organization. All authors have agreed to allow full access to the primary data and to allow the journal to review the data if requested.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

Nutrition and metabolic events are of great importance for the survival of living things (1). Regulation of food intake is one of the most complex regulatory mechanisms in the organism (2). The most important neural centers that regulate the amount of nutrients to be taken into the body and appetite are located in the hypothalamus (3). So it is a common coordinator in the central nervous system, in which feeding behaviors and nutritional processes are controlled. The paraventricular nucleus (PVN), ventromedial nucleus (VMN), dorsomedial nucleus (DMN), arcuate nucleus (ARC) which are the nuclei of the hypothalamus and lateral hypothalamic area (LHA) play a role in regulating food intake (4, 5) ARC is the energy core that plays a role in the regulation of nutritional intake and energy metabolism of the hypothalamus and the perception and evaluation of energy signals (6, 7). The neuron groups of ARC origin are called orexigenic (increasing nutrient intake) and anorexigenic (reducing nutrient intake). There are many orexigenic and anorexigenic effective molecules that play a role in energy balance, central and peripheral control of nutrition. Orexigenic peptides are neuropeptide Y (NPY), agouti related peptide (AgRP), ghrelin, orexin A and B, melanin condensing hormone (MCH). Anorexigenic peptides are leptin, cocaine amphetamine-associated peptide (CART), cholecystokinin (CCK), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (2, 8).

LHA acts as a hunger center. LHA is a nutritional center that contains glucose sensitive neurons stimulated through hypoglycemia and plays an important role in hypoglycemia-induced hyperphagia. LHA lesions cause hypophagia and weight loss (9). Dopamine (DA) and noradrenaline (NA) systems originating from ventral tegmental area and locus ceruleus are related to the forebrain. DA and NA are the most important neurotransmitters involved in the regulation of food intake (10, 11) Its effect on food intake in DA is related to the desire to eat (5). DA release is triggered in relation to the rate of human beings want to eat their own. DA is also concerned with demonstrating the behaviors necessary to supply and consume nutrients (10). Chemical and electrical lesions in noradrenergic fibers from the hypothalamus line lead to overeating and obesity. Administration of NA into the rat perifornical hypothalamus reduces food intake. These results show that noradrenaline may play a role in satiety (5).

Obesity occurs when the amount of energy taken

with nutrients is higher than the amount consumed with metabolism and physical activity and must be treated. The increase in consumption of high-calorie foods and beverages, as well as a general decrease in physical activity, facilitated the development of obesity and obesity has become a rapidly increasing health problem. Diseases such as coronary heart disease, hypertension, type 2 diabetes and cancer have increased due to weight gain (5). Due to excessive weight loss (anorexia), some types of cancer, such as inflammatory bowel diseases, or viruses that cause the immune system to collapse in humans, are caused by extremely debilitating diseases (10).

The detailed mechanisms that play a role in the regulation of food intake are important for the development of effective treatment methods of diseases such as obesity-anorexia. Some areas, especially in the hypothalamus, play an important role in nutritional behavior and metabolic activities. LHA is known as starvation center and VMN is known as satiety center. While electrical stimulation of LHA induces hunger and food intake in experimental animals, stimulation of VMN results in a feeling of satiety and termination of nutrition (12).

Microdialysis studies on the effects of catecholamines on LHA are very limited. NA application to LHA in rats induced food intake. Adrenaline and DA administration did not affect food intake behavior (13). It is not known what kind of changes food intake creates on catecholamines in hypothalamic LHA. Concentration changes at the level of noradrenaline and dopamine in LHA during food intake may initiate or terminate the feeling of hunger in experimental animals.

The aim of our study was to demonstrate how catecholamine levels in LHA change before and after administration by simulating food intake through intravenous (iv) glucose loading in fed and fasted animals and contributing to understanding the importance of catecholaminergic innervation in the hunger center.

MATERIALS AND METHODS

The protocols of animal experiments were approved by the Local Ethics Committee of Application and Research Center of Experimental Medicine, (2014-040). Adult (12 months old, 350-400 grams) male Wistar Albino rats were used for the study. A total of 40 rats were randomly divided into 4 groups. 2 groups of normal feeding (n=10) and 2 groups of restricted feeding for 24 hours (n=10). Animals were

given intraperitoneal 50 mg/kg ketamine (ketamine hydrochloride 50 mg / ml: Ketaset, Pfizer) for anesthesia. The depth of anesthesia and reflex responses were checked by looking at the painful stimulus response, and an additional dose of anesthetic was given if necessary.

After anesthesia, the experimental animals were fixed to the stereotaxy instrument (RWD Life Science CHINA). The microdialysis probe (CMA 12, CMA microdialysis, Sweden) was vertically implanted into the right holder of the stereotaxic device. Antero-posterior and medio-lateral coordinates of the marked bregma point were determined. The antero-posterior (1.80 mm) medio-lateral coordinates obtained from the rat brain atlas (-1.90 mm) were marked on the right temporal bone with reference to the bregma point on the right temporal bone. The microdialysis probe was inserted into the guide cannula and the probe tip with a 1 mm perfusion membrane was contacted to the LHA. According to the coordinates in the Atlas, the right LHA point (8.2 mm if the protective cannula is referenced, 9.2 mm if the probe is referenced) was entered into the brain tissue in the vertical direction and the right lateral hypothalamic area was reached. The microdialysis process started with the insertion of the guide cannula and the probe into it. By the manual glucometer (Optium Xceed), blood glucose values were determined 20 and 40 minutes after administration by taking one drop of blood from all animals just before and after iv PSS and glucose administration. The supernatant collected in the first 20 minutes after the 60th minute was considered as the 0th sample. After the supernatants collected in the next 40 minutes period were accepted as the control group, a 50% glucose solution (14) was infused into the glucose group and the other group was subjected to a saline infusion at a dose of 1.4 ml/kg in the 40th minute. The subsequent microdialysis periods were also injected into the HPLC system as samples 1, 2 and 3 for 20 minutes, and catecholamine analyzes were performed.

Catecholamine Analysis in HPLC System

Agilent Technologies 1260 brand high pressure liquid chromatography (HPLC) was used for catecholamine analysis (250x4.6mm C18 ODS analytical HPLC column). HPLC analysis range is set to 5. The temperature of the column oven was fixed at 40°C. Flow rate in HPLC was set to 1ml/min. Electrochemical Detector Waters 2465 was used. Injections were carried out in a volume of 20 µl (Hamilton). Before the microdialysis samples were

analyzed for the experiments, standard curves were prepared for each catecholamine. Curves were drawn by applying 5 different doses between DHPG 0.1-10 ppb / 20µl, NA 0.1-10 ppb / 20µl, DOPAC 0.1-10 ppb / 20µl, DA 0.1-10 ppb / 20µl.

