

ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865



Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 15

Sayı/No: 4

Ekim/October 2022

Sahibi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan
Prof. Dr. Zekiye Melek Küçükataş

Editör

Dr. Eylem Teke

Alan Editörleri

Dr. Süleyman Erkan Alataş
Dr. Çağdaş Erdoğan
Dr. Ebru Nevin Çetin
Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir
Dr. Gamze Gököz Doğu
Dr. Murat Özban
Dr. Yavuz Dodurga
Dr. Bayram Özhan
Dr. Harun Reşit Güngör
Dr. Tuğba Sarı
Dr. Samet Yılmaz
Dr. Gökhan Ozan Çetin
Dr. Yusuf Özlülerden
Dr. Esin Avcı
Dr. Mert Özen
Dr. Yeliz Arman Karakaya
Dr. Başak Ünver Koluman
Dr. Emrah Egemen
Dr. Hande Şenol
Dr. Süleyman Utku Uzun

Yabancı Editörler

MD. Dragan Hrnčić
MD. Fang Yu
MD. Reza Rahbarghazi
MD. Kutluay Uluc
MD. Yordan Yordanov

Yayın/Danışma Kurulu

Dr. Eylem Teke, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Banu Çelikel Acar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara
Dr. Murat Bülent Rabuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
Dr. Mehmet Uludağ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Dr. Güven Çetin, Bezmîâlem Vakfı Üniversitesi, İstanbul
Dr. Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul
Dr. Çiğir Biray Avcı, Ege Üniversitesi, İzmir
Dr. Nilüfer Kale, İstanbul Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Dr. Nevzat Uzuner, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Dr. Gülnur Uzuner, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir

Yayın Koordinatörü

Dr. Eylem Teke

Sekreter

Bil.İşl. Kutsal Onaç
Memur Burcu Ateş

İngilizce Redaktör

Öğr.Gör. Ayşe Yavuz

Grafik Tasarım/Dizgi

Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TR Dizin, Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline, SOBIAD, Semantic Scholar, Crossref, EBSCO, Google Scholar, WoldCat, BASE, EuroPub, idealonline, MIAR, DRJI, Dimensions, ResearchBib, Scilit, CiteFactor, OUCI, ResearchBib, ProQuest tarafından indekslenmektedir.

Dergi Adı: Pamukkale Tıp Dergisi
Web Adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/patd>
Dergi Statüsü: Hakemli Süreli Yayın
Yayınlanma Süresi: Yılda 4 Sayı
ISSN: 1309-9833 **e-ISSN:** 1308-0865

Adres: Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.
E-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
Tel: +902582961619
Fax: +902582961765

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

Araştırma Makaleleri - Research Articles

- Obezitenin ekstraparitoneal laparoskopik radikal prostatektomi sonuçlarına etkisi**
The impact of obesity on the outcomes of extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy 640-646
Ali Yıldız, Kaan Karamık, Serkan Akdemir, Hakan Anıl, Ahmet Güzel, Murat Arslan
- Comparison the efficacy of pneumatic and holmium laser ureteroscopic lithotripsy for the treatment of ureteral stones: a retrospective observational study** 648-655
Üreter taşları tedavisinde pnömatik ve holmium lazer taş kırıcıların karşılaştırılması: retrospektif gözlemsel çalışma
Tuncer Bahçeci, Aykut Başer
- Çocukluk çağı posterior fossa tümörlerinin retrospektif değerlendirilmesi-klinik deneyimimiz** 656-660
Retrospective analyses of pediatric posterior fossa tumors- clinical experience
Duygu Baykal, M. Özgür Taşkapılıoğlu
- Investigation of feeding characteristics of babies for 0-12 months: Aydın province sampling** 662-673
Bebeklerin 0-12 ayda beslenme özelliklerinin incelenmesi: Aydın ili örneği
Ece Sezer, Sibel Şeker, Ayşe Demet Karaman
- İdrar yolu enfeksiyonlu yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesi** 674-681
Evaluation of the newborns with urinary tract infection
Safanur Üstündağ, Özmert M.A. Özdemir, Hacer Ergin, Selçuk Yüksel
- Türkiye'de kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin perinatoloji uzmanı görev tanımları hakkındaki farkındalıkları** 682-692
Awareness of gynecology and obstetricians in Turkey about perinatology specialist job definitions
Aslı Altınordu Atıcı, Şükran Doğru, Fatih Akkuş
- The importance of a preoperative surgical strategy meeting for good patient outcomes** 694-701
Ameliyat öncesi cerrahi strateji toplantısı uygulamasının postoperatif sonuçlar üzerine etkisi
Emre Bozkurt, Sinan Ömeroğlu, Mert Tanal, Emre Özorun, İbrahim Halil Özata, Cemal Kaya
- Relationship of VEGF and p53 expression with other prognostic parameters in breast carcinomas** 702-710
Meme kansinomlarında VEGF ve p53 ekspresyonunun diğer prognostik parametrelerle ilişkisi
Perihan Özlem Doğan Ulutaş, Sevgi Bakarış, Gülçin Güler Şimşek
- The effect of 7,8-dihydroxyflavone on age related oxidative stress and nitric oxide depletion** 712-719
Yaşa bağlı oksidatif stres ve nitrik oksit azalışında 7,8-dihidroksiflavinonun etkisi
Selma Cırrık, Gülay Hacıoğlu Dervişoğlu, Emine Gülçeri Güleç Peker, Hatice Keser, Selcen Abidin

Bir tıbbi onkoloji kliniğindeki parenteral ilaç uygulama hatalarının incelenmesi	
<i>Investigation of parenteral drug administration errors in a medical oncology clinic</i>	720-727
Metin Deniz Karakoç, Özden Özer	
Sezaryen doğumlarda spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede bolus doz norepinefrin efedrin kadar etkili midir?	
<i>Is bolus norepinephrine dose as effective as ephedrine in preventing spinal anesthesia-induced hypotension in cesarean delivery?</i>	728-737
İlknur Hatice Akbudak, Özden Aslan	
Our approach to early and late complications of laparoscopic sleeve gastrectomy patients	
<i>Laparoskopik sleeve gastrektomi hastalarımızın erken ve geç komplikasyonlarına yaklaşımımız</i>	738-744
Ali Kemal Taşkın, Mehmet Akif Üstüner	
Akut ve subakut inmeli hastaların denge eğitiminin rehabilitasyon üzerine etkileri	
<i>The effects of balance training on rehabilitation of acute and subacute stroke patients</i>	746-755
Öznur Kutluk, Ece Ünlü Akyüz, Fatma Aytul Çakıcı	
A randomized controlled trial: effectiveness of 10-week Nordic Hamstring exercise training and subsequent detraining in healthy young men	
<i>Randomize kontrollü bir çalışma: sağlıklı genç erkeklerde 10 haftalık Nordic Hamstring egzersiz eğitimi ve onu izleyen egzersizi bırakma süreçlerinin etkileri</i>	756-771
Hatice Çağla Özdamar, Özgen Kılıç Erkek, Habip Eser Akkaya, Emine Kılıç Toprak, Z. Melek Bor Küçükataçay	
Evaluation of growth and effect of metabolic control on growth velocity in children with type 1 diabetes mellitus	
<i>Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve metabolik kontrolün büyüme hızına etkisi</i>	772-778
Neslihan Gürcan Kaya, Aşan Önder, Semra Çetinkaya, Zehra Aycan	
Evaluation of the corneal morphologic and topographic alterations in patients with Bell's palsy	
<i>Bell paralizili hastalarda korneal morfolojik ve topografik değişikliklerin değerlendirilmesi</i>	780-787
Erman Bozali, Duygu Yalınbaş Yeter, Merve Çiftçi, Adem Bora	
Anne sütünü etkileyen faktörler ve emzik kullanımının emzirme üzerine etkileri	
<i>Factors affecting breast milk and the effects of pacifier use on breastfeeding</i>	788-795
Aysun Yahşi, Tülin Şaylı	
Echinacoside decreases cell proliferation and inhibits cell invasion in PC3 androgen-independent prostate cancer cells	
<i>Ekinakozit PC3 androjen bağımsız prostat kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu azaltır ve hücre invazyonunu inhibe eder</i>	796-803
Mücahit Seçme, Yavuz Dodurga	

Omicron varyantının RT-PCR ve hızlı antijen testi (ExacTest™ COVID-19 Antijen Hızlı Testi) ile değerlendirilmesi

Evaluation of the Omicron variant by RT-PCR and rapid antigen testing (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test) 804-812

Sedef Zeliha Öner, Büşra Dönmez, İlnur Kaleli, Melek Demir, Ergun Mete, Ahmet Çalışkan, Çağrı Ergin

Evaluation of risk factors and detection of metallo-beta-lactamase enzyme production in carbapenem-resistant *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species

Karbapenem dirençli Pseudomonas ve Acinetobacter türlerinde metallo-beta-laktamaz üretiminin saptanması ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi 814-823

Suna Seçil Öztürk Deniz, Nurcan Baykam

Cardiovascular disease risk factors knowledge of individuals with type 2 diabetes and associated factors

Tip 2 diyabetli bireylerin kardiyovasküler hastalık risk faktörleri bilgisi ve ilişkili faktörler 824-834

Fadime Gök

Comparison of serum and lesional miRNA-1291 expressions in patients with bullous pemphigoid

Büllöz pemfigoidli hastalarda serum ve lezyonel miRNA-1291 ekspresyonlarının karşılaştırılması 836-844

Şule Subaşı Gökşin, Buket Er Urgancı, Işıl Göğem İmren, İbrahim Açıkbaş

Olgu Sunumu - Case Report

Sağlık sisteminde ihmal edilen bir konu 'Bedensel Belirti Bozukluğu'

'Somatic Symptom Disorder', a neglected issue in the health system 846-852

Begüm Aydın Taslı, Çiçek Hoccoğlu

A rare cause of upper gastrointestinal bleeding; giant lesion in esophagus!

Nadir bir üst gastrointestinal kanama nedeni; özofagusta dev lezyon! 854-858

Mehmet İbiş, Mustafa Ergin, Ali Çelik, Aydın Yavuz, Güner Kılıç, Kaan Talay

Derleme – Review

Acute migraine management in the emergency department

Acil serviste akut migren yönetimi 860-866

Reşad Beyoğluz

Göçmen Uygur Türklerinin yas süreci

The mourning process of migrant Uyghur Turks 868-876

Ayşe Zeynep Akkoyun

YAZARLARA AÇIKLAMALAR

Kapsam

Pamukkale Tıp Dergisi (Pam Tıp Derg) açık erişimli ücretsiz tıp dergisidir.

Pamukkale Medical Journal (Pam Med J) is an open-access free medical journal.

Pamukkale Tıp Dergisi tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayınlar. Dergi yılda dört sayı olmak üzere üç ayda bir (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir.

Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur.

Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

- 1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurularak, tüm yazarlara imzalatılarak),
- 2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep ttf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

- Araştırma makalesi
- Derleme makalesi
- Olgu sunumu
- Editör'e mektup

2. Makalenin başlığı

2a. Yazınızın başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır.

Örnek: 'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'

2b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Aynı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 75 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir.

Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede

sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı vb.), yazarların makaleye olan katkıları Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Yazar isimleri

4a. Yazar isimleri ilk harfleri dışında küçük harflerle yazılmalıdır (örnek: Ayşe Kaya).

4b. Yazar isimleri ve adreslerini olduğu Başlık sayfası ayrı bir dosya halinde yüklenmelidir. Makale ile birlikte yazar ve kurum isimleri görünmemelidir.

5. Kurum isimleri

Çalıştığımız kurumun Tıp Fakültesi ya da hastane mi, Anabilim Dalı (AD) ya da klinik mi olduğu belirtilmelidir.

6. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimedenden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

7. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimedenden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and methods, Results, Conclusion).

8. Anahtar kelimeler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

9. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

9a. Araştırma makaleleri için;

Giriş

Gereç ve yöntem

Bulgular

Tartışma

Aynı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Aynı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Aynı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9b. Olgu sunumları için;

Giriş

Olgu sunumu

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9c. Derleme makaleler için;

Giriş

Metin 4000 kelime, 50 kaynak, Tablo ve Resim sayısı en fazla 4 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9d. Editöre Mektup makaleler için;

Giriş

Metin 1000 kelime, 10 kaynak, Tablo ve Resim sayısı 1 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

10. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Ayrı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

10a. Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)

10b. Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı bold olmalıdır.

10c. Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.

10d. Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalıdır.

10e. Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır: "... *Schistosoma haematobium*".

10f. İstatistiksel analizler için kullanılan 'p' için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır. p'den sonraki "=", ">", "<" işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. p<0.05. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan 'p' için de geçerlidir.

10g. Başka durumlarda da ">", "<", "=" veya "±" işaretlerinden önce veya sonra boşluk bırakılmamalıdır.

10h. Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: "mL" ("cc"değil), "dL" gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.

10i. Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek

eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa

kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinizin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.

10j. Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgül koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgül ile ayrılmalıdır: "...Şirketi, Ankara, Türkiye".

10k. Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise. (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe yazım), 12.17 (İngilizce yazım).

10l. Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise. (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe yazım), 12.17 (İngilizce yazım).

11. Metin içerisinde kaynak kullanımı:

11a. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

11b. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

11c. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez ([]) içinde virgül ile ayrılmalı ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].

11d. İki den fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".

11e. Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmasında bu sıklığı..." veya "Yüksel [7] stated that...".

11f. Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı..." veya "Herek and Ergin [7] stated that...".

11g. Eğer kullanılan kaynak ikiden fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı..." veya "Aybek et al. [7] stated that...".

11h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "... (Tablo 1) [7].

12. Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onamının alındığı Gereç ve yöntem bölümünde belirtilmelidir. Kaynaklar bölümünden sonra izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

Dergimizde yayınlanacak olan makalelerle ilgili etik uygulamalar TR Dizin TÜBİTAK ULAKBİM, Cahit Arf Bilgi Merkezi tarafından önerilen aşağıdaki kurallar doğrultusunda gerçekleştirilmektedir.

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar:

. Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar,

. İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,

. İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,

. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,

. Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar,

Ayrıca;

. Olgu sunumlarında "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi,

. Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğrafların kullanımı için sahiplerinden izin alınması ve belirtilmesi,

. Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine uyulduğunun belirtilmesi

Geçmiş yıllarda tamamlanmış çalışma ve tezden üretilen yayınlar için geriye dönük Etik Kurul izni:

2020 yılı öncesi araştırma verileri kullanılmış, yüksek lisans/doktora çalışmalarından üretilmiş (makalede belirtilmelidir), bir önceki yıl dergiye yayın başvurusunda bulunulmuş, kabul edilmiş ama henüz yayımlanmamış makaleler için geriye dönük etik kurul izni gerekmemektedir. Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar için etik izin:

Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar da bölgelerinde bulunan Etik Kurul'lara başvurabilir ve oradan izin alabilirler.

Ayrıca;

Dergiler "Yayın Etiği", "Araştırma Etiği" ve "Yasal/Özel izin belgesi alınması" ile ilgili kurallara uyduğunu uluslararası standartlara atıf yaparak, hem web sayfasında hem de basılı dergide herbiri için ayrı başlık açarak belirtmelidir.

. Dergilerde yayın etiğine uygunluk konusu sadece yazarların sorumluluğuna bırakılmamalı, dergi yayın etiği konusunda izleneceği yolu açık olarak tanımlanmış olmalıdır.

. Dergimizde yayımlanacak araştırma makalelerinde etik kurul izni ve/veya yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği makalede belirtilmiş olmalıdır. Eğer bu izinlerin alınması gerekli ise, izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

. Çalışma insan ve hayvan deneklerinin kullanımını gerektiriyor ise çalışmanın uluslararası deklarasyon, kılavuz vb. uygun gerçekleştirildiği beyan edilmelidir.

13. Yayın Etiği Politikamız

Pamukkale Tıp Dergisi editör, editör yardımcısı ve alan editörleri, Davranış Kuralları ve Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors) ve Committee on Publication Ethics (COPE) 'nin yayınladığı Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors) ilkelerine dayanarak etik görev ve sorumluluklarını yerine getirmektedirler.

14. Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne;

Türkçe makalelerde: Çıkar İlişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'.

İngilizce makalelerde: **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors. şeklinde yazılmalıdır.

15. Kaynaklar

1. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

2. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

3. Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

4. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,

5. Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde **kısaltılmalıdır**.

16. Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Kaynak bir kitap ise aşağıdakilerden birisi gibi yazılmalıdır. Eğer online bir kitap ise, basılı değil ise erişim adresi ve tarihi ayrıntılı olarak verilmelidir.

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

Basılı dergilerdeki kaynak yazılımı

Örnek

1. Doi olmayan makalelerde;

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107.

2. Doi olan makaleler:

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005>

Henüz Basılmamış makaleler;

Örnek

Call JE, Mann JA, Linos KD, Perry A, Yost J. Linear lipoatrophy following intra-articular triamcinolone acetone injection mimicking linear scleroderma. *Pediatr Dermatol* 2018. <https://doi.org/10.1111/pde.13736> [Epub ahead of print]

Elektronik Dergiler;

Örnek

1. Kuah CY, Koleva E, Gan JLL, Iqbal T. Parry-Romberg syndrome in a patient with scleroderma. *BMJ Case Rep* 2018. pii: bcr-2018-226754. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226754>
2. Rambon S, Brian J, Aneskievich J. TNIP1 in autoimmune diseases: regulation of toll-like receptor signaling. *Immunol Res* 2018;2018:3491269. <https://doi.org/10.1155/2018/3491269>
3. Chen Y, Yan H, Song Z. et al. Downregulation of TNIP1 expression leads to increased proliferation of human keratinocytes and severe psoriasis-like conditions in an imiquimod-induced mouse model of dermatitis. *Plos One* 2015;10:e0127957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127957>

- a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.
- b. Kaynakta iki nokta üst üsten sonra küçük harf kullanılmalıdır.
- c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanılmamalıdır.
- d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.

e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.

g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

h. Kaynaklarda varsa doi numarası yazılmalıdır.

ı. Sayfa numaraları aralarında küçük tire işareti "-" kullanılmalıdır.

i. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: "166-171.". Lütfen "166-9". "166-69" yazmayınız.

j. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

17. Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku

Shoin, 1969;57-59.

2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

17a. Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.

17b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.

17c. Yayınevi isminden sonra virgül kullanılmalıdır.

17d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgül (;) kullanılmalıdır.

17e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

17f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti "-" kullanılmalıdır.

17g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: "914-916."

17h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

18. İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at:

<http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 14 Eylül 2010 (yazarın makalesinin yazım dili Türkçe ise)

Accessed September 14, 2010 (yazarın makalesinin yazım dili İngilizce ise)

19. Poster veya bildiri için:

Örnek:

Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions.

Paper presented at: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

20. Tez çalışmaları için:

Örnek:

Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

Tablolar

- Tüm tabloların yazınızın içinde belirtilmesi gerekmektedir.
- Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.
- Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır.
- Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.
- Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.
- Tablolar, Word'de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

Resimler ve şekiller

- Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılmış olmalıdır.
- Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.
- Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.
- Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.
- Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.
- Resim Yazısı:** makalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

NOT: Hakem tarafından istenen düzeltmelere 2(iki) ay içerisinde cevap verilmemesi durumunda makaleler red'de alınacaktır.

İntihal Kontrolü

Ocak 2015'den itibaren gönderilen makalelerin tümü IThenticate® intihal belirleme yazılımı kullanılarak kontrol edilmektedir. Yazılım tarafından üretilen benzerlik raporu doğrultusunda, Editörler Kurulu makalenin hakem değerlendirmesine alınmasına veya doğrudan ret edilmesine karar vermektedir.

Obezitenin ekstrapéritoneal laparoskopik radikal prostatektomi sonuçlarına etkisi

The impact of obesity on the outcomes of extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy

Ali Yıldız, Kaan Karamık, Serkan Akdemir, Hakan Anıl, Ahmet Güzel, Murat Arslan

Gönderilme tarihi:05.06.2022

Kabul tarihi:29.06.2022

Öz

Amaç: Bu çalışmada obezitenin ekstrapéritoneal laparoskopik radikal prostatektomi (LRP) yapılan hastalarda perioperatif ve fonksiyonel sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Etik kurul onayı alındıktan sonra Nisan 2014-Haziran 2018 tarihleri arasında lokalize prostat kanseri nedeniyle ekstrapéritoneal LRP yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Takip süresi 12 aydan kısa olan, takipten çıkan, preoperatif hormonoterapi alan, pelvik cerrahi veya radyoterapi öyküsü olan ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik dataları, perioperatif bulgular, patoloji sonuçları ve takiplerdeki onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar kaydedildi. VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastalar obez gruba dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 160 hasta dahil edildi. Obez grubunda 64 hasta, obez olmayan grupta ise 96 hasta mevcuttu. Obez grubundaki 64 hastanın yaş ortalaması 66,06 \pm 5,6, obez olmayan gruptaki 96 hastanın yaş ortalaması ise 66,74 \pm 5,2 idi. Preoperatif IIEF skorları obez hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Her iki grup, yaş, PSA, CCI, biyopsi GS, klinik evre, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından benzer özelliklere sahipti. Ayrıca iki grup, postoperatif onkolojik sonuçlar, biyokimyasal rekürrens, kontinans ve IIEF skorlarındaki düşüş açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: Prostat kanserli obez hastalarda ekstrapéritoneal LRP, benzer onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarla uygulanabilen, güvenli ve etkili bir tedavi metodu olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, ekstrapéritoneal yaklaşım, laparoskopik radikal prostatektomi, obezite.

Yıldız A, Karamık K, Akdemir S, Anıl H, Güzel A, Arslan M. Obezitenin ekstrapéritoneal laparoskopik radikal prostatektomi sonuçlarına etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:640-646.

Abstract

Purpose: In this study, we aimed to evaluate the impact of obesity on perioperative and functional outcomes in patients who underwent extraperitoneal LRP.

Material and methods: After the approval of the ethics committee, the data of patients who underwent extraperitoneal LRP between April 2014 and June 2018 for localized prostate cancer were analyzed retrospectively. Patients with follow-up period of less than 12 months, who were out of follow-up, who received preoperative hormonal therapy, who had a history of pelvic surgery or radiotherapy, and whose data were missing were excluded from the study. Demographic data, perioperative findings, pathology results and oncological and functional results in follow-up were recorded. Patients with BMI ≥ 30 kg/m² were included in the obese group.

Results: A total of 160 patients were included in the study. There were 64 patients in the obese group and 96 patients in the non-obese group. The mean age of 64 patients in the obese group was 66.06 \pm 5.6, and the mean age of 96 patients in the non-obese group was 66.74 \pm 5.2. Preoperative IIEF scores were significantly lower in the obese patient group. Both groups had similar characteristics in terms of age, PSA, CCI, biopsy GS, clinical stage, intraoperative and postoperative complications. In addition, when the two groups were compared in terms of postoperative oncological outcomes, biochemical recurrence, continence, and decrease in IIEF scores, no significant difference was observed.

Conclusions: LRP seemed safe and effective in obese patients, with similar oncological outcomes, functional outcomes, complication rates and continence rates to normal weight patients.

Ali Yıldız, Dr. Öğr. Üye. Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, e-posta: ali.yildiz.88@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-0293-9989) (Sorumlu Yazar)

Kaan Karamık, Uzm. Dr. Korkuteli Devlet Hastanesi, Üroloji Polikliniği, Antalya, Türkiye, e-posta: kaankaramik@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8288-5313)

Serkan Akdemir, Uzm. Dr. Özel Tınaztepe Hastanesi, Üroloji Polikliniği, İzmir, Türkiye, e-posta: serkanakdemir@yandex.com (https://orcid.org/0000-0003-0555-2528)

Hakan Anıl, Uzm. Dr. Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Üroloji Polikliniği, Adana, Türkiye, e-posta: dr.hakananil@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6333-0213)

Ahmet Güzel, Uzm. Dr. Aydın Devlet Hastanesi, Üroloji Polikliniği, Aydın, Türkiye, e-posta: drahmetguzel@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-1101-1149)

Murat Arslan, Prof. Dr. Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, e-posta: drmuratarслан@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8331-8628)

Key words: Prostat cancer, extraperitoneal approach, laparoscopic radical prostatectomy, obesity.

Yıldız A, Karamik K, Akdemir S, Anil H, Guzel A, Arslan M. The impact of obesity on the outcomes of extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Pam Med J 2022;15:640-646.

Giriş

Prostat kanseri, dünya çapında erkekler arasında en sık teşhis edilen ikinci solid tümördür ve kanser ölümlerinin altıncı önde gelen nedenidir [1, 2]. Genellikle vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m² olarak tanımlanan obezitenin prostat kanseri mortalitesi ve agresifliği ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır [3]. Obezite ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki en geniş kapsamlı REDUCE çalışması da bu bulguyu desteklemektedir [4]. Prostat kanserinin ve obezitenin dünya çapında prevalansının artması sebebiyle, yakın gelecekte ürologların karşısına daha fazla prostat kanserli obez hasta çıkması olasıdır [5, 6]. Yıllardır açık radikal prostatektomi (RP) lokalize prostat kanserinde standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir [7]. Ancak, laparoskopik (LRP) ve robot-yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi (RLRP) düşük mortalite oranları, hızlı iyileşme süresi, kısa yatış süresi ve benzer fonksiyonel sonuçlar gibi avantajlar sağlaması nedeniyle son yıllarda oldukça yaygınlaşmıştır [8, 9].

Obezitenin birçok açık cerrahiye zorlaştırdığı ve komplikasyon oranlarını arttırdığı bilinmektedir. Ancak obezitenin açık ve laparoskopik cerrahi üzerine etkileri karşılaştırıldığında açık cerrahideki olumsuz etkilerinin laparoskopiyeye göre daha fazla olduğu görülmüştür [10]. Obezitenin RP'nin cerrahi sonuçlara ve komplikasyonlara etkisinin değerlendirildiği literatürde çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bunların çok azı LRP yapılan hastaları incelemiştir. Brown ve ark. [11] transperitoneal LRP yapılan 151 hastayı inceledikleri çalışmada, obez hastalarda ameliyat sürelerinin uzadığını ancak fonksiyonel ve onkolojik sonuçların benzer olduğunu göstermişlerdir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde, obezitenin ekstraperitoneal LRP sonuçlarına etkisinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada obezitenin ekstraperitoneal LRP yapılan hastalarda perioperatif ve fonksiyonel sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Etik kurul onayı, İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındıktan sonra, prospektif olarak verileri kayıt altına alınmış, Nisan 2014-Haziran 2018 tarihleri arasında, lokalize prostat kanseri nedeniyle ekstraperitoneal LRP yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi ve çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Takip süresi 12 aydan kısa olan (n:16), takipten çıkan (n:6), preoperatif hormonoterapi alan (n:1), pelvik cerrahi veya radyoterapi öyküsü olan (n:7) ve verileri eksik olan (n:21) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik dataları (yaş, prostat spesifik antijen [PSA], Charlton comorbidity index skoru [CCI], biyopsi Gleason skoru (GS), klinik evre, preoperatif International Index of Erectile Function-5 [IIEF] skoru), perioperatif bulgular (operasyon süresi, sinir koruma durumu, komplikasyonlar), patoloji sonuçları (prostatektomi GS, patolojik evre, cerrahi sınır durumu) ve takiplerdeki onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar (takip süresi, biyokimyasal rekürrens, kontinans durumu [Tam kontinans durumu sadece güvenlik pedi kullanan veya hiç ped kullanmayan hasta olarak kabul edildi], IIEF skorundaki düşüş, başarılı penetrasyon oranı [medikal tedavi ile veya tedavisiz penetrasyona izin verecek ereksiyonu sağlayabilme]) kaydedildi. VKİ ≥ 30 kg/m² olan hastalar obez, VKİ ≤ 30 kg/m² olan hastalar ise obez olmayan gruba dahil edildi. Tüm ameliyatlar laparoskopik cerrahi tecrübesi olan tek bir cerrah tarafından yapıldı (MA). Hastalara, supin ve Trendelenburg pozisyonunda, daha önceden belirlenen yerlere 5 trokar yerleştirilerek, tanımlanan teknikteki şekliyle ekstraperitoneal LRP yapıldı [12]. Takiplerde ardışık iki PSA değeri $\geq 0,2$ ng/dl ise biyokimyasal rekürrens olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz, IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 sürümü (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum, frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler için Fisher's

exact testi ve Pearson Ki-kare analizi yapıldı. Normallik varsayımları Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. İki grup arasındaki farklar, normal dağılılan veriler için Student t testi veya normal dağıılmayan veriler için Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında biyokimyasal nüksüz sağkalımı analiz etmek için Kaplan-Meier yöntemi ve log-rank testi kullanıldı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplamda 160 hasta dahil edildi. Obez grubundaki 64 hastanın yaş ortalaması $66,06\pm5,6$, obez olmayan gruptaki 96 hastanın yaş ortalaması ise $66,74\pm5,2$ idi. Preoperatif

IIEF skorları obez hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p\leq0,001$). İki grup yaş, PSA, CCI, biyopsi GS, klinik evre açısından benzer özelliklere sahipti. İki grup arasında perioperatif bulgular ve patolojik sonuçlarda anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Preoperatif obez grubunda 42/64, obez olmayan grupta ise 79/96 hasta başarılı penetrasyon gerçekleştirebiliyordu ($p=0,016$). Her iki grup, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi. İntraoperatif obez grubunda 1 hastada rektal yaralanma, obez olmayan grupta ise 1 hastada common iliak vende yaralanma oldu. Hastaların demografik ve perioperatif sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların preoperatif ve perioperatif verileri

	Obez Hasta Grubu n:64	Obez olmayan Hasta Grubu n:96	p
Yaş (yıl)	66,06±5,623	66,74±5,298	0,441
CCI skoru	3,33±1,024	3,47±0,962	0,379
PSA (ng/ml)	14,33±11,15	14,08±10,49	0,884
Biyopsi ISUP derecesi			0,053
ISUP 1	16 (%25)	9 (%9,4)	
ISUP 2	19 (%29,7)	42 (%43,8)	
ISUP 3	17 (%26,6)	23 (%24)	
ISUP 4	8 (%12,5)	18 (%18,8)	
ISUP 5	4 (%6,3)	4 (%4,2)	
Klinik evre			0,087
T1c	32 (%50)	39 (%40,6)	
T2a	12 (%18,8)	34 (%35,4)	
T2b	13 (%20,3)	11 (%11,5)	
T2c	7 (%10,9)	12 (%12,5)	
EAU risk grupları			0,028
Düşük risk	15 (%23,4)	8 (%8,33)	
Orta risk	30 (%46,9)	54 (%56,3)	
Yüksek risk	19 (%29,7)	34 (%35,4)	
Preoperatif IIEF skor	18,4±2,2	21,1±3,1	<0,001
Operasyon süresi (dk)	172,73±16,059	173,70±15898	0,709
Hemoglobin düşüşü (g/dl)	2,8±1,4	2,9±1,5	0,672
Hastanede kalış süresi (gün)	2,5±1,2	2,7±1,1	0,279
Kateterizasyon süresi (gün)	7,0±1,1	7,0±1,3	0,613
Pozitif cerrahi sınır	15 (%23,4)	18 (%18,8)	0,473
Patoloji ISUP derecesi			0,114
ISUP 1	12 (%18,7)	8 (%8,3)	
ISUP 2	24 (%37,5)	44 (%45,8)	
ISUP 3	18 (%28,1)	26 (%27,1)	

	Obez Hasta Grubu n:64	Obez olmayan Hasta Grubu n:96	p
ISUP 4	8 (%12,5)	13 (%13,5)	
ISUP 5	2 (%3,1)	5 (%5,2)	
Patolojik evre			0,319
T2a	4 (%6,3)	12 (%12,5)	
T2b	3 (%4,7)	2 (%2,1)	
T2c	35 (%54,7)	40 (%41,7)	
T3a	10 (%15,6)	17 (%17,7)	
T3b	12 (%18,8)	25 (%26)	
Komplikasyon			0,052
<i>İntraoperatif</i>	1 (%1,6)	1 (%1)	
Postoperatif	11 (%17,1)	7 (%7,3)	
<i>Lenfösel</i>	3 (%4,6)	4 (%4,1)	
<i>Yara yeri enfeksiyonu</i>	6 (%9,3)	1 (%1,04)	
<i>İnsizyonel herni</i>	1 (%1,5)	0	
<i>Anastomoz darlığı</i>	0	1 (%1,04)	
Sinir koruma			0,256
<i>Hayır</i>	28 (%43,7)	50 (%52,1)	
<i>Tek Taraflı</i>	22 (%34,4)	26 (27,1)	
<i>Çift Taraflı</i>	14 (%21,9)	20 (%20,8)	

Hastaların fonksiyonel ve onkolojik sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Ortalama takip süresi obez olan ve olmayan hasta grubunda sırasıyla, 38,92±15,8 ve 40,70±16,1 ay idi ($p=0,492$). Birinci yıl sonunda tam kontinan hasta oranı obez grupta %92,2, obez olmayan grupta ise %94,8 olarak gözlemlendi ($p=0,505$). Operasyon öncesi başarılı penetrasyon gerçekleştirilemeyen hastalar çıkarıldığında, 1. yıl sonunda başarılı

penetrasyon yapabilen hasta oranları obez grupta %47,6 iken, obez olmayan grupta %64,5 olarak hesaplandı ($p=0,070$). Ayrıca her iki grupta biyokimyasal rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,87$). Obez gruptaki hastaların postoperatif PSA ortalaması 0,056±0,009 ng/dl iken, obez olmayan grubun postoperatif PSA ortalaması 0,059±0,011 ng/dl idi ($p=0,912$).

Tablo 2. Fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar

	Obez hasta grubu n:64	Obez olmayan hasta grubu n:96	p
Takip süresi (ay)	38,92±15,801	40,70±16,104	0,492
1. yıl tam kontinan	59 (%92,2)	91 (%94,8)	0,505
IIEF skorundaki düşüş*	6,29±3,508	5,28±4,169	0,11
Başarılı penetrasyon*	20/42**	51/79**	0,07
Biyokimyasal rekürrens	12 (%18,8)	19 (%19,8)	0,87

*postoperatif 12.aydaki sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır

**preoperatif başarılı penetrasyona sahip olmayan hastalar çıkarılmıştır

Tartışma

Küresel olarak, obezite sorunu ve prevalansı giderek artmaktadır. Ayrıca, obezite prevalansındaki artış, obeziteye bağlı komorbiditeler nedeniyle sosyoekonomik yükü de artırmaktadır [13]. Obezitenin hipertansiyon, diyabet ve prostat kanseri gibi hastalıkların prevalansı arttırdığı daha önce literatürde

gösterilmiştir [4, 5, 13]. Literatürde obezitenin RP ile ilişkisini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak bunların çok azı spesifik olarak LRP yapılan hastaları incelemektedir [11, 14-16]. Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız, obez ve obez olmayan hastalarda sadece ekstraperitoneal LRP sonuçlarını, karşılaştırmalı olarak değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

Obezitenin prostat kanseri ile ilişkisi, sadece total insidansı arttırması ile sınırlı değildir, ayrıca prostat kanserine spesifik ölüm ve agresif kanser görülme oranlarını sırasıyla, %14 ve %24 arttırdığı da bilinmektedir [17]. Ayrıca Morote ve ark. [18] obez hastaların geniş vücut yüzey alanın sahip olması ve PSA'nın geniş bir alana dağılımı nedeniyle prostat kanserinin tanısının obezlerde gecikebileceğini ve bunun, obez hastalarda prostat kanserinin daha ileri evrelerde görülmesinin bir nedeni olabileceğini söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise her iki grup arasında yaş, preoperatif PSA, GS, klinik evre açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak obez olan gruptaki hastalarda preoperatif başarılı penetrasyon oranı anlamlı şekilde daha düşüktü.

Obez hastalarda karın içi yağ dokusunun fazla olması, daha derin ve dar pelvisin çalışma alanını sınırlaması ve trokar giriş yerlerinin anastomoz hattına uzak olması nedeniyle LRP daha zorlu hale gelmektedir ve bu da ameliyat sürelerini uzatabilmektedir [19]. Brown ve ark. [11] 151, obez hastaya LRP yaptıkları çalışmada obez grupta operasyon süreleri anlamlı olarak daha uzundu. Gözen ve ark. 2015 [14] yılında obez ve obez olmayan hastalardaki LRP sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada da obez grupta operasyon sürelerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu gösterildi. Buna karşın, Singh ve ark. [15] 62 hastalık LRP serisinde, obez ve obez olmayan hastalarda ameliyat sürelerinin benzer olduğu gösterildi. Bu çalışmalarda genellikle transperitoneal LRP yapılan hastalar değerlendirilmiştir. Ekstraperitoneal LRP yapılan hastalar değerlendirilmeye alınsa bile trasperitoneal yaklaşım uygulanan hastalarla karışık olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak, transperitoneal LRP yapılan obez hastalarda barsakların pelvise düşme eğilimi daha fazladır ve bu durum, cerrahın ya da asistanın ameliyat süresince barsağı retrakte etmek için daha fazla çaba harcamasını gerektirmektedir. Ayrıca, ekstraperitoneal yaklaşım daha az eğimde Trandelenburg pozisyonu gerektirir ve tüm hastalarda barsak ekstasyonu ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır [15]. LRP'de transperitoneal ve ekstraperitoneal yaklaşımları karşılaştıran meta-analizde ekstraperitoneal LRP'de postoperatif komplikasyonların daha az olduğu gösterilmiştir [20]. Biz de kliniğimizde yıllardır obez veya obez olmayan tüm hastalara ekstraperitoneal LRP uygulamaktayız. Mevcut

çalışmadaki sonuçlara baktığımızda ise, her iki grup arasında operasyon süreleri açısından anlamlı fark olmadığını gözlemledik. Hastanede kalış, kateterizasyon süresi ve tahmini kan kaybı gibi postoperatif verileri karşılaştırdığımızda da, iki grubun literatür ile uyumlu bir şekilde benzer olduğunu gördük [11, 14, 15].