HPLC Images of Catecholamines

The administrations at the doses specified on the table were applied for all standards and the areas revealed in HPLC were calculated by the Agilent HPLC software program. The concentration of the samples whose areas were calculated was found by the formula $y = 90,976x - 16,471$ in ppb for each catecholamine. By writing the area values where y is located, x concentration amount was calculated (Fig 1. and Fig 2.)

Statistical Analysis

Before intravenous administration, the DHPG, NA, DOPAC, DA levels of each animal were measured as '0' and the values of '0' were accepted as 100% on average. After iv glucose and PSS infusions of the samples, statistical analysis was performed by normalizing the catecholamine values according to the values of '0' in their group. SPSS 20.0 package program was used during the analyzes and the descriptive statistics of the variables were expressed as arithmetic mean (AM) ± standard error (SE). Normal distribution control was not performed because of the low number of observations. Nonparametric methods were preferred for the analyzes. Mann-Whitney

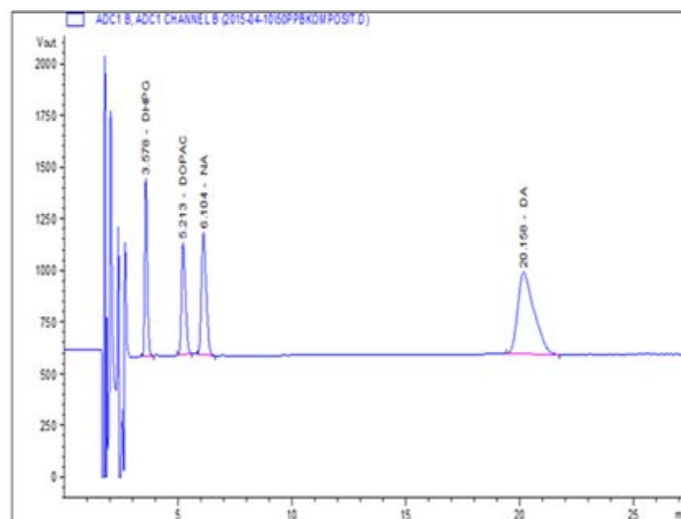


Figure 1. Standard catecholamine 50 ppb composite traces. 2-4. min. solvent front between, 3.578 min. DHPG, 5.213 min. DOPAC, 6.104 min. NA and 20.158 min. Peaks of DA

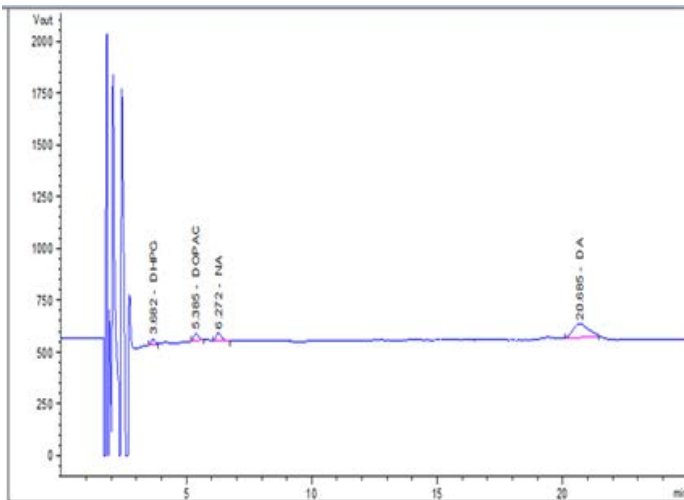


Figure 2. Catecholamine traces in HPLC of samples obtained by microdialysis

U test was used for the independent two-group comparisons, and Friedman's two-way analysis of variance was used to compare multiple groups with repeated measures. In cases where the overall result was significant, binary comparisons were made. Meaningful results were visualized with tables and related graphics. In all analyzes, $p < 0.05$ value was accepted as statistically significant.

RESULTS

Evaluation of Blood Glucose Levels

The blood glucose levels of the rats were measured

Table 1. Evaluation of Blood Glucose Levels

Groups	Blood Glucose Levels
Fasted / Saline AM \pm SE	67.96 \pm 2.69
Fasted / Glucose AM \pm SE	173.43 \pm 13.98
Satiated / Saline AM \pm SE	133.53 \pm 2.85
Satiated / Glucose AM \pm SE	209.30 \pm 10.45

by a glucometer (Optium Xceed) from the rat tails. During the experiment, the blood glucose levels of the fasted and fed animals were measured at 0 minutes before application and at 20th minutes and 40th minutes after glucose and PSS adaptation. While blood glucose levels did not change in PSS group, it increased in the glucose group (Table 1).

Monoamine Findings

Absolute catecholamine values at 0, 20th and 40th minutes calculated as a result of the analysis of microdialysis supernatants obtained from experiments in HPLC are shown in the table as arithmetic mean (AM) \pm standard error (SE). As a result of PSS and glucose administration in fasted and satiated animals, the percentage change rates determined by normalizing them according to the values of '0' in their group are specified. As a result of the statistical evaluation of the catecholamines with percent change values, no statistically significant difference was observed in the rats left for 24 hours when iv PSS was applied to LHA when the first 20 minutes and 40 minutes were compared with the NA values in the control group ($p > 0.05$), (Fig 3). When compared with the control NA values in the LHA and 50% glucose

Table 2. Catecholamine levels in the lateral hypothalamic area

Groups	Control (0. Min) (AM \pm SE)	20. min. (AM \pm SE)	40. dak (AM \pm SE)	p değeri
Fasted PSS NA	0.50 \pm 0.16	0.69 \pm 0.40	0.51 \pm 0.23	p=0.325
Fasted Glucose NA	0.80 \pm 0.33	0.39 \pm 0.17	0.48 \pm 0.18	p=0.013*
Satiated PSS NA	0.38 \pm 0.12	0.44 \pm 0.26	0.17 \pm 0.79	p=0.846
Satiated Glucose NA	0.38 \pm 0.14	0.18 \pm 0.17	0.07 \pm 0.04	p=0.06
Fasted PSS DHPG	0.82 \pm 0.14	0.30 \pm 0.18	0.3 \pm 0.29	p=1.00
Fasted Glucose DHPG	0.31 \pm 0.16	0.32 \pm 0.24	0.32 \pm 0.30	p=0.71
Satiated PSS DHPG	0.34 \pm 0.19	0.36 \pm 0.25	0.34 \pm 0.20	p=0.68
Satiated Glucose DHPG	0.32 \pm 0.03	0.34 \pm 0.28	0.32 \pm 0.32	p=0.71
Fasted PSS DA	0.09 \pm 0.4	0.18 \pm 0.12	0.09 \pm 0.66	p=0.07
Fasted Glucose DA	0.10 \pm 0.04	0.34 \pm 0.15	0.21 \pm 0.10	p=0.15
Satiated PSS DA	0.07 \pm 0.01	0.05 \pm 0.04	0.36 \pm 0.36	p=0.36
Satiated Glucose DA	0.11 \pm 0.06	0.06 \pm 0.03	0.04 \pm 0.03	p=0.89
Fasted PSS DOPAC	0.30 \pm 0.54	0.25 \pm 0.88	0.36 \pm 0.10	p=0.67
Fasted Glucose DOPAC	0.62 \pm 0.26	0.54 \pm 0.27	1.18 \pm 0.62	p=0.49
Satiated PSS DOPAC	0.27 \pm 0.72	0.27 \pm 0.67	0.32 \pm 0.16	p=0.68
Satiated Glucose DOPAC	0.25 \pm 0.85	0.21 \pm 0.71	0.34 \pm 0.14	p=0.36

Abbreviations: DA: Dopamine, DHPG: Dihydroxyphenylglycol, NA: Noradrenaline, PSS: Physiological saline solution
Mann-Whitney U test, *($p < 0.05$),

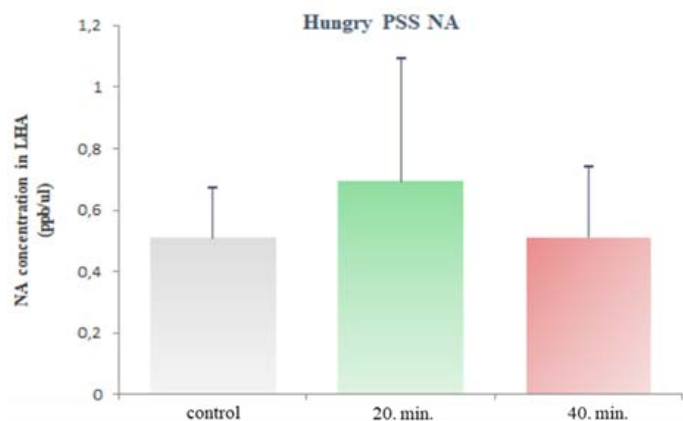


Figure 3. NA concentration change in LHA by iv PSS administration in the fasted animals (Control= 0. minute, 20 minutes after iv saline administration, 40. minute), (p = 0.325)

from the tail vein in the first 20 minutes and 40 minutes after the administration of 50% glucose in the rats left for 24 hours, a statistically significant decrease in the NA level was observed in the first 20 minutes after the glucose administration ($p > 0.01$) (Fig 4). No statistical significance was found in satiated animals (Fig 5-6), table 2. According to this result, administering glucose in fasted animals by IV route affects the level of NA in LHA. There was no statistical significance in DHPG values in fasted and satiated animals ($p > 0.05$). In

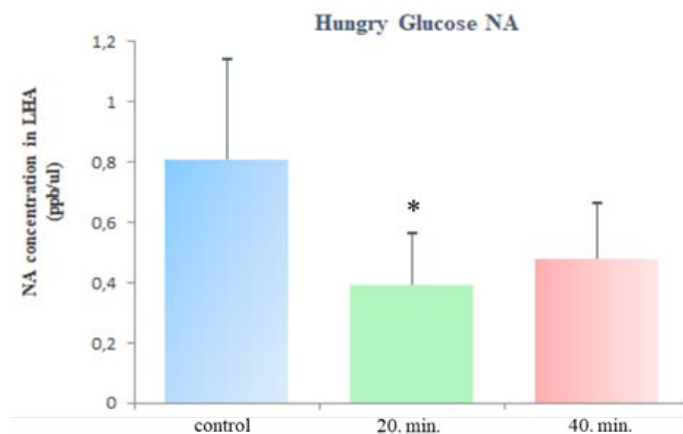


Figure 4. NA concentration change in LHA by iv glucose administration in fasted animals (Control= 0. minute, 20 minutes after iv glucose administration, 40. minute), (p < 0.013)

DA levels, although there was a little decrease in fasted animals compared with satiated animals, no statistically significant change was observed ($p > 0.05$) (Table 2).

DHPG Levels After Physiological Saline Solution and Glucose Administration in Fasted and Satiated Animals

The animals fasted for 24 hours underwent brain microdialysis under anesthesia at 09.30 am. When intravenous physiological saline solution (PSS)

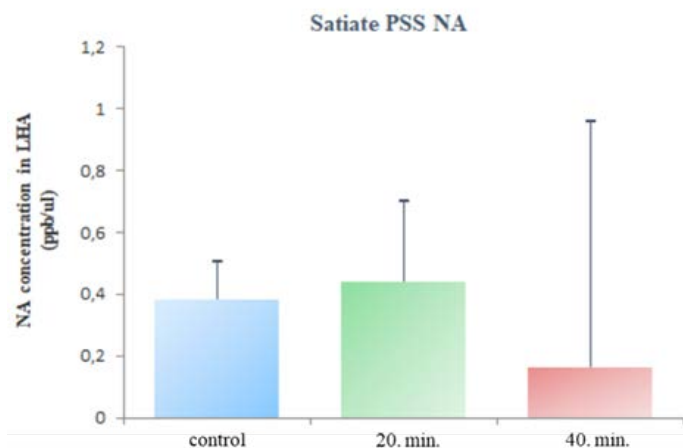


Figure 5. NA concentration change in LHA with iv PSS administration in satiated animals (Control= 0. minute, 20 minutes after iv PSS administration, 40. minute), (p = 0.846)