Birçok yazar, obez erkeklerde daha yüksek oranda cerrahi sınır pozitifliği ve daha yüksek patoloji GS bildirirken, diğer çalışmalarda ise obezitenin GS ve cerrahi sınır pozitiflik oranlarını anlamlı olarak arttığı gösterilememiştir [11, 14, 21-23]. Ayrıca Yu ve ark. [22] yaptıkları çalışmada, obezitenin hem pozitif cerrahi sınır hem de biyokimyasal rekürrens oranlarını arttırdığını gösterdiler. Bunun aksine, diğer çalışmalarda ise obezite ile artmış biyokimyasal rekürrens oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır [14, 24]. Mevcut çalışmamızda, patoloji GS, patolojik evre, cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrens oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Obez hastalarda RP sonrası üriner kontinans gelişme ihtimali daha yüksek bulunmuştur [5]. Ancak, obezite ile RP sonrası üriner inkontinans arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Wolin ve ark. [25] obezitenin, RP sonrası üriner inkontinansı arttırdığını göstermişlerdir. Takip eden diğer çalışmalarda, Mao ve ark. [26], ve Wei ve ark. 'da [5] bunu destekleyen sonuçlar bulunmuşlardır. Diğer yandan, Mulholland ve ark. [27], ve Kadono ve ark. [28] yaptıkları çalışmalarda obezitenin, RP sonrası üriner inkontinans görülme oranlarını anlamlı olarak değiştirmediklerini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise postoperatif 12. ayda tam kontinan hasta sayıları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Ancak hastaların 3 ve 6. aydaki kontinans durumları bizim çalışmamızda karşılaştırılmamıştır. Obezitenin RP sonrası inkontinans süresine etkisini değerlendirmek için farklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Obezitenin genel popülasyonda cinsel işlevi olumsuz etkilediği bilinen bir gerçektir [21]. Bizim çalışmamızda da beklendiği üzere obez grupta, preoperatif IIEF skorları ve başarılı penetrasyon oranı anlamlı olarak daha düşüktü. Ahlering ve ark. [29] obez hastalarda RP sonrası bazal IIEF skorunda anlamlı olarak daha fazla düşüş olduğunu göstermiştir. Ayrıca Gözen ve ark. [14] obezitenin LRP sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmasında, postoperatif

başarılı penetrasyon oranlarını obez grupta anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde postoperatif başarılı penetrasyon oranları obez grupta anlamlı olarak daha düşüktü. Ancak, IIEF skorlarındaki düşüş karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Çalışmamızın bazı kısıtlıkları bulunmaktadır. Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiştir. Ayrıca, çalışmadaki gruplar büyüklük bakımından eşit değildir. Çalışmaya dahil edilen hastaların seksüel ve üriner fonksiyonlarla ilgili takipleri 12. ay ile sınırlıdır. Bir diğeri, çalışmanın retrospektif olmasından kaynaklı hastaların ek ilaç kullanımı gibi verilerde kayıp olabileceğidir. Bu nedenle, ek kullanılan ilaçların üriner ve seksüel fonksiyonlara olan etkisi ihmal edilmiştir. Yine de mevcut çalışma, bildiğimiz kadarıyla literatürde obezitenin ekstraperitoneal LRP sonuçları üzerindeki etkisini doğrudan ve karşılaştırmalı olarak inceleyen tek çalışmadır.

Sonuç olarak, prostat kanserli obez hastalarda ekstraperitoneal LRP, güvenli ve etkili bir tedavi metodu olarak görünmektedir. Benzer perioperatif ve onkolojik sonuçlarla obez hastalarda da ekstraperitoneal LRP uygulanabilir. Ayrıca, bu çalışma obez hastalara, obez olmayan hastalarla benzer uzun dönem fonksiyonel sonuçlarla ekstraperitoneal LRP yapılabileceğini göstermiştir. Ancak obez hastalarda postoperatif IIEF skorlarında ve başarılı penetrasyon oranlarında daha fazla düşüş izlenmektedir. Bu bulguların, daha geniş katılımlı hasta gruplarıyla çok merkezli çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World cancer report: cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2020.
3. Agalliu I, Lin, WJ, Zhang, JS, et al. Overall and central obesity and prostate cancer risk in African men. *Cancer Causes Control* 2022;33:223-239. <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01515-0>

4. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro Santamaria R, Andriole GL Jr, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2936-2942. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0795>
5. Wei Y, Wu YP, Lin MY, et al. Impact of obesity on long-term urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;8279523. <https://doi.org/10.1155/2018/8279523>
6. Özseven L, Sönmez Y. Prevalence of the metabolic syndrome among adults in a family health center in Turkey. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2012;19:6-11.
7. Eggleston JC, Walsh PC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: pathological findings in the first 100 cases. *J Urol* 1985;134:1146-1148. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)47661-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)47661-0)
8. Yıldız A, Anıl H, Akdemir S, Aksaray EE, Ateş M, Arslan M. Extraperitoneal laparoscopic versus transperitoneal robot-assisted laparoscopic approaches for extended pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2022;32:355-359. <https://doi.org/10.1089/lap.2021.0174>
9. Çelen S, Özlülerden Y, Mete A, Başer A, Tuncay ÖL, ZümrütbaşAE. Laparoscopic radical prostatectomy: a single surgeon's experience in 80 cases after 2 years of formal training. *Afr J Urol* 2021;27:57. <https://doi.org/10.1186/s12301-021-00159-5>
10. Nguyen NT, Ho HS, Fleming NW, et al. Cardiac function during laparoscopic vs open gastric bypass. *Surg Endosc* 2002;16:78-83. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-8159-x>
11. Brown JA, Rodin DM, Lee B, Dahl DM. Laparoscopic radical prostatectomy and body mass index: an assessment of 151 sequential cases. *J Urol* 2005;173:442-445. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000148865.89309.cb>
12. Eden CG, King D, Kooiman GG, Adams TH, Sullivan ME, Vass JA. Transperitoneal or extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: does the approach matter? *J Urol* 2004;172:2218-2223. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000144640.26182.41>
13. Seo MH, Kim YH, Han K, et al. Prevalence of obesity and incidence of obesity-related comorbidities in Koreans based on national health insurance service health checkup data 2006-2015. *J Obes Metab Syndr* 2018;27:46-52. <https://doi.org/10.7570/jomes.2018.27.1.46>
14. Gözen AS, Akin Y, Özden E, Ates M, Hruza M, Rassweiler J. Impact of body mass index on outcomes of laparoscopic radical prostatectomy with long-term follow-up. *Scand J Urol* 2015;49:70-76. <https://doi.org/10.3109/21681805.2014.920416>

15. Singh A, Fagin R, Shah G, Shekarriz B. Impact of prostate size and body mass index on perioperative morbidity after laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173:552-554. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000150101.95236.35>
16. Eden CG, Chang CM, Gianduzzo T, Moon DA. The impact of obesity on laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;98:1279-1282. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06443.x>
17. Zhang X, Zhou G, Sun B, et al. Impact of obesity upon prostate cancer-associated mortality: a meta-analysis of 17 cohort studies. *Oncol Lett* 2015;9:1307-1312. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2841>
18. Morote J, Celma A, Planas J, et al. Sedentarism and overweight as risk factors for the detection of prostate cancer and its aggressiveness. *Actas Urol Esp* 2014;38:232-237. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2013.09.001>
19. Han H, Cao Z, Qin Y, et al. Morbid obesity is adversely associated with perioperative outcomes in patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Can Urol Assoc J* 2020;14:574-581. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6389>
20. Wang K, Zhuang Q, Xu R, et al. Transperitoneal versus extraperitoneal approach in laparoscopic radical prostatectomy: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11176. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011176>
21. Wiltz AL, Shikanov S, Eggener SE, et al. Robotic radical prostatectomy in overweight and obese patients: oncological and validated-functional outcomes. *Urology* 2009;73:316-322. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.08.493>
22. Castle EP, Atug F, Woods M, Thomas R, Davis RT. Impact of body mass index on outcomes after robot assisted radical prostatectomy. *World J Urol* 2008;26:91-95. <https://doi.org/10.1007/s00345-007-0217-0>
23. Yu YD, Byun SS, Lee SE, Hong SK. Impact of body mass index on oncological outcomes of prostate cancer patients after radical prostatectomy. *Sci Rep* 2018;8:11962. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30473-y>
24. Kok DE, van Roermund JG, Aben KK, et al. Body mass index is not a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy in Dutch men diagnosed with prostate cancer. *World J Urol* 2011;29:695-701. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0629-0>
25. Wolin KY, Luly J, Sutcliffe S, Andriole GL, Kibel AS. Risk of urinary incontinence following prostatectomy: the role of physical activity and obesity. *J Urol* 2010;183:629-633. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.09.082>
26. Mao Q, Lin Y, Chen H, et al. Preoperative risk factors for early postoperative urinary continence recovery after non-nerve-sparing radical prostatectomy in Chinese patients: a single institute retrospective analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:14105-14109.
27. Mulholland TL, Huynh PN, Huang RR, Wong C, Diokno AC, Peters KM. Urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy is not related to patient body mass index. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:153-159. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500860>
28. Kadono Y, Ueno S, Kadomoto S, et al. Use of preoperative factors including urodynamic evaluations and nerve-sparing status for predicting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy: nerve-sparing technique contributes to the reduction of postprostatectomy incontinence. *Neurourol Urodyn* 2016;35:1034-1039. <https://doi.org/10.1002/nau.22877>
29. Ahlering TE, Eichel L, Edwards R, Skarecky DW. Impact of obesity on clinical outcomes in robotic prostatectomy. *Urology* 2005;65:740-744. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.10.061>

Etik kurul onayı: Bu çalışma için, İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.03.2022 tarihli toplantısında görüşülerek 152/5 protokol numarası ile onay almıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

A.Y.: Çalışmanın planlanması; verilerin işlenmesi; formal analizler; araştırma; metodoloji; validasyon; görselleştirme; makalenin yazımı

K.K.: Çalışmanın planlanması; formal analizler; araştırma; metodoloji; proje yönetimi; validasyon; makalenin yazımı

S.A.: Kaynakların sağlanması; araştırma; validasyon; makalenin yazımı

H.A.: Formal analizler; araştırma; görselleştirme; makalenin yazımı

A.G.: Kaynakların sağlanması; metodoloji; makalenin düzenlenmesi

M.A.: Kaynakların sağlanması; validasyon; denetim; makalenin düzenlenmesi

Comparison the efficacy of pneumatic and holmium laser ureteroscopic lithotripsy for the treatment of ureteral stones: a retrospective observational study

Üreter taşları tedavisinde pnömatik ve holmium lazer taş kırıcıların karşılaştırılması: retrospektif gözlemsel çalışma

Tuncer Bahçeci, Aykut Başer

Gönderilme tarihi:10.01.2022

Kabul tarihi:28.02.2022

Abstract

Purpose: To compare the efficacy and complications of holmium laser lithotripters and pneumatic lithotripters, the two most commonly used lithotripters in the endoscopic treatment of ureteral stones, at all ureteral levels.

Material and method: Retrospective data on 510 patients who had ureterorenoscopic lithotripsy performed by a single surgeon between January 2018 and 2021 were studied. Patients were divided into two groups: those who received a holmium laser lithotripter and those who received a pneumatic lithotripter. Demographic information, stone-free rates, double-j (JJ) stent usage, JJ stent removal time, type of anesthesia, operation time, hospital stay, and complication rates were all examined.

Results: The patient numbers in the holmium laser and pneumatic groups were 265 and 245, respectively. The overall success rate in group 1 was found to be significantly higher than in group 2 (98.5% percent vs 93.9% percent; $p=0.006$). Group 1 had a significantly higher success rate in proximal ureteral stones (94.4% percent vs 68.9% percent; $p=0.001$). Patients in group 1 had a significantly higher rate of not using any ureteral stent (29.8% percent vs 17.6% percent; $p<0.001$). There was no difference between the two groups in terms of mid-ureter and distal ureter stones, anesthesia type, operation time, hospital stay, JJ stent removal time, and complications.

Conclusion: For ureteral stones, ureterorenoscopic lithotripsy is the chosen therapeutic approach. The location of the stone in the ureter as well as the type of lithotripters used can have an impact on the outcome. Because of its great efficiency and lack of need for ureteral stents, holmium laser lithotripsy may be preferred for the treatment of proximal ureteral stones.

Key words: Holmium laser, pneumatic lithotripsy, ureteral stones.

Bahçeci T, Baser A. Comparison the efficacy of pneumatic and holmium laser ureteroscopic lithotripsy for the treatment of ureteral stones: a retrospective observational study. Pam Med J 2022;15:648-655.

Öz

Amaç: Üreter taşlarının endoskopik tedavisinde en sık kullanılan taş kırıcılar olan holmium lazer ve pnömatik taş kırıcıların tüm üreter seviyelerinde etkinlik ve komplikasyonlarını karşılaştırmak.

Gereç ve yöntem: Ocak 2018-2021 tarihleri arasında, tek cerrah tarafından ureterorenoskopik taş kırma uygulanan 510 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Taş kırıcı cinsine göre lazer taş kırıcı (Grup 1) ve pnömatik taş kırıcı (Grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Taşın üreter içerisindeki lokalizasyonuna göre üreter proksimal, mid ve distal olmak üzere 3 bölüme ayrıldı. Demografik veriler, tam taşsızlık oranları, double-j (JJ) stent kullanımı, JJ stent çıkarılma süresi, anestezi yöntemi, operasyon süresi, hastanede kalış süresi ve komplikasyon oranları araştırıldı.

Bulgular: Hasta sayısı sırasıyla Grup 1'de 265, Grup 2'de 245 saptandı. Genel başarı oranı Grup 1'de %98,5, Grup 2'de %93,9 saptandı ve Grup 1'de istatistiksel olarak daha başarılı bulundu ($p=0,006$). Proksimal üreter taşlarında başarı oranı Grup 1'de anlamlı olarak daha yüksek bulundu (%94,4'e karşı %68,9; $p=0,001$). Stent kullanılmadan sonlandırılan vaka sayısı Grup 1'de istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (%29,8'e karşı %17,6; $p<0,001$). Orta üreter ve distal üreter taşları, anestezi tipi, ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, JJ stent çıkarma süresi ve komplikasyonlar açısından iki grup arasında fark bulunmadı.

Sonuç: Üreter taşları tedavisinde en sık tercih edilen yaklaşım ureterorenoskopik taş kırma yöntemidir. Taşın üreter içerisindeki lokalizasyonu ve taş kırıcının cinsi başarıyı etkilemektedir. Proksimal üreter taşları tedavisinde, yüksek etkinlik ve daha az üreteral stent ihtiyacı nedeniyle holmium lazer taş kırıcı tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: Holmium lazer, pnömatik taş kırıcı, üreter taşları.

Bahçeci T, Başer A. Üreter taşları tedavisinde pnömatik ve holmium lazer taş kırıcıların karşılaştırılması: retrospektif gözlemsel çalışma Pam Tıp Derg 2022;15:648-655.

Tuncer Bahçeci, Speacilist M.D. Sanliurfa Training and Research Hospital, Sanliurfa, Turkey, e-mail: tuncerbahceci@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-3178-9169>) (Corresponding Author)

Aykut Başer, Assoc. Prof. Bandırma Onyedi Eylül University Faculty of Medicine, Department of Urology, Balıkesir, Turkey, e-mail: aqut85@windowslive.com (<https://orcid.org/0000-0003-0457-512X>)

Introduction

After urinary system infections and prostate illnesses, urinary system stone disease is the third most frequent pathological condition in the field of urology [1]. While 5-10% of the population in Europe and North America may get kidney stones during their lives, the rate in Asia is greater [2]. Its incidence was reported to be 11.1 percent in our country [3].

In urinary system stone disorders, ureteral stones account for a significant portion of everyday urology practice [2]. For the treatment of ureteral stones, there are a variety of options. Ureteroscopic lithotripsy (URS), shock-wave lithotripsy (SWL), laparoscopic/open ureterolithotomy, and percutaneous nephrolithotomy are some of the procedures available [4]. URS has become the primary chosen treatment procedure in many centers due to the development of ancillary equipment and its high stone-free rate. [5]. During the URS, a variety of energy sources can be used. There are four types of lithotripters: ultrasonic, electrohydraulic, pneumatic, and laser. Holmium: yttrium-aluminum-garnet (YAG) laser lithotripter (LL) and pneumatic lithotripter (PL) are the most commonly used lithotripters today [6, 7]. Many studies in the literature compare LL and PL in terms of stone-free rates, safety, complications, and cost. Although some studies show no difference between the two groups, many studies show that LL is more effective. In conclusion, there are still controversial results between the two groups. As a result, we conducted a retrospective review of the clinical data of 510 patients who underwent PL and LL in our clinic in order to contribute to the literature.

Materials and methods

Study type and ethical approval

This study was a retrospective observational study and approval was obtained from the Harran University Clinical Research Ethics Committee.

Patients and data collection

A total of 601 patients underwent ureterolithotripsy by a single surgeon at Sanliurfa training and research hospital in Sanliurfa, an endemic city for stone disease, between January 1, 2018-2021. This retrospective observational

study included 510 patients who met the study criteria. The exclusion criteria were as follows; patients under 18 years of age, patients whose stones were removed with forceps without using a lithotripter, who had simultaneous ureter and kidney stone due to URS + PNL (percutaneous nephrolithotomy) performed in the same session, who had a push back with the effect of fluid before reaching the stone, who underwent a JJ stent or nephrostomy tube application due to perioperative purulence formations, pregnancy, patients who underwent URS due to forgotten encrusted JJ stents, and whose stones could not be reached due to lower end involvement or mid-ureteral narrow segment. Urine culture and kidney function test, and abdominopelvic non-contrast computed tomography (CT) was performed in all patients before the procedure. The stone diameter was accepted as the largest measured linear dimension (transverse or craniocaudal section). Patients with growth in urine culture were included in the study after urinary tract infection was treated. Ureteral stones were divided into three anatomical groups as upper, middle, and lower, according to their location. Accordingly, stones located on the sacroiliac bone were evaluated as upper ureteral stones, stones located in the same plane with the sacroiliac bone were considered middle ureter stones, and stones located under the sacroiliac bone were considered as lower ureteral stones.

Patients were divided into two groups according to the type of lithotripter used in endoscopic ureteral stone treatment as Group 1; Holmium: yttrium-aluminum-garnet (YAG) laser lithotripter (LL) (n=265; 52%) and Group 2; pneumatic lithotripter (PL) (n=245; 48%). URS was considered successful after the stone-free status was determined by post-treatment imaging methods. All patients were evaluated with non-contrast computed tomography or abdominal radiography at one month postoperatively. It was accepted as a success if the image showed that the stone disappeared completely or the residual stone in the urinary tract was less than 2 mm [8, 9].

Patients' age, gender, stone laterality and localization, stone size, anesthesia method, operation time, postoperative double J (JJ) stent placement, duration of hospital stay, success rate (stone-free), and data on complication

observation were collected. Complications were classified according to the modified Clavien Dindo grading system. The efficacy and complications of Group 1 and Group 2 were compared.

All patients included in the study signed an informed consent form.

Surgical technique

All operations in this study were performed by a single surgeon. Sterile urine cultures of all patients were examined before the procedure. Following the anesthesia administration, 1 g of cefazolin intravenous was administered to all patients for prophylaxis. The choice of anesthesia type was determined according to the preference of the anesthesiologist. All procedures were performed with a 9.5 Fr distal tip semi-rigid ureteroscope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) with a 0.035-inch guidewire. After reaching the stone, holmium laser (Sphinx Junior, Germany; with energies ranging from 0.6 to 1.2 J and pulses from 8 to 15 Hz.) or pneumatic lithotripter (Elmed, Turkey; with a 3.3-Fr probe and a pressure of 2 bars) was used for stone fragmentation according to the possibilities of the surgeon. The stones were fragmented into particles smaller than 2 mm to increase the probability of spontaneous falling. Auxiliary instruments such as a stone cone or ureteral basket catheter were not used. According to the surgeon's decision, no catheter was applied to some patients after stone fragmentation, while a 5Fr ureteral catheter or 4.8Fr double J stent was applied to the rest of the patients. The following criteria determined the decision to apply a catheter: prolonged operation time (>60 minutes), increased residual stone discharge, narrow or edematous ureterovesical junction, and mucosal/edema formed by the stone or the lithotripter. After the operation was completed, a 14-18 Fr Foley catheter was placed in the bladder and removed on the same day or the next day.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous or categorical data were presented as mean \pm standard deviation, frequency, the percentile. The normal distribution of continuous data was

tested with the Kolmogorov-Smirnow test. In the comparison of continuous data between groups, Student's t-test was used if the data showed normal distribution, and the Mann Whitney-U test was used if it did not show normal distribution. The χ^2 test (or the Fisher exact test) was used to compare categorical data. Cases where $p < 0.05$ were considered significant.

Results

Between January 1, 2018, and January 1, 2021, 510 patients underwent endoscopic ureteral stone treatment. The mean age of the patients was 37.7 ± 12.9 years. 74.3% of the patients were male, and 25.7% were female. 48.8% of the interventions were performed on the right side, while 51.2% were on the left. Of the endoscopic ureteral stone treatments, 79% were under spinal anesthesia, 21% were under general anesthesia, and the mean surgical procedure duration was 40.4 ± 18.4 minutes. 52% of laser and 48% of pneumatic lithotripsy were used as lithotripsy methods.

When the patients are grouped as Group 1 and Group 2 according to the stone lithotripter type, their clinical and demographic characteristics are shown in Table 1. No difference was found between the groups regarding gender, stone laterality, localization, size, and number. It was observed that PL was applied more frequently in the younger age group.

When the perioperative and postoperative characteristics of the groups were examined, considering postoperative catheterization, it was found that there was no necessity for a ureteral catheter in patients in Group 1, significantly more than those in Group 2 (29.8%, vs 17.6%, $p < 0.001$, respectively). While 59.8% of the postoperative stent usage was JJ stent usage, an external ureteral catheter was applied to 16.2% of the patients; no stent was applied to 24% of the patients. Also, the 5Fr ureteric catheter usage rate was 25.3% in the PL group and 7.9% in the LL group. No difference was found between the two groups regarding the type of anesthesia, operation time, hospital stay, JJ stent removal time, and complications (Table 2).

When the general complications related to ureterorenoscopy were analyzed, Clavien-Dindo grade II complications were seen in

Table 1. Clinical and demographic characteristics

	Group 1 (n=265; 52%)	Group 2 (n=245; 48%)	p
mean age ± SD (year)	39.2±12.4	36.1±13.2	0.001
Gender	Male n (%)	177 (72.2)	0.304
	Female n (%)	63 (23.8)	
Stone laterality	Right n (%)	114 (46.5)	0.319
	Left n (%)	130 (49.1)	
Stone location	Upper n (%)	45 (18.4)	0.824
	Middle n (%)	61 (23)	
	Distal n (%)	140 (57.1)	
Stone diameter, mM	8.2±2.9	8.8±3.8	0.124
Number of stones, n	1.0±0.1	1.0±0.1	0.073

Table 2. Operative and postoperative data

		Group 1 (n=265; 52%)	Group 2 (n=245; 48%)	p
Type of anesthesia	Spinal n (%)	218 (82.3)	185 (75.5)	0.061
	General n (%)	47 (17.7)	60 (24.5)	
Mean operation time ± SD (min)		41.5±20.5	40.3±16.8	0.652
Mean hospital stay ± SD (days)		1.3±1.5	1.2±1.6	0.339
	None n (%)	79 (29.8)	43 (17.6)	
Catheter placement	JJ stent n (%)	165 (62.3)	140 (57.1)	<0.001
	Ureteral catheter n (%)	21 (7.9)	62 (25.3)	
Mean JJ stent removal time ± SD (Days)		21.7±18.1	19.5±19.1	0.056
Ureterorenoscopy result	Stone Free n (%)	261 (98.5)	230 (93.9)	0.006
	Pusch Back n (%)	4 (1.5)	15 (6.1)	
Complications	Yes n (%)	8 (3)	10 (4.1)	0.516
	No n (%)	257 (97)	235 (95.9)	

16 patients, including 2.54% (n=13) patients with febrile urinary tract infection and 0.58% (n=3) patients with postoperative colic pain. These complications were treated with medical treatment. Distal ureteral avulsion (Clavien-Dindo grade IVa) was observed in one patient during access of the ureteral orifice with a ureterorenoscope and was followed up with a JJ stent application. It is not included in any stone crusher group because it is during the accession. Ureteral perforation (Clavien-Dindo grade IIIb) occurred in one patient while advancing proximally with the ureterorenoscopy after fragmentation with pneumatic lithotripter, and open primary repair was performed. Apart from these, no major complications were observed in any of the patients.

The overall success rate was 98.5% in Group 1 and 93.9% in Group 2. When both groups were compared, Group 1 was statistically more successful than Group 2 ($p=0.006$). The success rate in proximal ureteral stones was found to be 94.4% in Group 1 and 68.9% in Group 2. In the mid-ureter and distal ureter, the success rates were found to be 100% and 99.3% in Group 1 and 98.3% and 100% in Group 2, respectively. As a result of the comparison of the groups as per the stone localizations, it was determined that the factor affecting the success was caused by the proximal ureter stones ($p=0.001$), and there was no statistically significant difference between the mid-ureter and distal ureter stones between the two methods (respectively, $p=0.496$, $p=1.000$). The results are shown in Table 3.

Table 3. Ureterorenoscopy results between groups according to stone localization

Stone location	Ureterorenoscopy result	Group 1 (n=265; 52%)	Group 2 (n=245; 48%)	p
Upper	Stone Free n (%)	51 (94.4)	31 (68.9)	0.001
	Pusch Back n (%)	3 (5.6)	14 (31.1)	
Middle	Stone Free n (%)	61 (100)	59 (98.3)	0.496
	Pusch Back n (%)	0 (0)	1 (1.7)	
Distal	Stone Free n (%)	149 (99.3)	140 (100)	1.000
	Pusch Back n (%)	1 (0.7)	0 (0)	
Total	Stone Free n (%)	261 (98.5)	230 (93.9)	0.006
	Pusch Back n (%)	4 (1.5)	15 (6.1)	

Discussion

Ureteral stones are among the diseases that require treatment most frequently in the field of urology. The Nephrolithiasis Guideline of the European Association of Urology (EAU) recommends SWL and URS as the two most popular treatment modalities [8]. However, SWL has become the most preferred treatment modality by urologists because of the high need for a second treatment in SWL and the advancements in endourology in parallel with the technology, making URS better, stone-free, faster, and more reliable [10-12].

PL is used very frequently, especially in developing countries, due to its low purchasing cost. It was first used clinically in 1992 [13]. In this method, a ballistic effect is created by transmitting compressed dry air pressure to the probe tip, and the stones are fragmented [14]. Pneumatic lithotripters do not cause thermal damage to the ureter since high heat is not generated during this process. However, the stone migration rate is higher than other lithotripters due to the ballistic effect [15, 16].

Today, LL is the gold standard among ureterorenoscopy lithotripters because of its flexibility and high success rate in all stone types [4, 17]. Due to its high cost, availability is difficult, especially in economically developing countries. The holmium laser fragments the stones into very small pieces with its photothermal effect. If care is not taken during the fragmentation, there is a risk of thermal damage to the ureteral mucosa with a direct thermal effect, but the stone migration effect is very low since it does not have a ballistic effect [18].

According to the EAU guidelines, it is known that the overall success rate of PL in ureteral stones is 90% [4]. In a study conducted in our country in 2014, the overall success rate was 89.9% [19]. In their study involving pediatric ureteral stones, Yucel et al. [20] found a PL success rate of 84.3% in their study. In the studies of Manohar et al. [21] and Hong et al. [5], it was found to be 84% and 93.5%, respectively. In our study, while the overall success rate of PL was similar to that of Hong and Park [5], the success rate was higher than in other studies. According to the literature, the reason for the high overall success rate in our study is that the number of patients in the mid and distal ureteral stones was considerably higher than the number of patients in the proximal ureter, and the stone migration rate is low in stones at this level. The success rate of PL in proximal ureteral stones varies between 75% and 90.5% in the literature [5,19, 22-26]. In our study, we found a lower success rate in the proximal ureter compared to the literature. The reasons for this result are the high rate of pushback in the proximal ureter and the lack of stone migration prevention equipment.

In the literature, the success rate of LL in proximal ureteral stones ranges between 81.8% and 96% [26-30]. In this study, we found that LL was superior to PL in the treatment of proximal ureteral stones, consistent with the literature. The most important reason for this is that the stone migration (SM) rate was statistically higher in Group 2. In the study conducted by Razzaghi et al. [7], the rate of SM was found as 17.9% in the PL group and 0% in the LL group. Tipu et al. [31] found the rate of SM in LL and PL was 16% and 4%, respectively. In the study of Manohar et al. [21], the rate of SM was

determined as LL and PL, 24% and 16%, but there was no statistically significant difference between the two groups. In a study in 2009 in which LL was performed by using a stone cone basket catheter, the rate of SM was found to be 0% [32]. In the study of Bastawisy et al. [33] in 2011, PL was performed on 20 patients using a stone cone basket, and SM was not detected. The high rate of SM in PL in our study may be due to the stone size in the proximal ureter being smaller than in other studies or due to not using any basket catheter. However, when both groups were compared, the rate of SM was statistically lower in LL, which is consistent with the literature.

Both LL and PL are very effective methods for mid-ureter and distal ureteral stones. The success rate of PL was 93.8% and 96.9% in the study of Hong and Park [5] and 85% and 98.4% by Akdeniz et al. [19] in the mid and distal ureters, respectively. The LL success rate was 96% and 92.2% by Akdeniz et al. [19] and 96% by Solvado et al. [34] in the distal ureter. In our study, the success rate in the mid-ureter and distal ureter was compatible with the literature.

Routine postoperative stenting is still controversial today. Many authors argue that stenting increases morbidity after uncomplicated URS. The advantages of postoperative stent use are that it prevents ureteral edema or acute renal colic due to stone fragments, facilitates the spontaneous fall of stone fragments, and prevents the development of postoperative urosepsis. The most important disadvantage is that it increases labor loss and costs due to the necessity of secondary invasive intervention. Besides, it impairs the patient's quality of life by causing stent-related symptoms such as dysuria, pollakiuria, pain, and hematuria. However, it is practiced by all urologists in the case of urethral injury, in patients with solitary kidneys, and in patients with a large residual stone burden [8]. In our study, while 59.8% of the patients were applied JJ stents and 16.2% were applied external ureteral catheters, 24% did not have any stent. While the use of JJ stent was 86.2% in the study of Khoder et al. [9], JJ stenting was routinely applied to all patients (100%) in a prospective study of 50 patients published in 2020 [35]. In our study, when the use of stent was compared between the two groups, it was seen that statistically fewer postoperative catheters were applied in patients

who underwent LL than those who underwent PL (70.2% and 82.4%). The reasons for this are the higher rate of pushback and higher mucosal/edema formed by the stone or the lithotripter fragments in the PL group. Also, the rate of 5Fr ureteric catheter usage was 25.3% and 7.9% in the PL group and LL group, respectively. This is since the stones are dusty after laser lithotripsy and partially larger fragments are seen after PL, and it is used more in the PL group to prevent acute renal colic.

The complication rate associated with ureteroscopic lithotripsy ranges from 9% to 25% [8]. Minor complications are renal colic, haematuria, urinary infection, mucosal injuries, and urinary extravasation, while major complications are ureteral perforation and avulsion. In a study published in 2014, Clavien-Dindo grade III, IV, and V complication rates were reported as 0.5%, 0.1%, and 0.02%, respectively [36]. In the study of Geavlete et al. [37], the mucosal damage rate was 1.5%, the ureteral perforation rate was 1.7%, and the ureteral avulsion rate was 0.1%. Our overall complication rates are consistent with the literature. Studies are comparing the complication rates of laser and pneumatic lithotripters in the literature. In our study, minor complications were found in 3% of LL and 4.1% of PL patients. No significant difference was found between the two groups. Many studies support this in the literature [23, 25, 26, 38]. However, there are also studies in the literature indicating that lower complication rates are observed in LL [31, 39].

The main limitation of this study is that patients treated for ureteral stones cannot be randomized due to the principle of a retrospective observational study. In addition, there was no postoperative first day and long-term follow-up. Another limitation of our study was not being able to use stone density (Hounsfield Unit).

As a result, for ureteral stones, ureterorenoscopic lithotripsy is the chosen therapeutic approach. The location of the stone in the ureter as well as the type of lithotripters used can have an impact on the outcome. Because of its great efficiency and lack of need for ureteral stents, holmium laser lithotripsy may be preferred for the treatment of proximal ureteral stones.

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

References

1. Silay MS, Kadıhasanoğlu M, Miroğlu C. Medical treatment and diet in urinary stone disease. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2007;41:7-12.
2. Rabani SM, Rabani S, Rashidi N. Laser versus pneumatic lithotripsy with semi-rigid ureteroscope; a comparative randomized study. *J Lasers Med Sci* 2019;10:185-188. <https://doi.org/10.15171/jlms.2019.29>
3. Muslumanoglu AY, Binbay M, Yuruk E, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. *Urol Res* 2011;39:309-314. <https://doi.org/10.1007/s00240-010-0346-6>
4. Türk C, Knoll T, Petrik A, et al. Urolithiasis. *European Association of Urology Guidelines* 2013.
5. Hong YK, Park DS. Ureteroscopic lithotripsy using swiss lithoclast for treatment of ureteral calculi: 12-years experience. *J Korean Med Sci* 2009;24:690-694. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.4.690>
6. Torricelli FCM, Mazzucchi E, Danilovic A, Coelho RF, Srougi M. Surgical management of bladder stones: literature review. *Rev Col Bras Cir* 2013;40:227-233. <https://doi.org/10.1590/s0100-69912013000300011>
7. Razzaghi MR, Razi A, Mazloomfard MM, Taklimi GA, Valipour R, Razzaghi Z. Safety and efficacy of pneumatic lithotripters versus holmium laser in the management of ureteral calculi: a randomized clinical trial. *Urol J* 2013;10:762-766.
8. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol* 2007;52:1610-1631. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.09.039>
9. Khoder WY, Bader M, Sroka R, Stief C, Waidelich R. Efficacy and safety of Ho: YAG laser lithotripsy for ureteroscopic removal of proximal and distal ureteral calculi. *BMC Urology* 2014;14:1-7. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-62>
10. Leone NT, Garcia Roig M, Bagley DH. Changing trends in the use of ureteroscopic instruments from 1996 to 2008. *J Endourol* 2010;24:361-365. <https://doi.org/10.1089/end.2009.0222>
11. Rosemary F. Ureteroscopy overtakes SWL for ureteral stone treatment. *Renal Urology News* 2012;02.
12. Eisner BH, Kurtz MP, Dretler SP. Ureteroscopy for the management of the stone disease. *Nat Rev Urol* 2010;7:40-45. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2009.233>
13. Denstedt JD, Eberwein PM, Singh RR. The Swiss Lithoclast: a new device for intracorporeal lithotripsy. *J Urol* 1992;148:1088-1090. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36827-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36827-1)
14. Schock J, Barsky RI, Pietras JR. Urolithiasis update: clinical experience with the Swiss Litho Clast. *J Am Osteopath Assoc* 2001;101:437-440.
15. Piergiovanni M, Desgrandchamps F, Cochand Priollet B, et al. Ureteral and bladder lesions after ballistic, ultrasonic, electrohydraulic, or laser lithotripsy. *J Endourol* 1994;8:293-299. <https://doi.org/10.1089/end.1994.8.293>
16. Menezes P, Kumar PV, Timoney AG. A randomized trial comparing lithoclast with an electrokinetic lithotripter in the management of ureteric stones. *BJU Int* 2000;85:22-25. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00428.x>
17. Lee J, Gianduzzo TRJ. Advances in laser technology in urology. *Urol Clin North Am* 2009;36:189-198. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2009.02.004>
18. Zarrabi A, Gross AJ. The evolution of lasers in urology. *Ther Adv Urol* 2011;3:81-89. <https://doi.org/10.1177/1756287211400494>
19. Akdeniz E, İrkılata L, Demirel HC, et al. A comparison of efficacies of holmium YAG laser, and pneumatic lithotripsy in the endoscopic treatment of ureteral stones. *Turk J Urol* 2014;40:138-143. <https://doi.org/10.5152/tud.2014.46548>
20. Yucel S, Akin Y, Kol A, Danisman A, Guntekin E. Experience on semirigid ureteroscopy and pneumatic lithotripsy in children at a single center. *World J Urol* 2011;29:719-723. <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0599-2>
21. Manohar T, Ganpule A, Desai M. Comparative evaluation of Swiss LithoClast 2 and holmium: YAG laser lithotripsy for impacted upper-ureteral stones. *J Endourol* 2008;22:443-446. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0288>
22. Gunlusoy B, Degirmenci T, Arslan M, et al. Ureteroscopic pneumatic lithotripsy: is the location of the stone important in decision making? Analysis of 1296 patients. *J Endourol* 2008;22:291-294. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0160>
23. Kassem A, Elfayoumy H, Elsayed W, Elgammal M, Bedair A. Laser and pneumatic lithotripsy in the endoscopic management of large ureteric stones: a comparative study. *Urol Int* 2012;88:311-315. <https://doi.org/10.1159/000336254>
24. Sözen S, Küpeli B, Tunc L, et al. Management of ureteral stones with pneumatic lithotripsy: report of 500 patients. *J Endourol* 2003;17:721-724. <https://doi.org/10.1089/089277903770802236>
25. Aydemir H, Budak S, Hirik E, Kumsar Ş, Çelik O, Adsan Ö. Upper ureteral stone treatment: effectiveness and complications of holmium laser and pneumatic lithotripsy. *J Clin Anal Med* 2016;7:46-49. <https://doi.org/10.4328/JCAM.3230>
26. İrer B, Şen V, Erbatu O, et al. Comparison of efficacy and complications of holmium laser and pneumatic lithotripters used in the ureterorenoscopy treatment of proximal ureter stones, a multi-center study of society of urological surgery Aegean study group. *J Urol Surg* 2018;5:158-163. <https://doi.org/10.4274/jus.2143>

27. Degirmenci T, Gunlusoy B, Kozacioglu Z, et al. Comparison of Ho: YAG laser and pneumatic lithotripsy in the treatment of impacted ureteral stones: an analysis of risk factors. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30:153-158. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2013.08.007>
28. Ilker Y, Ozturk A, Yazici C. Treatment of ureteral stones using Holmium: YAG laser. *Int Urol Nephrol* 2005;37:31-34. <https://doi.org/10.1007/s11255-004-6084-3>
29. Bagley DH. Expanding the role of ureteroscopy and laser lithotripsy for treatment of proximal ureteral and intrarenal calculi. *Curr Opin Urol* 2002;12:277-280. <https://doi.org/10.1097/00042307-200207000-00003>
30. Jeon SS, Hyun JH, Lee KS. A comparison of Holmium: YAG laser with lithoclast lithotripsy in ureteral calculi fragmentation. *Int J Urol* 2005;12:544-547. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2005.01087.x>
31. Tipu SA, Malik HA, Mohhayuddin N, et al. Treatment of ureteric calculi--use of Holmium: YAG laser lithotripsy versus pneumatic lithoclast. *J Park Med Assoc* 2007;57:440-443.
32. Eisner BH, Dretler SP. Use of the Stone Cone for prevention of calculus retropulsion during holmium: YAG laser lithotripsy: case series and review of the literature. *Urol Int* 2009;82:356-360. <https://doi.org/10.1159/000209372>
33. Bastawisy M, Gameel T, Radwan M, Ramadan A, Alkathiri M, Omar A. A comparison of Stone Cone versus lidocaine jelly in the prevention of ureteral stone migration during ureteroscopic lithotripsy. *Ther Adv Urol* 2011;3:203-210. <https://doi.org/10.1177/1756287211419551>
34. Salvadó JA, Mandujano R, Saez I, et al. Ureteroscopic lithotripsy for distal ureteral calculi: comparative evaluation of three different lithotriptors. *J Endourol* 2012;26:343-346. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0416>
35. Rashid AO, Attar A, Mohammed KS, Fakhralddin SS, Abdulla LN, Buchholz N. Direct comparison of pneumatic and Ho: YAG laser lithotripsy in the management of lower ureteric stones. *Urol Int* 2020;104:765-768. <https://doi.org/10.1159/000508419>
36. De la Rosette J, Denstedt J, Geavlete P, et al. The clinical research office of the endourological society ureteroscopy global study: indications, complications, and outcomes in 11,885 patients. *J Endourol* 2014;28:131-139. <https://doi.org/10.1089/end.2013.0436>
37. Geavlete P, Georgescu D, Niță G, Mirciulescu V, Cauni V. Complications of 2735 retrograde semirigid ureteroscopy procedures: a single-centre experience. *J Endourol* 2006;20:179-185. <https://doi.org/10.1089/end.2006.20.179>
38. Nour HH, Kamel AI, Elmansy H, et al. Pneumatic vs laser lithotripsy for mid-ureteric stones: clinical and cost-effectiveness results of a prospective trial in a developing country. *Arab J Urol* 2020;18:181-186. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2020.1749800>
39. Bapat SS, Pai KV, Purnapatre SS, Yadav PB, Padye AS. Comparison of holmium laser and pneumatic lithotripsy in managing upper-ureteral stones. *J Endourol* 2007;21:1425-1427. <https://doi.org/10.1089/end.2006.0350>

Ethical statements: This study was conducted with the approval obtained from the Harran University Clinical Research Ethics Committee of with a number 21.04.09 and the date February 15, 2021.

Authors' contributions

T.B. designed the study, data collection, literature search, manuscript writing, and final approval of the version to be published. A.B. drafted the manuscript, designed the figures, and verified the analytical methods and final approval of the version to be published.

Çocukluk çağı posterior fossa tümörlerinin retrospektif değerlendirilmesi- klinik deneyimimiz

Retrospective analyses of pediatric posterior fossa tumors- clinical experience

Duygu Baykal, M. Özgür Taşkapılıoğlu

Gönderilme tarihi:28.01.2022

Kabul tarihi:30.03.2022

Öz

Amaç: Bu çalışmada amacımız, üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde cerrahi tedavi olan pediatrik posterior fossa tümörlerini retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde Ocak 2011-Eylül 2021 tarihleri arasında posterior fossa tümörü nedeni ile opere olan pediatrik hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikâyetleri, nörolojik muayeneleri, operasyon bölgeleri, patolojik tanıları, postoperatif dönemde komplikasyon gelişip gelişmediği, postoperatif başka tedavilerin uygulanıp uygulanmadığı açısından incelendi.

Bulgular: Seksen pediatrik posterior fossa tümörü bulunan hastanın 43 tanesi kadın, 37 tanesi erkek idi. 65 hasta ilk defa opere edilirken, 8 hasta rezidü ve 4 hasta nüks tümör nedeni ile tekrar opere edildi. 60 hastada tümör total olarak çıkarılırken, 20 hastada subtotal (rezidü <3 cm²) çıkarıldı. En sık rastlanan tümör patolojisi medulloblastom ve pilositik astrositom idi. Hastalar en sık baş ağrısı nedeni ile başvurular. Ependimomlar başvuru anında en genç hasta grubuna sahipti. Olguların 7 tanesinde postoperatif dönemde hidrosefali gelişti ve ventriküloperitoneal şant takıldı. Medulloblastom hastalarında ventriküloperitoneal şant ihtiyacı daha fazla izlendi. En sık karşılaşılan postoperatif komplikasyon serebellar testlerde bozulma idi.

Sonuç: Pediatrik posterior fossa tümörlerinde güvenli rezeksiyon ile yapılan cerrahi, tedavinin temeli olmaya devam etmektedir. Pediatrik posterior fossa tümörlerinin tedavisinin bir ekip çalışması olduğu unutulmamalıdır. Komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmak için iyi tanımlanmış algoritmalara sahip ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: BOS kaçağı, pediatrik posterior fossa tümörleri, hidrosefali, tümör.

Baykal D, Taşkapılıoğlu MÖ. Çocukluk çağı posterior fossa tümörlerinin retrospektif değerlendirilmesi- klinik deneyimimiz. Pam Tıp Derg 2022;15:656-660.

Abstract

Purpose: In this study, we aim to retrospectively evaluate surgical treatment of pediatric posterior fossa tumors in a tertiary university hospital.

Materials and methods: The files of pediatric patients who were operated for posterior fossa tumor in our clinic between January 2011 and September 2021 were reviewed retrospectively. The demographic characteristics of the patients, their complaints, neurological examinations, operation areas, pathological diagnoses, complications, and whether other postoperative treatments were performed were evaluated.

Results: Of the eighty pediatric patients with posterior fossa tumors, 43 were female and 37 were male. While 65 patients were operated for the first time, 8 patients were reoperated for residual tumors and 4 patients for recurrent tumors. Tumor was removed totally in 60 patients, subtotal (residual <3 cm²) in 20 patients. The most common tumor pathologies were medulloblastoma and pilocytic astrocytoma. Headache is the most common complaint at admission. Ependymomas had the youngest group of patients at the time of admission. Hydrocephalus developed in 7 of the cases postoperatively and a ventriculoperitoneal shunt was inserted. The need for ventriculoperitoneal shunt was observed more in medulloblastoma patients. The most common postoperative complication was deterioration in cerebellar tests.

Conclusion: Surgery with safe resection remains the mainstay of treatment for pediatric posterior fossa tumors. It should be noted that the treatment of pediatric posterior fossa tumors is a team effort. Prospective studies with well-defined algorithms are needed to reduce complications and mortality.

Key words: Pediatric posterior fossa tumors, hydrocephalus, cerebrospinal fluid leak, tumors.

Baykal D, Taskapilioglu MO. Retrospective analyses of pediatric posterior fossa tumors- clinical experience. Pam Med J 2022;15:656-660.

Duygu Baykal, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye, e-posta: opdrduygubaykal@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-3185-3172) (Sorumlu Yazar)

M. Özgür Taşkapılıoğlu, Doç. Dr. Bursa Uludağ Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye, e-posta: ozgurt@uludag.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-5472-9065)

Giriş

Primer santral sinir sistemi tümörleri, hematolojik kanserlerden sonra en sık rastlanan çocukluk çağı kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk çağının malign ve benign tümörlerinin insidansı 5-6/100,000 olarak bildirilmiştir [1]. Santral sinir sistemi tümörleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %15-20'sini oluşturur ve 0-14 yaş arası çocuklarda kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir.

Erişkin beyin tümörleri sıklıkla supratentoriyal olurken çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinin çoğu posteriyor fossada yerleşir [2].

Klinik prezentasyon tümörün lokalizasyonuna göre değişir. Bu tümörler, daha yaygın ve daha az ciddi çocukluk hastalıklarında görülebilen, spesifik olmayan birkaç belirti ve semptomla kendini gösterebilir [3]. Baş ağrısı en sık gözlenen başvuru şikayetidir. Hastalar bulantı-kusma gibi artmış intrakraniyal basınç bulguları ile de başvurabilir.

Bu çalışmada amacımız, üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin pediatrik posteriyor fossa tümörlerinin tanı ve tedavisini retrospektif olarak inceleyerek ilerleyen dönemlerde bu malign hastalık gurubunun tedavisi ile ilgili yapılacak çalışmalara ışık tutmaktır.

Gereç ve yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra (2021-19/15) Ocak 2011-Eylül 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda posteriyor fossa tümörü nedeni ile opere edilen pediatrik hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, nörolojik muayeneleri, operasyon bölgeleri, patolojik tanıları, postoperatif dönemde komplikasyon gelişip gelişmediği, postoperatif başka tedavilerin uygulanıp uygulanmadığı açısından incelendi.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 80 hastanın 43 tanesi kadın, 37 tanesi erkek idi. Ortalama

yaşları $8,08 \pm 4,58$ (1-18) yıl idi, hastalar ortalama $38,56 \pm 31,61$ (1-188) ay takip edildi (Tablo 1). Hastaların çoğu (65, %81,25) bir defa opere edilirken, 8 hasta rekürren ve 4 hasta nüks tümör nedeni ile tekrar opere edildi. 3 hastanın da ilk operasyonu dış merkezde yapılmıştı. 60 hastada tümör total olarak çıkarılırken, 20 hastada subtotal çıkarıldı. Olguların hiçbirine biyopsi uygulanmadı. En sık rastlanan tümör patolojisi medulloblastom (25, %31,25) olurken, pilositik astrositom en sık rastlanan 2. tümör tipi olarak raporlandı. Bunları ependimom ve epidermoid tümörler izledi. En sık başvuru şikayeti baş ağrısı idi. Bunu bulantı-kusma, dengesizlik, kraniyal sinir tutulumu izledi (Tablo 2).

Hastalarımızda karşılaşılan farklı tümör tipleri, belirli yaşlarla diğerlerinden daha fazla ilişkili görünmektedir (Tablo 3). Ependimom başvuru anında en genç hasta grubuna sahipti (ortalama $5,08 \pm 4,01$ yaş). Medulloblastom ve pilositik astrositom daha ileri yaşlardaki çocuklarda izlendi (ortalama $6,96 \pm 3,29$, $8,85 \pm 4,41$ sırası ile). Bu hastaların başvuru anındaki yaşları 18'e kadar ulaşabilir.

Hastalarımızın 11 tanesinde spinal subaraknoid metastaz saptandı ve bunların 8 tanesi medulloblastom, 3 tanesi ise ependimom tanısı alan hastalardı.

Olguların 7 tanesinde postoperatif dönemde hidrosefali gelişmiş ve ventriküloperitoneal şant takılmıştır. 7 olguda ise preoperatif dönemde eksternal ventriküler drenaj takılmış ancak postoperatif dönemde kalıcı hidrosefali gelişmediğinden kalıcı şant ihtiyacı olmamıştır. Medulloblastom hastalarında V-P şant ihtiyacı daha fazla izlenmiştir.

Postoperatif dönemde 7 olguda serebellar testlerde bozukluk izlendi. 5 olguda postoperatif dönemde göz hareketlerinde kısıtlılık izlenirken medulloblastom nedeni ile opere edilen bir olguda mutizm gelişti (Tablo 4). Dört olgu yara yerinden BOS sızıntısı nedeni ile dura tamiri ameliyatına alındı.

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Hasta	Olgu Sayısı (n)	%
Cinsiyet	K 43 E 37	53,75 46,25
Yaş		
≤ 3	17	21,25
>3	63	78,75
ortalama	8,08±4,58	
Kraniyotomi		
Orta hat suboksipital	56	70
Lateral suboksipital	16	20
Retrosigmoid	8	10
Patoloji		
Medulloblastom	25	31,25
Pilositik astrositom	21	26,25
Ependimom	12	15
Epidermoid	7	8,75
Düşük dereceli astrositom	3	3,75
Gangliogliom	3	3,75
Diğerleri	9	11,25
Preoperatif Evd	8	10
Kalıcı VP şant	7	8,75

Evd: Eksternal ventriküler drenaj
VP Şant: Ventriküloperitoneal şant

Tablo 2. Hastaların başvuru şikayeti

Şikayet	Olgu Sayısı (n)	%
Baş ağrısı	23	28,75
Bulantı-kusma	21	26,25
Dengesizlik	16	20
Kraniyal sinir tutulumu	15	18,75
Diğer	5	6,25

Tablo 3. Patolojiye göre ortalama yaş

Patoloji	Min	Maks	Ort
Medulloblastom	2	15	6,69±3,29
Ependimom	1	15	5,08±4,01
Pilositik astrositom	2	16	8,85±4,41
Epidermoid	6	16	12,14±3,28
Diğerleri	1	18	9,25±5,63

Tablo 4. Postoperatif komplikasyonlar

	Olgu Sayısı (n)	%
Serebellar testlerde bozukluk	7	8,75
Göz hareketlerinde kısıtlılık	5	6,25
Yara yeri akıntısı	4	5
Hemiparezi	3	3,75
Hipoaktif Gag refleksi	2	2,5
Serebellar mutizm	1	0,125

Tartışma

Çocukluk çağında en sık karşılaşılan beyin tümörleri astrositom, medulloblastom, ependimom ve beyin sapı gliomlarıdır [4]. Sıklıkla ilk dekatta görülürler [4]. Çeşitli serilerde serebellar astrositomer ve medulloblastomer en sık görülen pediatrik posteriyor fossa tümörleri olarak bildirilmiştir [5, 6]. Astrositomer sıklıkla juvenil pilositik astrositom alt tipidir ve serebellar hemisferde izlenirken, medulloblastom serebellar vermisten köken alırlar [7]. Ependimomer çocuklardaki tümörlerin %8-15'ini oluşturur ve IV. ventrikülün tabanından köken alma eğilimindedirler [6]. Bizim serimizde de olguların %72,5'u medulloblastom, pilositik astrositom ve ependimomer oluşturmakta idi.

Klinik prezentasyon tümörün lokalizasyonuna, agresifliğine, hastanın yaşına göre farklılık gösterir [8]. Klinik gastrointestinal bir patoloji ile karışabilecek bulantı-kusmadan aniden gelişen nöropsikolojik değişikliklere kadar değişkenlik gösterdiğinden erken tanı konulması sıklıkla zordur. Genellikle hastalar BOS akımındaki obstrüksiyona bağlı olarak kafa içi basınç artışına bağlı bulgular ile başvururlar. Küçük çocuklarda makrosefali, fontanelerde kabarıklık, huzursuzluk ile başvurabilirler. Papilödem infantlarda nadiren izlenir [8]. Bizim serimizde de en sık başvuru şikayeti başağrısı idi. Bunu bulantı, kusma ve dengesizlik izlemiştir.

Posteriyor fossa tümörlerinde hidrosefali gelişme sıklığı %70-90 olarak bildirilmiştir. Bizim olgularımızın %8,75'de kalıcı hidrosefali gelişmiştir. Olgularımızın hepsinde kalıcı şantlar postoperatif dönemde takılmış olup olguların hiçbirine endoskopik 3. ventrikülostomi uygulanmamıştır. Hidrosefali gelişen olgularımızın %71,42'i literatürle uyumlu olarak ependimom ve medulloblastom idi.

Posteriyor fossa tümörleri cerrahisi komplikasyonlara açık bir tedavidir. Hastalarda BOS kaçağı, psödomeningosel, mutizm gibi ciddi komplikasyonlar izlenebilir. Serebellar mutizm, posteriyor fossa tümörü rezeksiyonundan sonra ortaya çıkan bir dizi belirtiyeye karşılık gelir. Serebellar mutizm, hipotoni, ataksi, nörodavranışsal bozulmalar, duygusal kararsızlık, kraniyal sinir felçleri, orofaringeal apraksi, konuşma bozuklukları ve uzun süreli nörobilişsel komplikasyonları içerir [9]. Bu durum sıklıkla vermisen etkilendiği durumlarda izlenir ve

insidansı %11-29 olarak bildirilmiştir [10]. Bizim serimizde mutizm bir (%1,25) olguda izlenmiştir. Literatüre göre oldukça düşük olan bu oranın IV. ventrikül tümörlerine yaklaşımda telovelar yaklaşımın tercih edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatürde 5 cm'den büyük medulloblastomlu olgularda serebellar mutizm sendromunun görülme sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir [11]. Bizim olgumuzun patolojik tanısı medulloblastom idi ve tümörün en geniş çapı 6 cm'dir.

Psödomeningosel ve BOS kaçağı da sık izlenebilecek diğer komplikasyonlardır [11]. İnsidansları sırası ile %7,1 ve %33 olarak bildirilmiştir [12, 13]. Bizim BOS kaçağı olan olgularımızın hepsinde orta hat subokspital kraniyotomi uygulanmıştır. Bizim serimizde olguların hiçbirinde psödomeningosel izlenmedi. Bu düşük insidansı olguların tamamında uyguladığımız kraniyotomiye bağlı olduğunu düşünmekteyiz [14].

Çalışmamızla ilgili en önemli limitasyon retrospektif olması ve hastaların tek merkezde toplanmasıdır. Göreceli hasta sayısındaki azlık da bir diğer limitasyondur.

Sonuç olarak; posteriyor fossa tümörleri en sık görülen çocukluk çağı kanserleri arasındadır. Güvenli rezeksiyon ile yapılan cerrahi, tedavinin temeli olmaya devam etmektedir. Pek çok gelişmiş derecelendirme ve tedavi protokolüne rağmen, rezeksiyon öncesi BOS akımının sağlanması, bakım standardı için seviye I kanıtı olmaksızın bir tartışma olmaya devam etmektedir. Pediatrik posteriyor fossa tümörlerinin tedavisinin bir ekip çalışması olduğu unutulmamalıdır. Komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmak için iyi tanımlanmış algoritmalara sahip ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncology* 2018;20:1-86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy131>

2. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz Sloan JS, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2716-2736. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0207>
3. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:685-695. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70207-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70207-3)
4. Prasad KSV, Ravi D, Pallikonda V, Raman BVS. Clinicopathological study of pediatric posterior Fossa tumors. *J Pediatr Neurosci* 2017;12:245-250. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_113_16
5. Drevelegas A (Ed.). *Imaging of Brain Tumors With Histological Correlations*, 2nd ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, NY, 2011 <https://doi.org/10.1007/978-3-540-87650-2>
6. Alli S, Isik S, Rutka JT. Posterior fossa and brainstem tumors in children, in: Ellenbogen RG, ed. *Principles of Neurological Surgery*, Philadelphia: Elsevier, 2018;183-203. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-43140-8.00011-1>
7. Moussalem C, Ftouni L, Mrad ZA, et al. Pediatric posterior fossa tumors outcomes: Experience in a tertiary care center in the Middle East *Clin Neurol Neurosurg* 2020;197:106170. <https://doi.org/10.1016/j.clin-neuro.2020.106170>
8. Spennato P, Nicosia G, Quaglietta L, et al. Posterior fossa tumors in infants and neonates. *Childs Nerv Syst* 2015;31:1751-1772. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2783-6>
9. Renne B, Radic J, Agrawal D, et al. Cerebellar mutism after posterior fossa tumor resection in children: a multicenter international retrospective study to determine possible modifiable factors. *Childs Nerv Syst* 2020;36:1159-1169. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04058-7>
10. Pitsika M, Tsitouras V. Cerebellar mutism. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12:604-614. <https://doi.org/10.3171/2013.8.PEDS13168>
11. Catsman Berrevoets CE, Van Dongen HR, Mulder PGH, Paz y Geuze D, Paquier PF, Lequin MH. Tumour type and size are high risk factors for the syndrome of "cerebellar" mutism and subsequent dysarthria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:755-757. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.6.755>
12. Steinbok P, Singhal A, Mills J, Cochrane DD, Price AV. Cerebrospinal fluid (CSF) leak and pseudomeningocele formation after posterior fossa tumor resection in children: a retrospective analysis. *Childs Nerv Syst* 2007;23:171-174. <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0234-0>
13. Manley GT, Dillon W. Acute posterior fossa syndrome following lumbar drainage for treatment of suboccipital pseudomeningocele. Report of three cases. *J Neurosurg* 2000;92:469-474. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.3.0469>
14. Ruggiero C, Cinalli G, Spennato P, et al. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of hydrocephalus in posterior fossa tumors in children. *Childs Nerv Syst* 2004;20:828-833. <https://doi.org/10.1007/s00381-004-0938-y>

Etik kurul onayı: Bursa Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.12 2021 tarih ve 2021-19/15 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

D.B. veri toplanması, çalışmanın yazılması. M.Ö.T. çalışmanın dizaynı, yazının gözden geçirilmesi.

Investigation of feeding characteristics of babies for 0-12 months: Aydın province sampling

Bebeklerin 0-12 ayda beslenme özelliklerinin incelenmesi: Aydın ili örneği

Ece Sezer, Sibel Şeker, Ayşe Demet Karaman

Gönderilme tarihi:26.01.2022

Kabul tarihi:15.04.2022

Abstract

Purpose: Mothers' practices of complementary feeding and exclusive breastfeeding may differ relative to various factors. The objectives of this research were to investigate the mothers' practices of their babies' nutrition and the factors affecting them in the sample of Aydın province.

Materials and methods: The analytical and cross-sectional designed research was carried out in a total of 23 Family Health Centers in the Efeler district of Aydın province. The research sample consisted of 350 mothers with 12-24 months old babies. The research data was collected using data collection forms, which were filled out by face-to-face interviews with mothers after their verbal approval was obtained.

Results: The exclusive breastfeeding duration was 6 (0-9) months, and the time to start complementary feeding was 6 (4-10) months. The exclusive breastfeeding duration of babies of high school graduate mothers was shorter. Babies in extended families had longer exclusive breastfeeding duration, and there was a weak positive correlation between the numbers of family members and exclusive breastfeeding duration. Mothers with lower income levels started complementary feeding earlier, and mothers who started complementary feeding earliest were high school graduates among the education groups.

Conclusion: The research showed that the rate of starting complementary feeding early (30.6%) was not low, and mothers had insufficient knowledge about exclusive breastfeeding and appropriate complementary feeding practices. Therefore, training courses on baby nutrition should be given to mothers.

Key words: Breastfeeding, complementary feeding, infant, infant health.

Sezer E, Seker S, Karaman AD. Investigation of feeding characteristics of babies for 0-12 months: Aydın province sampling. Pam Med J 2022;15:662-673.

Öz

Amaç: Annelerin bebeklerini sadece anne sütüyle besleme süreleri ve tamamlayıcı beslenmedeki uygulamaları çeşitli etkenlere göre değişmektedir. Bu araştırmanın amacı, Aydın ili örneğinde annelerin bebek beslenmesindeki uygulamalarını ve bunları etkileyen faktörleri incelemektir.

Gereç ve yöntem: Analitik ve kesitsel tipteki araştırma, Aydın ilinin Efeler ilçesindeki toplam 23 adet Aile Sağlığı Merkezi'nde yürütülmüştür. Araştırma örneklemini, 12-24 aylık bebeği olan 350 anneden oluşmaktadır. Araştırma verileri, sözlü onamları alındıktan sonra anneler ile gerçekleştirilen yüz yüze görüşmelerde doldurulan veri toplama formları aracılığıyla toplanmıştır.

Bulgular: Bu çalışmada sadece anne sütüyle beslenme süresi 6 (0-9) ay ve tamamlayıcı beslenmeye başlama zamanı 6 (4-10) ay olarak bulunmuştur. Lise mezunu annelerin bebeklerini sadece anne sütüyle besleme süreleri daha kısaydı. Geniş aile yapısındaki bebeklerin sadece anne sütüyle beslenme süreleri daha uzundu ve ailedeki birey sayısı ile sadece anne sütüyle beslenme süresi arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardı. Daha düşük gelir düzeyine sahip anneler, tamamlayıcı beslenmeye daha erken başlamıştı ve öğrenim grupları arasında tamamlayıcı beslenmeye en erken başlayan anneler lise mezunlarıydı.

Sonuç: Bu araştırma, tamamlayıcı beslenmeye erken başlama oranının (%30,6) düşük olmadığını ve annelerin bebekleri için sadece anne sütüyle beslenme ve uygun tamamlayıcı beslenme konusunda yeterli bilgiye sahip olmadığını göstermiştir. Bu nedenle bebek beslenmesi konusunda annelere eğitimler verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Emzirme, tamamlayıcı beslenme, tamamlayıcı besinler, bebek beslenmesi.

Sezer E, Şeker S, Karaman AD. Bebeklerin 0-12 ayda beslenme özelliklerinin incelenmesi: Aydın ili örneği. Pam Tıp Derg 2022;15:662-673.

Ece Sezer, PhD student. Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Ankara University, Ankara, Turkey, e-mail: eceszr@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4633-5829) (Sorumlu Yazar)

Sibel Şeker, Ass. Prof. Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Aydın Adnan Menderes University, Aydın, Turkey, e-mail: serkan@adu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-8730-1786)

Ayşe Demet Karaman, Prof. Department of Food Engineering, Faculty of Engineering, Aydın Adnan Menderes University, Aydın, Turkey, e-mail: demet.karaman@adu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-9913-9763)

Introduction

In the first two years of life, when growth and development are rapid, nutrition is crucial to ensure optimal growth and development and to prevent diseases. Malnutrition in this period can cause emotional and cognitive disorders, and developmental delay, which is difficult to correct later, and an increase in childhood diseases and mortality [1-3]. It was determined that the rates of childhood malnutrition in developing countries were high at the 6th month when complementary feeding (CF) started, and the main reason for this malnutrition was inappropriate CF practices [4].

According to the recommendation of the World Health Organization (WHO), babies should be exclusively breastfed for the first six months of life, and thereafter should receive appropriate CF with continued breastfeeding up to 2 years or beyond [5]. In CF the number of meals, and the amount and consistency of foods should be appropriate for the baby's age and should be sufficient to meet the baby's energy and nutrient requirements [6].

According to Turkey Demographic and Health Survey (TNSA) 2018 data, while the rate of exclusive breastfeeding (EBF) is 59% in 0-1 month-old babies, it decreases to 45% in 2-3 months old babies and 14% in 4-5 months old babies. Also, 40.7% of babies younger than 6-months-old were exclusively breastfed, and 11.8% of them were fed with complementary foods accompanied by breastfeeding [7]. In the study conducted by Ozkul Saglam et al. [8], it was found that the duration of EBF was 4.8 ± 2.1 months, and the time to start CF was 5.7 ± 1.2 months. In the study of Yesilcicek Calik et al. [9], it was determined that only 9% of mothers exclusively breastfed their babies for the first six months, while in the study of Gumustakim et al. [10], it was determined that 25.6% of babies started to receive complementary foods before the sixth month.

This research aimed to examine the (i) EBF duration, (ii) time to start CF, (iii) common CF practices in 0-12 months period, and (iv) factors affecting them.

The questions sought to be answered by this research were:

1.How long is the EBF duration?

2.When do mothers start CF for their babies?

3.What are the CF practices of mothers in the 6-8 months period and the 9-12 months period?

4.Do the mothers' descriptive characteristics affect their babies' nutrition?

5.Which are the factors affecting the mothers' practices in their babies' nutrition?

Materials and methods

Research design and participants

The analytical and cross-sectional research was carried out in a total of 23 Family Health Centers (from Center No.1 to Center No.24, excluding Center No.17) located in the Efeler district of Aydın province. Center No.17 was not included in the scope of the research, as it may cause difficulties both in obtaining permission and in researching within the institution since it is the Prison FHC and affiliated with the Ministry of Justice. According to the data of the Turkish Statistical Institute (TUIK) [11], the population of Aydın is 1.110.972. Efeler, which is the central district of Aydın, constitutes 26.45% of the total provincial population with a population of 293.816. Efeler district was chosen as the place where the research was carried out because it has people from various socio-economical classes that can reflect the Aydın sample, receives migration, and has a cosmopolitan structure.

The universe of this research consists of all mothers living in the Efeler district of Aydın province and having at least one 12-24 months old baby. Unlike the literature, this research was conducted with mothers with babies aged 12-24 months [1, 8, 12, 13]. With this, it was aimed to examine mothers' complementary feeding practices for their babies in the 0-12 months period separately as 6-8 months and 9-12 months periods. To make it easier for mothers to remember the correct answers to the questions in the data collection form regarding these practices, the upper age limit for the babies was determined as 24 months. The sample of this research was calculated using the sampling method for the unknown universe (by using $n = t^2 pq / d^2$ formula). In this calculation, the rate of 30.1%, which is the rate of babies exclusively breastfed for the first six months according to TNSA 2013 data [14], was used.

The sample was found to be 323 mothers with 95% probability ($\alpha=0.05$) and 0.05 deviation ($d=0.05$). By adding 10% missing probability to this calculation, the sample was determined as 350 mothers.

Inclusion criteria of mothers for this research were determined as being 18 years old or older, having at least one 12-24 months-old baby, being able to understand and speak Turkish, willing to participate in the research, and not having any physical or mental problem that may prevent communication and not having any chronic disease that may affect the baby's nutrition. In addition, the absence of any metabolic disorder in the 12-24 months old babies of the mothers participating in this research was another inclusion criterion. The exclusion criterion was the mother's willingness to leave the research at any stage of the research.

Data collection

A data collection form, which was prepared by the researcher to question the descriptive characteristics of mothers and their babies, and the practices of the mothers in their babies' nutrition, was used to collect the research data. It was prepared based on the literature [8, 10, 15]. The data collection form contains 7 questions about the descriptive characteristics of the mothers, 5 questions about the descriptive characteristics of their babies, and 18 questions about the mothers' practices in the nutrition of their babies, a total of 30 questions.

Between the dates 10 June and 20 December 2019, FHCs within the scope of the research were visited for collecting research data in order of number, starting from Center No.1, by the researcher. The researcher continued data collection for two working days between 8:30 a.m. and 5:30 p.m. for each FHC. After, all FHCs within the scope of the research were visited once, the data collection process was terminated when the research sample reached 350 mothers. During the researcher was in an FHC for data collection, mothers who applied to that FHC for various reasons were informed about the research. Then, volunteer mothers who met the inclusion criteria were included in the research by convenience sampling method after their verbal consent was obtained. The data collection forms were filled out by the researcher with mothers in face-to-face interviews in a suitable environment of the FHC. And it took

approximately 10-15 minutes to fill out the forms. During the data collection process, 354 mothers who met the inclusion criteria were invited to the research, but 4 mothers were excluded from the research since they left the interview unfinished due to reasons such as their baby's discomfort after vaccination. Therefore, the research was completed with 350 mothers.

Statistical analysis

Statistical analysis of the obtained data was performed using the IBM SPSS Statistic 22 program. Descriptive statistics were presented as number and percentage, mean and standard deviation, or median and minimum-maximum values. The relation between quantitative variables was analyzed by Pearson Correlation analysis. The differences between mothers' practices in their babies' nutrition relative to the descriptive characteristics of mothers and their babies were analyzed with Mann-Whitney U Test, Kruskal-Wallis Test, and Post Hoc Test (Bonferroni) for quantitative data. And Chi-Square Test was used for comparisons between categorical data. In the evaluation of the results, the statistical significance level was accepted as $p<0.05$. The statistical significance level was analyzed as $p<0.01$ during the tests and as $p<0.001$ in some analyses.

Ethical considerations

This research was produced from a graduate study of the first author. For the graduate study, an application was made to the Aydın Adnan Menderes University Faculty of Health Sciences Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee. The application file was examined with the protocol number 2018/67 at the meeting of the board on 06.02.2019, and pre-approval was given with decision number 7. After necessary documents were prepared, an application was made to Aydın Provincial Health Directorate, and the permission of Aydın Provincial Health Directorate dated 10.05.2019 and numbered 69836136-605.01 was obtained. The study was explained to the responsible physicians of FHCs visited for the study, and their approval was received. Likewise, other health workers in the FHCs were also informed about the study. After the study was completed, final approval for the research was obtained from the Aydın Adnan Menderes University Faculty of Health Sciences Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee.

Results

The descriptive characteristics of the mothers, who participated in the research, and their babies are shown in Table 1. The mean age of 350 mothers included in this research was 29.72 ± 4.584 (19-45) years, the number of children was 2 (1-7), and the number of family members was 4 (3-10). In this research, 38.0% of mothers were university graduates, 71.4%

of them were unemployed, 61.1% of them had an income above minimum wage, and 98.3% of them had a nuclear family. The median age of the babies was 18 (12-23) months, median gestational age was 39 (26-43) weeks, median birth weight was 3200 g (870-4500), and median birth length was 50 cm (33-60). In this research, 54.3% of babies were born with cesarean section, and 57.1% of them were girls (Table 1).

Table 1. Descriptive characteristics of mothers and their babies (n=350)

Characteristics of Mothers	Number (n=350)	Percentage (%)
Education Level		
Illiterate	10	2.9
Primary School	46	13.1
Middle School	60	17.1
High School	93	26.6
University	133	38.0
Postgraduate	8	2.3
Employment Status		
Employed	100	28.6
Unemployed	250	71.4
Household Income		
Minimum wage and below	136	38.9
Above minimum wage	214	61.1
Family Structure		
Nuclear Family	344	98.3
Extended Family	6	1.7
	Mean/Median	Standard deviation/Min-Max
Age (year)	29.72	4,584
Number of Children*	2	1-7
Number of Family Members*	4	3-10
Characteristics of Babies		
	Number (n=350)	Percentage (%)
Birth Type		
Vaginal	160	45.7
Caesarean Section	190	54.3
Gender		
Girl	200	57.1
Boy	150	42.9
	Median	Min-Max
Gestational Age (week)	39	26-43
Age (month)	18	12-23
Birth Weight (g)	3200	870-4500
Birth Length (cm)	50	33-60

* Since the number of children and the number of individuals in the family do not show normal distribution, they are given with the median and minimum-maximum values

EBF Duration and time to start CF

It was found that the median EBF duration of babies was 6 (0-9) months, the median time for mothers to start giving water to their babies was 12 (1-28) weeks, and the median time for mothers to start CF for their babies was 6 (4-10)

months. In this research, babies' chronological ages were taken as the basis for time to start complementary feeding. Also, it was determined that 50.3% of the mothers exclusively breastfed their babies for the first six months, 28.6% started giving water to their babies at the 24th week, and 66.0% started CF at the 6th month.

CF practices in 6-8 months and 9-12 months periods

While the number of the mothers who started CF for their babies in the 6-8 months period was 346, all of the mothers participating in the research started CF for their babies in the 9-12 months period. CF practices of mothers in 6-8 months and 9-12 months periods are shown in Table 2. In the 6-8 months period, 69.4% of

mothers fed their babies with 1-2 meals per day, 46.3% of them fed their babies with a tea glass of complementary foods, and 97.7% of them fed their babies with puree consistency of foods. In the 9-12 months period, 82.9% of mothers fed their babies with 3-4 meals per day, 67.1% of them fed their babies with a water glass of complementary foods, and 70.9% of them fed their babies with finger foods.

Table 2. Complementary feeding practices of mothers in 6-8 months and 9-12 months periods

	6-8 Months		9-12 Months	
	Number (n=346)	Percentage (%)	Number (n=350)	Percentage (%)
Number of Meals				
1-2 meals per day	243	69.4	22	6.3
3-4 meals per day	100	28.6	290	82.9
5-6 meals per day	3	0.9	38	10.9
Amount Per Meal				
A tea glass	162	46.3	96	27.4
A water glass	31	8.9	235	67.1
A soup bowl	0	0	15	4.3
A Turkish coffee cup	153	43.7	4	1.1
Consistency of Foods*				
Fluid	306	87.4	0	0
Puree	342	97.7	58	16.6
Mashed with a fork	20	5.7	185	52.9
Finger foods	3	0.9	248	70.9
Family Foods	0	0	164	46.9

* n is folded because more than one answer is given to this question

No significant difference was found when the number of meals per day in CF in the 6-8 months period was evaluated relative to the descriptive characteristics of mothers and their babies. However, it was determined that the age, the number of children and family members of the mothers who fed their babies 1-2 meals per day in CF in the 9-12 months period were significantly higher than those in the other group ($p=0.005$, $p=0.004$, and $p=0.006$, respectively).

A statistically significant difference was found when the amount consumed by the babies per meal in CF relative to the descriptive characteristics of the mothers was examined. The amount consumed by the babies of employed mothers was higher than the babies of unemployed mothers in both 6-8 months and 9-12 months periods ($p=0.001$ and $p=0.002$, respectively).

The factors affecting the EBF duration and time to start CF

The relations between some descriptive characteristics of mothers and their babies

and the EBF duration and time to start CF were examined with the Pearson Correlation test and shown in Table 3. It was detected that there were weak positive correlations between the EBF duration and the number of family members ($p=0.030$ and $r=0.116$), gestational age ($p<0.001$ and $r=0.206$), birth weight ($p=0.016$ and $r=0.129$). Additionally, weak positive correlations were found between the time to start CF and the number of children ($p=0.005$ and $r=0.151$), the number of family members ($p=0.005$ and $r=0.151$) (Table 3).

Information about the EBF duration, time for mothers to start giving water to their babies, and time to start CF relative to other descriptive characteristics of mothers and babies are shown in Table 4 with median and minimum-maximum values.

Statistically significant differences were found in the EBF duration and the time to start CF relative to mothers' education levels ($p=0.031$ and $p=0.003$, respectively). It was observed that the EBF duration was the shortest

Table 3. The relations between some of the descriptive characteristics and the duration of exclusive breastfeeding, time to start complementary feeding (n=350)

Characteristics of Mothers		Duration of Exclusive Breastfeeding	Time to Start Complementary Feeding
Age	r	-0.090	0.037
	p	0.094	0.489
Number of Children	r	0.102	0.151**
	p	0.058	0.005**
Number of Family Members	r	0.116*	0.151**
	p	0.030*	0.005**
Characteristics of Babies		Duration of Exclusive Breastfeeding	Time to Start Complementary Feeding
Gestational Age	r	0.206***	0.097
	p	0.000***	0.071
Birth Weight	r	0.055	0.032
	p	0.301	0.545
Birth Length	r	0.129*	0.011
	p	0.016*	0.835

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

in the group of mothers who graduated from high school. In addition, it was determined that as the education level of the mothers increased, they started to give water to their babies later. And the mothers who started CF earliest were in the high school graduate or illiterate group. When the Post Hoc Test (Bonferroni) was performed among the education groups of the mothers, it was found that the EBF duration of babies of high school graduate mothers was significantly shorter than university graduate mothers (p=0.041). Additionally, it was found that the time to start CF of high school graduate mothers was significantly earlier than both primary school and secondary school graduate mothers (p<0.001 and p=0.010, respectively).

It was determined that unemployed mothers started giving water to their babies significantly earlier (p<0.001) while mothers with minimum wage and below income started both CF and giving water to their babies significantly earlier (p=0.008 and p=0.009, respectively). Statistically significant differences were found in the EBF duration of babies relative to the family type and birth type. According to the results, babies in extended families and babies born by vaginal birth had significantly longer EBF duration (p=0.014 and p=0.001, respectively) (Table 4).

It was detected that 67.7% of the mothers participating in the study gave yogurt, 6.0% of them gave fruit puree, and 16.9% of them gave soup to their babies as the first complementary

food. Statistically significant relationships were found between the first complementary food given to the babies and the education and income levels of the mothers (p=0.010 and p<0.001, respectively). As the education level of the mothers increased, the rate of giving yogurt as the first complementary food increased (the rate was 78.0% for mothers with university degrees). In addition, the rate of giving yogurt as the first complementary food of mothers with an income above minimum wage (74.8%) was higher than those with the minimum wage and below income (56.6%). It was determined that the first complementary food given by mothers to their babies differed relative to the number of children and family members (p=0.001 and p=0.002, respectively). When the Post Hoc Test (Bonferroni) was performed, it was found that the number of children and family members of mothers who gave soup to their babies as the first complementary food was significantly higher than those who gave yogurt (p<0.001 and p<0.001, respectively) and those who gave fruit/vegetable puree (p=0.001 and p<0.001, respectively).