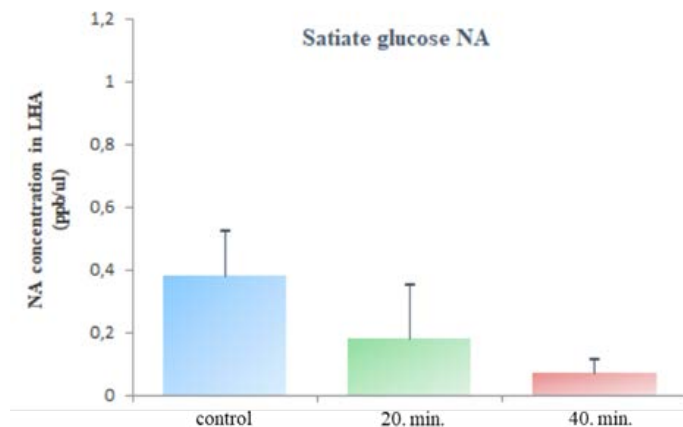


Figure 6. NA concentration change in LHA with iv glucose administration in satiated animals (Control= 0. minute, 20. minutes after iv glucose administration, 40. minute), (p = 0.06)

administration from tail vein was compared with the first 20th minute and 40th minute DHPG values and the DHPG value in the control group, there was no statistically significant difference was observed ($p=1.00$). When the first 20 minutes and 40 minutes of DHPG values were compared in the glucose treated group, no statistically significant difference was observed after glucose administration ($p=0.71$). When the same process is applied to satiated animals kept under normal feeding conditions, DHPG levels in PSS group ($p=0.68$) and DHPG levels in the glucose group ($p=0.71$) were not statistically significant ($p>0.05$).

DA and its metabolite DOPAC Levels as a Result of SF and Glucose Administration in Fasted and Satiated Animals

Animals fasted for 24 hours were subjected to brain microdialysis under anesthesia at 09.30 am. A statistically significant difference was not observed when the DA and its metabolite DOPAC values in the first 20th and 40th minutes with iv SF administration through the tail vein and the value in the control group ($p=0.74$), ($p=0.67$). When DA and its metabolite DOPAC values were compared in the first 20th and 40th minutes after glucose administration in the iv glucose group, no statistically significant difference was observed after glucose administration ($p=0.15$), ($p=0.49$).

When the same procedure was applied to satiated animals kept under normal feeding conditions, the levels of DA and its metabolite DOPAC in the SF group ($p=0.36$), ($p=0.68$), and the levels in the glucose group ($p=0.89$) ($p=0.36$) were not found to be statistically significant. Although DA levels decreased slightly in the glucose injected group in fasted animals compared to satiated animals, no statistically significant change was observed ($p>0.05$).

DISCUSSION

The most important neural centers that regulate the amount of nutrients to be taken into the body and appetite are located in the hypothalamus. In humans and animals, the ventromedial nucleus is known as the center of satiety, while the lateral hypothalamic area is defined as the center that receives the hunger signals. The hypothalamus is the most critical region involved in nutrition and body weight regulation (3). ARC is the energy nucleus that plays a role in the regulation of nutritional intake and energy metabolism of the hypothalamus and the perception and evaluation of energy signals (15, 6). The α -melanin-stimulating hormone precursor, known

for its ARC, NPY, AgRP and appetite suppressing action contains the population of neurons expressed in proopiomelanocortin (POMC) (2). Of these, NPY/AgRP neurons are orexigenic effective, while POMC/CART neurons are anorexigenic effective. NPY/AgRP and POMC/CART neurons are projected from ARC to other regions of the hypothalamus, PVN, DMN, VMN and LHA (16).

LHA is a nutritional center containing glucose sensitive neurons stimulated through hypoglycemia (9). A drop in blood sugar level may indicate the onset of food intake. It contains glucose sensitive neurons activated via LHA glucopenia, thereby making a positive regulation in nutrition and energy consumption in a short time. All or some of the orexin's neurons may be glucose sensitive neurons or receive projections that stimulate glucose sensitive neurons (17). Orexigenic neurons are stimulated when blood sugar drops and the stomach is empty. Increased mRNA expression of hypothalamic preproorexin has been shown in hypoglycemia due to insulin or food restriction. It has long been known that glucose sensitive nerves mediate nutrition associated with hypoglycemia. In an electrophysiological study, it was shown that some of the glucose-sensitive nerves that were stimulated with low or high glucose synapse with orexigenic neurons. In addition, OXA has been shown to stimulate glucose sensitive nerves in LHA and suppress glucose sensitive nerves in VMN. Therefore, it is claimed that hypoglycemia stimulates nutrition by partially activating orexigenic nerves (18).

In LHA, food intake is altered through catecholamines. Administration of NA and DA from LHA increased food intake in rats. The increase in NA and DA release from the medial hypothalamic nucleus stimulates food intake. This effect on monoamine release indicates coordination between the lateral and medial hypothalamic areas, which are particularly related to food intake, meal size and number of meals (10). In our study, we observed the change in LHA catecholamine levels, which has a regulatory effect on food intake, when we increase the blood glucose level in animals fasted for 24 hours and animals that are fed normally by microdialysis method. When we administered 50% 0.5 / 0.8 cc iv glucose through the tail vein to animals fasted for 24 hours, there was a statistically significant decrease in LHA NA level in the first 20 minutes ($p= 0.001$). NA values are considerably higher than that of its metabolite, DHPG. We could not find a statistically significant change at the DA level ($p> 0.05$).

It was investigated that NPY can alter the stimulating effect of food intake and the effect of reducing food intake of leptin by increasing or decreasing the extracellular NA level (19). Central NA levels in the brain regulate leptin release. Leptin and NA are in an opposite relationship. Leptin reduces the effect of NA in order to reduce food intake, it can decrease food intake by decreasing the level of NA in the brain. In our study, when iv glucose was administered in fasted animals, a decrease in NA level was observed. Leptin, an anorexigenic peptide, inhibits glucose sensitive ARC and LHA neurons as a result of increased blood glucose level. It stimulates glucose sensitive VMN neurons with increased leptin receptors in these cells. With the stimulation of the satiety center, food intake stops (6). The administration of leptin to the lateral ventricle causes a significant decrease in DA release in the nucleus accumbens (20).

Increased leptin reduces NA activity to suppress eating behavior, whereas in the absence of leptin, nutrient intake also increases as a result of increased NA release. An increase in NA levels has been observed in the hypothalamus of obese (*ob/ob*) mice with leptin-producing gene deficiency (19). Ghrelin is a hormone that increases food intake. Ghrelin exerts its appetizing effect by increasing the NPY and AgRP orexigenic peptides in the ARC in the hypothalamus (21). NPY is also a neurotransmitter that stimulates eating behavior. NPY and NA coexist in neurons in the brain and are secreted together from the brainstem. Many studies have shown that NPY increases NA release in the brain (22). With the administration of glucose exogenously, a decrease in the level of ghrelin, an orexigenic peptide that increases food intake, was found (23).