During the transition to CF, 31.7% of the mothers gave new food to their babies every day, 15.7% of them with a one-day break, 50.3% of them with a few days break. It was determined that the interval of mothers giving new complementary foods to their babies in CF depends on their education level and employment status (p<0.001 for both of them) and differs relative to the number

Table 4. Differences in the duration of exclusive breastfeeding, time to start giving water, and time to start complementary feeding with respect to other descriptive characteristics (n=350)

	Duration of Exclusive Breastfeeding (Month)			Time to Start Giving Water (Week)			Time to Start Complementary Feeding (Month)		
	Median	Min-Max	p	Median	Min-Max	p	Median	Min-Max	p
Mothers'									
Education Level									
Illiterate	5	0-6		6	1-24		6	4-6	
Primary School	6	0-9		8	1-24		6	4-10	
Middle School	6	0-8	0.031*	10	1-28	0.000***	6	4-9	0.003**
High School	4	0-6		12	1-24		6	4-6	
University	6	0-7		16	1-24		6	4-7	
Postgraduate	6	0-6		24	4-24		6	5-6	
Employment Status									
Employed	6	0-6	0.663	20	1-24	0.000***	6	4-7	0.567
Unemployed	6	0-9		11	1-28		6	4-10	
Household Income									
Minimum wage and ↓	5	0-8	0.528	11	1-28	0.009**	6	4-8	0.008**
Above minimum wage	6	0-9		16	1-24		6	4-10	
Family Structure									
Nuclear family	6	0-9	0.014*	12	1-28	0.960	6	4-10	0.050
Extended family	6	6-7		10	1-24		6	6-7	
Babies'									
Birth Type									
Vaginal	6	0-8	0.001**	12	1-24	0.597	6	4-9	0.174
Cesarean section	5	0-9		16	1-28		6	4-10	
Gender									
Girl	6	0-9	0.133	12	1-28	0.708	6	4-10	0.209
Boy	6	0-8		12	1-24		6	4-9	

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

of children and family members ($p=0.005$, $p=0.014$, respectively). While most of the university graduate mothers (68.8%) gave new complementary foods to their babies with a few-day break, most of the mothers who graduated from secondary school (65.0%) and high school (60.2%) gave new complementary foods to their babies more frequently. It was found that most of the employed mothers (72.0%) gave new complementary foods to their babies with a few-day break, whereas most of the unemployed mothers (55.2%) gave new complementary foods to their babies more frequently. In addition, the number of children and family members of mothers who gave new complementary foods to their babies with a one-day break or more frequently was higher than mothers who gave new complementary foods to their babies with a few-day break.

Discussion

EBF duration and time to start CF

In the study conducted by Baysal [16] in Denizli, it was found that the EBF duration (including water) was 6.0 ± 1.2 months, and the time to start CF was 6.0 ± 1 months. Similar to these findings, it was observed that the EBF duration was 6 (0-9) months, and the time to start CF was 6 (4-10) months in this research. While the rate of mothers who exclusively breastfed their babies for the first six months was 63.2% in Baysal's study [16], the rate in this research was 50.3%. In a study conducted in a hospital in Istanbul, the EBF duration was 4.3 ± 2.0 months, and the rate of EBF for the first six months was 37.5% [17].

In the study of Aggarwal et al. [18], it was observed that 17.5% of mothers started CF at the 6th month as recommended, while 5.5% of them started CF before the 6th month [18]. In a multicenter study conducted in FHCs located in five different provinces of Turkey, it was found that CF was started for 25.6% of babies before the 6th month and 51.2% of them after the 6th month [10]. In this research, it was determined that 66.0% of the mothers started CF at the 6th month, and 30.6% earlier. Also, it was noted that none of the mothers started CF before the 4th month. The reason for the similarities and differences among the results obtained from these studies about the EBF duration and time to start CF may be due to the similarities and differences in the sociodemographic

characteristics of the mothers participating in these studies.

In the study of Kaynar Tuncel et al. [19], it was found that the mean time for mothers to start giving water to their babies without giving any complementary food was 23.7 ± 28.7 days. Unlike this finding, in this research, the time for mothers to start giving water to their babies was found to be 12 (1-28) weeks. The fact that the majority of the mothers participating in this research (38.0%) were university graduates and the majority of the mothers participating in the study of Kaynar Tuncel et al. [19] (50.4%) were primary school graduates suggests that this difference between these two studies may be related to the education levels of the mothers.

CF practices of mothers in 6-8 months and 9-12 months periods

In the study of Fein et al. [20], it was found that most of the babies were fed at least five times per day in CF in the 6-12 months period, and the rate of the babies fed less than five meals was less than 20%. In the study conducted by Aggarwal et al. [18] with 6-24 months old babies, it was determined that 8.3% of babies were fed one meal, 52.4% of them were fed two meals, 31.5% of them were fed three meals, and 7.8% of them were fed more than three meals per day. In this study, it was observed that 69.4% of mothers fed their babies 1-2 meals per day in the 6-8 months period, and 82.9% of them fed their babies 3-4 meals per day in the 9-12 months period. This situation shows that there may be differences in CF practices between countries despite global recommendations, as can be seen between different provinces of a country.

Turkey Dietary Guidelines (TUBER) [21], published in 2019 by the Republic of Turkey Ministry of Health, recommends in the complementary feeding babies be fed with 2-3 meals per day in the 6-8 months period and 3-4 meals per day in the 9-11 months period. WHO [22] recommends babies be fed with 2-3 meals (and 1-2 snacks depending on the child's appetite) per day in the 6-8 months period and 3-4 meals (and 1-2 snacks depending on the child's appetite) per day in the 9-11 months period. According to these recommendations, in this study, it is seen that mothers do not feed their babies frequently enough in the 6-8 months period, but they feed their babies frequently enough in the 9-11 months period.

TUBER recommends in complementary feeding babies be fed with 150-200 g complementary foods per meal in the 6-8 months period and 210-280 g complementary foods per meal in the 9-11 months period [21]. WHO recommends babies be fed with $\frac{1}{2}$ of a 250 ml cup complementary foods per meal in the 6-8 months period and $\frac{1}{2}$ of a 250 ml cup or bowl complementary foods per meal in the 9-11 months period [22]. In this study, 46.3% of mothers fed their babies with a tea glass amount complementary foods per meal in the 6-8 months period, and 67.1% of them nourished their babies with a water glass amount complementary foods per meal in the 9-12 months period. When these findings are compared with these recommendations, approximately half of mothers in this study feed their babies with adequate complementary foods in the 6-8 months period. However, it is remarkable that 43.7% of mothers fed their babies with a Turkish coffee cup amount complementary foods per meal in the 6-8 months period. According to the TUBER's suggestions, most mothers in this study fed their babies with sufficient amounts of complementary foods in the 9-11 months period, but according to the WHO's recommendations, they nourished their babies with more quantities of complementary foods in the 9-11 months period.

TUBER recommends in complementary feeding babies be fed with soup, thick and well-mashed puree in the 6-8 months period, and with semi-solid, rough, thinly chopped, finger-sized foods in the 9-11 months period [21]. WHO recommends babies be fed with thick porridge, well-mashed foods initially, and then with well-mashed family foods in the 6-8 months period; and with finely chopped or mashed foods and foods that babies can pick up in the 9-11 months period [22]. In this study, 97.7% of mothers fed their babies with purees in the 6-8 months period, and 70.9% of mothers fed their babies with finger foods in the 9-12 months period. It is seen that most mothers fed their babies with the foods in appropriate consistency both in the 6-8 months and 9-12 months periods. However, it is remarkable that most mothers (87.4%) also preferred fluids to feed their babies in the 6-8 months period.

Factors affecting EBF duration

In a study conducted in Trabzon, no significant difference was found in the EBF practices of

mothers for the first six months relative to income levels and birth type. But it was determined that mothers who were 25 years old and older, primary school graduates, unemployed, had an extended family structure, and had three or more children had a significantly higher tendency to exclusively breastfed their babies for the first six months [9]. While there was no significant difference in the EBF duration relative to mothers' age, number of children, employment status, and income level in this research, statistically significant differences were found in the EBF duration relative to mothers' education level, family structure, number of family members and birth type. When the education level of the mothers was examined, it was observed that the tendency to exclusively breastfeed their babies for the first six months was higher in mothers who graduated from secondary school or university and the lowest in mothers who graduated from high school. Additionally, it was found that mothers with extended family structure tended to breastfeed their babies exclusively for the first six months and as the number of family members increased, the EBF duration lengthened. This finding can be explained by possible reasons such as the fact that elders encourage breastfeeding and help mothers in extended families. In this study, it was also determined that babies who were born by vaginal birth had a longer EBF duration. Its reason may be that babies born by vaginal birth are breastfed earlier, and the first food they took is breast milk. In the study of Ozkul Saglam et al. [8], it was determined that the birth type was effective on the EBF duration and the EBF duration was significantly shorter in babies born by cesarean section. In a study conducted in İzmir, no significant relationship was found between gestational age and the EBF duration. On the other hand, the percentage of exclusive breastfeeding for the first six months was found to be significantly higher in babies with 2500 g and above [23]. In this research, weak positive correlations were noted between the EBF duration and both gestational age and birth weight. As the gestation period shortens, the birth weight of babies generally decreases, which may cause mothers to think that their milk is not enough for their babies, and to give other foods to their babies in addition to breast milk. And this may affect the EBF duration of babies.

Factors affecting CF practices

Whereas there was no significant difference in time to start CF relative to birth type in this research, it was found that the rate of prematurely starting CF was significantly higher in the babies born by cesarean section in the study of Unalan et al. [24]. Likewise, in the study conducted by Ozkul Saglam et al. [8], it was determined that the time to start CF was significantly earlier in the cesarean section. In this research, it was observed that the birth type only affects the EBF duration but not the time to start CF. And this can be interpreted as that mothers in this research waited for the sixth month to start CF even if they started giving formula to their babies for any reason. In the study conducted by Kaya et al. [25], it was determined that there was a statistically significant relationship between the age of the mothers and the time they started giving complementary foods to their babies. In this research, there was no significant relation between the age of the mothers and time to start CF. But weak positive relations were found between the time to start CF and the number of children and family members. There was a significant relationship between the number of family members and the EBF duration, and the relationship between the number of children and the EBF duration was at the limit of significance. These findings can be interpreted as these factors affecting the EBF duration also affect the time to start CF. In the study of Kaya et al. [25], a statistically significant relationship was found between the education level of the mothers and the time to start CF, similar to this study. In a study conducted in FHCs located in Isparta, a significant difference was found between the income level of mothers and time to start CF. And it was determined that most mothers with moderate and good incomes (55.1% and 88.9%, respectively) started CF at 4-6 months [26]. Likewise, in this study, a statistically significant difference was observed between the income level of the mothers and the time to start CF. However, in this research, the mothers with minimum wage and below income started CF earlier. 67.7% of the mothers participating in this research gave yogurt as the first complementary food to their babies. Soup (16.9%), fruit puree (6.0%), fruit juice (3.1%)-egg yolk (3.1%), and vegetable puree (2.0%) followed yogurt as a choice of first complementary food, respectively. In the study

conducted by Ozkul Saglam et al. [8], it was found that yogurt came first among the foods that mothers preferred to give their babies as the first complementary food. And the rates of foods chosen as a first complementary food were 38% for yogurt, 28% for fruit puree, 19% for soup, 10% for custard, and 5% for baby biscuits. Also, in the study of Gumustakim et al. [10], it was determined that 41.3% of mothers gave yogurt, 14.9% of them gave soup, and 12.8 of them gave fruit puree as the first complementary food to their babies. The reason yogurt is the most preferred first complementary food in all of these studies may be that, in line with the recommendations of the Ministry of Health, health institutions recommend mothers to give yogurt to their babies as the first complementary food.

In a study conducted in a training-research hospital in Istanbul, it was found that there was a statistically significant relationship between the education levels and the first complementary food choices of mothers [25]. Likewise, in this research, a statistically significant relationship was found between the mothers' education levels and the first complementary food given to the babies. And it was detected that the percentage of giving yogurt as the first complementary food increased as the education level increased. Also, in this research, it was observed that mothers with income above the minimum wage had higher rates of giving yogurt as the first complementary food to their babies. These differences among the groups of education and income levels can be explained by the fact that as the mothers' education level increases, the level of knowledge about baby nutrition also increases, and the financial opportunities of the mothers with higher incomes are wider. Also, in this research, it was determined that the number of children and family members was higher in the group of mothers who gave soup to their babies as the first complementary food. These findings can be explained by the decrease in the number of children and family members as the education level of mothers increases.

Limitations of the research

The limitations of this research are having no observation or monitoring program, collecting the data through retrospective data collection forms during interviews with mothers, filling out data collection forms based on the mothers'

statements. Another limitation of this research is that the birth weights and heights of the babies could not be measured.

In conclusion, the EBF duration is 6 (0-9) months, and it varies significantly relative to the mothers' education levels, family type, and babies' birth type. Furthermore, there are weak positive correlations between the EBF duration and the number of family members, gestational age, birth length of the baby. The time for mothers to start giving water to their babies is 12 (1-28) weeks, and the mothers' education levels, employment status, income levels are the factors that significantly affect this time. The time to start CF is 6 (4-10) months. Education and income levels of mothers significantly affect the time to start CF. Additionally, there are weak positive correlations between the time to start CF and the number of children and family members. In this research, 66.0% of mothers have remarked that they started CF for their babies at the 6th month, 50.3% of them have remarked that they exclusively breastfed their babies for the first six months. Yet, it was determined that only 28.6% of them started giving water to their babies at the 24th week. In the 6-8 months period, most mothers have fed their babies 1-2 meals per day, with the amount of "1 tea glass" per meal and foods in puree consistency. In the 9-12 months period, most mothers have fed their babies 3-4 meals per day, with the amount of "1 water glass" per meal and finger foods. Most mothers have given yogurt to their babies as the first complementary food and switched to new complementary foods with a few-day break. Education and income levels and the number of children and family members of the mothers are the factors that significantly affect the first complementary food that they have given to their babies. The factors affecting the transition time of mothers to new complementary foods are mothers' education levels, employment status, number of children, and family members.

In the light of these findings, mothers should be informed that the definition of EBF is that babies do not receive any liquids or solids, not even water, other than breast milk. Also, they should be enlightened that breast milk is sufficient to meet all the needs of babies for the first six months, and CF should be started at the 6th month while continuing breastfeeding. Training courses on baby nutrition should be organized for mothers. In these courses, the

correct CF practices, which can meet the energy and nutrient needs of babies to improve their healthy growth and development, should be taught to mothers. Dietitians should take an active role in all these processes to actualize these recommendations. They also should part in FHCs to inform and assist mothers in providing the most appropriate nutrition for babies.

On the other hand, we need to do further research to explore the factors that affect the practices of mothers in baby nutrition, especially in CF. In the light of the results of these studies, we can determine the fundamental factors and develop solutions to correct the incorrect practices of mothers in baby nutrition. In addition, future research may examine the effectiveness of training courses for mothers to improve correct practices in baby nutrition.

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

References

1. Aktaç Ş, Garipağaoğlu M, Gökçay G, Akman Z. Çocuk sağlığı izlem polikliniğinde takip edilen dokuz ve on iki aylık bebeklerde tamamlayıcı beslenme uygulamaları ve besin ögesi alımlarının belirlenmesi. *Çocuk Dergisi* 2015;15:56-64. <https://doi.org/10.5222/j.child.2015.056>
2. Yıldırım M, Şahin K, Elevli M, Selçuk Duru HN, Çivilibal M. Bebeklerde beslenme şeklinin büyüme üzerine etkileri. *Haseki Tıp Bülteni* 2015;53:199-203. <https://doi.org/10.4274/haseki.2132>
3. Yılmazbaş P, Kural B, Uslu A, Sezer GM, Gökçay G. Annelerin gözünden ek besinlere başlama nedenleri ve annelerin mamalar hakkındaki düşünceleri. *İst Tıp Fak Derg* 2015;78:76-82. <https://doi.org/10.18017/iuitfd.13056441.2015.78/3.76-82>
4. Shi L, Zhang J. Recent evidence of the effectiveness of educational interventions for improving complementary feeding practices in developing countries. *J Trop Pediatr* 2011;57:91-98. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmq053>
5. World Health Organization (WHO). Feeding the non-breastfed child 6-24 months of age. (WHO/FCH/CAH/04.13), Geneva, 2004. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68938>. Accessed February 2, 2019
6. Gür E. Anne sütü ile beslenme. *Türk Pediatri Ars* 2007;42:11-15.
7. Turkey Demographic and Health Survey (TNSA)-2018, Main Report Available at: http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/23356/2_018_TNSA_Ozet_Rapor.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Accessed February 17, 2020

8. Özkul Sağlam N, Bülbül L, Yaroğlu Kazancı S, Hatipoğlu SS. 24-48 ay arası çocukların anne sütü alımı ve tamamlayıcı beslenme tercihlerine etki eden faktörler. *Sisli Etfal Hastan Tıp Bul* 2019;53:165-171. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2018.91328>
9. Yeşilçiçek Çalık K, Coşar Çetin F, Erkaya R. Annelerin emzirme konusunda uygulamaları ve etkileyen faktörler. *GUSBD* 2017;6:80-91.
10. Gümüştakım RŞ, Deşik Aksoy H, Cebeci SE, Kanuncu S, Çakır L, Yavuz E. 0-2 yaş çocuklarda beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi: çok merkezli çalışma. *Fam Pract Palliat Care* 2017;2:1-8.
11. Turkish Statistical Institute (TÜİK)-Geographic Statistics Portal, 2019 data. Available at: <https://cip.tuik.gov.tr/>. Accessed July 1, 2020
12. Dinç A, Dombaz İ, Dinç D. 6-18 ay arası bebeği olan annelerin emzirme ve anne sütüne ilişkin geleneksel uygulamaları. *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 2015;4:125-130. <http://doi.org/10.5505/bsbd.2015.40316>
13. Kırıcı S, Görak G. 0-6 ay arası bebeği olan annelerin bebek beslenme durumlarının incelenmesi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2018;15:375-385. <https://doi.org/10.14687/jhs.v15i1.4846>
14. Turkey Demographic and Health Survey (TNSA)-2013, Main Report. Available at: <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/23339>. Accessed December 7, 2018
15. Aktaş T. Aydın Efeler'de erken ek gıdaya başlamanın anne sütüyle beslenme üzerine etkisi: 2015 yılında kesitsel bir çalışma. Uzmanlık tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aydın, 2015.
16. Baysal T. Denizli il merkezinde 6-36 aylık çocuk beslenme uygulamaları ve çocukların büyümesine etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Denizli, 2015.
17. Bülbül LG, Özcan AG, Hatipoğlu SS. Sağlam çocuk polikliniği'nden izlenen iki yaş üzerindeki çocuklarda anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörler. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Fakültesi* 2012;46:101-107.
18. Aggarwal A, Verma S, Faridi M, Dayachand. Complementary feeding - - reasons for inappropriateness in timing, quantity and consistency. *Indian J Pediatr* 2008;75:49-53. <https://doi.org/10.1007/s12098-008-0006-9>
19. Kaynar Tunçel E, DüNDAR C, Canbaz S, Pekşen Y. Bir üniversite hastanesine başvuran 0-24 aylık çocukların anne sütü ile beslenme durumlarının saptanması. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2006;10:1-6.
20. Fein SB, Labiner Wolfe J, Scanlon KS, Grummer Strawn LM. Selected complementary feeding practices and their association with maternal education. *Pediatrics* 2008;122:91-97. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1315>
21. Turkey Dietary Guidelines (TUBER) 2015. T.C. Ministry of Health Publication No: 1031, Ankara 2019 (page 96, table 7.6). Available at: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/10915,tuber-turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf>. Accessed March 12, 2022
22. World Health Organization (WHO). Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. Geneva, 2009. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44117>. Accessed March 12, 2022
23. Ünsal H, Atlıhan F, Özkan H, Targan Ş, Hassoy H. Toplumda anne sütü verme eğilimi ve buna etki eden faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:226-233.
24. Ünal PC, Akgün T, Çitçili S, Boler İ, Akman M. Bebek dostu bir ana çocuk sağlığı merkezinde hizmet alan anneler neden bebeklerine erken ek gıda vermeye başlıyor? *Türk Ped Ars* 2008;43:59-64.
25. Kaya Z, Yiğit Ö, Erol M, Bostan Gayret Ö. Altı-yirmi dört ay arası yaş grubunda beslenmeye ilgili anne ve babaların bilgi ve deneyimlerinin değerlendirilmesi. *Med Bull Haseki* 2016;54:70-75. <http://doi.org/10.4274/haseki.2756>
26. Şatır G, Çelik M, Kemhacıoğlu M. Emzirme döneminde olan annelerin bebek besleme alışkanlıkları ve etkileyen faktörler. *SDU Tıp Fak Derg* 2017;24:60-66. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.277492>

Ethics committee approval: Approval for the research was obtained from the Aydın Adnan Menderes University Faculty of Health Sciences Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (dated 29/08/2020 and numbered 92340882-050.04.04/44531).

Contributions of the authors to the article

E.S., A.D.K. and S.Ş. designed the research study. E.S. collected the data. E.S. and S.Ş. analyzed the data. E.S. wrote the manuscript. A.D.K. and S.Ş. assisted in writing and editing the manuscript. E.S., A.D.K. and S.Ş. read and approved the final manuscript.

İdrar yolu enfeksiyonlu yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesi

Evaluation of the newborns with urinary tract infection

Safanur Üstündağ, Özmert M.A. Özdemir, Hacer Ergin, Selçuk Yüksel

Gönderilme tarihi:04.03.2022

Kabul tarihi:15.04.2022

Öz

Amaç: Yenidoğan ünitesinde idrar yolu enfeksiyonu (İYE) tanısıyla izlenen bebeklerin retrospektif değerlendirilmesi.

Gereç ve yöntem: 2015-2019 yılları arasında yenidoğan ünitemizde İYE tanısıyla (sonda ile alınan idrar kültüründe >10,000 cfu/ml mikroorganizma üremesi) izlenen 50 yenidoğan bebeğin klinik, laboratuvar bulguları ve prenatal-postnatal görüntülemeleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 50 olgunun 23'ü kız ve 27'si erkekti. Gebelik yaşları ortalamaları 34,3±4,6 haftaydı (minimum-maksimum:23-41). Çoğu olgu (n=42, %84) gebelik yaşına göre normal ağırlıktaydı. Yirmi (%40) olgu asemptomatikken, 30'u (%60) semptomatikti. Term bebeklerde ateş, prematürelere apne daha sıkı. İdrar kültürlerinde en sık *E.coli* (n=24, %48) ve *klebsiella pneumoniae* (n=13, %26) üremesi saptandı. Eş zamanlı alınan kan kültürlerinin %24'ünde (n=12) üreme (koagülaz negatif stafilokok n=8, %16) saptandı. Olguların tümü postnatal üriner sistem ultrasonografiyle değerlendirildiğinde; %68'i (n=34) normal, %32'si (n=16) anormal (n=5, %31,2 hidronefroz; n=10, %68,8 nefrolitiazis, n=1, pelvikalisyal ektazi) bulundu. Ultrason bulgusu anormal olan ve voiding sistoüretrografi yapılan 12 olgunun yarısında (n=6, %50) vezikoüretal reflü saptandı.

Sonuç: Yenidoğan ünitesinde İYE saptanan bebeklerin %40'ı asemptomatikken %60 semptomatikti ve idrar kültüründe en sık *E.coli* üredi. Bu olguların yaklaşık 1/3'ünde postnatal üriner sistem ultrasonuyla anormal bulgu, ultrasonu anormal olanların %31,2'sinde hidronefroz ve hidronefroz tanımlananların tamamında ileri derecede vezikoüretal reflü saptandı. Sonuç olarak, İYE saptanan yenidoğanlar eşlik edebilecek üriner sistem malformasyonu açısından mutlaka ultrason ile değerlendirilmeli ve hidronefroz saptananlar vezikoüretal reflü açısından araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, idrar yolu enfeksiyonu, görüntüleme.

Üstündağ S, Özdemir ÖMA, Ergin H, Yüksel S. İdrar yolu enfeksiyonlu yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:674-681.

Abstract

Purpose: Retrospective evaluation of infants followed up with the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in the neonatal unit.

Materials and methods: The clinical, laboratory findings and prenatal-postnatal imaging of 50 newborns followed up between 2015 and 2019 in our neonatal unit with the diagnosis of UTI (>10.000 cfu/ml microorganism growth in urine-culture taken via catheter) were evaluated.

Results: Of 50 cases included in the study, 23 were female and 27 were male. Mean gestational-age was 34.3±4.6 weeks (minimum-maximum:23-41). Most cases (n=42, 84%) were normal weight for gestational-age. Twenty (40%) cases were asymptomatic, while thirty (60%) were symptomatic. Fever was more common in term infants; apnea was more common in preterms. *E.coli* (48%, n=24) and *klebsiella pneumoniae* (26%, n=13) growth were frequently detected in urine cultures. 12 (24%) of blood cultures taken simultaneously were positive (16% for coagulase-negative-staphylococci, n=8). When all cases were evaluated with postnatal urinary-system ultrasonography (USG); 68% (n=34) were normal, 32% (n=16) were detected as abnormal (n=5, 31.2% hydronephrosis; n=10, 68.8% nephrolithiasis, pelviccalyceal ectasia). Vesicoureteral-reflux (VUR) was detected in half of 12 cases (n=6, 50%) had abnormal ultrasound findings and underwent voiding-cystourethrography.

Conclusion: While 40% of infants found to have UTI in the neonatal unit were asymptomatic, 60% were symptomatic, and *E.coli* growth was often observed in urine-culture. Postnatal urinary-system USG revealed abnormal findings in approximately 1/3 of these cases, hydronephrosis in 31.2% of them, and advanced VUR in all of hydronephrosis. In conclusion, newborns with UTI should be evaluated with ultrasound in terms of urinary-system malformation that may accompany, and those with hydronephrosis should be investigated for vesicoureteral-reflux.

Safanur Üstündağ, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drsafanur9318@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-2838-3990) (Sorumlu Yazar)

Özmert M.A. Özdemir, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drozmert@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2499-4949)

Hacer Ergin, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: hacergin@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-6002-4202)

Selçuk Yüksel, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji ve Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: selcukyüksel@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0001-9415-1640)

Key words: Newborn, urinary tract infection, imaging.

Ustundag S, Ozdemir OMA, Ergin H, Yuksel S. Evaluation of the newborns with urinary tract infection. Pam Med J 2022;15:674-681.

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) bilindiği üzere, bebeklerde ve küçük çocuklarda ciddi bakteriyel enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden biridir. Kızların yaklaşık %8'i ve erkeklerin %2'sinin çocukluk döneminde İYE geçirdiği bildirilmektedir [1]. Term yenidoğanlarda İYE prevalansı %0,1 ile %1 arasında değişirken, prematürelde bu oran %4 ile %25 arasında olup term bebeklerden daha yüksek seyredir [2, 3]. Yenidoğanlarda İYE, sıklıkla bakteriyemi ve/veya üriner sistemin konjenital anomalileri (CAKUT) ile ilişkilidir. Bu nedenle İYE'li yenidoğanlar ilişkili sistemik enfeksiyon, böbreklerin ve idrar yollarının anatomik veya fonksiyonel anormallikleri açısından mutlaka değerlendirilmelidir [4].

Yenidoğanlarda kesin İYE teşhisi için idrar kültüründe mikroorganizma üremesinin saptanması gerekmektedir, ancak idrar kültürü alımı tekniği ile ilgili net bir fikir birliği yoktur. Suprapubik iğne aspirasyonu ile alınan idrar kültüründe herhangi bir mikroorganizmanın üremesi veya üriner kateterizasyonla alınan idrar kültüründe en az >10,000 cfu/mL üreme saptanması İYE olarak tanımlanmıştır [2, 5, 6]. İdrar yolu enfeksiyonu saptanan yenidoğanların %20-50'sinde üriner sistem anomalisi olduğu belirtilmekte, bunların da çoğunluğunu vezikoureteral reflü (VUR) oluşturmaktadır [7]. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2011 yılı klinik uygulama kılavuzu, ateşli idrar yolu enfeksiyonu olan 2-24 aylık bebekler için ne zaman üriner sistem ultrasonografisi (USG) ve voiding sistoüretrografisi (VSÜG) istenmesi gerektiği konularında bazı önerilerde bulunmaktadır [8]. Ancak, bu kılavuz yaşamın ilk bir ayındaki yenidoğanları kapsamamaktadır. Ayrıca, yenidoğan döneminde enfeksiyon semptomları, vakaların yaklaşık yarısında spesifik olmayabilir ve yenidoğanlar bu dönemi ateşsiz atlatılabilir [8].

Tüm bu faktörler göz önüne alındığında günümüzde yenidoğanlarda İYE izleminde; özellikle İYE'nin kesin teşhisi ve İYE tanısını takiben olası üriner sistem anomalilerini saptamaya yönelik görüntüleme taramalarının hangisinin, ne zaman yapılması gerektiği konularında bazı görüş farklılıkları göze

çarpmaktadır [9]. Bu maksatla bu çalışmada, yenidoğan döneminde İYE tanısıyla yenidoğan ünitesinde takip edilen bebeklerin; klinik, laboratuvar bulgularının ve üriner sistem görüntülemelerinin (USG ve VSÜG) retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında, İYE tanısıyla izlenmiş olan 50 bebeğin verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. İYE tanısı her bebekten idrar sondasıyla alınan örneklerden gönderilen idrar kültüründe $\geq 10,000$ cfu/mL koloni üropatojenik mikroorganizma üremesi olması sonucunda konuldu [8]. Bu bebeklerin klinik, laboratuvar bulguları ve prenatal-postnatal görüntülemeleri elektronik dosya sistemi (HBYS) incelemelerinden elde edildi. Elde edilen tüm veriler Excel'de toplanıp, sonrasında SPSS v.23 programı kullanılarak analiz edildi. Çalışmadaki bebekler antenatal, klinik [semptomatik (kusma, beslenme intoleransı, karında şişlik, dehidratasyon, kilo alamama, kilo kaybı, emmede azalma, ateş, sarılık, apne, huzursuzluk) ve asemptomatik] ve laboratuvar özelliklerine (lökosit ve trombosit sayısı, hemoglobin, üre, kreatinin ve C-reaktif protein "CRP" değerleri, tam idrar tetkiki) göre sınıflandırılarak elde edilen veriler SPSS programı yardımı ile karşılaştırıldı. Alınan idrar santrifüj edildikten sonra tam idrar tahlili ile lökositüri (mikroskopik incelemede 40 büyütmede $\geq 5/\text{mm}^3$ ise "piyüri"), lökosit esteraz pozitifliği ve nitrit pozitifliği değerlendirildi.

Septik semptom gösteren hastalarda kan kültürü; steriliteye dikkat edilerek en az 1 ml kan hasta başında alınıp, BAKTEC kan kültürü vasatına ekim yapılarak mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmiş, idrar kültürü aynı anda sonda ile alınmıştır. Asemptomatik hastalardan ise kan ve idrar kültürü hastanın yoğun bakım ünitesine yatışı sırasında ve laboratuvar tetkiklerinde akut faz reaktan yüksekliği saptananlardan bir kez olmak üzere alınmıştır.

Hidronefroz tanısı için postnatal yapılan US değerlendirmesinde; pelvis ön-arka çap <7 mm ise normal, 7-10 mm ise hafif hidronefroz, >10 mm ise orta-ağır hidronefroz tanısı konulduğu kaydedildi [10].

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değerler), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler non-parametrik Kruskal Wallis testi ile değerlendirildikten sonra anlamlı çıkan grupların ikili karşılaştırılması için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 23 kız (%46) ve 27 erkek (%54) toplamda 50 İYE tanılı yenidoğan hasta alındı. Gebelik yaşları ortalamaları $34,3\pm 4,6$

haftaydı (minimum-maksimum:23-41 hafta). Hastaların 42'si (%84) gebelik yaşına göre normal ağırlıkta (10-90 persentil, *appropriate for gestational age*, AGA), dördü (%8) gebelik yaşına göre düşük (<10 persentil, *small for gestational age*, SGA), dördü de (%8) gebelik yaşına göre fazla (>90 persentil, *large for gestational age*, LGA) ağırlıktaydı (Tablo 1). Yirmi hasta (%40) asemptomatikken, 30'u (%60) semptomatikti. Semptomatik hastaların 16'sında (%32) gastrointestinal sistem (GİS) semptomu (kusma, beslenme intoleransı, karında şişlik, dehidratasyon, kilo alamama, kilo kaybı, emmede azalma), altısında (%12) ateş, beşinde (%10) sarılık, beşinde (%10) apne ve ikisinde (%4) huzursuzluk saptandı. Hastaların dördünde (%8) birden fazla semptom vardı (birisinde sarılık ve ateş, diğer üçünde ise ateş ve GIS semptomu) (Tablo 2). Term bebeklerde ateş, pretermelerde ise apne istatistiksel olarak daha sık görülen semptomlardı ($p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 1. Olgularımızın demografik özellikleri

Gruplar	n (%)
Kız	23 (%46)
Erkek	27 (%54)
Doğum ağırlığına göre	
AGA	42 (%84)
SGA	4 (%8)
LGA	4 (%8)
Gebelik yaşına göre	
<34 hafta	19 (%38)
34-37 hafta	15 (%30)
>37 hafta	16 (%32)
Total	50 (%100)

AGA: appropriate for gestational age, SGA: small for gestational age
LGA: large for gestational age

Tablo 2. Olgularımızın semptomlara göre dağılımı

Gruplar	n (%)
Asemptomatik	20 (%40)
Semptomatik	30 (%60)
Semptoma göre	
GİS semptomları	16 (%32)
Ateş	6 (%12)
Sarılık	5 (%10)
Apne	5 (%10)
Huzursuzluk	2 (%4)
Sarılık+ateş	1 (%2)
GİS+ateş	3 (%6)
Total	50 (%100)

GİS: "gastrointestinal sistem" semptomları; kusma, beslenme intoleransı, karında şişlik dehidratasyon, kilo alamama, kilo kaybı, emmede azalma

Tablo 3. Gebelik haftasına göre ateş ve apne semptomlarının dağılımı*

	<34 hafta n (%)	34-37 hafta n (%)	>37 hafta n (%)	Total n (%)
Ateş +/-	0/21	2/11	5/11 (%10)	7/43 (%14)
Apne +/-	5/16 (%10)	0/13	0/16	5/45 (%10)
Total	21 (%42)	13 (%26)	16 (%32)	50 (%100)

*34 hafta altı ile 37 hafta üstü bebekler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı $p<0,05$

İYE saptanan yenidoğanların akut enfeksiyon döneminde, laboratuvar bulgularında CRP yüksekliği, lökositoz, anemi, trombositopeni ve böbrek fonksiyon bozukluğu saptanmadığı görüldü. İncelemeye alınan hastaların 25'inde (%50) tam idrar tetkikinde; lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği saptanırken, geri kalanında (n=25, %50) idrar tetkiki normal sınırlarda idi. Hastaların sonda ile alınan idrar kültürleri değerlendirildiğinde; en sık (n=24, %48) *E.coli*, ikinci sıklıkta *klebsiella pneumoniae* (n=13, %26) üremesi saptandı (Tablo 4). Eş zamanlı alınan kan kültürlerinin %24'ünde (n=12) üreme (koagülaz negatif stafilokok n=8, %16) saptandı (Tablo 5). Hastaların çoğunda (n=33, %66) tedavide aminoglikozit grubu antibiyotik (amikasin) tercih edilirken, diğer hastalarda klinik durum ve antibiyograma göre diğer tekli ya da kombine antibiyoterapilerin tercih edildiği saptandı.

Tüm hastaların İYE sonrası ilk ayı içerisinde postnatal üriner USG ile üriner sistem değerlendirilmesi yapıldı; 16 (%32) olguda anormal (n=8, %50 nefrolitiazis; n=5, %31,2 hidronefroz; n=1, %6,2 kaliks fokal ektazisi; n=1, %6,2 toplayıcı sistem dilatasyonu ve n=1, %6,2 bilateral multiple kist) bulgu saptanırken, 34 olgu (%68) normal olarak değerlendirildi. Hastaların 22'sine (%44) klinik ve USG bulgularına göre (n=16, %32, USG'de anormal bulgu saptanması; n=6, %12 tekrarlayan İYE atakları) antibiyotik profilaksi (amoksisilin) başlandığı belirlendi. Hidronefroz saptanan beş olgunun üçünde (%60) unilateral, ikisinde (%40) ise bilateral hidronefroz olduğu kaydedildi. Ayrıca bu olguların hepsinde ileri derecede VUR saptandı (Tablo 6). Anormal renal USG bulgusu saptananların sadece dördünde (%25) prenatal olarak USG değerlendirmesi ve tanısı vardı. Anormal üriner sistem USG bulgusu saptanan hastalara 1 ay içinde VSÜG yapıldığı kaydedildi. Anormal USG bulgusu olan ve VSÜG yapılan 12 olgunun yarısında (n=6, %50) veziköüretal reflü (4 olgu grade V, bir olgu grade IV ve bir olgu grade I VUR) tespit

edildi. İki olguda (bir grade V ve bir grade IV olgu) VUR nedeni ile opere edildikten sonra klinik düzelme sağlandığı, antibiyotik profilaksi ile idrar kültürlerinde üremenin olmadığı, kalan dört olgunun ise klinik izlemlerinin devam ettiği görülmüştür. VUR tanılı olgularının ileri görüntülemeleri incelendiğinde; DMSA'da beş olguda renal skar geliştiği kaydedilirken, grade I VUR saptanan bir olguda renal enflamasyon bulgularına rastlanılmıştır.

Verilerikinsiyetarasındakarşılaştırıldığında; idrar kültüründe üreyen mikroorganizma, kan kültürü üremesi, semptomların dağılımı, anormal USG bulguları ve VUR tespit edilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Sadece kız bebeklerde İYE'nin erkeklere oranla anlamlı olarak daha çok asemptomatik seyrettiği görüldü ($p<0,05$). Saptanan bulgular doğum kilosu (AGA, SGA, LGA) temel alınarak karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Hastalar gebelik haftasına göre <34 hafta (n=21, %42), 34-37 hafta (n=13, %26) ve >37 hafta (n=16, %32) olacak şekilde üç gruba ayrıldığında ise >37 hafta bebeklerde, 34 hafta altı bebeklere göre semptom olarak ateşin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık saptandığı görüldü ($p<0,05$). Apne ise 34 hafta altı bebeklerde >37 hafta bebeklere göre daha sık görülen semptomdu ($p<0,05$) (Tablo 3). Semptom dağılımları dışında, kültürde üreyen mikroorganizma, kan kültürü üremesi, anormal USG bulguları ve VUR tespit edilmesi açısından gebelik haftaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Tartışma

2-24 aylık çocuklarda İYE, idrar tahlilinde piyüri ve idrar kültüründe tek bir mikroorganizma ile en az >50,000 cfu/mL üreme saptanması şeklinde tanımlanır. Yenidoğanlar ise bu yaş grubuna göre çok daha sık idrar yaparlar, bu da idrar kültürlerinde daha düşük koloni sayılarına yol açabilir; bu nedenle 10,000 CFU/mL neonatal İYE tanısı için eşik değer olarak kullanılır [2,

Tablo 4. İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizma	n (%)
<i>E.coli</i>	24 (%48)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	12 (%24)
<i>Serratia marcescens</i>	3 (%6)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (%4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (%4)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (%2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (%2)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (%2)
<i>Enterococcus faecium</i> (vanko rezistan)	1 (%2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (%2)
<i>Klebsiella pneumonia</i> + <i>Staph. aureus</i>	1 (%2)
<i>E.coli</i> + <i>enterococcus faecium</i>	1 (%2)
Total	50 (%100)

Tablo 5. Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizma	n (%)
<i>E.coli</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1
KNS	8
<i>Streptococcus viridans</i>	1
Total	12 (%100)

KNS: koagülaz negatif stafilokok

Tablo 6. Vezikoüreteral reflü tanılı olgularımızın USG bulguları

	USG bulgusu	n (%)
Grade I VUR	Toplayıcı sistem dilatasyonu	1 (%16,6)
Grade IV VUR	Hidronefroz	1 (%16,6)
Grade V VUR	Hidronefroz	4 (%66,6)
Total		6 (%100)

USG: ultrasonografi

9]. Bu bilgi göz önüne alınarak çalışmamızda, kateter ile alınan idrar kültüründe >10,000 cfu/mL mikroorganizma üremesi saptanan bebeklere İYE tanısı konuldu.

Çalışmamızda İYE tanısı konulan olguların %40'ı asemptomatikken, çoğu (%60) semptomatik ve genel semptomları sıklık sırasına göre GİS bulguları, ateş, sarılık, apne ve huzursuzluk oluşturmakta idi. İYE'li term bebekler sıklıkla ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), zayıf beslenme, kusma, ishal ve uyuşukluk gibi semptomlarla kendini gösterirken, İYE'li prematüre bebeklerin %50'den fazlasının apne, hipoksi veya takipne gibi solunum semptomları ile başvurduğu belirtilmektedir [11]. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak term bebeklerde ateşin, pretermelerde ise apnenin daha sık görüldüğü saptanmıştır. İdrar yolu enfeksiyonunda ateş en

yaygın semptom olmasına rağmen, İYE tanılı olguların yarısından azında ateş görülmektedir. Diğer belirtiler arasında kusma, yetersiz beslenme, apne, bradikardi, desatürasyon, sarılık, gelişme geriliği, hipo/hipertermi, ishal, uyuşukluk veya huzursuzluk gibi spesifik olmayan semptomlar bildirilmektedir [2]. Çalışmamızda hastalarımızın %12'sinde ateş saptanırken daha çok (%36) kusma, beslenme intoleransı, emmede azalma ve karında şişlik gibi gastrointestinal sistem belirtileri ön planda idi. Yaşamın ilk haftasından sonra başlayan yenidoğan dönemi sarılıklarının %7 ile %12'si İYE'ye ikincil kolestaz ile ilişkili olup, uzamış sarılıklarda İYE için değerlendirme yapılması önerilmektedir [4]. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %10'unda semptom olarak sarılık saptandı. Amerikan Pediatri Akademisi de direkt

bilirubin düzeyleri yüksek olan yenidoğanların İYE açısından taranmalarını önermektedir [12].

Lökosit esteraza dayalı tarama testleri, küçük ateşli çocuklarda piyüriyi doğru bir şekilde saptayamadığı gibi dışlamaz, bu nedenle mikroskopi ve kültür olmadan tek başına kullanılması birçok idrar yolu enfeksiyonu vakasını kaçırabilir ve yanlış negatif sonuç olasılığını artırabilir. Birçok çalışmada santrifüje edilmiş idrar örneğinde $\geq 10/\text{mm}^3$ ($\geq 0,01 \times 10^9/\text{L}$) lökosit sayısı pozitif sonuç olarak kabul edilirken, bu değer idrar kültüründe üreme olması ile korele olmadığı kaydedilmiştir. İYE'yi teşhis etmek ve dışlamak için tek bir eşik değerin yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü yoktur. Bunun nedeni, yenidoğanların olgunlaşmamış bir bağışıklık yanıtına sahip olmaları olabilir, bu nedenle lökositüri İYE tanısı için güvenilir bir bulgu olarak değerlendirilmemektedir [13, 14].

Çalışmamızdaki hastaların %50'sinde, idrar kültürü ile birlikte alınan tam idrar tetkikinde anormal bulgu saptanırken (n=15, %60 sadece lökositpozitifliği, n=9 %36 lökositve nitritpozitifliği, n=1 %4 sadece nitrit pozitifliği), %50'sinin idrar tetkiki normal olarak değerlendirilmiştir. İYE değerlendirmesine alınan 4100 yenidoğanı içeren prospektif geniş katımlı bir çalışmada, İYE tanılı olgularının %5 ile %13'ünde normal bir tam idrar tetkikinin (piyüri, lökosit esteraz ve nitrit yokluğu ile tanımlanmıştır) olduğu bildirilmiştir [15]. Tam idrar tetkikinde pozitif bir bulgunun yenidoğanlarda İYE tanısını öngörmeye değerli bir bulgu olduğu, ancak İYE teşhisi koymak için tek başına kullanılacak duyarlılıkta veya spesifik olmadığı bildirilmektedir [4]. Bazı araştırmacılar ise nitrit ve lökosit esteraz pozitifliğinin büyük çocuklarda İYE tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün iyi olduğu, ancak yenidoğanlarda daha az güvenilir olduğunu belirtmektedirler [16]. Çalışmamızın tümüyle yenidoğan bebeklerden oluşması belki de olguların yarısında normal saptanan tam idrar tetkiki sonucuyla ilişkili olabilir. Doğrulanmış veya şüpheli İYE'si olan tüm yenidoğanlar eşlik eden ilişkili bakteriyemi için yüksek risk altındadır ve idrar kültürü sonuçları beklenmeden ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. İYE tanılı saptanan yenidoğanların %5 ile %20'si aynı mikroorganizma ile eşzamanlı bakteriyemiye sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan bir çalışmada, 100 hastanın 44'ünde eşzamanlı alınan kan ve idrar kültüründe üreme olduğu;

tüm vakalarda *E. coli* izole edildiği bildirilmektedir [4]. Çalışmamızda mevcut çalışmalarla kıyaslandığında eş zamanlı alınan kan kültüründe oranında üreme saptanmış, ancak; en sık üreyen mikroorganizmanın koagülaz negatif stafilokok olduğu ve çoğunlukla klinik ile uyumlu olmadığından kan kültüründeki bu üremelerin kontaminasyon ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. İYE saptanan hastalarımızın laboratuvar değerlendirmesinde CRP yüksekliği, lökositoz, anemi ve trombositopeni saptanmaz iken böbrek fonksiyon testlerin normaldi. Yenidoğanlarda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi laboratuvar değerlerinin İYE olan ve olmayan bebekler arasında önemli ölçüde bir farklılığın olmadığı bildirilmektedir [4].

Çalışmamızda hastaların 16'sında (%32) anormal üriner sistem USG bulgusu, bunlardan 6'sında (%37,5) ise VUR saptandı. Yüz hastayı içeren bir çalışmada, yenidoğan İYE olgularının %47'sinde anormal bir USG bulgusu, yaklaşık %20'sinde ise VUR saptanmıştır, ancak VUR insidansı bakımından cinsiyet, doğum ağırlığı, gebelik yaşı veya doğum şekli arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı bildirilmektedir [4]. Çalışmamızda da benzer şekilde VUR insidansı ile cinsiyet, doğum ağırlığı ve gebelik yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Üriner USG ve VUR oranlarımızın düşüklüğü çalışmaya alınan olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Hastalarımızdan anormal renal USG bulgusu saptananların sadece 4 (%25)'ünde prenatal tanı vardı. Anormal USG bulgusu olan ve VSÜG yapılan 12 olgunun yarısında (n=6, %50) vezikoüreteral reflü (4 olgu grade V, bir olgu grade IV, bir olgu grade I VUR) tespit edildi. Wallace ve ark. [17] yaptıkları çalışmada, İYE tanısı konmuş 2 aylıktan küçük bebeklerde USG'nin VUR için duyarlılığı değerlendirildiğinde; grade I-V VUR için %33, ancak grade IV-V VUR olduğunda ise duyarlılığın %86 olduğu rapor edilmiştir. Yoğun bakım izlemimizde anormal üriner sistem USG bulgusu olmayan bebeklere VSÜG yapılmamıştır. Bu konudaki uzman görüşleri ultrason ile herhangi bir anormallik saptanmamış İYE'li yenidoğanlarda VSÜG'un gerekli olup olmadığı konusunda farklılık gösterse de, genel uzlaşma ilk kez İYE geçiren ve normal üriner USG bulgusu olan çoğu yenidoğan için uygulamanın "beklemek ve izlemek" olduğu yönündedir

[15]. Yapılan bazı çalışmalarda, özellikle VUR saptanan erkek bebeklerin, *E.coli*'ye göre diğer patojenlerin neden olduğu İYE atakları geçirme olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu patojenler *klebsiella pneumoniae*, *klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Morganella morganii* gibi diğer gram negatif organizmaları içermektedir [4]. Bizim çalışmamızda da VUR tanısı almış dört erkek bebeğin üçünün idrar kültüründe *klebsiella pneumoniae* üremesi saptanırken, birisinde *E.coli* üremesi görülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi örneklem sayısının küçük olması, diğeri ise tüm bebeklerin yenidoğan ünitesinde tetkik ve tedavi edilmiş olmasıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen bebeklerde üniteye kalış süresi arttıkça enfeksiyon gelişme riskinin arttığı bilinmektedir [4]. İYE'nin uzun dönem sonuçları; renal skar gelişmesi ve bunu takiben hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliğine gidiştir, dolayısıyla USG'de renal hasarlanma şüphesi varsa renal kortikal sintigrafi (DMSA) çekilerek skar araştırılması önerilmektedir [10]. Çalışmamızdaki altı VUR olgusunun beşinde renal skar geliştiği kaydedilirken, grade I VUR saptanan bir olguda kontrol DMSA'da renal enflamasyon bulgularına rastlanılmıştır. İzlemimizde USG ve VSÜG sonuçlarında herhangi anormal bir bulgu saptanmayan hastalar, DMSA ile değerlendirilmemiştir.

İYE rekürrens ataklarının çoğu (%65) ilk İYE'den sonraki 6 ay içinde ve %75'i böbrek anormallikleri olmayan hastalarda görülmektedir [18]. Çalışmamızda VUR tanılı hastaların izlemlerinde tekrarlayan İYE atakları ve ek klinik sorunlar yaşandığı kaydedilmiş, ancak USG normal olarak değerlendirilen hastaların İYE açısından takibinde yeterli veriye ulaşılamadığı için hastalarımız bu açıdan net olarak değerlendirilememiştir. Çalışmamızda, yenidoğan ünitesinde İYE tanısıyla izlenen bebeklerin %40'ı asemptomatikken %60'ı semptomatikti ve idrar kültüründe diğer çalışmalara benzer şekilde sıklıkla *E.coli* üremesi görüldü. Hastaların hepsi, eşlik eden olası yapısal anomaliler açısından postnatal üriner USG ile değerlendirildi ve hastaların yaklaşık 1/3'ünde anormal bulgu saptandı. Başlıca anormal USG bulgusu (%32) hidronefrozu ve bu olguların hepsinde ileri derecede VUR saptandı.

Sonuç olarak, üriner kateterizasyonla alınan ve İYE saptanan yenidoğanlar eşlik edebilecek üriner sistem malformasyonu açısından mutlaka en kısa sürede üriner sistem USG ile değerlendirilmeli ve hidronefroz saptananlar VSÜG ile VUR açısından mutlaka araştırılmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Mahant S, Friedman J, MacArthur C. Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalised with urinary tract infection. Arch Dis Child 2002;86:419-420. <https://doi.org/10.1136/adc.86.6.419>
2. Weems MF, Wei D, Ramanathan R, Barton L, Vachon L, Sardesai S. Urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. Am J Perinatol 2015;32:695-702. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395474>
3. Bauer S, Eliakim A, Pomeranz A, et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants. Pediatr Infect Dis J 2003;22:426-430. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000065690.64686.c9>
4. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. Pediatr Infect Dis J 2014;33:342-344. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000110>
5. Foglia EE, Lorch SA. Clinical predictors of urinary tract infection in the neonatal intensive care unit. J Neonatal Perinatal Med 2012;5:327-333. <https://doi.org/10.3233/NPM-1262812>
6. Leonard EG, Dobbs K. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine, diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015;734-750.
7. Cataldi L, Zaffanello M, Gnarra M, Fanos V, Neonatal Nephrology Study Group, Italian Society of Neonatology. Urinary tract infection in the newborn and the infant: state of the art. J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23:90-93. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.513851>
8. Roberts KB. Subcommittee on urinary tract infection, steering committee on quality improvement and management. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 2011;128:595-610. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1330>
9. Walawender L, Hains DS, Schwaderer AL. Diagnosis and imaging of neonatal UTIs. Pediatrics Neonatology 2020;61:195-200. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.10.003>

10. CAKUT çalışma grubu "Antenatal hidronefroz tanılı bebeklerde izlem kılavuzu". Erişim tarihi: cocuknefroloji.org>cakut-klavuz. Erişim tarihi 2018
11. Littlewood JM. 66 infants with urinary tract infection in first month of life. Arch Dis Child 1972;47:218-226. <https://doi.org/10.1136/adc.47.252.218>
12. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297-316. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297>
13. Rahman AJ, Naz F, Ashraf S. Significance of pyuria in the diagnosis of urinary tract infections in neonates. J Pak Med Assoc 2011;61:70-73.
14. Yuen SF, Ng FN, So LY. Evaluation of the accuracy of leukocyte esterase testing to detect pyuria in young febrile children: prospective study. Hong Kong Med J 2001;7:5-8.
15. Tzimenatos L, Mahajan P, Dayan PS, et al. Accuracy of the urinalysis for urinary tract infections in febrile infants 60 days and younger. Pediatrics 2018;141:e20173068. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3068>
16. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Panchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. J Pediatr 1994;124:513-519. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)83127-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)83127-0)
17. Wallace SS, Zhang W, Mahmood NF, et al. Renal ultrasound for infants younger than 2 months with a febrile urinary tract infection. Am J Roentgenol 2015;205:894-898. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14424>
18. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. Clin Perinatol 2015;42:17-28. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.10.003>

Bu çalışma "Yenidoğan yoğun bakımda idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla takip edilen bebeklerin değerlendirilmesi" başlığı adı altında 10-14 Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan 28. Ulusal Neonatoloji Sanal Kongresi (UNEKO-28)'de poster olarak sunulmuştur.

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (24/11/2020 tarih ve sayı no: 70335) onay alındı.

Yazarların makaleye olan katkıları

S.Ü. ve Ö.Ö. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. S.Ü. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini S.Ü. ve Ö.Ö. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü S.Ü. tarafından yazılmış, Ö.Ö., H.E. ve S.Y. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmışlar ve onaylamışlardır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Türkiye'de kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin perinatoloji uzmanı görev tanımları hakkındaki farkındalıkları

Awareness of gynecology and obstetricians in Turkey about perinatology specialist job definitions

Aslı Altınordu Atıcı, Şükran Doğru, Fatih Akkuş

Gönderilme tarihi:21.12.2021

Kabul tarihi:26.05.2022

Öz

Amaç: Türkiye'de kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin perinatoloji uzmanının görev tanımları hakkındaki bilgi düzeyi, görüş ve deneyimleri hakkında bir bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı kadın doğum hekimleri tarafından bu farkındalığı araştırmak ve bakış açılarını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışma Türkiye'deki kadın doğum hekimlerinin anket aracılığıyla elektronik ortamda 01 Kasım-01 Aralık 2021 tarihleri arasında katılımıyla gerçekleştirildi. Katılımcıların akademik unvan, kurum ve daha önce bir perinatologla çalışma bilgileri kaydedildi. Ankete katılanlara hangi hastalıkların perinatoloji takibinde olması gerektiği, tarama testlerini, detaylı ultrasonografiyi kimin yapması gerektiği, çoğul gebeliklerin ve plasenta yapışma anomalilerinin yönetimi ile ilgili çoktan seçmeli ve birden fazla yanıtı sorular yöneltildi.

Bulgular: Çalışmaya 171 hekim katıldı. Çalışmaya katılanların %60,8'i (n=104) kamu hekimleri, %39,2'si (n=67) özel sektörde olup %71,3'ü (n=122) uzman hekimdi. Tarama testleri için kamu hekimleri özel sektörde çalışan hekimlere göre anlamlı olarak daha fazla perinatolog yapmalıdır cevabı vermiştir ($p<0,05$). Perinatolojiye konsülte edilmesi gereken hastalıkların özel sektörde çalışan hekim grubunda anlamlı olarak daha az konsülte edildiği bulundu ($p<0,05$). Endike durumda fetal anomalili gebeliklerin sonlandırılma işlemini özel sektörde çalışan hekimler kamudaki hekimlere oranla daha fazla kadın doğum hekiminin yapması gerektiğini belirtmiştir ($p<0,05$). Özel sektördeki hekimler monokoryonik diamnötik ikiz gebelikleri ve üçüz gebelikleri kamudaki hekimlere oranla daha az perinatolojiye konsülte etmektedirler ($p<0,05$). Plasenta yapışma anomalili gebelerin yatış, takip ve doğumu konusunda özel sektörde çalışan hekimler dışında tüm gruplar perinatoloğun yapması gerektiğini düşünmüştür ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamız bu alanda yapılan ilk ulusal çalışmadır. Perinatoloğun görev ve sorumluluklarının kadın doğum hekimleri tarafından yeteri kadar bilinmediği sonucu ortaya çıkmıştır.

Anahtar kelimeler: Perinatolog, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, görev, farkındalık.

Altınordu Atıcı A, Doğru Ş, Akkuş F. Türkiye'de kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin perinatoloji uzmanı görev tanımları hakkındaki farkındalıkları. Pam Tıp Derg 2022;15:682-692.

Abstract

Purpose: There is no information about the level of knowledge, opinions, and experiences of obstetricians and gynecologists about the job descriptions of perinatology specialists in Turkey. Our study aims to investigate this awareness by obstetricians and to evaluate their perspectives.

Materials and methods: The study was carried out with the participation of obstetricians and gynecologists in Turkey in electronic form between 01 November and 01 December 2021. Participants' academic titles, institutions, and previous employment with a perinatologist were recorded. Multiple-choice and multiple-answer questions were asked to the respondents about which diseases should be followed up in perinatology, who should do the screening tests, detailed ultrasonography, and the management of multiple pregnancies and placental adhesion anomalies.

Results: 171 physicians participated in the study. Public physicians said that perinatologists should perform screening tests significantly more than physicians working in the private sector ($p<0.05$). It was found that the diseases requiring perinatology consultation were significantly less consulted in the group of physicians working in the private sector ($p<0.05$). Physicians working in the private sector stated that significantly more obstetricians should perform the termination of pregnancies with fetal anomalies when indicated ($p<0.05$). All groups, except the physicians working in the private sector, thought that perinatologists should do the hospitalization, follow-up, and delivery of pregnant women with placental adhesion anomaly ($p<0.05$).

Conclusions: Our study is the first national study in this field. It has been determined that the duties and responsibilities of the perinatologist are not sufficiently known by the obstetricians.

Aslı Altınordu Atıcı, Uzm. Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Kliniği, Konya, Türkiye, e-posta: drasliatci@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2637-3150) (Sorumlu Yazar)

Şükran Doğru, Uzm. Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Kliniği, Konya, Türkiye, e-posta: sukrandogr-2465@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3383-2837)

Fatih Akkuş, Uzm. Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Kliniği, Konya, Türkiye, e-posta: nisanitli_fatih@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7037-9165)

Key words: Perinatologist, obstetrician, task, awareness.

Altınordu Atcı A, Doğru S, Akkus F. Awareness of gynecology and obstetricians in Turkey about perinatology specialist job definitions. Pam Med J 2022;15:682-692.

Giriş

Perinatoloji uzmanı; maternal ve fetal yüksek riskli durumların tanı, takip ve tedavisi için özelleşmiş bir tıp profesyoneli. 1972 yılında American Board of Obstetrics and Gynecology (ABOG) maternal fetal tıp uzmanlığını tanımladı [1]. Türkiye’de perinatoloji uzmanlığı; 1219 sayılı ‘Tababet ve Şuabatı San’atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun’a 06/04/2011 tarihinde ek madde 14 eklenerek Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalının üst ihtisası olarak tanımlanmıştır [2]. Türkiye’de perinatoloji uzmanları; 2011 yılından itibaren yapılan tıpta yan dal uzmanlık sınavı (YDUS) ile dört yıllık Kadın Hastalıkları ve Doğum ihtisası sonrası 3 yıl perinatoloji yan dal eğitimi almış kişilerdir.

Perinatoloji yan dal eğitimi; hastaların gebelik öncesinde, gebelik sırasında ve sonrasında risk değerlendirmesi, fetal ve maternal hastalıkların antenatal tanı, takip ve gerekli durumda tedavi planlarının belirlenerek invaziv girişimlerin yapılması, yüksek riskli gebeliklerin gebelik sırasında, doğumda ve sonrasında yönetimi konularını içerir [3]. Perinatolojinin amacı Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları ve diğer bölümlerle iş birliği içinde çalışarak perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Şubat 2015’te the American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) obstetrik bakım konusunda bir görüş birliği yayınladı [4]. Türkiye’de kadın hastalıkları ve doğum hekimleri ile perinatoloji uzmanları arasında görev tanımı açısından bir karmaşa mevcuttu. Perinatoloji Uzmanları Derneği (PUDER) bu konuda 2021 yılında perinatoloji uzmanlarının görev tanımları ve sorumlulukları ile ilgili yayınladığı görüşte kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının belirli durumlarda perinatoloji konsültasyonu istemeleri ve perinatoloji uzmanının önerileri doğrultusunda gebeliği takip ederek doğumunu yaptırılmaları gerektiğini belirtmişlerdir. Perinatoloji uzmanının gerek gördüğünde riskli doğumları kadın doğum uzmanı ile birlikte gerçekleştirebileceğini veya riskli gebeliklerin antenatal takibini ve doğumunu da bizzat üstlenebileceğini bildirmiştir. Maternal sistemik hastalığı olan gebeler, anomalili fetüs,

preeklampitik gebeler ve çoğul gebeliği olan hastaların PUDER’in görüşüne göre perinatolog ile konsülte edilmesi gerekmektedir [3].

Bizim bu çalışmadaki amacımız; Türkiye’de kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin perinatoloji uzmanlarıyla görev paylaşımı hakkında ne kadar bilgi sahibi olduğunu araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada kullanılan anket elektronik ortamda Kasım 2021 ve Aralık 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya Türkiye’de aktif olarak görev yapan 173 kadın hastalıkları ve doğum asistanı, uzmanı ve öğretim üyeleri katıldı. Katılımcılara elektronik ortamda “Google Forms” aracılığıyla hazırlanan "Türkiye’de Kadın Hastalıkları ve Doğum Hekimlerinin Perinatoloji Uzmanı Görev Tanımları Hakkındaki Farkındalıkları" anketinin yer aldığı formun sayfa uzantısı gönderilerek formun doldurulması sağlandı. Katılımcıların onamı alındıktan sonra, kişisel bilgiler alınmadan anket formu doldurulmaları istendi. Sorular üç perinatoloji yan dal asistanı tarafından hazırlandı. Anket 20 sorudan oluşup ilk 4 soru katılımcıların unvan, çalıştığı kurum ve perinatoloji uzmanı ile çalışma deneyimini sorgulayan sorulardan oluşmaktaydı. Kalan 16 soru perinatoloji uzmanının görev tanımlarıyla ilgili çoktan seçmeli ve birden fazla yanıtı sorulardan oluşmaktaydı. Uygulanan anket ile ilgili sorular Tablo 1’de gösterilmektedir.

İstatistiksel anlamlılık

Çalışmada elde edilen verilerin analizinde IBM-Statistical Package for Social Sciences (IBM-SPSS Inc., Şikago, IL, ABD) 22.0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ‘Pearson Ki Kare Testi’ kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Anket uyguladığımız 173 katılımcıdan 2 kişi soruları eksik yanıtladığı için çalışma dışı bırakılıp

Tablo 1. Türkiye’de kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin perinatoloji uzmanı görev tanımları hakkındaki farkındalıklarını değerlendiren anket soruları

Sıra	Sorular
1	Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı onaylıyor musunuz?
2	Ünvanınız?
3	Çalıştığınız kurum?
4	Daha önce kurumunuzda perinatoloji uzmanı ile çalıştınız mı?
5	Aşağıdakilerden hangisi/hangileri perinatoloji takibinde olmalıdır?
6	Birinci ve ikinci trimester tarama testleri kim tarafından yapılmalı?
7	İkinci trimester detaylı ultrason taraması kim tarafından yapılmalı?
8	İkinci trimester tarama raporu kim tarafından imzalanmalı?
9	Çoğul gebeliklerin hangileri perinatolog takibinde olmalı?
10	Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları fetal tanı için girişimsel işlemleri yapmalı mı?
11	Perinatolojiye konsülte edilen maternal komplike gebeliklerin yatış ve takip işlemini kim yapmalıdır?
12	Perinatolojiye konsülte edilen maternal komplike gebeliklerin doğum işlemini kim yapmalıdır?
13	Perinatolojiye konsülte edilen fetal anomalili gebelerin endike durumda gebelik sonlandırma işlemini kim yapmalıdır?
14	Endike hastalarda serklaj işlemi kim tarafından yapılmalıdır?
15	Maternal teratojen maruziyetini kim yönetmeli?
16	Plasenta yapışma anomalisi olan gebeliklerin yatış ve takip işlemlerini kim yapmalıdır?
17	Plasenta yapışma anomalisi olan gebeliklerin doğumunu kim yaptırmalı?
18	Kötü obstetrik öyküsü olan hastalar gebelik öncesi dönemde kim tarafından muayene edilmeli?
19	Mesai dışı riskli gebeliklerin yönetimi nasıl olmalı?
20	Perinatolog kadın doğum branş nöbeti mi, perinatoloji icap nöbeti mi tutmalı?

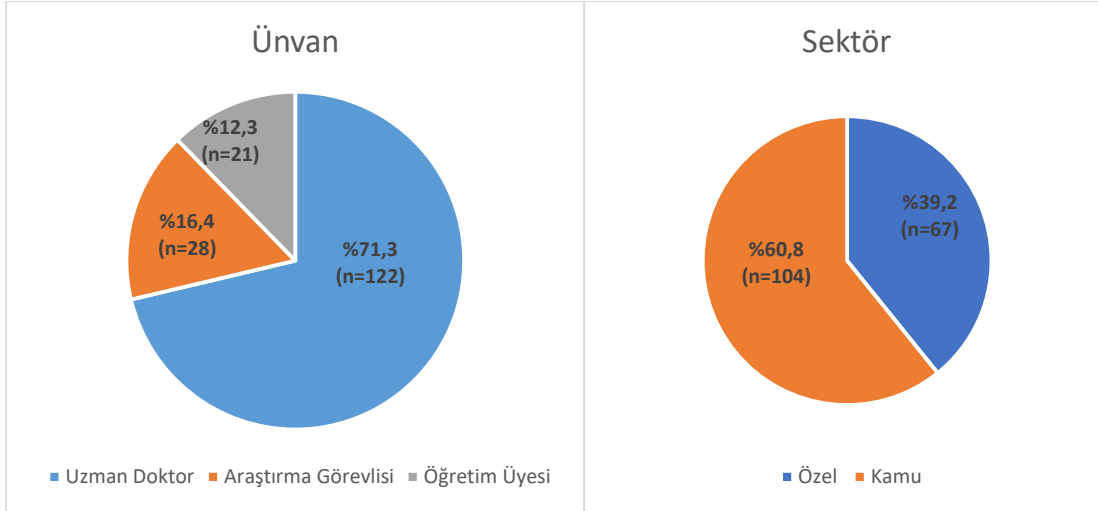
171 Kadın Doğum hekiminin verdiği yanıtlar değerlendirmeye alınmıştır. Katılımcılarımızın %71,3’ü (n=122) uzman hekimlerden, %16,4’ü (n=28) araştırma görevlilerinden, %12,3’ü de (n=21) öğretim üyelerinden oluşmaktaydı. Kamuda çalışan hekim oranı %60,8 (n=104), özel kurumda çalışan hekim oranı ise %39,2 (n=67) idi. Hastaların demografik verileri Şekil 1’de gösterilmiştir.

Özel kurumda çalışan hekimlerin %35,8’i (n=24) bir perinatoloji uzmanıyla çalışmış olmasına karşın kamuda çalışan hekimlerde bu oran %77,9’du (n=81) ($p<0,001$). Ünvana göre bakıldığında perinatoloji uzmanıyla çalışma oranı akademisyenler arasında %90,0 (n=18), araştırma görevlilerinde %93,1 (n=27) olup uzman hekimlerde ise bu oran %49,2 idi (n=60) ($p<0,001$). Perinatoloji takibinde olması gereken hastalıklara katılımcıların verdikleri cevaplar Şekil 2 ve Şekil 3’te özetlenmiştir.

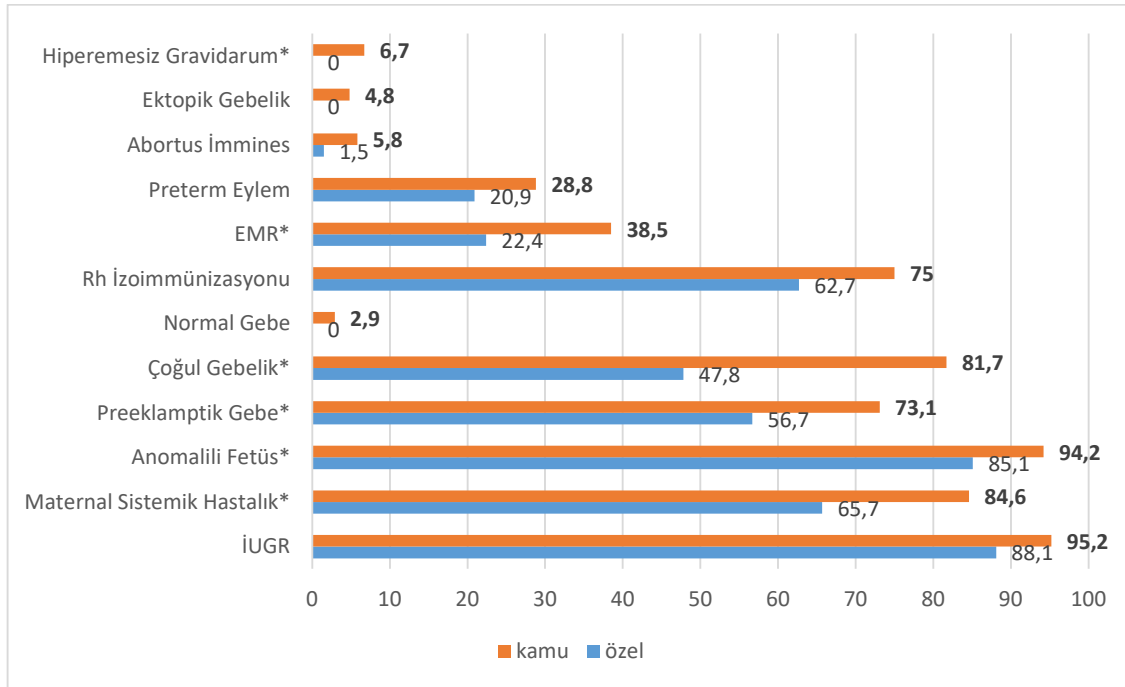
Birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin kim tarafından yapılması gerektiği sorusunda kamuda çalışan hekimlerin %20,2’si (n=21) perinatoloji, %29,8’i (n=31) kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, %50’si (n=52) her ikisi de cevabını vermiş olup bu oran özel sektörde

%6 (n=4) perinatolog, %34,3 (n=23) kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ve %59,7 (n=40) her ikisi de cevabı olmuştur. Yapılan subgrup analizinde kamuda perinatoloji seçeneği diğerlerine göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,037$). 2. trimester detaylı ultrasonografinin yapılması konusunda gruplar arasında fark olmayıp raporlanması sorusunda ise kamu (%84,6 n=88) ve özelde (%86,6 n=58) anlamlı olarak perinatoloji uzmanının raporlaması gerektiği sonucu çıkmıştır ($p=0,016$). Çoğul gebeliklerin hangilerinin perinatoloji takibinde olması gerektiği sorusunda özel sektörde çalışan hekimlere (%53,75 n=36) göre kamuda çalışan hekimler (%72,10 n=75) daha fazla ‘Monokoryonik diamniotik ikiz gebelik’ cevabını vermiştir ($p=0,014$). Benzer olarak üçüz gebeliklerin takibinin de perinatolojide olması konusunda özel (%70,47 n=47) ve kamu hekimleri (%85,60 n=89) arasında istatistiksel fark çıkmıştır (Şekil 4).

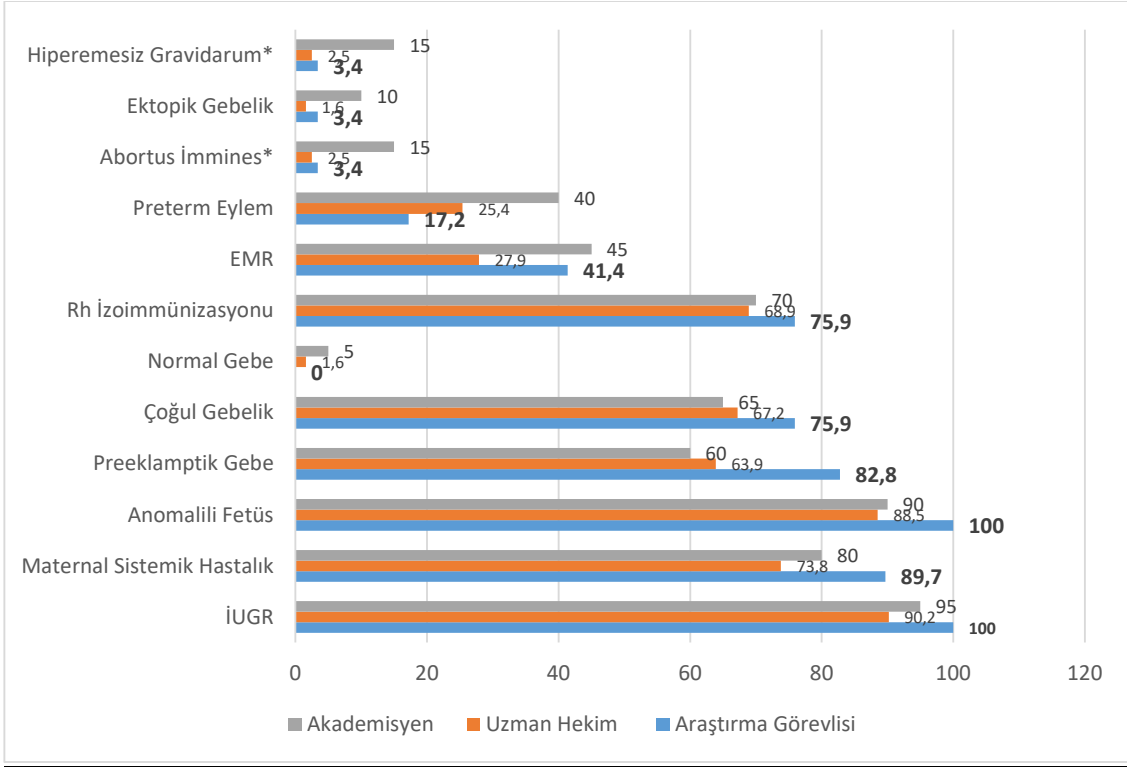
‘Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları fetal tanı için girişimsel işlemleri yapmalı mı?’, ‘Kötü obstetrik öyküsü olan hastalar gebelik öncesi dönemde kim tarafından muayene edilmeli?’, ‘Perinatolojiye konsülte edilen maternal komplike gebeliklerin yatış, takip ve doğum işlemini kim



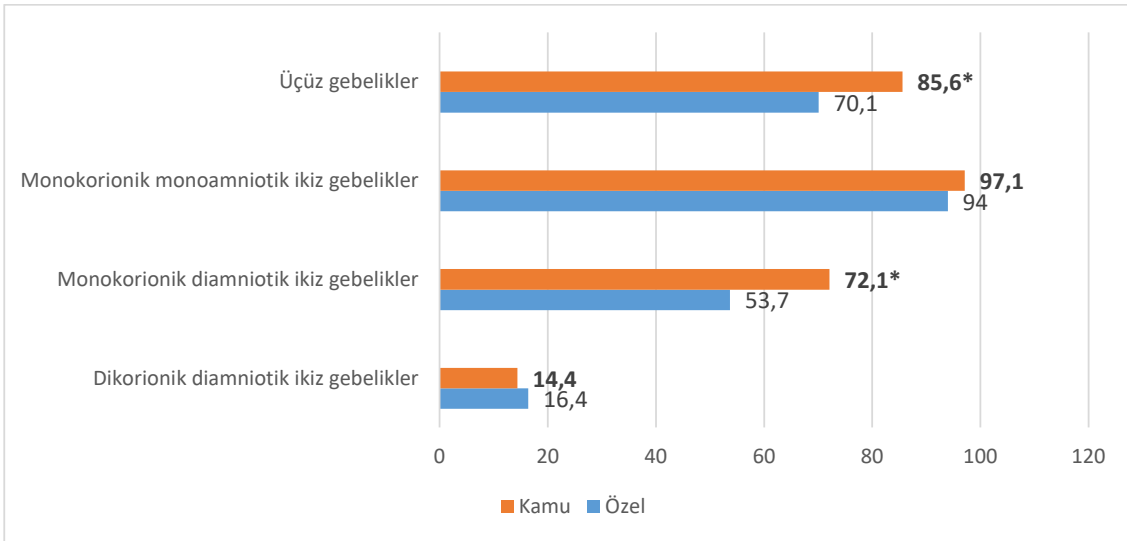
Şekil 1. Katılımcıların demografik verileri



Şekil 2. Perinatoloji takibinde olması gereken hastalıklar (sektör)
Değerler '%' olarak verilmiştir, * İstatistiksel olarak anlamlı $p < 0,05$



Şekil 3. Perinatoloji takibinde olması gereken hastalıklar (ünvan)
Değerler '%' olarak verilmiştir, * İstatistiksel olarak anlamlı $p<0,05$



Şekil 4. Çoğul gebelikler
Değerler '%' olarak verilmiştir, * İstatistiksel olarak anlamlı $p<0,05$

yapmalıdır?' sorusuna verilen cevaplar tüm gruplarda istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 2, Tablo 3).