In a study on PVN, the extracellular NA level was determined and food intake was recorded over a 24-hour period. Consuming more than 70% of the food in the dark phase, the extracellular NA level in PVN peaked just before the onset of the dark phase in rats (24). Microdialysis studies have shown a sudden increase in endogenous NA release in PVN at the beginning of the dark phase. The sensitivity of exogenous NA to the effects that trigger nutrition increases at the beginning of the dark phase. Abizaid stated that any mutation or deficiency in the dopamine gene, similar to lesions in the LHA, prevents food intake. Hypothalamic peptides such as NPY, α -MSH, AgRP, orexin and MCH play an important role in regulating the activity of dopaminergic cells in the nucleus accumbens. In ARC, it alters the effect of

the mesolimbic dopaminergic system through direct projections of metabolic information from signals such as leptin and ghrelin to nucleus accumbens. Through orexin neurons in ghrelin-sensitive LHA, the ventral tegmental area innervates dopamine cells, and ghrelin directly inhibits DA release (25).

Microdialysis probes were placed in substantia nigra and striatum. During the first 40 minutes of the 50 mM glucose infusion, a 50% increase in DA flow from substantia nigra to the striatum was observed and returned to the baseline after 60 minutes (26). Changing SN glucose levels affects striatal dopamine release. DA decreased due to satiety in samples taken by microdialysis before and after feeding from LHA (9). In our study, when we administered iv glucose, no statistically significant result was found at the level of DA and DA metabolite DOPAC.

Experimental animals should be kept under deep anesthesia while applying the microdialysis method. It is known that ketamine used for anesthesia in the study has a dose-dependent effect on blood glucose levels. Ketamine can produce different effects at low and high doses (27). In a different study, it was reported that there was no clinically significant change in blood glucose level at any dose of ketamine (28). Considering the previous studies and literature of the study team, an optimal dose was applied and it is thought that it did not cause any situation that would change the result.

Microdialysis is thought to be the most appropriate method for observing instantaneous changes in catecholamine levels. For this reason, the microdialysis method was preferred in the study. The limitation of the study is that the animal is kept under anesthesia in a stereotaxic device during microdialysis. This may cause changes in catecholaminergic mechanisms. However, since the same procedures were applied to the groups, the margin of error was tried to be minimized.

CONCLUSION

According to the findings of the study, systemic glucose administration significantly decreased the level of noradrenaline in LHA in both non-fed and fed animals ($p=0.01$). These results may be modulated in relation to plasma glucose of noradrenergic neurotransmission in LHA. NA values are much higher than the metabolite DHPG. This finding evidences that NA is poorly metabolized by the experimental procedure applied in microdialysis supernatants. No statistical significance was found in DHPG values

in fasted and fed animals ($p>0.05$). Although DA and its metabolite DOPAC levels decreased slightly in non-fed animals compared to fed animals in our study, no statistically significant change was observed ($p=0.15$). This may be because there is a lower level of DA concentration than the HPLC-ECD system can analyze. According to our method, we could not analyze the possible changes that glucose administration might cause in DA concentration. We hope to reveal possible changes with systems that we can analyze at lower concentrations in further studies.

Conflict of interest: Authors declare that there is no conflict of interest between the authors of the article.

Financial conflict of interest: Authors declare that they did not receive any financial support in this study.

Address correspondence to: Z. Isik Solak Gormus, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Physiology, Konya, Turkey
e-mail: igormus@gmail.com

REFERENCES

1. Wang D, Opperhuizen AL, Reznick J, et al. Effects of feeding time on daily rhythms of neuropeptide and clock gene expression in the rat hypothalamus. *Brain Res* 2017;1671:93-101.
2. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(2):158-68.
3. Kim ER, Wu X, Sun X, et al. Hypothalamic Non-AgRP, Non-POMC GABAergic neurons are required for postweaning feeding and NPY hyperphagia. *J Neurosci* 2015;35(29):10440-50.
4. Conn MP, Freeman ME. *Neuroendocrinology in physiology and medicine*. Humana Press Inc 2010;344-49.
5. Meister B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight. *Physiol Behav* 2007;10;92(1-2):263-71.
6. Funahashi H, Yamada S, Kageyama H, et al. Co-existence of leptin and orexin receptors in feeding regulating neurons in the hypothalamic arcuate nucleosa triple labeling study. *Peptides* 2003;24:687-94.
7. Sousa Ferreira L, Lur's Pereira de Almeida, Cavadas C. Role of hypothalamic neurogenesis in feeding regulation. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25(2):80-8.
8. Denver RJ, Bonett RM, Boorse GC. Evolution of leptin structure and function. *Neuroendocrinology* 2011;94: 21-38.
9. Bernardis L, Bellinger L. The lateral hypothalamic area revisited: Ingestive behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20:189-287.
10. Meguid MM, Fetisov SO, Varma M, et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 2000;16(10):843-57.
11. Volkow ND, Wang G, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: Implications for obesity. *Trends Cogn Sci* 2011;15:37-46.
12. Ignatova JP, Kromin AA. Effect of electrostimulation "hunger center" of lateral hypothalamus on the impulse activity of masticatory muscles in unfed and fed rabbits in the absence and the presence of food. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011;9:59-66.
13. Shiraishi T. Noradrenergic neurons modulate lateral hypothalamic chemical and electrical stimulation-induced feeding by sated rats. *Brain Res Bull* 1991;27:347-51.
14. Sawa T, Okuda C, Harada M, et al. Effects of glucose infusion on cerebral cortical glucose and lactate concentrations during endotoxemia in rats. *Anesthesiology* 1992;77(4):742-9.
15. Debons AF, Siclari E, Das KC, et al. Gold thioglucose-induced hypothalamic damage, hyperphagia, and obesity: Dependence on the adrenal gland. *Endocrinology* 1982;110(6): 2024-9.
16. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, et al. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2000;21(3):263-307.
17. Sakurai T, Ameriya A, Ishii M, et al. Orexin and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92(4):573-85.
18. Kotz C, Nixon J, Butterick T, et al. Brain orexin promotes obesity resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1264(1):72-86.
19. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition* 2000;16(10):837-42.
20. Krügel U, Schraft T, Kittner H, et al. Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *Eur J Pharmacol* 2003;482:185-7.
21. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
22. Williams G, Harrold JA, Cutler DJ. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: Lifting the lid on the black box. *Proc Nutr Soc* 2000;59(3):385-96.
23. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJ, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
24. Stanley SA, Small CJ, Murphy KG, et al. Actions of cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide on regulation of appetite and hypothalamo-pituitary axes in vitro and in vivo in male rats. *Brain Res* 2001;893(1-2):186-94.
25. Abizaid A. Ghrelin and dopamine: New insights on the peripheral regulation of appetite. *J Neuroendocrinol* 2009;21(9):787-93.
26. Blum K, Chen TJH, Meshkin B, et al. Genotrim, a DNA-customized nutrigenomic product, targets genetic factors of obesity: Hypothesizing a dopamine-glucose correlation demonstrating reward deficiency syndrome (RDS). *Med Hypotheses* 2007;68(4):844-52.
27. Sharif SI, Abouazra HA. Effect of intravenous ketamine administration on blood glucose levels in conscious rabbits. *Am J Pharmacol Toxicol* 2009;4:38-45.
28. Sahoo AK, Mandall, Kalpana M. Clinical evaluation of effects of intravenous induction agents: Propofol, ketamine and etomidate on blood sugar level. *JMSCR* 2018;06:363-9.