Perinatolojiye konsülte edilen fetal anomalili gebelerin endike durumda gebelik sonlandırma işlemini özel sektörde %65,70 (n=44), kamuda %50 (n=52) oranında kadın hastalıkları ve doğum uzmanının yapması gerektiği cevabı

verilmiştir ($p=0,044$). Endike hastalarda serklaj işlemi kim tarafından yapılmalı sorusuna verilen cevapların subgrup analizinde özelde %28,4 (n=19) kamuda ise %13,5 (n=14) oranında kadın doğum hekimi yapmalıdır cevabı verilmiştir ($p=0,045$). Aynı soruya kamudaki hekimler %16,30 (n=17) oranında Perinatoloji, %70,20 (n=73) oranında her ikisi de cevabını vermiş olup özelde ise %10,4 (n=7) oranında

perinatolog, %47,80 (n=33) oranında her ikisi de cevabı verilmiştir ve cevaplar arasında istatistiksel fark yoktur. Maternal teratojen maruziyetini kim yönetmeli sorusuna kamuda (%69,20 n=71) özele (%47,80 n=32) göre daha fazla Perinatoloji cevabı verilmiştir ($p=0,018$). 'Plasenta yapışma anomalisi olan gebeliklerin yatış ve takibini kim yapmalı?' sorusunda kamuda %56,70 (n=59) oranında, özelde ise %40,30 (n=27) oranında perinatoloji cevabı verilmiştir ($p=0,016$). 'Plasenta yapışma anomalisi olan gebeliklerin doğumunu kim yaptırmalı' sorusuna özel sektörde çalışan hekimler %37,30 (n=25) oranında, kamuda çalışanlar ise %22,10 (n=23) oranında kadın doğum hekimleri cevabını vermiştir ($p=0,031$). Yine aynı soruya özel hekimleri %47,80 (n=32), kamuda çalışan hekimler ise %84,60 (n=88) oranında Perinatolog cevabını vermiştir

($p<0,001$). 'Plasenta yapışma anomalisi olan gebeliklerin doğumunu kim yaptırmalı' sorusuna araştırma görevlileri %79,3 (n=22), uzman hekimler %64,80 (n=79), akademisyenler ise %90 (n=18) oranında perinatoloji yanıtı vermiştir ($p=0,036$).

'Sizce mesai dışı riskli gebeliklerin yönetimi nasıl olmalı?' sorusuna özel sektör hekimleri %22,40 (n=15), kamu hekimleri %5,80 (n=6) oranında 'Nöbetçi kadın doğum hekimini değerlendirir, gerekirse operatif işlemleri yapar' cevabını vermiştir ($p=0,009$). 'Sizce perinatolog' sorusuna araştırma görevlileri (%6,90 n=2) ve uzman hekimler (%15,6 n=19) 'Kadın doğum branş nöbeti tutmalıdır' yanıtı vermesine karşın akademisyenler %35,0 (n=7) oranında kadın doğum nöbeti tutmalıdır yanıtını vermiştir ($p=0,030$).

Tablo 2. Kamu-Özel bulgular

Soru		Özel (n=67)	Kamu (n=104)	p değeri
İkinci trimester detaylı ultrason taraması kim tarafından yapılmalı?	Radyolog	18 (%26,90)	39 (%37,50)	0,150
	Perinatolog	62 (%92,50)	99 (%95,20)	0,516
	Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı	14 (%20,90)	12 (%11,50)	0,096
Perinatolojiye konsülte edilen maternal komplike gebeliklerin yatış ve takip işlemini kim yapmalıdır?	Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı	6 (%9,00)	6 (%5,80)	0,461
	Perinatolog	32 (%47,80)	59 (%56,70)	
	Hepsi	29 (%43,30)	39 (%37,50)	
Perinatolojiye konsülte edilen maternal komplike gebeliklerin doğum işlemini kim yapmalıdır?	Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı	11 (%16,40)	20 (%19,20)	0,389
	Perinatolog	13 (%19,40)	28 (%26,90)	
	Hepsi	43 (%64,20)	56 (%53,80)	
Kötü obstetrik öyküsü olan hastalar gebelik öncesi dönemde kim tarafından muayene edilmeli?	Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı	13 (%19,40)	25 (%24,00)	0,522
	Perinatolog	12 (%17,90)	23 (%22,10)	
	Hepsi	42 (%62,70)	56 (%53,80)	
Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları fetal tanı için girişimsel işlemleri yapmalı mı?	Evet	27 (%40,30)	28 (%26,90)	0,068
	Hayır	40 (%59,70)	76 (%73,10)	
Perinatolog kadın doğum branş nöbeti mi, perinatoloji icap nöbeti mi tutmalı?	Kadın Doğum Branş Nöbeti Tutmalı	15 (%22,40)	13 (%12,50)	0,088
	Perinatoloji icap Nöbeti Tutmalı	52 (%77,60)	91 (%87,50)	

Tablo 3. Ünvan bulgular

Soru		Araştırma Görevlisi (n=29)	Uzman Doktor (n=122)	Akademisyen (n=20)	p değeri
Birinci ve ikinci trimester tarama testleri kim tarafından yapılmalı?	Kadın Hastalıkları ve Doğum Hekimi	7 (%24,10)	39 (%32,00)	8 (%40,00)	0,697
	Perinatoloji uzmanı	6 (%20,70)	16 (%13,10)	3 (%15,00)	
	İkisi de	16 (%55,20)	67 (%54,90)	9 (%45,00)	
İkinci trimester detaylı ultrason taraması kim tarafından yapılmalı?	Radyolog	15 (%51,70)	36 (%29,50)	6 (%30,00)	0,070
	Perinatolog	29 (%100,00)	113 (%92,60)	19 (%95,00)	0,310
	Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı	1 (%3,40)	23 (%18,90)	2 (%10,00)	0,091
İkinci trimester tarama raporu kim tarafından imzalanmalı?	Radyolog	8 (%27,60)	12 (%9,80)	1 (%5,00)	0,052
	Perinatolog	21 (%72,40)	106 (%86,90)	19 (%95,00)	
	Kadın Doğum Hekimi	0 (%0,00)	4 (%3,30)	0 (%0,00)	
Perinatolojiye konsülte edilen maternal komplike gebeliklerin yatış ve takip işlemini kim yapmalıdır?	Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı	1 (%3,40)	10 (%8,20)	1 (%5,00)	0,412
	Perinatolog	12 (%41,40)	68 (%55,70)	11 (%55,00)	
	Hepsi	16 (%55,20)	44 (%36,10)	8 (%40,00)	
Perinatolojiye konsülte edilen maternal komplike gebeliklerin doğum işlemini kim yapmalıdır?	Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı	7 (%24,10)	23 (%18,90)	1 (%5,00)	0,060
	Perinatolog	2 (%6,90)	31 (%25,40)	8 (%40,00)	
	Hepsi	20 (%69,00)	68 (%55,70)	11 (%55,00)	
Endike hastalarda serklaj işlemi kim tarafından yapılmalıdır?	Kadın Doğum Hekimi	5 (%17,20)	28 (%23,00)	0 (0,00%)	0,080
	Perinatolog	2 (%6,90)	17 (%13,90)	5 (%25,00)	
	Hepsi	22 (%75,90)	77 (%63,10)	15 (%75,00)	
Maternal teratojen maruziyetini kim yönetmeli?	Kadın Doğum Hekimi	1 (%3,40)	4 (%3,30)	0 (%0,00)	0,245
	Perinatolog	22 (%75,90)	68 (%55,70)	14 (%70,00)	
	Hepsi	6 (%20,70)	50 (%41,00)	6 (%30,00)	
Kötü obstetrik öyküsü olan hastalar gebelik öncesi dönemde kim tarafından muayene edilmeli?	Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı	9 (%31,00)	27 (%22,10)	2 (%10,00)	0,416
	Perinatolog	4 (%13,80)	25 (%20,50)	6 (%30,00)	
	Hepsi	16 (%55,20)	70 (%57,40)	12 (%60,00)	
Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları fetal tanı için girişimsel işlemleri yapmalı mı?	Evet	10 (%34,50)	36 (%29,50)	9 (%45,00)	0,372
	Hayır	19 (%65,50)	86 (%70,50)	11 (%55,00)	
Perinatolojiye konsülte edilen fetal anomalili gebelerin endike durumda gebelik sonlandırma işlemini kim yapmalıdır?	Kadın Doğum Hekimi	17 (%58,60)	71 (%58,20)	8 (%40,00)	0,301
	Perinatolog	12 (%41,40)	51 (%41,80)	12 (%60,00)	
Perinatolog kadın doğum branş nöbeti mi, perinatoloji icap nöbeti mi tutmalı? *	Kadın Doğum Branş Nöbeti Tutmalı	2 (%6,90) ^a	19 (%15,60) ^a	7 (%35,00) ^b	0,030
	Perinatoloji icap Nöbeti Tutmalı	27 (%93,10)	103 (%84,40)	13 (%65,00)	

*a-b arasında istatistiksel anlam vardır ($p<0,05$)

Tartışma

Bu çalışma Türkiye'de kadın doğum hekimlerinin perinatoloji görev ve sorumlulukları hakkındaki farkındalıklarını araştıran ilk ulusal çalışmadır. Yapılan bu anket kadın doğum hekimleri tarafından intrauterin gelişme geriliği (iugr) ve rh izoimmünizasyonunun perinatolog tarafından takip edilmesi konusundaki farkındalıklarının yeterli olduğunu ortaya koydu. Anketimizde tüm gruplarda perinatoloğa konsülte edilme oranları yüksek olsa da özel sektörde çalışan hekimlerin bu tür gebeleri istatistiksel olarak daha az oranda konsülte ettikleri görülmüştür.

Obstetrik ultrasonografi iyi bir antenatal bakımın gerekli bir bileşenidir [5-7]. Antenatal ultrasonografi için uluslararası çapta kabul gören minimum muayene sayısı iki olmalıdır; geç birinci trimesterde günleme için ve ardından 20-22 gebelik haftaları arasında fetal anomali taraması için yapılan muayenelerdir [7, 8]. 11-13 hafta ultrasonografisi gestasyonel yaş tayini, çoğul gebeliğin tanısı ve koryonisitenin belirlenmesi, fetal anöploidi taraması ve fetal kromozomal olmayan anomalilerin tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır [9-12]. Fetal kromozomal olmayan anomaliler 11-13 hafta ultrasonografisinde saptanabilirliklerine göre üç gruba ayrılır: her zaman teşhis edilebilir, bazen teşhis edilebilir ve asla teşhis edilemez [11, 12]. İkinci grup anomalilerin teşhisi ultrasonografi cihazının kalitesiyle, fetal muayeneye ayrılan zamanla ve sonografistin deneyimiyle artırılabilir [11]. Yaptığımız ankette 1. ve 2. trimester tarama testlerini kim yapmalıdır sorusuna hem özel sektörde hem de kamuda çalışan hekimlerin çoğunluğu her ikisi de cevabını vermiş olup, sadece perinatoloğun baktığı seçenek kamu hekimleri tarafından özelde çalışanlara göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu bize özelde çalışan hekimlerin hastaları tarama testleri için daha az oranda perinatoloğa yönlendirdiklerini ortaya koymaktadır. Halbuki 1. trimester detaylı ultrasonografi için perinatoloğa yönlendirilen hastalarda 2. grup anomalilerin teşhisi artırılabilir. Ankete katılanların çoğunluğu 2. trimester detaylı ultrasonografinin perinatolog tarafından yapılması ve raporlanması görüşünü desteklemişlerdir. Hangileri perinatolog takibinde olmalıdır sorusunda fetal anomali cevabını verme oranı kamu hekimlerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasına

rağmen katılımcıların çoğunluğunun bu konudaki farkındalığı yüksekti. Endike durumda fetal anomali gebeliklerin sonlandırma işleminde kamuda yarı yarıya perinatolog ve kadın doğum hekimi cevabı verilmişken özelde çalışan hekimlerin çoğunluğu kadın doğum hekimi cevabını vermiş olup bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır. Araştırma görevlisi ve uzman hekimler kadın doğum hekimi cevabını ağırlıklı olarak verirken akademisyenler perinatolog cevabını vermiş olup istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Anomalili gebelik sonlandırma işlemi perinatoloğa spesifik özellikli bir işlem olmayıp tüm kadın doğum hekimlerinin yapabileceği bir işlem olduğu halde kamu hekimlerinin yarısı bunu perinatoloğun sorumluluğunda görmektedir. Özelde çalışan hekimlerin bu konuda farkındalığı daha fazladır.

Tıpta uzmanlık kurulu müfredat oluşturma ve standart belirleme sisteminin (TUKMOS) en son 2017 yılında güncellediği 'Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatına' göre kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının tanı amaçlı girişimsel işlem yapma yetki düzeyi amniosentez için düzey 3 (karmaşık olmayan, sık görülen tipik olgularda girişimi uygulayabilme düzeyi) olarak tanımlanmıştır. Diğer invaziv işlemler için ise düzey 1 (girişimin nasıl yapıldığı konusunda bilgi sahibi olma ve bu konuda gerektiğinde açıklama yapabilme düzeyi) olarak yetkilendirilmiştir [13]. Perinatoloji sertifikasına sahip olmayan hekimlerin bu durumda tanı amaçlı invaziv işlem yapma yetkileri sınırlı olup çalışmamızda özel sektörde olan hekimlerin %40,3'ü kamudakilerin ise %26,9'u kadın doğum hekimlerinin tanısal invaziv işlem yapabileceğini belirtmiştir. Bu durum komplike gebelerin invaziv işlemleri sırasında olacak komplikasyonlarda hukuki sorunlar doğurabilir.

Çoğul gebelikler artmış fetal ve infant morbidite ve mortalitesi ile ilişkilidir [14]. Çoğul gebeliklerde koryoniste tayini monokoryonik gebeliklerde görülen artmış komplikasyon riski nedeniyle önemlidir ve koryoniste tayini en doğru şekilde gebeliğin 1. trimester ve erken ikinci trimesterinde yapılabilir [14]. Bundan dolayı çoğul gebeliklerin tarama, koryoniste tayini ve yönetim planının belirlenmesi için erken dönemde perinatoloğa konsülte edilmesi önemlidir. Ankete katılan kamu hekimleri diamniotik dikoryonik ikiz gebelik haricindeki çoğul gebelikleri perinatoloğa konsülte

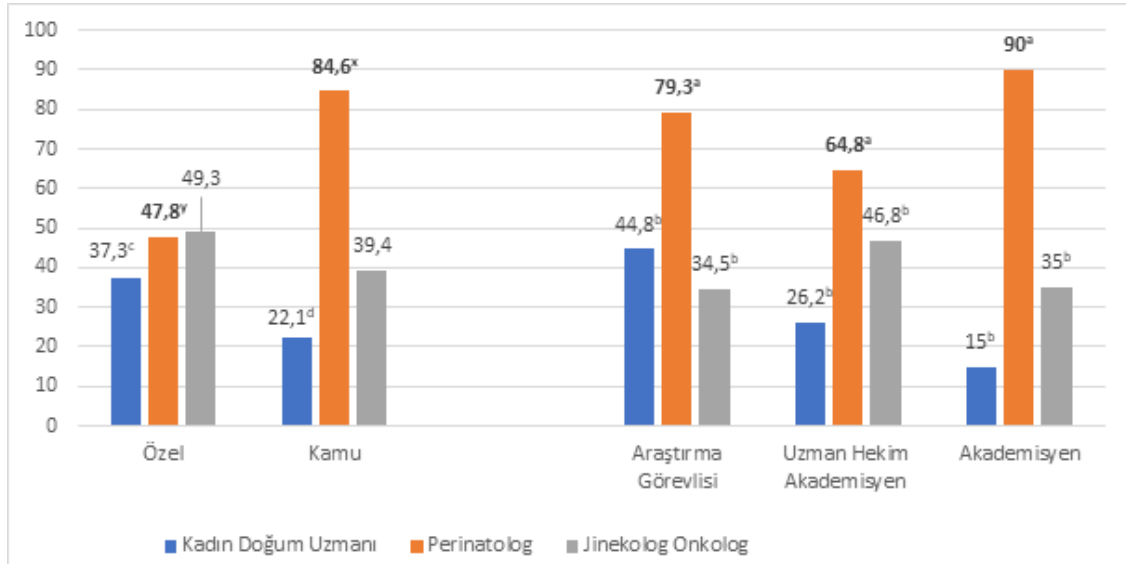
ederken özelde çalışan hekimler monokoryonik diamiotik ikiz gebelikleri ve üçüz gebelikleri kamudaki hekimlere oranla istatistiksel anlamlı daha az oranda perinatoloğa konsülte etmektedir. Bu durumun sebebi özelde çalışan hekimlerin bir perinatoloji uzmanı ile birlikte kamudaki hekimlere oranla daha az çalışıyor olmasından kaynaklanmış olabilir (Şekil 4).

Çalışmamızda katılımcılarda maternal komplike gebelerin (kronik hipertansiyon, diyabet, otoimmün hastalıklar v.b.) yatış ve takip işlemlerini perinatoloğun, doğum işlemini de beklenildiği gibi her ikisinin de yaptırabileceği görüşü hakimdi.

ACOG ve SMFM plasenta akreata spektrumu olan hastalara; kompleks maternal ve obstetrik komplikasyonları yönetebilecek yeterli eğitim ve deneyimi olan sağlık ekibinin sürekli bir şekilde bulunduğu, ayrıca yoğun bakım konusunda uzmanlaşmış bir ekibin olduğu (yoğun bakım uzmanı, hematolog, kardiyolog, neonatolog) merkezlerde müdahale edilmesini tavsiye etmişlerdir [15]. Türkiye’de çalışan kadın doğum hekimleri arasında plasenta invazyon anomalili gebelerin yatış, takip ve doğumlarının yaptırılması konusunda belirsizlikler mevcuttur. TUKMOS ‘Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatına göre tüm kadın doğum hekimlerini plasenta invazyon anomalilerinin yönetimi konusunda

düzye 4 (karmaşık olsun veya olmasın her tür olguda girişimi uygulayabilme düzeyi) olarak yetkilendirmiştir [13]. Buna rağmen çalışmamızda özelde çalışan hekimler hariç tüm gruplarda bu yönetimin perinatoloji uzmanları tarafından yapılması gerektiği düşünülmektedir (Şekil 5). Bu durum plasenta invazyon anomalileri yönetimi eğitiminin asistanlıkta yetersiz olmasından veya kadın doğum hekimlerinin artan malpraktis kaygılarından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca PUDER’in kılavuzunda perinatologların görev tanımlarında belirtilen plasenta invazyon anomalilerinin tanısı ve yönetim planının belirlenmesi hususunda doğumun kimin yaptırması gerektiği ile ilgili net bir tanımlama yapılmamıştır. Bu durum tüm hekimlerde kafa karışıklığına yol açmaktadır. PUDER bu konuda sadece perinatoloji merkezlerinin kurulmasıyla Kadın Doğum Uzmanları ve Perinatoloji Uzmanlarının görev yetki ve sorumluluklarının daha da netleşip obstetrik sonuçların iyileşeceği kanaatinde olduğunu belirtmiştir [3].

Çalışmamızın kısıtlılıkları; anket elektronik ortamda paylaşıldığı için katılımcıların Türkiye’deki coğrafi dağılımları bilinmemektedir. Ankete katılanların kurum bilgileri sorulmadığı için toplamda kaç merkezin anketimize katıldığı bilgisine sahip değiliz. Ankete hekimler gönüllülük esasına göre katıldığı için katılım sayısı sınırlıdır.



Şekil 5. Plasenta yapışma anomalili hastaların doğumu

Değerler ‘%’ olarak verilmiştir. (a-b, c-d ,x-y arasında istatistiksel anlamlı fark vardır $p<0,05$)

Bu araştırma ülkemizdeki kadın doğum hekimlerinin perinatoloji uzmanlarının görev tanımı ve sorumlulukları hakkındaki farkındalığını araştıran ilk ulusal çalışmadır. Bu çalışmanın bu anlamda bir algı oluşturarak kadın doğum uzmanları ve perinatologlar arasındaki belirsizlikleri çözerek hasta yönetiminde kolaylık sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Türkiye’de Perinatoloji Yan Dal Uzmanlık disiplini geçmiş henüz yeni olup; perinatoloji uzmanının görev ve yetkilerinin yeteri kadar bilinmediği, uzmanlık derneklerinin bu konuda daha aktif rol oynaması gerektiği, maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin azaltılması için tüm kadın doğum hekimlerinin sadece endike hastaları perinatolojiye konsülte etme konusundaki farkındalıklarının artırılması kanaatindeyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Lorenz RP, Sokol RJ, Chik L. Survey of maternal-fetal medicine subspecialists: professional activities, job setting, and satisfaction. *Obstet Gynecol* 1989;74:962-966.
- Resmî Gazete Tarihi: 14.04.1928 Resmî Gazete Sayısı: 863. 2011. Erişim adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=1219&MevzuatTur=1&MevzuatTerip=3>. Erişim tarihi 15 Aralık 2021
- Perinatoloji uzmanlarının görev tanımları ve sorumlulukları ile ilgili PUDER görüşü. Erişim adresi: <http://puder.org.tr/perinatoloji-uzmanlarinin-gorev-tanimlari-ve-sorumluluklari-ile-ilgili-puder-gorusu/>. Erişim tarihi 15 Aralık 2021
- Wenstrom KD, D’Alton ME, O’Keefe DF. Maternal-fetal medicine workforce survey: are we ready for regionalized levels of maternal care? *Am J Perinatol* 2018;35:1044-1049. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1635093>
- Ahman A, Persson M, Edvardsson, et al. Two sides of the same coin--an interview study of Swedish obstetricians' experiences using ultrasound in pregnancy management. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:304. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0743-5>
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the American Institute of Ultrasound in Medicine. Practice bulletin no. 175: ultrasound in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128:241-256. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001815>
- Hayes Ryan D, McNamara K, Russell N, Kenny L, O’Donoghue K. Maternity ultrasound in the Republic of Ireland 2016: a review. *Ir Med J* 2017;110:598.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella C, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:116-126. <https://doi.org/10.1002/uog.8831>
- Johnson SP, Sebire NJ, Snijders RJ, Tunkel S, Nicolaides KH. Ultrasound screening for anencephaly at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:14-16. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1997.09010014.x>
- Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391-400. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.11060391.x>
- Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:90-102. <https://doi.org/10.1002/pd.2642>
- Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:468-476. <https://doi.org/10.1002/uog.20844>
- Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredat. Erişim adresi: <https://tuk.saglik.gov.tr/Eklenti/29567/0/kadinhastaliklarivedogummufredatv23pdf.pdf>. Erişim tarihi 12 Aralık 2021
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies: ACOG practice bulletin, number 231. *Obstet Gynecol* 2021;137:145-162. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004397>
- American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus no. 7: placenta accreta spectrum. *Obstet Gynecol* 2018;132:259-275. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002983>

Teşekkür: Uzman Dr. Mustafa Atcı ve Uzman Dr. M. Sami Tutar’a destek ve önerilerinden dolayı sonsuz teşekkürler.

Etik kurul onayı: Necmettin Erbakan Üniversitesi Etik Kurulu’ndan 19.11.2021 tarihli 2021/3504 karar sayılı etik kurul ile çalışma izni alındı.

Yazarların makaleye olan katkıları

A.A.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. A.A.A. ve Ş.D. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini A.A.A. ve F.A. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü A.A.A. tarafından yazılmış, Ş.D. ve F.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

The importance of a preoperative surgical strategy meeting for good patient outcomes

Ameliyat öncesi cerrahi strateji toplantısı uygulamasının postoperatif sonuçlar üzerine etkisi

Emre Bozkurt, Sinan Ömeroğlu, Mert Tanal, Emre Özoran, İbrahim Halil Özata, Cemal Kaya

Gönderilme tarihi:07.03.2022

Kabul tarihi:30.05.2022

Abstract

Purpose: Interest in measures to surgical quality improvement is increasing with increased awareness of iatrogenic injuries. These injuries can be prevented by an improved organisational safety habit. We implemented preoperative surgical strategy meeting chart in the clinical and operational basis in our hospital to improve postoperative outcomes.

This study was conducted as comparement of outcomes of patients with and without implementation of preoperative surgical strategy meeting forms.

Material and methods: Data including the demographic characteristics of patients, procedural data, and data of preoperative surgical strategy meeting were recorded retrospectively. Patients were divided into two groups according to the preoperative surgical strategy meeting chart application status. Group 1 included the patients with provided PSSM and group 2 included the remaining patients. Data related with surgical procedure and patients' outcomes were compared between these groups.

Results: One hundred and forty patients were enrolled in this study. The mean age of the patients was 45.28±17 years. The female to male ratio was 62:78. Patients were grouped according to the application status of PSSM. There was no statistically significant difference in the mean age, sex, operation type (emergent or elective) and conversion to open surgery rates. In Group 2 being ready of patient file in the operating theatre preoperatively was statistically significantly low when compared to Group 1 ($p=0.021$). Operation time was detected statistically significant short for patients in Group 1 ($p<0.001$).

Conclusion: Integrating this behavioural intervention into the clinical routine demonstrated the improvements in patient outcomes and adherence to the safety process.

Key words: Checklist, Iatrogenic injury, quality improvement, safe surgery, surgical meeting.

Bozkurt E, Omeroglu S, Tanal M, Ozoran E, Ozata IH, Kaya C. The importance of a preoperative surgical strategy meeting for good patient outcomes. Pam Med J 2022;15:694-701.

Öz

Amaç: İyatrojenik yaralanmalar konusunda farkındalık arttıkça, cerrahi kalite gelişimi konusunda ilgi artmaktadır. Bu yaralanmalar artan organizasyonel güvenlik kültürü ile önlenmektedir. Hastanemizde, ameliyat sonrası sonuçlanımları geliştirmek için klinik ve ameliyathanede cerrahi strateji toplantısı şablonu oluşturulmuştur.

Bu çalışmada ameliyat öncesi cerrahi strateji toplantısı şablonu uygulanan ve uygulanmayan hastaları karşılaştırmak için düzenlenmiştir.

Gereç ve yöntem: Hastaların demografik verileri, ameliyat verileri ve ameliyat öncesi cerrahi strateji toplantısı verileri retrospektif olarak toplandı. Hastalar ameliyat öncesi cerrahi strateji toplantısı şablonu (PSSM) uygulama durumuna göre iki gruba ayrıldı. Grup 1'deki PSSM'si olan hastaları, grup 2 diğer hastaları içermektedir. İki gruptaki cerrahi prosedürle ilgili veriler ve hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 140 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 45,28±17 idi. Çalışmaya katılan hastaların kadın erkek oranı 62:78 idi. Hastalar PSSM'nin uygulanma statüsüne göre gruplandılar. Ortanca yaş ($p=0,966$), cinsiyet ($p=1$), ameliyat tipi (acil veya elektif $p=0,323$) ve açık cerrahiye geçme oranları ($p=0,295$) arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Grup 2'de hastaların dosyalarının ameliyathanede ameliyat öncesi hazır bulunma oranı Grup 1'e oranlar istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0,021$). Grup 1'deki hastaların ameliyat süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede kısaydı ($p<0,001$).

Emre Bozkurt, M.D. Department of General Surgery, Koç University Hospital, Istanbul, Turkey, e-mail: dr.emrebozkurt@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7971-3772) (Corresponding Author)

Sinan Ömeroğlu, M.D. Department of General Surgery, University of Health Sciences Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Center, Istanbul, Turkey, e-mail: dr_sinanomeroglu@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7992-5943)

Mert Tanal, M.D. Department of General Surgery, University of Health Sciences Tekirdag State Hospital, Tekirdag, Turkey, e-mail: merttanal@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0001-5085-0503)

Emre Özoran, M.D. Department of General Surgery, Koç University Hospital, Istanbul, Turkey, e-mail: eozoran@kuh.ku.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-9371-6811)

İbrahim Halil Özata, M.D. Department of General Surgery, Koç University Hospital, Istanbul, Turkey, e-mail: iozata@kuh.ku.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-6749-8518)

Cemal Kaya, Assoc. Prof. Department of General Surgery, University of Health Sciences Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Center, Istanbul, Turkey, e-mail: drcemalkaya@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6758-9089)

Sonuç: Bu davranışsal girişimin klinikte rutin olarak uygulanması hasta sonuçlarında iyileşme, güvenlik prosedürlerin uyumu arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kontrol listesi, iyatrojenik yaralanma, kalite iyileştirme, güvenli cerrahi, strateji toplantısı.

Bozkurt E, Ömeroğlu S, Tanal M, Özoran E, Özata İH, Kaya C. Ameliyat öncesi cerrahi strateji toplantısı uygulamasının postoperatif sonuçlar üzerine etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:694-701.

Introduction

Preventing complications and ensuring patient safety are the main priorities of health care systems. Patient safety has become an increasingly important issue throughout the world. The increase in costs associated with the development of medical practices has caused hospital managers to institute cost-reducing measures and this situation can be a main source of security problems [1, 2]. In industrialized countries, almost half of the complications in hospitalized patients are related to surgical care, and at least half of the postoperative complications are considered preventable according to World Health Organization (WHO) data [3]. A significant portion of medical practioner-induced complications can be prevented by improved organizational safety habits and preoperative surgical checklists [4]. Therefore, interest in surgical quality improvement trials has increased considerably in recent years with the increased awareness of iatrogenic injuries [5, 6].

The importance of implementing preoperative surgical strategy meetings (PSSM) has become more important during the last decades. Many studies have shown that a team approach and communication among team members could prevent major complications [7-9]. In clinical practice, the rationale of PSSM is based on the detection and prevention of potential human errors before they can cause harm to the patients [10]. Some of these potential errors are wrong sided surgery, intraoperative or postoperative complications, medication errors, and pressure ulcerations [11]. A PSSM ensures the procedures to be performed are carried out in a planned way, eliminating dependence on human memory and preventing complications by strengthening communication among teammates [6].

Developing an accurate indication for optimal treatment plan has key importance, in terms of decreasing perioperative complications.

In June 2008, the WHO developed a surgical safety checklist to be used widely to ensure perioperative patient safety [12]. Use of the WHO surgical safety checklist and others has been linked to improvements in patient outcomes, compliance with standard processes of care, and good quality teamwork in the operating room; however, these checklists lack queries for indications and treatment plans [5, 13-18]. A PSSM is a form that includes queries about indications and treatment plans. It has been implemented in our hospital and is included in patient files.

We implemented PSSM forms for clinical and operational activities in our hospital. This study aimed to determine the effect of the implementation of these PSSM forms on clinical practice in terms of avoiding unnecessary or incomplete surgical procedures, predicting preoperative and intraoperative difficulties, and reducing complications. We compared the results for patients who were treated with and without the application of PSSM forms.

Materials and methods

This retrospective cohort study included patients over 18 years who underwent an elective/emergency surgical procedure (appendectomy, cholecystectomy, inguinal hernia repair, or gastrectomy) in the Department of General Surgery, University of Health Science Sisli Hamidiye Etfal Education and Research Center between January 1, 2017 and December 30, 2017. We obtained data on each operation with standardized data sheets completed by the clinical teams who were involved in surgical care and surgical safety. Perioperative data included the demographic characteristics of patients, procedural data, and data from the PSSM chart. The PSSM chart included patient characteristics, history, physical examination results, laboratory and radiological findings, diagnosis, treatment plan, and predictable complications, as shown in Table 1. The study was conducted in accordance with the provisions of the Helsinki

Table 1. 'Preoperative Surgical Strategy Meeting' chart

Name-Surname:	Date of birth:
Story:	
Patient history:	Family history:
Laboratory findings:	Radiological finding:
Diagnosis:	Treatment plan/ Operative strategy:
Predictable complications:	

Declaration. Informed consent was obtained from all the patients included in the study. Ethics approval for the study was obtained from the University of Health Science, Kartal Kosuyolu Higher Specialized Educational and Research Hospital Institutional Ethics Committee and was assigned the number 2020/6/345.

Surgical procedures performed by senior surgeons with similar competence between the specified dates were included in the study. Prophylactic antibiotics were administered according to the guidelines of the local infection control committee. Before the elective surgical procedures, the patient information, and hospital records were checked in accordance with the PSSM chart on the morning of surgery, and the surgical procedure was carried out with the consensus of at least two senior surgeons. For emergency surgical procedures, the consultant surgeon's opinion was recorded in an on-call meeting and the agreed surgical intervention was performed.

Patients were divided into two groups according to the obtained data. Group 1 included the patients who were treated by applying the PSSM chart. Some surgeons from the same team did not apply the PSSM chart in their clinical routine and these patients constituted Group 2. The effects of a PSSM on operative data and patients' outcomes were compared between the two groups.

Statistical analyses

The results were analyzed using SPSS version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc, IBM, Armonk, NY, USA). Numerical variables were expressed as the mean \pm standard deviation, median (range) or minimum and maximum based on the distribution pattern. Categorical variables were presented as absolute values and percentages. A Mann Whitney U test was used for randomly

distributed numerical variables. Differences between continuous and categorical variables were assessed with a Chi-squared test. *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

One hundred and forty patients with a mean age of 45.28 ± 17 years were included in the study. Sixty-two patients were female and 78 were male. The mean age of patients in Group 1 was 45.5 ± 18.3 years and the mean age of Group 2 was 45.0 ± 16.0 years. There were no statistically significant differences in the mean age, sex, operation type (emergent or elective), and conversion rates ($p=0.966$, $p=1.000$, $p=0.323$, and $p=0.295$, respectively; Table 2). Having the patient file in the operating theater preoperatively was statistically significantly lower in Group 2 than in Group 1 ($p=0.021$; Table 2). Operation times were statistically significantly shorter for patients in Group 1 ($p<0.001$; Table 3).

The complication rates between groups were not statistically different when considering the disease/operation type ($p=0.358$). The only complication was surgical site infection (SSI). SSI was detected in four of the patients in Group 1. Two of the patients had an appendectomy while the remaining had a history of total gastrectomy. In Group 2, SSI was detected in three patients and one of these patients had an appendectomy while the remaining patients had a total gastrectomy. No other minor or major complications were recorded for the remaining 133 patients.

When necessary, the need for unplanned peroperative consultations (peroperative upper GI endoscopy for the identification of tumor location), although not statistically significant, were lower in the PSSM group (2 out of 17 vs 3 out of 10 $p=0.239$).

Table 2. Effect of implementation of PSSM chart on surgical outcome

		PSSM				<i>p</i>
		Yes (Group 1)		No (Group 2)		
		Mean±SD (Min-Max)		Mean±SD (Min-Max)		
Age (year)		45.5±18.3 (19-87)		45.0±16.0 (18-81)		0.966
Operation time (minutes)		77.5±61.3 (25-220)		84.8±59.1 (29-235)		<0.001
		n	%	n	%	<i>p</i>
Sex	Female	35	44.3	27	44.3	1.000
	Male	44	55.7	34	55.7	
Operation type	Emergent	40	50.6	36	59.0	0.323
	Elective	39	49.4	25	41.0	
Surgical procedure	Appendectomy	9	11.4	4	6.6	0.314
	Inguinal hernia	5	6.3	6	9.8	
	Cholecystectomy	4	5.1	0	0	
	Laparoscopic Appendectomy	22	27.8	15	24.6	
	Laparoscopic Inguinal Hernia Repair	4	5.1	5	8.2	
	Laparoscopic Cholecystectomy	18	22.8	21	34.4	
	Total Gastrectomy	17	21.5	10	16.4	
Appropriate patient position		57	72.2	42	68.9	0.671
Preoperative preparation		61	77.2	36	59.0	0.021
Antibiotic prophylaxis (<60 min)		59	74.7	37	60.7	0.076
Complication		4	5.06	3	4.9	0.358
Conversion of operation type		3	3.8	5	8.2	0.295
Equipment preparation		54	68.4	36	59.0	0.253

*PSSM: Preoperative surgical strategy meeting

Table 3. Operation time schedule classified according to the type of surgery

	PSSM	n	Operation Time (minutes)			
			Mean±SD	Median	p	
Surgical procedure	Appendectomy	No	4	43.5±9.9	47.5	0.239
		Yes	9	42.1±2.6	41	
	Inguinal hernia	No	6	65.0±6.0	65	0.013
		Yes	5	50.8±7.0	50	
	Cholecystectomy	Yes	4	69.0±9.8	67.5	-
	Laparoscopic Appendectomy	No	15	55.3±8.3	56	<0.001
		Yes	22	43.9±8.0	44	
	Laparoscopic Inguinal Hernia Repair	No	5	71.2±6.3	70	0.014
		Yes	4	49.8±4.6	49	
	Laparoscopic Cholecystectomy	No	21	60.8±9.1	62	<0.001
		Yes	18	44.1±10.4	42.5	
	Total Gastrectomy	No	10	215.0±13.9	217.5	<0.001
		Yes	17	191.5±17.3	190	

*PSSM: Preoperative surgical strategy meeting

Data on the timing of antibiotic prophylaxis (AP) was also available and the rate of AP application on time (within 60 minutes before induction of anesthesia) was 74.7% and 60.7% for Group 1 and Group 2, respectively. There was no statistically significant difference for AP application times between the groups ($p=0.076$).

Discussion

Team-based applications, such as a PSSM, are innovations that improve surgical quality. They have been shown to be effective in reducing surgical complications and mortality worldwide [5, 19-21]. Surci et al. [22] reported that a PSSM was beneficial in dealing with intraoperative difficulties, especially for high-volume centers. Although the use of PSSM reduced operation times compared to the control group, there was no difference in terms of complication rates. The most important reason for this is awareness of the problems that may be encountered during surgery in the patient group who were treated with use of a PSSM. The use of a PSSM chart alone indicates that patients may have various deficiencies in preparation for surgery. This shows that the improvements observed during the operation process and results are dependent on many factors, including the effective application of a PSSM chart and its application methods [23]. In

fact, the absence of a focused implementation program to support chart entries (including parameters such as training, feedback, local compliance, and participation from all levels of the organization) may cause the effects of the charts on results to be overlooked [24, 25].

The Preoperative Surgical Strategy Meeting procedure can be performed similarly for emergency or elective surgery. Our study results showed that there was no significant difference between the two groups in terms of the feasibility of the PSSM procedure for emergency and elective operations. In 2011, Kearns et al. [26] reported a survey study that was conducted three months after the implementation of the WHO checklist, and 30% of the responders thought the checklist could not be applied in emergency operations. In the surveys before the checklist published by the WHO, 53% of the responders reported that it could not be hypothetically applied to emergency operations. This ratio shows that the opinion was shifted to the positive side after the list was first published. A study in Switzerland [27] was conducted in a large anesthesiology ward and it focused on verifying two key pieces of information: patient identification and surgical site. Barriers to implementation included: 1) surgeons saying that they already knew the patient or the surgical site was open, and 2) not including the input of

all surgical services in the development of the protocol. Some teammates from surgical teams have also suggested that the current checklists could be time consuming, but WHO noted that the checklist takes no more than three minutes to complete. In short, a PSSM chart can be easily applied with any type of surgery and is essential for patient safety.

One of the most common defects is patients who had preoperative preparations weeks before surgery and they came to the operating theater without checking the preoperative preparation that would happen on the day of surgery. Before a patient enters the operation theater, a PSSM chart is used to whether check preoperative tests were completed and up-to-date, reaffirm the operation strategy, and check the surgical equipment. These are important procedures that assure the appropriate operation can be performed in the scheduled time. In our study, the number of patients who entered the operation theater with complete preoperative preparation was higher in Group 1 compared to Group 2 ($p=0.021$). Operation times were also significantly lower in the PSSM applied group (Group 1) when we classified them according to type of surgery.

Surgical site infection is a common complication of surgeries. Although many factors have been identified that reduce the SSI rate, the effect of preoperative AP application is one the most important [28, 29]. In this study, we showed that application of the preoperative surgical checklist increases compliance with the hospital standards of AP timing. The rate of patients not taking antibiotics before surgery has also decreased significantly. In our center, AP is given in the operating room and the timing of AP is 60 minutes before a standard incision. Often, the anesthesiologist places an intravenous line when the patient reaches the operating room. Prior to implementation of the preoperative surgical checklist, antibiotics were given by the anesthesiologist at the start of the induction in some cases, which increased susceptibility to SSIs.

The Preoperative Surgical Strategy Meeting procedure is especially important to prevent errors in bilateral operations, long-lasting surgical procedures, and operations with changes in the surgical strategy or method perioperatively. Surgical checklists are

essentially a “behavioral” intervention, meaning that their effective implementation requires the operating room staff to make consistent changes in their behavior. Therefore, as discussed repeatedly in the literature, the fact that these behavioral modeling lists provide a reliable quality control system depends not only on their adoption by employees, but also on the attitude change of the operating room team and their commitment to procedures and the development of surgical safety customs in the operating room [25, 30].

The most important limitation of our study was it being carried out at a single center and not having another hospital for comparison. Although, performing PSSM may improve the immediate preoperative anesthesia evaluation, data regarding this parameter was not presented due to the design of the current study. The effect of PSSM on blood transfusion in the perioperative may also be estimated. Studies with larger cohorts including mainly oncological patients would be more beneficial in order to evaluate these parameters. Although the observations were from a single institution with a limited number of patients, we believe that integrating this behavioral intervention into the clinical routine demonstrates the feasibility of integrating this behavioral checklist with continuous improvements in patient outcomes and adherence to the safety process. In addition, the fact that the employees are on the same team ensures that they work as a controlled group.

In conclusion, although there was no clear conclusion about a preoperative checklist minimizing surgical errors, there were some meaningful results from the study. These include ensuring all critical tasks are carried out, promoting a non-hierarchical, broad-based team approach, improving in-team and inter-team communication, detecting possible human errors early, and predicting some complications that could result from human errors.

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

References

1. Witiw CD, Smieliauskas F, Fehlings MG. Health economics and the management of degenerative cervical myelopathy. *Neurosurg Clin NAm* 2018;29:169-176. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.09.013>

2. Lu Y, Qureshi SA. Cost-effective studies in spine surgeries: a narrative review. *Spine J* 2014;14:2748-2762. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.04.026>
3. Safe surgery. Available at: <https://www.who.int/patientsafety/safesurgery/en/>. Accessed December 10, 2020
4. An organisation with a memory: report of an expert group on learning from adverse events in the NHS. Available at: https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20130107105354/http://dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4065086.pdf. Accessed December 10, 2020
5. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med* 2009;360:491-499. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa0810119>
6. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-2732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061115>
7. Sewell M, Adebibe M, Jayakumar P, et al. Use of the WHO surgical safety checklist in trauma and orthopaedic patients. *Int Orthop* 2011;35:897-901. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1112-7>
8. Mazzocco K, Petitti DB, Fong KT, et al. Surgical team behaviors and patient outcomes. *Am J Surg* 2009;197:678-685. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.03.002>
9. Makary MA, Sexton JB, Freischlag JA, et al. Operating room teamwork among physicians and nurses: teamwork in the eye of the beholder. *J Am Coll Surg* 2006;202:746-752. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.01.017>
10. Implementation manual surgical safety checklist. Available at: http://www.who.int/patientsafety/safesurgery/tools_resources/SSSL_Manual_finalJun08.pdf?ua=1. Accessed December 10, 2020
11. Acaroglu R, Sendir M. Pressure ulcer prevention and management strategies in Turkey. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2005;32:230-237. <https://doi.org/10.1097/00152192-200507000-00007>
12. NPSA, WHO surgical safety checklist. Available at: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/EasySiteWeb/getresource.axd?AssetID=61388&type=full&servicetype=Attachment>. Accessed October 27, 2017
13. Weiser TG, Haynes AB, Dziekan G, et al. Effect of a 19-item surgical safety checklist during urgent operations in a global patient population. *Ann Surg* 2010;251:976-980. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181d970e3>
14. Paull DE, Mazzia LM, Wood SD, et al. Briefing guide study: preoperative briefing and postoperative debriefing checklists in the Veterans Health Administration medical team training program. *Am J Surg* 2010;200:620-623. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.07.011>
15. Buzink SN, van Lier L, de Hingh IHJT, Jakimowicz JJ. Risk-sensitive events during laparoscopic cholecystectomy: the influence of the integrated operating room and preoperative checklist tool. *Surg Endosc* 2010;24:1990-1995. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-0892-6>
16. de Vries EN, Prins HA, Crolla RM, et al. Effect of a comprehensive surgical safety system on patient outcomes. *N Engl J Med* 2010;363:1928-1937. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa0911535>
17. Lingard L, Regehr G, Cartmill C, et al. Evaluation of a preoperative team briefing: a new communication routine results in improved clinical practice. *BMJ Qual Saf* 2011;20:475-482. <https://doi.org/10.1136/bmjqs.2009.032326>
18. Russ S, Rout S, Sevdlias N, Moorthy K, Darzi A, Vincent C. Do safety checklists improve teamwork and communication in the operating room? A systematic review. *Ann Surg* 2013;258:856-871. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000206>
19. Semel ME, Resch S, Haynes AB, et al. Adopting a surgical safety checklist could save money and improve the quality of care in U.S. hospitals. *Health Aff* 2010;29:1593-1599. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2009.0709>
20. Borchard A, Schwappach DL, Barbir A, Bezzola P. A systematic review of the effectiveness, compliance, and critical factors for implementation of safety checklists in surgery. *Ann Surg* 2012;256:925-933. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182682f27>
21. van Klei WA, Hoff RG, van Aarnhem EE, et al. Effects of the introduction of the WHO "Surgical Safety Checklist" on in-hospital mortality: a cohort study. *Ann Surg* 2012;255:44-49. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31823779ae>
22. Surci N, Ramera M, Borin A, et al. Implementation of a strategic preoperative surgical meeting to improve the level of care at a high-volume pancreatic center: a before-after analysis of 1000 consecutive cases. *Updates Surg* 2020;72:155-161. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00707-8>
23. Kwok AC, Funk LM, Baltaga R, et al. Implementation of the World Health Organization surgical safety checklist, including introduction of pulse oximetry, in a resource-limited setting. *Ann Surg* 2013;257:633-639. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182777fa4>
24. Urbach DR, Govindarajan A, Saskin R, Wilton AS, Baxter NN. Introduction of surgical safety checklists in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 2014;370:1029-1038. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1308261>
25. When checklists work and when they don't. Available at: <https://theincidentaleconomist.com/wordpress/when-checklists-work-and-when-they-dont/>. Accessed October 27, 2017

26. Kearns RJ, Uppal V, Bonner J, Robertson J, Daniel M, McGrady EM. The introduction of a surgical safety checklist in a tertiary referral obstetric centre. *BMJ Qual Saf* 2011;20:818-822. <https://doi.org/10.1136/bmjqs.2010.050179>
27. Garnerin P, Ares M, Huchet A, Clergue F. Verifying patient identity and site of surgery: improving compliance with protocol by audit and feedback. *Qual Saf Health Care* 2008;17:454-458. <https://doi.org/10.1136/qshc.2007.022301>
28. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg* 2005;140:174-182. <https://doi.org/10.1001/archsurg.140.2.174>
29. Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD001181. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001181.pub3>
30. Nasir L. The Checklist Manifesto: How to Get Things Right. *London J Prim Care* 2010;3:124.

Preliminary results of this study was previously presented as a meeting abstract at the 6th UTSAK, 10/11 April 2021, Online/Ankara.

Availability of data and material: All data generated or analysed during this study are included in this published article.

Ethics committee approval: Ethics approval for the study was obtained from the University of Health Science, Kartal Kosuyolu Higher Specialized Educational and Research Hospital Institutional Ethics Committee and was assigned the number 2020/6/345.

Contributions of the authors to the article

E.B. Substantial contributions to conception and design, analysis and interpretation of data, and drafting the article. S.Ö. Substantial contributions to conception and design, data collection and analysing. M.T. Substantial contributions to conception and design and acquisition of data. E.Ö. Substantial contributions to conception and design, data collection and drafting the article. İ.H.Ö. Substantial contributions to conception and design, acquisition of data, and drafting the article. C.K. Substantial contributions to conception and design, acquisition of data, and drafting the article. All authors critically revised the manuscript and gave final approval of this version to be published.

Relationship of VEGF and p53 expression with other prognostic parameters in breast carcinomas

Meme karsinomlarında VEGF ve p53 ekspresyonunun diğer prognostik parametrelerle ilişkisi

Perihan Özlem Doğan Ulutaş, Sevgi Bakarış, Gülçin Güler Şimşek

Gönderilme tarihi:15.03.2022

Kabul tarihi:30.05.2022

Abstract

Purpose: We aimed to evaluate the relationship between VEGF and p53 immunohistochemical expressions and other clinicopathological prognostic parameters in breast carcinomas.

Materials and methods: Sections prepared from paraffin-embedded blocks diagnosed with a total of 74 primary breast cancers were examined and VEGF, p53, estrogen, progesterone, *Cerb-B2* and *Ki-67* immunohistochemical stains were applied. The relationship of VEGF and p53 with other immunohistochemical stains and prognostic parameters was investigated.

Results: Statistically significant results were obtained across VEGF with lateralization, grade and lymphovascular invasion. Furthermore, while no staining with VEGF was observed in any of the normal breast tissues, an increase in VEGF expression was observed as the tumor progressed from carcinoma in situ to invasive carcinoma. It was observed that VEGF expression increased while the invasive tumor progressed from low grade to moderate grade, whereas VEGF expression decreased when it progressed from moderate to high grade.

Statistically significant correlation among p53 with *Ki-67*, grade, diameter and opposite correlation between p53 and estrogen was found. There was increased p53 expression in the in situ and invasive field of tumor.

Conclusion: Similar p53 expression rates in in situ and invasive areas of the tumor may be helpful in predicting the behavior of the tumor in the in situ stage and in guiding the treatment. According to our data, the role of VEGF in tumor progression and its relationship with many prognostic factors is evident.

Key words: Breast cancer, *Ki-67*, p53, VEGF.

Doğan Ulutaş PO, Bakaris S, Guler Simsek G. Relationship of VEGF and p53 expression with other prognostic parameters in breast carcinomas. Pam Med J 2022;15:702-710.

Öz

Amaç: Meme karsinomlarında VEGF ve p53 immünohistokimyasal ekspresyonları ile diğer klinikopatolojik prognostik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Toplam 74 primer meme kanseri tanılı parafin gömülü bloktan hazırlanan kesitler incelendi ve VEGF, p53, östrojen, progesteron, *Cerb-B2* ve *Ki-67* immünohistokimyasal boyaları uygulandı. VEGF ve p53'ün diğer immünohistokimyasal boyalar ve prognostik parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: VEGF ile lateralizasyon, derece ve lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Ayrıca tüm normal meme dokularında VEGF ile boyanma görülmezken, tümör in situ dan invaziv hale progrese oldukça VEGF boyanma yoğunluğunda artış izlendi. İnvaziv tümör düşük dereceden orta dereceye progrese olurken VEGF boyanması artarken, orta dereceden yüksek dereceye doğru boyanmada düşüş izlendi.

P53 ile *Ki-67*, derece ve çap arasında istatistiksel olarak anlamlı, p53 ile östrojen arasında östrojen ile ise ters korelasyon bulundu. Tümörün in situ ve invaziv alanlarında p53 ekspresyonunda artış izlendi.

Sonuç: Tümörün in situ ve invaziv alanlarında benzer p53 ekspresyon oranlarının izlenmiş olması, in situ evredeki tümörün davranışının tahmin edilmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olabilir. Verilerimize göre VEGF'ün tümör progresyonundaki rolü ve birçok prognostik faktörle ilişkisi belirgindir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, *Ki-67*, p53, VEGF.

Doğan Ulutaş PÖ, Bakarış S, Güler Şimşek G. Meme karsinomlarında VEGF ve p53 ekspresyonunun diğer prognostik parametrelerle ilişkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:702-710.

Perihan Özlem Doğan Ulutaş, M.D. Department of Pathology, University of Health Sciences Ankara Atatürk Sanatorium Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, e-mail: tadby@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4945-6183) (Corresponding Author)

Sevgi Bakarış, Prof. Department of Pathology, University of Health Science Adana City Training and Research Hospital, Adana, Turkey, e-mail: sevgi.bakaris@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3165-0650)

Gülçin Güler Şimşek, Prof. Department of Pathology, University of Health Sciences Ankara Gulhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, e-mail: drgulcinguler@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7710-4631)

Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. It is the most frequent cause of cancer death in women (15.5% of total) [1]. Invasion and metastasis of breast cancer involves multi-step process and each step includes numerous biological factors whether they have diagnostic or prognostic potential. Available prognostic factors and clinicopathological parameters often indicate that how patients respond to different adjuvant chemotherapy and hormonal therapy. Several immunohistochemical markers including estrogen receptor (*ER*), progesterone receptor (*PR*), *HER2/neu* (*Cerb-B2*) and *Ki-67*, are used routinely to instruct the clinic about the prognosis of cancer and the response to therapy of patient. But new markers are required to determine new diagnostic and therapeutic parameters and better understanding of the therapy resistance.

One of the most studied ones is *p53*. It is a protein that coded by a tumor suppressor gene. While most of the studies [2] claimed that the *p53* mutation has a prognostic significance in the breast cancer, some studies did not support it clearly [3].

Studies [4] promote that angiogenesis and lymphangiogenesis plays an important role in tumor growth of breast cancer. Among the known pro-angiogenic molecules, *vascular endothelial growth factor* (*VEGF*) plays a key role. Some studies supported that *VEGF* could be a prognostic marker in breast carcinoma patients [5], but some didn't [6].

In the present study we searched *VEGF* expression in normal breast tissue, atypical hyperplasia, carcinoma in situ (CIS) and invaziv areas of the patients with breast carcinoma by using IHC staining. Also we analyzed the relationship of *VEGF* and *p53* with 4 other immunohistochemical markers (*ER*, *PR*, *Cerb-B2*, *Ki-67*) and prognostic parameters.

Materials and methods

A total of 74 formalin-fixed, paraffin-embedded blocks of primary breast cancer specimens were included. 3 of the materials were radical mastectomy, 68 of them were modified radical mastectomy, 3 of them were simple mastectomy and 3 of them were partial mastectomy. There were 63 invasive ductal

carcinomas, 4 pure invasive lobular carcinomas, 4 metaplastic carcinomas and 3 mucinous carcinomas. The average age of patients was 53.6.

57 of 74 cases had normal breast tissue, 13 of 74 cases had atypical hyperplasia areas and 30 of 74 cases had CIS fields (27 cases ductal carcinoma in situ and 3 cases lobular carcinoma in situ), accompanying the invasive area. The tumor grade was determined by histological examination of H&E stained preparations according to Bloom-Richardson System, Nottingham modification [7]. Cases were divided into three groups according to tumor size (≤ 2 cm=1. group, 2-5 cm=2. group, >5 cm=3. group) considering TNM staging system and divided into four groups according to nodal status (no nodal involvement=1, 1-3 nodal involvement=2, 4-9 nodal involvement=3, ≥ 10 nodal involvement=4). Information about personal and tumoral details reported in Table 1.

Immunohistochemistry

Four μm -thick sections were mounted onto poly-l-lysine coated slides from formalin-fixed and paraffin-embedded tissue blocks and immunohistochemistry for *ER*, *PR*, *Cerb-B2*, *Ki-67*, *VEGF* and *p53* was performed to all cases. The listed antibodies were used: Monoclonal Rabbit Anti-human Estrogen Receptor α clone EP1 (DAKO, Code IS084), Monoclonal Mouse Anti-human Progesterone Receptor clone PgR636 (DAKO, Code IS068), Polyclonal Rabbit Anti-human *Cerb-B2* oncoprotein (DAKO, Cat A0485), Monoclonal Mouse Anti-human *Ki-67* antigen clone MIB-1 (DAKO, Code IS626), Monoclonal Mouse Anti-human *p53* protein Clone DO-7 (DAKO, IS616) and Anti-*VEGF* Rabbit Polyclonal Antibody (Biogenex, Code AR-483-5R).

Scoring

VEGF protein expression was mainly observed in the cytoplasm of tumor cells, a case of hemangioma accepted as positive control and the stromal cells of normal breast tissues were accepted as internal positive control. Staining with *VEGF* was categorized semiquantitatively on the basis of percentage of positive tumor cells as follows: 0=no immunoreactivity; 1= $<10\%$ tumor cells stained; 2=10-50% tumor cells stained; and 3= $>50\%$ tumor cells

Table 1. Formations about cases

		n (%)
Age	≤40 years	13 (17.6)
	>40 years	61 (82.4)
Menopause Status	premenopausal	29 (39.2)
	postmenopausal	45 (60.8)
Lateralization	Right	30 (40.5)
	Left	44 (59.5)
Grade	1	5 (6.8)
	2	40 (54.1)
	3	29 (39.1)
Size	1	11 (14.9)
	2	43 (58.1)
	3	20 (27)
Lymphnode metastasis	1	14 (18.9)
	2	25 (33.8)
	3	17 (23)
	4	18 (24.3)
Lymphovascular invasion	Yes	67 (90.5)
	No	7 (9.5)

n:number

stained. Staining intensity was scored as follows: 0 (negative); 1 (weak); 2 (moderate); 3 (strong). The immunohistochemical score (IHS) was calculated by multiplication the quantity score with the staining intensity score, and ranged from 0 to 9 [8]. Patients were categorized into four groups: negative/no (IHS 0), low immunoreactivity (IHS 1-3), moderate immunoreactivity (IHS 4-6) and high immunoreactivity (IHS >6).

A high grade brain tumor with known positivity was used as a positive control for *p53*. Nuclear staining was based on. No staining in tumor cells: 0, below 10% (cut off value) staining:1, 10-50% staining:2, more than 50% staining:3. Then we evaluated as; 0 and 1:negative, 2 and 3:positive [9].

Cases were accepted as positive for *ER* and *PR* if nuclear immunoreactivity was present in ≥10% of tumor cells [10].

The *Cerb-B2* was scored as 0 (negative), 1+, 2+, 3+ in accordance with the recommendations of the American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists (ASCO/CAP) [11]. A case known as positive in our institute was used as positive control.

For *Ki-67* proliferation index, cases were considered as positive if nuclear immunoreactivity was present in >15% of tumor cells [12], then divided into 3 groups as negative/low, moderate and high [13]. Germinal centers of a reactive lymph node were used as positive control.

Olympus BX51 light microscope, including x4, x10, x20, x40, x100 objectives and x10 oculars, was used for microscopic examination. We processed data with "SPSS 12.0 for Windows". Chi-square test was used to investigate association between *VEGF*, *p53* and other routine immunohistochemical markers (*ER*, *PR*, *Cerb-B2*, *Ki-67*) and prognostic parameters (age, menopausal status, tumor lateralization, grade, size, node status, LVI). We also compared *VEGF* scores between normal breast tissue, atypical ductal hyperplasia, ductal carcinoma in situ (DCIS) and invasive areas. The significance level was set to 0.05 and *p* values of <0.05 were considered statistically significant.

The study was approved by Kahramanmaraş Sutcu Imam University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee. (Decision No: 2013/06-2 Date: 04.04.2013)

Results

Expression of *VEGF* in normal breast tissue, atypical hyperplasia, in situ and invasive areas

For 74 cases, 12 cases (16.2%) had no, 8 (10.8%) had low, 15 (20.3%) had moderate and 39 (52.7%) had high *VEGF* cytoplasmic expression in invasive areas. All of the 57 cases were negative for *VEGF* in the normal breast epithelial cells (Figure 1A). For the 13 cases including atypical hyperplasia component adjacent to the invasive areas; 3 cases (23.1%) had no, 9 cases (69.2%) had low, 1 case (7.7%) had moderate expression for *VEGF* in atypical hyperplasia areas (Figure 1B). For the 30 cases including CIS component adjacent to the invasive area; 9 cases (30%) had no, 6 cases (20%) had low, 7 cases (23.3%) had moderate and 8 cases (26.7%) had high expression of *VEGF* in CIS component (Figure 1B). The *VEGF* expression was associated statistically significant with progression to malignancy (normal breast tissue→atypical hyperplasia→CIS→invasion). The percentage of moderate and high expression of *VEGF* was observed to increase from normal breast to hyperplasia, CIS and invasion. Also in 74 cases, there was a significant correlation between the *VEGF* staining scores of invasive and in situ components of the tumor. In tumors accompanying in situ components, the staining scores of invasive and in situ components are correlated.

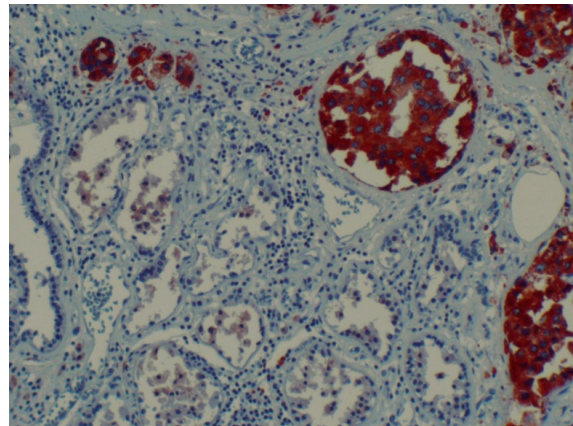
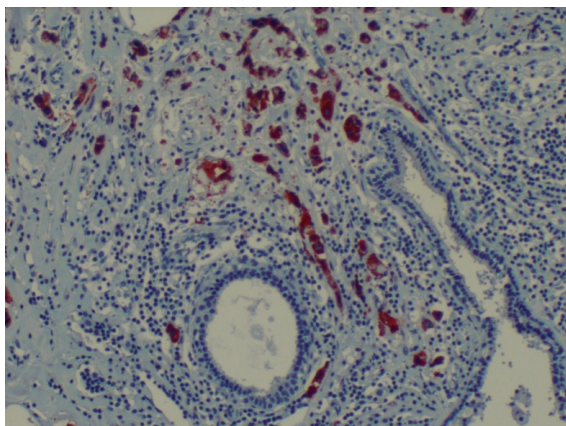


Figure 1. High grade ductal carcinoma case with *VEGF* staining, **A)** high expression of *VEGF* is observed in the tumor cells, while neighboring normal breast tissue is not observed, (x10), **B)** strong positivity is observed with *VEGF* in the invasive and in situ areas, and weak positivity is observed in hyperplasia areas, (x20),

Expression of *p53* in the in situ and invasive areas

For 74 cases, 48 cases (64.8%) had no, 2 cases (2.7%) had staining in tumor cells below 10%, 7 cases (9.4%) had staining in tumor cells 10-50% and 17 cases (22.9%) had staining in over 50% tumor cells with *p53* in invasive areas. In 30 tumors with an in situ component accompanying the invasive area, there was a statistically significant correlation between *p53* staining scores of the invasive and in situ areas (Table 2).

The correlation of *VEGF* with *ER*, *PR*, *Cerb-B2*, *Ki-67* and the other prognostic parameters

VEGF expression was associated with lateralization, grade and lymphovascular invasion as shown in Table 3. High *VEGF* expression was revealed especially in the left breast cancers. An increase was observed from low grade to intermediate grade tumor and then a decline was observed from intermediate grade to high grade tumor for *VEGF* expression (Figure 1C). The cases including lymphovascular invasion had a higher *VEGF* expression than LVI negative cases. There were no statistically significant associations between *VEGF* and patient's age, menopause status, tumor size, nodal status, *ER*, *PR*, *Cerb-B2*, *Ki-67*, *p53* expressions.

Table 2. Association of p53 with statistically significant parameters in 74 cases

Prognostic Factor	Groups	Case n (%)	p53 immunoreactivity score**				p value
			Negative n (%)	<10% n (%)	10-50% n (%)	>50% n (%)	
Type	Ductal	63 (85.1)	40 (54.1)	2 (2.7)	5 (6.8)	16 (21.6)	0.699
	Lobular	4 (5.4)	4 (5.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Mucinous	3 (4.1)	2 (2.7)	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	
	Metaplastic	4 (5.4)	2 (2.7)	0 (0)	1 (1.4)	1 (1.4)	
Grade	1	5 (6.8)	5 (6.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.002*
	2	40 (54.1)	32 (43.2)	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (5.4)	
	3	29 (39.2)	11 (14.9)	0 (0)	5 (6.8)	13 (17.6)	
Size	≤2 cm	11 (14.9)	7 (9.5)	2 (2.7)	0 (0)	2 (2.7)	0.027*
	>2; ≤5 cm	43 (58.1)	30 (40.5)	0 (0)	4 (5.4)	9 (12.2)	
	>5 cm	20 (27)	11 (14.9)	0 (0)	3 (4.1)	6 (8.1)	
ER	Negative	25 (33.8)	11 (14.9)	0 (0)	3 (4.1)	11 (14.9)	0.011*
	Positive	49 (66.2)	37 (50)	2 (2.7)	4 (5.4)	6 (8.1)	
p53 in situ***	Negative	21 (70)	21 (70)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.000*
	<10%	1 (3.3)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	
	10-50%	5 (16.7)	0 (0)	0 (0)	3 (10)	2 (6.7)	
	>50%	3 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (10)	
Ki-67	Negative/Low	13 (17.6)	12 (16.2)	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0.005*
	Moderate	28 (37.8)	21 (28.4)	1 (1.4)	4 (5.4)	2 (2.7)	
	High	33 (44.6)	15 (20.3)	1 (1.4)	2 (2.7)	15 (20.3)	

*Parameters with statistically significant correlation

**p53 immunoreactivity score in invasive carcinoma areas

***p53 immunoreactivity score in in situ areas

Table 3. Association of VEGF with statistically significant parameters in 74 cases

Prog Fac.	Groups	Case n (%)	VEGF immunoreactivity score, n (%)				p value
			Negative	Low	Moderate	High	
Type	Ductal	63 (85.1)	12 (16.2)	6 (8.1)	14 (18.9)	31 (41.9)	0.597
	Lobular	4 (5.4)	0 (0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.7)	
	Mucinous	3 (4.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4.1)	
	Metap	4 (5.4)	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	3 (4.1)	
Later	Right	30 (40.5)	9 (12.2)	2 (2.7)	3 (4.1)	16 (21.6)	0.025*
	Left	44 (59.5)	3 (4.1)	6 (8.1)	12 (16.2)	23 (31.1)	
Grade	1	5 (6.8)	0 (0)	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (1.4)	0.019*
	2	40 (54.1)	3 (4.1)	3 (4.1)	9 (12.2)	25 (33.8)	
	3	29 (39.2)	9 (12.2)	4 (5.4)	3 (4.1)	13 (17.6)	
LVI	No	7 (9.5)	4 (5.4)	2 (2.7)	0 (0)	1 (1.4)	0.003*
	Yes	67 (90.5)	8 (10.8)	6 (8.1)	15 (20.3)	38 (51.4)	

Later: ateralization, LVI: lymphovascular invasion, n: number

*Parameters with statistically significant correlation

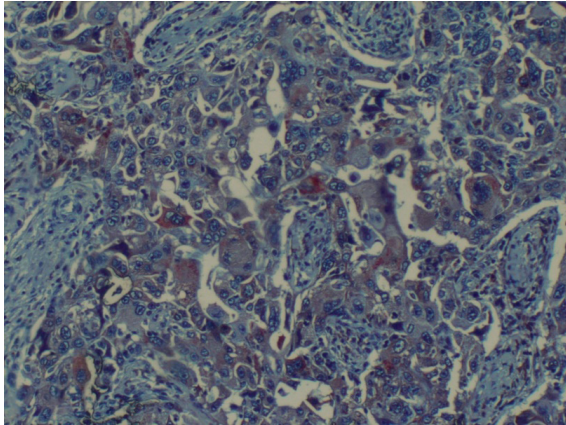


Figure 1. High grade ductal carcinoma case with VEGF staining, **C)** Weak staining pattern with VEGF in high grade invasive ductal carcinoma case (x20)

The correlation of *p53* with *ER*, *PR*, *Cerb-B2*, *Ki-67* and the other prognostic parameters

P53 expression was associated with diameter, grade, *Ki-67* positivity and significant opposite correlation was found between *ER* positivity and *p53* expression as shown in Table 2. There were no statistically significant associations between *p53* and patient's age, menopause status, lateralization, nodal status, *LVI*, *PR* and *Cerb-B2*.

Discussion

Many parameters have been used to determine prognosis in breast cancer. However, these parameters were not sufficient to show the prognosis. Therefore, it has become the focus of researchers to find new biological markers that can help guide the treatment. This study was made for this purpose.

Inactivation of function by loss of both alleles (loss of heterozygous) or point mutations of the *p53* tumor suppressor gene plays an important role in tumor development. While normal *p53* protein can not be detected by IHC, mutant *p53* can be detected mostly [2]. Done et al. [14] emphasized that *p53* expression occurs before the invasive phase in the breast, it can be used to rate DCIS and that *p53* expression may be a marker for the prevention and treatment of invasion while the tumor is still non-invasive. Liu et al. [9] showed that IDC cases, including DCIS domains, *p53* immunoreactivity increased in both in situ and invasive domains, but there was no significant staining difference between the two. The present study has also supported these findings, and there is a statistically

significant correlation ($p=0.000$). In the study, although the relationship of *p53* with age is not statistically significant, high expression pattern was found in patients over the 40 years old. Also the correlation of *p53* overexpression with tumor grade, diameter and *Ki-67* staining percentage was significant ($p=0.002$, $p=0.027$ and $p=0.005$, respectively). While all well-differentiated tumors (5 cases) were stained negative with *p53*, 62.1% of poorly differentiated cases (29 cases) were stained positively with *p53* (Figure 2). Sirvent et al. [15] found that a negative relationship between *p53* and both *ER* and *PR*. A significant opposite correlation ($p=0.011$) was found between *p53* expression and *ER* in this study. But no significant correlation was found between *PR* and *p53* ($p=0.530$).

As a result, *p53* overexpression, which can be detected before the invasive carcinoma phase, can be used as a marker for the transition from in situ carcinoma to invasive carcinoma. If the results obtained in the present study are support by larger studies, it can help to predict the behavior of the tumor and direct the treatment while in situ phase. The more expression of *p53* in the tumors which are bigger than 2 cm, poorly differentiated, *ER* negative and has a high proliferative index, indicates that it may be a good prognostic marker.

Studies in recent years showed that angiogenesis was essential for tumor growth, invasion and metastasis [16] and have focused specifically on the *VEGF* family. *VEGF* system, a part of platelet-derived growth factor gene family, includes 5 growth factor and 3 tyrosine kinase receptor which have different roles in physiological and pathological angiogenesis.

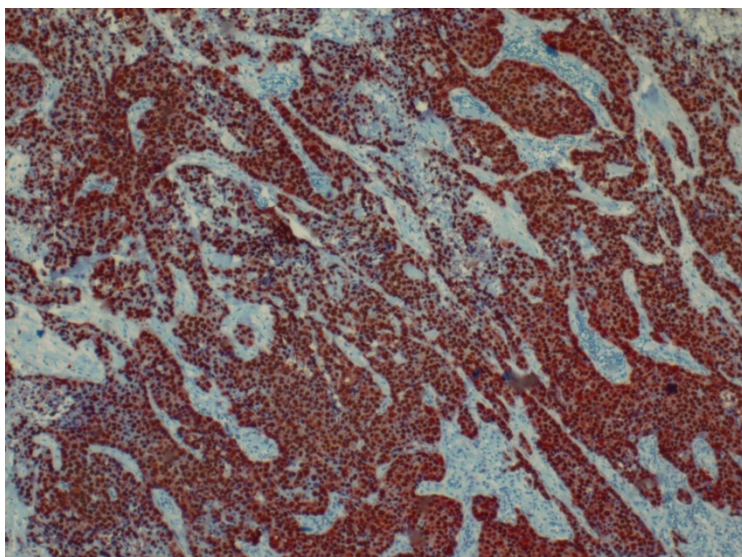


Figure 2. Strong staining with *p53* in a case of high grade invasive ductal carcinoma (x10)

It was identified that the members of family had significant influence on cell survival, mitogenesis, migration, differentiation, vascular permeability, mobilization and cancer development [17]. Although many angiogenic factors have been identified, *VEGF-A/VEGF* is the most potent stimulant and key regulator for tumor angiogenesis, particularly for invasive breast cancer [5]. *VEGF* has been shown to be increased in many cancers such as ovarian [18], lung [19], kidney and bladder [20] cancers.

Angiogenesis starts with the beginning of hyperplasia and increases from CIS to invasive carcinoma [21]. Some studies that targetted to show the change of *VEGF* expression during this progression are available. In some investigations, an increase of *VEGF* in ductal CIS have been noted compared with normal ducts [22]. Wang et al. [23] reported that *VEGF* was low in ductal atypical hyperplasia but significantly increased in ductal CIS and was even higher in invasive ductal carcinoma. Carpenter et al. [21] noted that *VEGF* staining intensity of ductal epithelium increased during the progression from normal to hyperplastic to ductal CIS. In addition to these studies, we compared *VEGF* expression in normal breast tissue, hyperplasia, CIS and invasive areas by immunohistochemistry. In our investigation, normal ducts had no *VEGF* staining. The expression of *VEGF* started in hyperplasia and increased with the progression to malignancy. This evidence shows that the first significant increase in angiogenesis occurs in the phase of atypical hyperplasia. Also we found an interesting

correlation between *VEGF* and grade unlike the studies that noted a correlation [23] or noted an inverse correlation [24]. In our investigation, high staining with *VEGF* increased from G1 tumors to G2 tumors and then decreased from G2 to G3 tumors. While low expression was most often observed in G3 tumors, moderate expression was most often observed in G2 tumors. These indications show that the more tumor differentiation decreases and the solid component of the tumor increases, some other angiogenic factors may come into play except *VEGF*. The beginning of *VEGF* staining in hyperplasia stage and the correlation between grade and *VEGF*, can change the direction of the antiangiogenic therapy. In the present study, *VEGF* was not significantly associated with patient's age, menopause status, tumor size, nodal status, *ER*, *PR*, *Cerb-B2* and *Ki-67* expressions.

A limitation of our study, was the small number of hyperplasia and CIS components.

In conclusion, evaluation of *VEGF* in breast cancer helps in the selection of patients who could benefit from such therapy. Our study shows that *VEGF* staining starts in hyperplasia phase and increases with the progression to malignancy, but poorly differentiated tumors with great solid component have low *VEGF* expression. More comprehensive studies may result in benefit for breast cancer patients.

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

References

- Global Cancer Observatory, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Breast Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed February 26, 2022
- Norberg T, Jansson T, Sjogren S, et al. Overview on human breast cancer with focus on prognostic and predictive factors with special attention on the tumour suppressor gene p53. *Acta Oncol* 1996;35:96-102. <https://doi.org/10.3109/02841869609083980>
- Korkolis DP, Tsoi E, Fouskakis D, et al. Tumor histology and stage but not p53, Her2-neu or cathepsin-D expression are independent prognostic factors in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2004;24:2061-2068.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86:353-364. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80108-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80108-7)
- Maschio LB, Madalozzo BB, Capellasso BAM, et al. Immunohistochemical investigation of the angiogenic proteins VEGF, HIF-1 α and CD34 in invasive ductal carcinoma of the breast. *Acta Histochem* 2014;116:148-157. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2013.06.005>
- Ludovini V, Sidoni A, Pistola L, et al. Evaluation of the prognostic role of vascular endothelial growth factor and microvessel density in stages I and II breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2003;81:159-168. <https://doi.org/10.1023/a:1025755717912>
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
- Dhakal HP, Naume B, Synnestvedt M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in invasive breast carcinoma: prognostic significance and relationship with markers for aggressiveness. *Histopathology* 2012;61:350-364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2012.04223.x>
- Liu C, Zhang H, Shuang C, et al. Alternation of ER, PR, HER-2/neu, and P53 protein expression in ductal breast carcinomas and clinical implications. *Med Oncol* 2010;27:747-752. <https://doi.org/10.1007/s12032-009-9279-8>
- Ogava Y, Moriya T, Kato Y, et al. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer* 2004;11:267-275. <https://doi.org/10.1007/BF02984548>
- Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:3997-4013. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984>
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-1329. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322>
- Kanyılmaz G, Yavuz BB, Aktan M, Karaağaç M, Uyar M, Findik S. Prognostic importance of Ki-67 in breast cancer and its relationship with other prognostic factors. *Eur J Breast Health* 2019;15:256-261. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4778>
- Done SJ, Eskardarian S, Bull S, Redston M, Andrulis IL. p53 missense mutations in microdissected high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:700-704. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.9.700>
- Sirvent JJ, Salvadó MT, Santafé M, et al. p53 in breast cancer. Its relation to histological grade, lymph-node status, hormone receptors, cell-proliferation fraction (Ki-67) and c-erbB-2. *Immunohistogemical study of 153 cases. Histol Histopathol* 1995;10:531-539.
- Sun L, Yu Dh, Sun SY, Zhuo SC, Cao Ss, Wei L. Expression of ER, PR, HER-2, COX-2 and VEGF in primary and relapsed/metastatic breast cancers. *Cell Biochem Biophys* 2014;68:511-516. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9729-y>
- Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:227-241. <https://doi.org/10.1042/CS20040370>
- Boocock CA, Charnock Jones DS, Sharkey AM, et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors flt and KDR in ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:506-516. <https://doi.org/10.1093/jnci/87.7.506>
- Fontanini G, Boldrini L, Chinè S, et al. Expression of vascular endothelial growth factor mRNA in non-small-cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 1999;79:363-369. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690058>
- Brown LF, Berse B, Jackman RW, et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. *Am J Pathol* 1993;143:1255-1262.
- Carpenter PM, Chen WP, Mendez A, McLaren CE, Su MY. Angiogenesis in the progression of breast ductal proliferations. *Int J Surg Pathol* 2011;19:335-341. <https://doi.org/10.1177/1066896909333511>

22. Guidi AJ, Schnitt SJ, Fischer L, et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1997;80:1945-1953. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971115\)80:10<1945::aid-cnrcr11>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971115)80:10<1945::aid-cnrcr11>3.0.co;2-y)
23. Wang Z, Shi Q, Wang Z, et al. Clinicopathologic correlation of cancer stem cell markers CD44, CD24, VEGF and HIF-1 α in ductal carcinoma in situ and invasive ductal carcinoma of breast: an immunohistochemistry-based pilot study. *Pathol Res Pract* 2011;207:505-513. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2011.06.009>
24. Ghasemi M, Emadian O, Naghshvar F, et al. Immunohistochemical expression of Vascular Endothelial Growth Factor and its correlation with tumor grade in breast ductal carcinoma. *Acta Medica Iran* 2011;49:776-779.

Ethics committee approval: The study was approved by Kahramanmaras Sutcu Imam University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee. (date: 04.04.2013 and decision no: 2013/06-2)

Author Contribution

P.O.D.U.: Conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, writing-original draft

S.B.: Conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, project administration, supervision, writing-original draft

G.G.S.: Validation, writing review and editing.