Rare Mutation in Androjen Receptor Gene with a Case of Primary Amenorrhoea

Primer Amenoreli Vakada Nadir Bir Androjen Reseptör Gen Mutasyonu

Makbule Nihan Somuncu¹, Ayse Gul Zamani¹, Emine Goktas¹, Kazım Gezgin², Mahmut Selman Yildirim¹

¹Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Konya, Turkey
²Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Gynecology, Konya, Turkey

Address correspondence to: Makbule Nihan Somuncu, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Konya, Turkey
e-mail: mnsomuncu@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 20 October 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 24 February 2022

Öz

Androjen duyarsızlık sendromu (AIS), Xq11-q12'de yer alan androjen reseptör (AR) genindeki mutasyonların neden olduğu genotip/fenotip uyumsuzluğu ile seyreden X'e bağlı çekinik bir hastalıktır. Bu çalışmada AR geninde literatürde daha önce bildirilmemiş nadir bir mutasyon saptadık. AIS'nun temel klinik bulguları; 46,XY bireylerde, doğumda dışı dış genitalya, puberte döneminde anormal sekonder seks karakter gelişimi ve erişkinlik döneminde görülen infertilitedir. 17 yaşında, dışı dış genitalyaya sahip hasta primer amenore nedeniyle kromozom analizi yapılmak üzere kliniğimize yönlendirildi. Hastanın genotipi 46,XY olarak saptandı. Hastanın AR geni sekans analizinde ekzon 1'de; daha önce ExAc, 1000genome ve diğer popülasyon veri tabanlarında bulunmayan NM000044 c.5A>G varyantı tespit edildi. Bu varyant 2. pozisyonda glutamik asidin glisine dönüşümüne neden olmaktadır. Negatif yüklü, polar bir aminoasit olan glutamik asidin; hidrofobik özelliğe sahip glisine dönüşümü nedeniyle, bu mutasyonun AR geninin fiziksel yapısını ve proteinin 3 boyutlu yapısını bozabileceğini düşündük.

Anahtar Kelimeler: Androjen reseptör, primer amenore, sekans analizi

Abstract

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is an X-linked recessive disorder associated with incompatible genotypes and phenotypes caused by mutations in the androgen receptor (AR) gene is located at Xq11-q12. We have detected a rare mutation in the AR gene that has not been reported in the literature. Clinical findings are female external genitalia at birth, abnormal secondary sexual development in puberty, infertility in individuals with a 46, XY karyotype as typically characterized AIS. In our case, a 17-year-old female phenotype presented with primary amenorrhoea and predominantly female external genitalia. The patient had 46,XY with female phenotype. We detected a missense rare mutation in the first exon as NM000044 c.5A>G variant was not found in ExAc or 1000genome population database. Substituting at position 2 to glutamic acid exchange to glycine. Glutamic acid is a polar amino acid with a negative charge while glycine has stayed in a nonpolar hydrophobic group. So, we thought that the mutation may cause a physical defect in protein and the native three-dimensional structure of the AR gene

Key words: Androgen receptor, primary amenorrhoea, sequence analysis

Cite this article as: Somuncu MN, Zamani AG, Goktas E, Gezgin K, Yildirim MS. Rare Mutation in Androgen Receptor Gene with a Case of Primary Amenorrhoea. Selcuk Med J 2022;38(1): 53-57

Disclosure: None of the authors has a financial interest in any of the products, devices, or drugs mentioned in this article. The research was not sponsored by an outside organization. All authors have agreed to allow full access to the primary data and to allow the journal to review the data if requested.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is an X-linked recessive disorder, associated with incompatible genotypes and phenotypes caused by mutations in the Androgen receptor (*AR*) gene. Mostly, this molecular pathology in the gene results from androgen receptor dysfunction in a failure of normal masculinization of the external genitalia. Depending on the pathology of the virilization, the disease is observed in three phenotypes. Partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) exhibits a broad spectrum phenotype as predominantly male external genitalia from the female external genital phenotype to the masculine. Mild androgen insensitivity syndrome (MAIS) is characterized by decreased virilization, male external genitalia usually presenting with gynecomastia at puberty. 46,XY individuals with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) are phenotypic normal females with a short, blunt-ended vagina, bilateral testes (intra-abdominal or inguinal hernia), and absence of Wolffian structures. Many patients are diagnosed later in life due to primary amenorrhea or the finding of testes during hernia repair. The incidence is 1 in 20,000–64,000 male births. *AR* disorders are caused by testicular feminizing resulting in female phenotypic differentiation and disruption of spermatogenesis lead to subfertility or infertility. The target organs are unresponsive to androgens (1).

Androgens and testosterone and dihydrotestosterone are mediated with the *AR* is a ligand-dependent nuclear transcription factor and member of the steroid hormone nuclear receptor family. Its activation is essential for normal primary male sexual development and differentiation in fetal life and virilization in puberty, whereas in females, androgens also participate in sexual development in puberty and adult female sexual function. *AR* gene is localized on chromosome Xq11-12 has four domains: The first one is the amino-terminal activation domain (NTD); the second is the DNA-binding domain (DBD); the third one is the hinge region (HR) and the last is carboxyl ligand-binding domain (LBD). NTD contains exon 1 encodes 1-556 amino acids. The first 30 aa plays a major role in the N/T interaction required for *AR* gene receptor activation (2).

Mutations in the *AR* gene defects cause defect or loss of function in the receptor. *AR* gene mutation database was also last updated in 2014. Only 15% of mutations have been reported in exon 1. Accordingly, *AR* gene mutations database around 1000 different

AR mutations have been detected in cases with AIS. More than 70% of these mutations are observed in exon 1, causing the CAIS phenotype. Although, it has been reported that the first exon encodes the majority of the protein, 25% of all mutations in AIS patients are associated with the exon 1 region (3,4).

CAIS diagnosis is based on clinical and laboratory findings and can be confirmed by the detection of a defect in the *AR* gene. An accurate approach involving an elaborate family history that suggests a feature X-linked disease is an important marker for rapid diagnosis. In this study, we present a patient with CAIS in that a rare mutation of the *AR* gene was detected. We report a case of CAIS presenting with the same mutation described across three generations. To the best of our knowledge, this mutation is the first such report citing this mutation in the literature.

CASE

We report a case of an 18-year-old girl. She had a female phenotypic appearance with typical female genitalia, normal breast development, small labia, and absent or sparse pubic hair. Sexual hormones in blood were measured. Gonadotropins were found normal, FSH:5,89 mUI/ml, LH:39,95 mUI/mL, progesterone:1,14 ng/ml and estradiol: 37,858 pg/mL, nevertheless total testosterone was high for a woman:887,8 ng/ml. A pelvic ultrasound examination was done. Testicles in the inguinal channel and only 1/3 part of the vagina were seen but any müllerian structures, such as the uterus or fallopian tubes were not detected. The pelvic MRI revealed the absence of uterus and ovaries, hypoplastic vagina, and intraabdominal testes too. Surgery was planned for resection of testicles. While taking family history for pedigree analysis, it was learned that her cousin had the same diagnosis, too. Due to the family history suggesting a disorder of X-linked disease, AIS was considered so detection of the *AR* gene was planned. Firstly, chromosome analysis was performed on metaphases prepared from peripheral blood lymphocytes, applying standard GTG banding technique for the proband. The presence of a Y chromosome was confirmed by *AZF* and *SRY* gene region fragment analysis. Also, the MLPA technique was used to exclude *AR* gene large deletions and duplications. Then, all exons of the *AR* gene were amplified and sequenced, and checked for variations. DNA sequence result appeared a rare hemizygous *AR* gene mutation in exon 1. Then family investigations were done according to pedigree (Fig.1). The patient

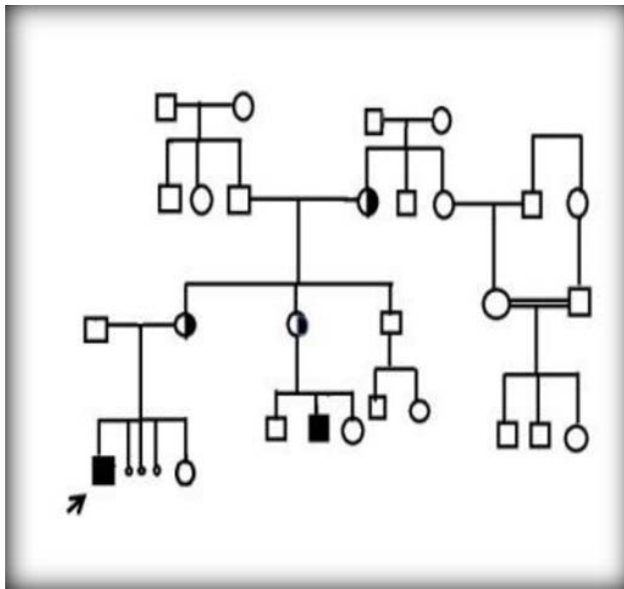


Figure 1. Family pedigree, illustrated X linked autosomal recessive inheritance pattern in our family study of the AR gene

was 46,XY karyotype. MLPA and AZF-SRY gene region analyses were normal. Screening all exons of the AR gene revealed a missense mutation at position g.529A>G(c.5A>G) in the AR gene (Fig.2), which substitutes glutamine to glycine. NM000044 c.5A>G variant was not found in population database as ExAc or 1000 genome however it was observed in-slice database as Varsome and Clinvar. The patient's mother and grandmother were carrying the same mutation in a heterozygous manner but her sister had a wild type (Fig.3). All three were normal female genotypes and phenotypes. Also, while the family history was taken it was learned that the cousin had a female phenotype with 46,XY genotype was

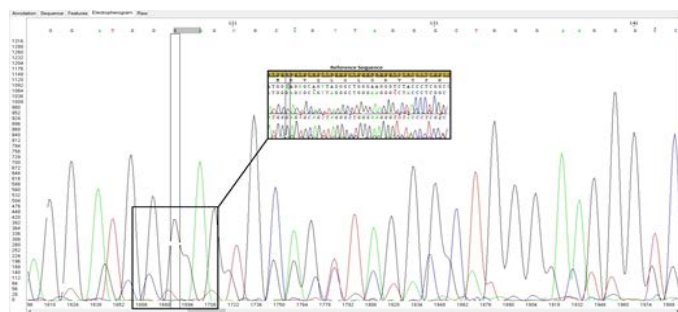


Figure 2. Patient: Hemizygous mutant with 46, XY;

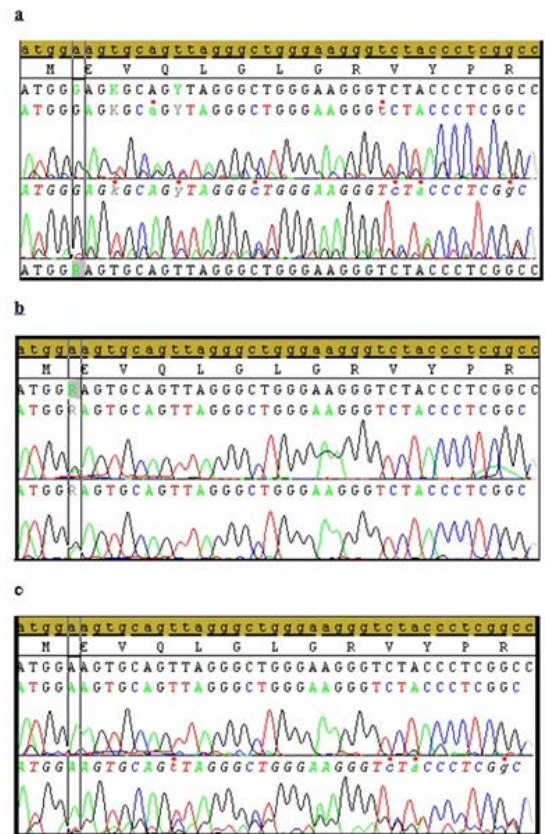


Figure 3. a- Mother: Heterozygous carrier with 46,XX; **b-** Grandmother: Heterozygous carrier with 46,XX; **c-** Sister: Wild type, with 46,XX; this figure shows that the sanger sequence analysis of AR gene in the family

laparoscopic gonadectomy. However, we thought that the cousin and the aunt could have the same mutation but they didn't come for sequence analysis.

DISCUSSION

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is a genetic disorder that is X-linked recessive inheritance characterized by androgen unresponsiveness which can incompatible correlation of the genotype and phenotype. Clinical phenotypic manifestations of AIS vary widely and form a broad scale. However, in general, there are three groups as complete androgen insensitivity syndrome,e (CAIS), partial androgen insensitivity syndrome (PAIS), and mild androgen insensitivity syndrome (MAIS) based on phenotype. CAIS is characterized by the presence of female external genitalia in a 46, XY genotype, which is a hormone-resistance syndrome due to mutations

in *AR* gene that affects sexual development before birth and during puberty.

Androgen receptor (*AR*) belongs to the steroid receptor subfamily of nuclear receptors (NRs) its function is important for the normal development of male and female reproductive organs and their physiology (1). *AR* gene at Xq11-12 locus has to encode 8 exons and contains 920 amino acid residues. The *AR* gene has 4 functional domains: an N-terminal domain (NTD) which mediates transcriptional function in exon 1; a central deoxyribonucleic acid (DNA) binding domain (DBD) has cysteine residues in exons 2-3, a hinge region containing the nuclear signal and a C-terminal ligand-binding domain (LBD) in exons 4–8 (1,2).

The NTD is the least conserved region but is an important regulatory part for androgen receptor activity. Most studies have been showing that the NTD domain is a critical region for androgen transactivation and function (5). Activation function-1 (AF1) region, which is for *AR* transactivation essentially. Deletions in this region have been caused by the inactivity of androgen receptors (6). Amino acid sequence alignment analysis between species has revealed 3 highly conserved regions in the NTD, residues 1–30, 224–258, and 500–541. The first 30 amino acids include the FQNLF motif, important for N-C interaction. The NTD domain also contains activation function (AF)-2 for interaction between N- and C-terminal of the receptor which facilitates cross-talk between receptor domains (7). For all these reasons, the NTD region has recently been shown as a therapeutic target in *AR*-related diseases. Therefore, defining mutations in this region is of great importance both in identifying the diagnosis of *AR*-related diseases and in explaining the possible resistance mechanisms of drugs developed for this region (8).

CONCLUSIONS

Mutations of *AR* are distributed throughout the eight exons of *AR* gene, but 85% of more stations are detected mainly in exons 2–8. Only 15% of mutations have been found in exon 1 and more than 50 different androgen receptor mutations in exon 1 were defined as the CAIS cause. Most of these mutations were stop codon mutations (2,3). Here, we describe a case of CAIS in which a rare mutation in the first exon of the *AR* gene was identified. NM000044 c.5A>G variant was not found in ExAc or 1000 genome population database however it was observed in-silico as Clinvar and Varsome. Two known GC-rich variable

trinucleotide repeats are a challenge but we showed that these repeats are normal in size with MLPA analysis. Even though this mutation had not been previously reported, the clinical and laboratory findings overlapping with CAIS showed us that the receptor lost its function. Variants in this residue exchange the p.Glu2 position in *AR* gene. It is reported that the variants in this residue disruption have been detected to be pathogenic (20). However, this variant has been evaluated that interpretation uncertain significance in ClinVar database. So, we think that glutamine (polar amino acid) conversion to glycine (nonpolar amino acid) may prevent transcription or interrupts cross-talk between receptor domains. This rare mutation extends the spectrum of exon1 mutations in the androgen receptor gene. CAIS is an X-linked inheritance pattern so genetic counseling is important for both patients and next generations. Due to the risk of testicular malignancies, removal of the gonads by surgery was planned and the psychological counselor was arranged.

Conflict of interest: Authors declare that there is no conflict of interest between the authors of the article.

Financial conflict of interest: Authors declare that they did not receive any financial support in this study.

Address correspondence to: Makbule Nihan Somuncu, Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Konya, Turkey
e-mail: mnsomuncu@gmail.com

REFERENCES

- Gottlieb B, Trifiro MA. Washington Textbook of GeneReviews. In: Adam MP, ed. Androgen Insensitivity Syndrome. Seattle: Washington University Press, 2017:1993–2022.
- Philibert P, Audran F, Pienkowski C, et al. Complete androgen insensitivity syndrome is frequently due to premature stop codons in exon 1 of the androgen receptor gene: An international collaborative report of 13 new mutations. *Fertil Steril* 2010;94(2):472-6.
- Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, et al. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Hum Mutat* 2012;33(5):887-94.
- Eisermann K, Wang D, Jing Y, et al. Androgen receptor gene mutation, rearrangement, polymorphism. *Trans Androl Urol* 2013;1;2(3):137-47.
- Jenster G, Van der Korput HA, Trapman J, et al. Identification of two transcription activation units in the N-terminal domain of the human androgen receptor. *AO J Biol Chem* 1995;270(13):7341-6.
- He B, Bai S, Hnat AT, et al. An androgen receptor NH2-terminal conserved motif interacts with the COOH terminus of the Hsp70-interacting protein (CHIP). *J Biol Chem* 2004;279(29):30643-53.

7. Jääskeläinen J, Deeb A, Schwabe JW, et al. Human androgen receptor gene ligand-binding-domain mutations leading to disrupted interaction between the N- and C-terminal domains. *J Mol Endocrinol* 2006;36(2):361-8.
8. Monaghan AE, McEwan IJ. A sting in the tail: The N-terminal domain of the androgen receptor as a drug target. *Asian J Androl* 2016;18(5):687-94.