The effect of 7,8-dihydroxyflavone on age related oxidative stress and nitric oxide depletion

Yaşa bağlı oksidatif stres ve nitrik oksit azalışında 7,8-dihidroksiflavinun etkisi

Selma Cırrık, Gülay Hacıoğlu Dervişoğlu, Emine Gülçeri Güleç Peker, Hatice Keser, Selcen Abidin

Gönderilme tarihi:11.02.2022

Kabul tarihi:13.06.2022

Abstract

Purpose: It has been reported that 7,8-dihydroxyflavone (7,8-DHF), known as a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) receptor agonist, affects nitric oxide (NO) production as well as its antioxidant properties. Although favorable effects of 7,8-DHF have been reported in the central nervous system in aged rodents, its effects on non-neural tissues are not fully understood yet. In the literature, it has been stated that liver, kidney and heart tissues show age-related oxidative stress and NO dysregulation. In this study, the effects of 7,8-DHF on oxidative stress and NO production in liver, kidney and heart tissues in aged mice were investigated.

Materials and methods: Male C57BL/6 mice were divided into 3 groups as young (5 months old, n=10), elderly (18 months old, n=10) and DHF-elderly (18 months old, n=7). The mice in DHF-elderly group were treated with 7,8-DHF (5 mg/kg-1.day-1, intraperitoneally) for 3 weeks. The malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH) and nitrite/nitrate (NO_x) levels were measured in the liver, heart and kidney tissues of mice.

Results: Hepatic MDA increase ($p<0.001$) and GSH decrease ($p<0.01$) observed in the elderly group were significantly reversed with 7,8-DHF treatment. Unchanged hepatic NO_x level in the elderly group, increased with 7,8-DHF treatment ($p<0.001$). 7,8-DHF treatment did not affect the age-related increase in renal MDA, but attenuated the renal GSH ($p<0.05$) and NO_x ($p<0.001$) decrements. 7,8-DHF treatment did not affect cardiac oxidative stress, but attenuated age-related NO_x reduction ($p<0.001$).

Conclusion: 7,8-DHF was effective in preventing age-related oxidative stress in hepatic and renal tissue, and age-related NO decrement in liver, heart and kidney. 7,8-DHF might be a promising compound in preventing age related functional loss in non-neural tissues. Further studies are needed to reveal all effects of this compound.

Key words: Aging, oxidative stress, NO_x, 7,8-dihydroxyflavone.

Cırrık S, Hacıoğlu Dervişoğlu G, Güleç Peker EG, Keser H, Abidin S. The effect of 7,8-dihydroxyflavone on age related oxidative stress and nitric oxide depletion. Pam Med J 2022;15:712-719.

Öz

Amaç: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) reseptör agonisti olarak bilinen 7,8-dihidroksiflavin (7,8-DHF)'ün antioksidan özelliklerinin yanı sıra, nitrik oksit (NO) üretimini de etkilediği bildirilmiştir. Yaşlı rodentlerde 7,8-DHF'nin merkezi sinir sisteminde olumlu etkileri gösterilmiş olsa da, nöral olmayan dokulardaki etkileri bilinmemektedir. Literatürde karaciğer, böbrek ve kalp dokularının yaşa bağlı oksidatif stres ve NO düzensizliği gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışmada 7,8-DHF'nin yaşlı farelerde karaciğer, böbrek ve kalp dokularında oksidatif stres ve NO üretimi üzerine etkileri araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Erkek C57BL/6 fareler; genç (5 aylık, n=10), yaşlı (18 aylık, n=10) ve DHF-yaşlı (n=7) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. DHF-yaşlı grubundaki farelere 3 hafta boyunca 7,8-DHF (5 mg/kg-1.gün-1, intraperitoneal) uygulaması yapıldı. Farelerin karaciğer, kalp ve böbrek dokularında malondialdehid (MDA), redükte glutatyon (GSH) ve nitrit-nitrat (NO_x) seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Yaşlı grupta gözlenen hepatik MDA artışı ($p<0,001$) ve GSH azalışı ($p<0,01$), 7,8-DHF tedavisi ile önemli ölçüde değişti. Yaşlı grupta değişmeyen hepatik NO_x seviyesi 7,8-DHF tedavisi ile yükseldi ($p<0,001$). 7,8-DHF tedavisi yaşa bağlı renal MDA artışını etkilemedi, ancak renal GSH ($p<0,05$) ve NO_x ($p<0,001$) azalışlarını hafifletti. 7,8-DHF tedavisi kardiyak oksidatif stresi etkilemedi, ancak yaşa bağlı NO_x azalışını hafifletti ($p<0,001$).

Sonuç: 7,8-DHF karaciğer ve böbrek dokusunda yaşa bağlı oksidatif stres artışını, karaciğer, kalp ve böbrek dokusunda ise yaşa bağlı NO azalışını engellemeye etkili olmuştur. Yaşlılıkta sinir sistemi dışındaki dokularda gözlenen fonksiyonel kayıpların engellenmesinde 7,8-DHF ümit verici bir bileşik olabilir. Bu bileşiğin tüm etkilerini ortaya koymak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Yaşlanma, oksidatif stres, NO_x, 7,8-dihidroksiflavin.

Selma Cırrık, Assoc. Prof. Ordu University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Ordu, Turkey, e-mail: selmacrrk@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0001-8474-0185) (Corresponding Author)

Gülay Hacıoğlu Dervişoğlu, Assoc. Prof. Giresun University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Giresun, Turkey, e-mail: gulayhacioglu@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-8528-2371)

Emine Gülçeri Güleç Peker, Ass. Prof. Giresun University, Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, Giresun, Turkey, e-mail: gulceri.peker@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7244-0281)

Hatice Keser, Ass. Prof. Afyonkarahisar University of Health Sciences, Atatürk Vocational School of Health Services, Afyonkarahisar, Turkey, e-mail: haticekeser@ktu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-0990-2612)

Selcen Abidin, Prof. Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Trabzon, Turkey, e-mail: selcenabidin@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-5843-5539)

Cırrık S, Hacıoğlu Dervişoğlu G, Güleç Peker EG, Keser H, Abidin S. Yaşa bağlı oksidatif stres ve nitrik oksit azalışında 7,8-dihidroksiflavonun etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:712-719.

Introduction

Aging is a biological process with progressive decline in cellular functions. One of the well-known mechanism involved in this process is oxidative stress. During aging, increase in reactive oxygen species (ROS) cause progressive and irreversible cellular damage, which is accompanied by the functional loss and age-related diseases such as neurodegenerative, cardiovascular and renal diseases [1]. Based on the role of ROS in both aging and age-related disorders, supplementation with antioxidant food or drug that will neutralize free radicals has been accepted as a prominent strategy to delay age-related deterioration [2]. Reduced bioavailability of nitric oxide (NO), which may depend on oxidative stress related endothelial dysfunction, contributes to cardiovascular risk observed during aging [3]. Supplementation of NO precursors such as sodium nitrite may improve vascular and cognitive functions in the middle-aged and old individuals and decrease age-related low-level inflammation [4].

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is one of the growth factors involved in the regulation of neuronal development, survival and plasticity [5]. Reduced levels of both BDNF and its tyrosine receptor kinase B (TrkB) receptor expression and/or activation suggest the presence of age-related deficiency in BDNF signaling pathway [6]. Using TrkB receptor agonist 7,8-dihydroxyflavone (DHF), Zeng et al. [7] observed that age-related memory impairment and synaptic plasticity relieved in aged rats. In our previous study, we showed that 7,8-DHF improved sensory motor performance and reduced lipid peroxidation of brain cortex in aged mice [8].

The literature findings about the peripheral effects of 7,8-DHF are limited. In brief, Kumar et al. [9] reported that alcohol and high-fat diet-induced oxidative stress in rat liver significantly decreased by four weeks 7,8-DHF treatment. In a similar study, Wood et al. [10] reported that in diet-induced obese mice, 7,8-DHF consumption relieved hyperlipidemia, hyperglycemia and hyperinsulinemia, decreased ectopic lipid

accumulation in liver and skeletal muscle, and increased insulin sensitivity. The effects of 7,8-DHF on NO production were also studied. Different reports showed that 7,8-DHF stimulates NO production via endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activation in vascular endothelium [11], but it reduces NO production by suppressing inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity during high-fat diet and alcohol consumption or lipopolysaccharide (LPS) stimulation [9, 12, 13].

Although aging is accompanied by increased oxidative stress and decreased NO level as well as reduced central and peripheral BDNF level, as a BDNF receptor agonist, an antioxidant and NO modulator as well, the effects of 7,8-DHF on non-neural tissues during aging remain to be elucidated. However, non-neural tissues for example liver, kidney and heart are also affected by the aging process. Besides, the structural and functional changes in these vital tissues, production of ROS and NO also changes during aging [14-17]. In this study, the effects of 7,8-DHF on three important tissues (liver, kidney and heart) where age-related oxidative stress and NO dysregulation have been reported were investigated. We evaluated oxidative stress by measuring the malondialdehyde (MDA, end product in lipid peroxidation) and reduced glutathione (GSH, non-protein antioxidant molecule) levels and NO levels by measuring nitrite/nitrate (NO_x , stable NO metabolites) concentration.

Materials and methods

Male C57BL/6 strain mice were divided into three groups as young (5 months old), elderly (18 months old) and DHF-elderly (18 months old). 7,8-DHF (Sigma-Aldrich 38183-03-8) was administered to the DHF-elderly group daily (5 mg/kg, intraperitoneally, ip) for 3 weeks. Intraperitoneally vehicle (17% DMSO, ip) was administered to young and elderly groups for 3 weeks [8]. In our study, the number of subjects was determined as 10 for each group. Unfortunately, 3 of the subjects allocated to the DHF-elderly group died before initiation of DHF injection (natural death due to old age).

Thus, after 3-week injections, animals in young (n=10), elderly (n=10) and DHF-elderly (n=7) groups were sacrificed, and tissue samples were harvested. Tissues were stored at -80°C until MDA, GSH and NO_x analyzes. All experiments were approved by Karadeniz Technical University Animal Care and Ethics Committee (date: 17.11.2021 and number: 53488718-817).

Determination of MDA levels in tissue

MDA levels in the tissue were studied by thiobarbituric acid (TBA) reagent formation method [18]. Tissue samples were weighed and homogenized in 0.15 M cold potassium chloride (KCl). After adding 1 mL of 15% trichloroacetic acid (TCA) to the homogenate, it was centrifuged at 2000xg for 10 minutes. Then, 1 mL of supernatant was taken and TBA (0.67%) and butylated hydroxytoluene (BHT) (1%) were added. After boiling for 10 minutes at 100°C and cooling in tap water the samples were read at 535 nm in the spectrophotometer. 1 mM 1,1,3,3-tetraethoxypropane (TEP) was used as standard. The MDA concentration in the samples was calculated as nmol/g tissue.

GSH determination in tissue

Modified Ellman method was used for glutathione determination in the tissues [19]. Tissue samples were homogenized and centrifuged as in the MDA method, and the supernatant was mixed with monosodium phosphate (NaH₂PO₄) and 5,5-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) solution. After incubating at room temperature for 5-10 minutes, the absorbance of the mixture was measured in the spectrophotometer at a wavelength of 412 nm. The GSH concentration in the samples was calculated as μmol/g tissue.

NO_x determination in tissue

NO_x concentration in tissue samples was studied with Griess method [20]. Tissues were centrifuged at 3500 rpm for 15 minutes after homogenizing with 0.1 M sodium phosphate buffer (pH=7) (1:9). 0.25 mL of 0.3 M sodium hydroxide (NaOH) was added to 500 μL of supernatant. After incubating for 5 minutes at room temperature, an equal amount of vanadium (iii) chloride (VCl₃) was added to reduce nitrate in the medium to nitrite and left for 30-minute incubation at 37°C. Griess I+II reagents were then added, which were mixed in equal amounts. After incubation at 37°C for 10 minutes, the samples

were read in spectrophotometer at 540 nm. 6.4 mM stock sodium nitrite (NaNO₂) standard was diluted daily and standards were obtained at concentrations of 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2 and 1 μM. From the standard curve prepared, the NO_x concentration in the samples was calculated as μmol/g tissue.

Statistical analysis

All data are given as mean ± standard deviation. Statistical analysis was performed by one-way variance analysis and Bonferroni Tukey as a post-hoc test using Graphpad prism 4.0 software. Values of *p*<0.05 were considered statistically significant.

Results

MDA level in liver, kidney and heart

In the young control group, the MDA values in liver, kidney and heart tissue were 79.80±7.59, 82.68±5.93, and 58.65±1.94 nmol/g tissue, respectively. In elderly group, MDA levels were significantly higher in all tissues compared to the young control group. MDA values of elderly group were determined as 110.61±7.21 in the liver (*p*<0.001), 90.41±4.79 in the kidney (*p*<0.05), and 63.23±3.22 nmol/g in the heart (*p*<0.05). In the DHF-elderly group in which mice were treated with 7,8-DHF for 3 weeks, the liver MDA value decreased significantly (96.30±4.91 nmol/g tissue, difference from the elderly group *p*<0.001), while MDA levels in kidney and heart tissue were not change significantly (Figure 1).

GSH level in liver, kidney and heart

The GSH values in liver, kidney and heart of 5-month-old young mice were 3.67±0.58, 3.27±0.29 and 3.40±0.36 μmol/g tissue, respectively. In the liver of the elderly-group, this value decreased to 2.78±0.44 μmol/g tissue (*p*<0.01), whereas in the DHF-elderly group GSH level returned to the young-control values (3.70±0.3 μmol/g tissue, the difference from the elderly-group *p*<0.01). Changes in kidney tissue were similar to those in the liver. The GSH value decreased in the elderly group (2.77±0.29 μmol/g tissue, difference from the young-control group *p*<0.05) and increased in DHF-elderly group (3.80±0.38 μmol/g tissue, the difference from the elderly-group *p*<0.001). No significant changes in GSH level of heart tissue were detected, depending on aging or 7,8-DHF administration (Figure 2).

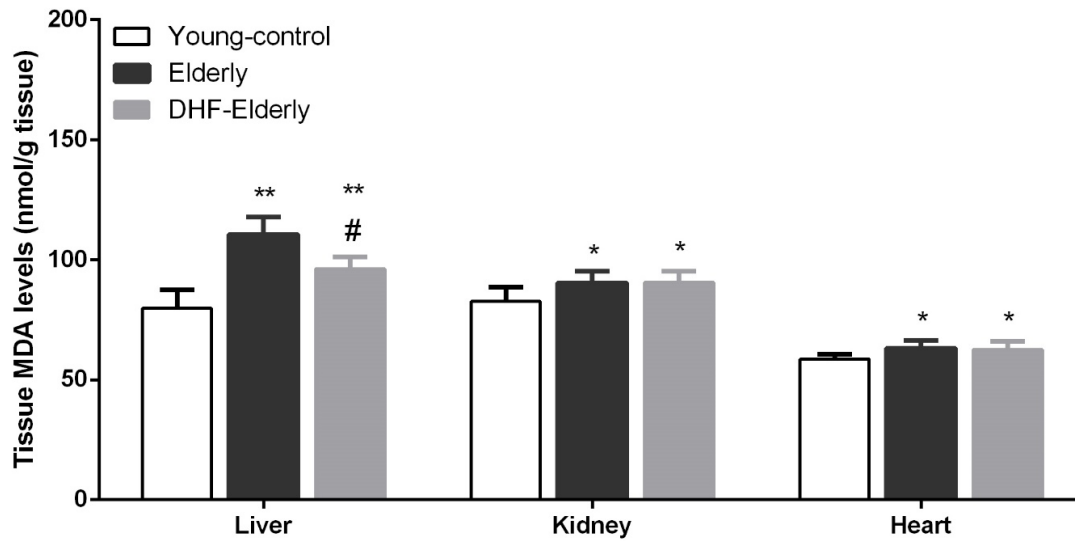


Figure 1. MDA values in liver, kidney and heart tissues

Data were given as mean \pm standard deviation (n= 7-10 mice per group)

Statistical difference from young-control group; * p <0.05, ** p <0.001

Statistical difference from elderly group; # p <0.001

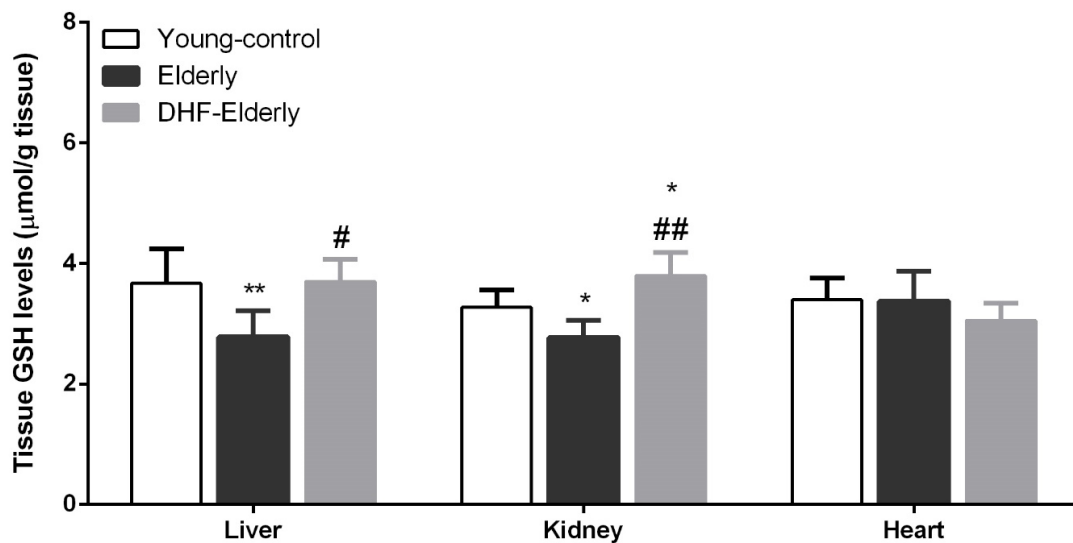


Figure 2. GSH values in liver, kidney and heart tissues

Data were given as mean \pm standard deviation (n=7-10 mice per group)

Statistical difference from young-control group; * p <0.05, ** p <0.01

Statistical difference from elderly group; # p <0.01, ## p <0.001

NO_x level in liver, kidney and heart

NO_x levels in the liver, kidney and heart tissues of the young control group were 109.64 \pm 8.16, 135.32 \pm 8.56 and 88.225 \pm 4.11 μ mol/g tissue, respectively. Although NO_x concentration decreased in the liver of old mice, it was not statistically significant (99.59 \pm 8.06 μ mol/g tissue). However, NO_x level in the liver of DHF-elderly group was significantly higher

than young control (p <0.01) and elderly-group (p <0.001). While renal NO_x concentration significantly decreased in the elderly group (88.017 \pm 5.14 μ mol/g tissue, difference from young control p <0.001), 7,8-DHF treatment significantly prevented this reduction (110.69 \pm 8.40 μ mol/g tissue, difference from the elderly group p <0.001). Similar to changes in kidney tissue, age-induced decrease in NO_x level in the heart tissue of elderly-group

(71.34±5.02 $\mu\text{mol/g}$ tissue, difference from young control $p<0.001$) increased to the control values with 7,8-DHF treatment in DHF-elderly

group (77.56±4.46 $\mu\text{mol/g}$ tissue, difference from the elderly group $p<0.05$) (Figure 3).

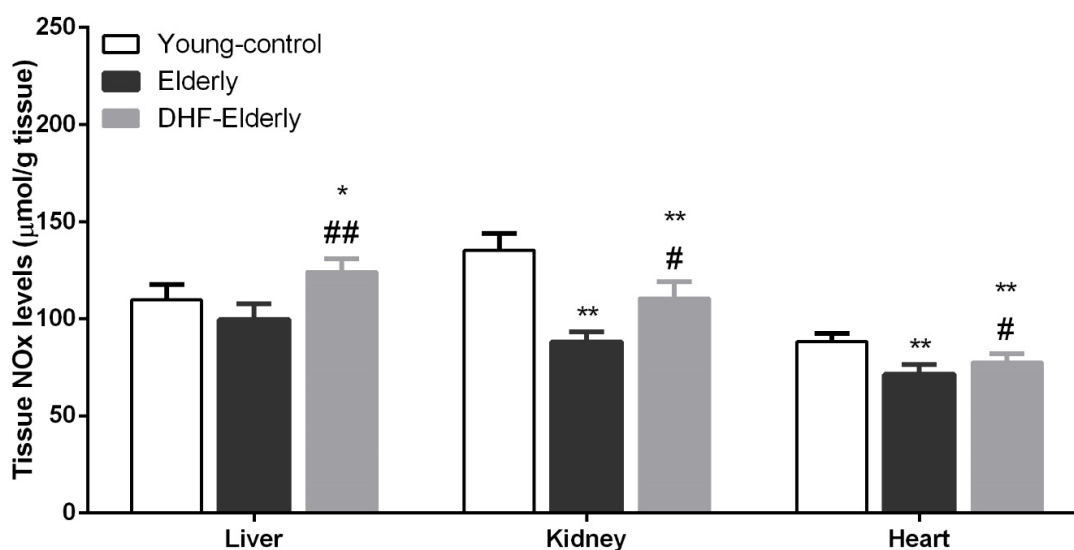


Figure 3. NO_x values in liver, kidney and heart tissues

Data were given as mean ± standard deviation (n= 7-10 mice per group)

Statistical difference from young-control group; * $p<0.01$, ** $p<0.001$

Statistical difference from elderly group; # $p<0.05$, ## $p<0.001$

Discussion

The results of the present study showed that in aged mice, 7,8-DHF administration prevented hepatic oxidative stress, partly reduced renal oxidative stress and did not affect cardiac oxidative stress. Additionally, 7,8-DHF administration greatly returned NO levels of hepatic, renal and cardiac tissues to young control values.

Aging induces both structural and functional changes in almost every tissue. In hepatocytes, age related changes are defined as lipid accumulation, decreased mitochondrial oxidation capacity, increased ROS and cytokine production and decreased NO bioavailability. These all lead to increased vascular resistance and decreased liver blood flow during aging [14, 21]. Similar factors i.e., oxidative stress, chronic inflammation and reduced NO bioavailability play important role in the age-related decrements of renal functions [15]. In the cardiovascular system, increased oxidative stress, NO depletion, induction of fibrosis and change in growth factor responses are the main factors involved in the age dependent deterioration [16]. In our study, increased MDA and decreased GSH levels, in line with previous studies, indicate hepatic and

renal oxidative stress in aged mice [14, 17]. Although cardiac GSH level did not change significantly, increased MDA level indicates the cardiac oxidative stress induction in old mice and these results are compatible with previous reports [22]. As for the NO_x results, the reduction of hepatic NO_x levels did not show statistical significance, presumably due to the high standard deviation in data, however both in kidney and heart tissues NO_x level significantly reduced in aged mice compared to the young controls. Our results showing decrease in renal NO_x values with age are compatible with the studies of De Lutiis et al. [23], who reported that aging causes a decrease in all NO synthase (NOS) isoforms, as well as NO production in kidneys. On the other hand, literature findings about age-related cardiac NOS changes are contradictory. For example, Yang et al. [24] reported increased iNOS activity in old mice, while Zieman et al. [25] showed increased eNOS activity in old rats. However, Han et al. [22] reported that total myocardial NOS activity decreased in old rats. Likewise, Valdez et al. [26] revealed that cardiac mitochondrial NOS activity decreased by 20-25% during aging. As for the present study, our results showed that cardiac NO_x levels decreased in old mice.

7,8-DHF selectively binds and activates TrkB receptor and mimics the physiological effects of BDNF. The antioxidant effect of this molecule, even in the cells without TrkB receptor, depends on its natural flavonoid structure [27, 28]. Since 7,8-DHF is a BDNF mimetic, its central effects have been clearly accentuated. However, few studies showing its peripheral effects are reported. For example, Kumar et al. [9] showed protective effects of 7,8-DHF in rat liver during alcohol and high-fat diet consumption. Cardiac protective effects of 7,8-DHF have been showed both in myocardial ischemia and doxorubicin induced cardiotoxicity models [29, 30]. In a study using the human proximal tubule cell line (HK-2), 7,8-DHF was shown to be protective against hypoxic damage in the proximal tubule [31]. Researchers have emphasized that both antioxidant properties and TrkB receptor activation ability are implicated in 7,8-DHF mediated favorable effects.

Considering present results, the tissue that provides the most benefit from 7,8-DHF treatment among the others is the liver, for hepatic oxidative stress which was at the higher level in aged mice, significantly decreased in DHF-elderly group. The protective effect of 7,8-DHF against lipid peroxidation and GSH depletion in old mice has been demonstrated for the first time in this study, and this result is compatible with previous studies reporting that 7,8-DHF protects the liver in different damage models [9, 32]. Another tissue we focused on is the kidney, which also benefited from 7,8-DHF treatment, though not as much as the liver. After three weeks of 7,8-DHF treatment, renal MDA level has not changed, but the GSH value has returned to the young-control level. The effects of 7,8-DHF on kidney have not been studied before in *in-vivo* conditions, while its protective effect against hypoxic damage has been reported in proximal tubule cells in *in-vitro* conditions [31]. Our results are compatible with this previous *in-vitro* study and show that 7,8-DHF alleviates age-related renal oxidative stress, at least GSH depletion. Finally, 7,8-DHF treatment at a dose of 5 mg/kg per day for 3 weeks, did not affect oxidative stress in heart tissue of aged mice. However, cardiac NO production increased at the same condition. We suggest that 7,8-DHF may have no effect on cardiac oxidant/antioxidant system or a longer treatment period and/or higher doses of 7,8-

DHF might be required to get a benefit for heart during aging.

The effect of 7,8-DHF on NO production might be depend whether the condition is physiological or pathological. According to literature findings 7,8-DHF suppresses NO production via iNOS, which is upregulated by pathological conditions such as high-fat diet and alcohol consumption, ischemia reperfusion injury or LPS administration [9, 12, 13]. On the contrary, it has been reported that eNOS activity is stimulated by both BDNF and 7,8-DHF through TrkB receptor and calcium channels [11, 33]. According to present results, the nitrite and nitrate concentration we used as an indicator of NO level, decreased in the liver, kidney and heart tissues of older mice, and increased in 7,8-DHF treated old mice. Although the expression level of different NOS isoforms has not been studied in our study, this might be a limitation of our study, we suggest that 7,8-DHF may enhance eNOS mediated (or non-iNOS medated) NO production through TrkB receptor or another mechanism.

Based on present results, we concluded that administration of 7,8-DHF alleviates hepatic and renal oxidative stress in some degree, as well as nitric oxide depletion in liver, kidney and heart tissues. While previous studies have shown that 7,8-DHF presents anti-aging properties on dermal fibroblast cells [34], reduces memory loss by inhibiting age-related changes in hippocampal cells [7], and reduces lipid peroxidation in cerebral cortex and improves sensory motor performance in aged mice [8] for the first time in this study, we demonstrated that 7,8-DHF exhibited favorable effects on age related oxidative stress and/or NO depletion in non-neural tissues. However, as a major shortcoming of our study, the presence of oxidative stress and how it was affected by 7,8-DHF treatment should be supported by other classical parameters such as protein oxidation and antioxidant enzyme activities.

Present results suggest that 7,8-DHF might be a promising compound in reducing age-related oxidative stress and NO depletion in non-neural tissues, despite the limitations of the study. Further researches are needed to reveal the effects of this compound on age-related functional loss and its action mechanisms as well.

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

References

1. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging* 2018;13:757-772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
2. Vaiserman A, Koliada A, Zayachkivska A, Lushchak O. Nanodelivery of natural antioxidants: an anti-aging perspective. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;7:447. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00447>
3. Lyons D, Roy S, Patel M, Benjamin N, Swift CG. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total body nitric oxide production in healthy old age. *Clin Sci (Lond)* 1997;93:519-525. <https://doi.org/10.1042/cs0930519>
4. Johnson LC, DeVan AE, Justice JN, Seals DR. Nitrate and Nitrite in Aging and Age-Related Disease. In: Bryan N., Loscalzo J. (eds) *Nitrite and Nitrate in Human Health and Disease*. Nutrition and Health. Cham: Humana Press; 2017:259-277. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46189-2_18
5. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska Ziolkiewicz D. Brain-derived neurotrophic factor and diabetes. *Int J Mol Sci* 2020;21:841. <https://doi.org/10.3390/ijms21030841>
6. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci* 2019;13:363. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
7. Zeng Y, Lv F, Li L, Yu H, Dong M, Fu Q. 7,8-Dihydroxyflavone rescues spatial memory and synaptic plasticity in cognitively impaired aged rats. *J Neurochem* 2012;122:800-811. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07830.x>
8. Keser H, Doğramacı Ş, Şahin E, et al. The TrkB agonist 7,8-Dihydroxyflavone improves sensory-motor performance and reduces lipid peroxidation in old mice. *Gen Physiol Biophys* 2020;39:471-479. https://doi.org/10.4149/gpb_2020022
9. Kumar D, Dwivedi DK, Lahkar M, Jangra A. Hepatoprotective potential of 7,8-Dihydroxyflavone against alcohol and high-fat diet induced liver toxicity via attenuation of oxido-nitrosative stress and NF-κB activation. *Pharmacol Rep* 2019;71:1235-1243. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.07.002>
10. Wood J, Tse MCL, Yang X, et al. BDNF mimetic alleviates body weight gain in obese mice by enhancing mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Metabolism* 2018;87:113-122. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.06.007>
11. Huai R, Han X, Wang B, et al. Vasorelaxing and antihypertensive effects of 7,8-dihydroxyflavone. *Am J Hypertens* 2014;27:750-760. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpt220>
12. Park HY, Park C, Hwang HJ, et al. 7,8-Dihydroxyflavone attenuates the release of pro-inflammatory mediators and cytokines in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells through the suppression of the NF-κB and MAPK signaling pathways. *Int J Mol Med* 2014;33:1027-1034. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1652>
13. Wang B, Wu N, Liang F, et al. 7,8-dihydroxyflavone, a small-molecule tropomyosin-related kinase B (TrkB) agonist, attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury in rats. *J Mol Histol* 2014;45:129-140. <https://doi.org/10.1007/s10735-013-9539-y>
14. Hunt NJ, Kang SWS, Lockwood GP, Le Couteur DG, Cogger VC. Hallmarks of aging in the liver. *Comput Struct Biotechnol J* 2019;17:1151-1161. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.07.021>
15. Mármol F, Sánchez J, López D, et al. Role of oxidative stress and adenosine nucleotides in the liver of aging rats. *Physiol Res* 2010;59:553-560. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931768>
16. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:302-307. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.002>
17. Cheitlin MD. Cardiovascular physiology-changes with aging. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:9-13. <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2003.01751.x>
18. Casini AF, Ferrali M, Pompella A, Maellaro E, Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissues of bromobenzene-intoxicated mice. *Am J Pathol* 1986;123:520-531. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888269/pdf/amjpathol00159-0126.pdf>. Accessed February 14, 2022
19. Aykaç G, Uysal M, Yalçın AS, Koçak Toker N, Sivas A, Oz H. The effect of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology* 1985;36:71-76. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(85\)90008-3](https://doi.org/10.1016/0300-483x(85)90008-3)
20. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2001;5:62-71. <https://doi.org/10.1006/niox.2000.0319>
21. Zhang Y, Chen X, Yang L, Zu Y, Lu Q. Effects of rosmarinic acid on liver and kidney antioxidant enzymes, lipid peroxidation and tissue ultrastructure in aging mice. *Food Funct* 2015;6:927-931. <https://doi.org/10.1039/c4fo01051e>
22. Han L, Li M, Liu Y, Han C, Ye P. Atorvastatin may delay cardiac aging by upregulating peroxisome proliferator-activated receptors in rats. *Pharmacology* 2012;89:74-82. <https://doi.org/10.1159/000335783>
23. De Lutiis MA, Felaco M, Gizzi F, et al. A scavenger role for nitric oxide in the aged rat kidney. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004;17:265-271. <https://doi.org/10.1177/039463200401700306>

24. Yang B, Larson DF, Watson RR. Modulation of iNOS activity in age-related cardiac dysfunction. *Life Sci* 2004;75:655-667. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.09.076>
25. Ziemann SJ, Gerstenblith G, Lakatta EG, et al. Upregulation of the nitric oxide-cGMP pathway in aged myocardium: physiological response to L-arginine. *Circ Res* 2001;88:97-102. <https://doi.org/10.1161/01.res.88.1.97>
26. Valdez LB, Zaobornyj T, Alvarez S, Bustamante J, Costa LE, Boveris A. Heart mitochondrial nitric oxide synthase. Effects of hypoxia and aging. *Mol Aspects Med* 2004;25:49-59. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.02.008>
27. Han X, Zhu S, Wang B, et al. Antioxidant action of 7,8-dihydroxyflavone protects PC12 cells against 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity. *Neurochem Int* 2014;64:18-23. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.10.018>
28. Emili M, Guidi S, Uguagliati B, Giacomini A, Bartesaghi R, Stagni F. Treatment with the flavonoid 7,8-Dihydroxyflavone: a promising strategy for a constellation of body and brain disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62:13-50. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1810625>
29. Wang Z, Wang SP, Shao Q, et al. Brain-derived neurotrophic factor mimetic, 7,8-dihydroxyflavone, protects against myocardial ischemia by rebalancing optic atrophy 1 processing. *Free Radic Biol Med* 2019;145:187-197. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.033>
30. Zhao J, Du J, Pan Y, et al. Activation of cardiac TrkB receptor by its small molecular agonist 7,8-dihydroxyflavone inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via enhancing mitochondrial oxidative phosphorylation. *Free Radic Biol Med* 2019;130:557-567. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.024>
31. Ma R, Zhang J, Liu X, Yue S, Zhao Q, Xu Y. 7,8-DHF treatment induces Cyr61 expression to suppress hypoxia induced ER stress in HK-2 cells. *Biomed Res Int* 2016;2016:5029797. <https://doi.org/10.1155/2016/5029797>
32. Payá M, Ferrandiz ML, Sanz MJ, Alcaraz MJ. Effects of phenolic compounds on bromobenzene-mediated hepatotoxicity in mice. *Xenobiotica* 1993;23:327-333. <https://doi.org/10.3109/00498259309059386>
33. Zeng N, Xu J, Yao W, Li S, Ruan W, Xiao F. Brain-Derived neurotrophic factor attenuates septic myocardial dysfunction via eNOS/NO pathway in rats. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:1721434. <https://doi.org/10.1155/2017/1721434>
34. Choi JW, Lee J, Park YI. 7,8-Dihydroxyflavone attenuates TNF- α -induced skin aging in Hs68 human dermal fibroblast cells via down-regulation of the MAPKs/Akt signaling pathways. *Biomed Pharmacother* 2017;95:1580-1587. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.098>

Ethics committee approval: This study was approved by Karadeniz Technical University Animal Care and Ethics Committee (date: 17.11.2021 and number: 53488718-817).

Contributions of the authors to the article

S.C. set up the main idea and hypothesis of the study. S.A. developed the theory. S.A., H.K., G.H.D. and E.G.G.P. conducted the experiments. S.C. made the statistical analysis. The materials and methods part of the article was written by E.G.G.P. and H.K. Other parts of the article were written by S.C. and reviewed by G.H.D. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

Bir tıbbi onkoloji kliniğindeki parenteral ilaç uygulama hatalarının incelenmesi

Investigation of parenteral drug administration errors in a medical oncology clinic

Metin Deniz Karakoç, Özden Özer

Gönderilme tarihi:15.03.2022

Kabul tarihi:13.06.2022

Öz

Amaç: Medikal onkolojide hasta sayılarının her geçen yıl artış göstermesi ve kullanılan ilaçların genel olarak pahalı ilaçlar olması nedeniyle parenteral ilaç uygulama hataları (PİUH) birçok tıbbi ve maddi kayıplara neden olmaktadır. Araştırmanın amacı, bir onkoloji kliniğinde meydana gelen PİUH'nı tespit ederek önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınmasına katkıda bulunmaktır.

Gereç ve yöntem: Daha önce kanser tanısı konulmuş, tıbbi onkoloji servisinde tedavi gören 2021 yılına ait tüm yatan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Verilerin toplanmasında hemşire gözlem ve takip formları, ramak kala olay bildirim formları, doktor orderları ve hasta bazlı kemoterapi hazırlama birimi raporlarından yararlanıldı. Değişkenlerin incelenmesinde frekans, ortalama ve yüzde (%) gibi tanımlayıcı istatistikler ile ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunda dosyaları eksiksiz olan 18 yaş üstü 301 hasta olduğu ve 57 adet PİUH yapıldığı belirlenmiştir. Klinikte PİUH oranının %18,9 olduğu hesaplanmıştır. En sık karşılaşılan hataların sırası ile infüzyon sürelerine uyulmaması (%4,6), ilacın yanlış zamanda verilmesi (%4,3) ve ilaç dozunun atlanması/verilmemesi (%3,7) olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Araştırmada tıbbi onkoloji kliniğinde PİUH'nın azımsanamayacak derecede fazla sayıda meydana geldiği ancak bunların büyük bir bölümünün olay bildirim formlarına yansımadağı belirlenmiştir. Hata oranlarının azaltılması amacıyla kliniklerde görevli sağlık personelinin farmakolojik bilgi eksikliklerinin giderilmesi, farmakovijilans konusunda farkındalığın sağlanması, hasta eğitimlerine daha fazla özen gösterilmesi ve dokümantasyon sisteminin revize edilmesi önemli katkılar sağlayabilir. Hastanelerde PİUH'nın önlenmesi için izlenecek ulusal ya da küresel çapta stratejilerin belirlenebilmesi amacıyla çok merkezli ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: İlaç uygulama hataları, tıbbi onkoloji, yatan hasta, farmakovijilans, akılcı ilaç kullanımı.

Karakoç MD, Özer Ö. Bir tıbbi onkoloji kliniğindeki parenteral ilaç uygulama hatalarının incelenmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:720-727.

Abstract

Purpose: Parenteral drug administration errors (PDAEs) cause many medical and financial losses, due to the number of patients in medical oncology increases every year and the drugs administered are generally overpriced. The aim of the study is to detect the PDAEs that occur in an oncology clinic and contribute to taking the necessary measures for prevention.

Materials and methods: The all inpatient files who were previously diagnosed with cancer and treated in the medical oncology clinic in 2021 were reviewed retrospectively. Nurse observation and follow-up forms, near-miss event notification forms, physician orders and patient-based chemotherapy preparation unit reports were used to collect data. Descriptive statistics such as frequency, mean and percentage (%), and also chi-square test were used to analyze the variables.

Results: There were 301 patients over the age of 18 with complete files in the study group and 57 PDAEs were detected. It was calculated that the rate of PDAEs in the clinic was 18.9%. It was determined that the most common errors were "not following the administration duration (4.6%)", "administering the drug at the wrong time (4.3%)", and "skipping/not administering the drug dose (3.7%)" respectively.

Conclusion: In the study, it was determined a significant number of PDAEs occurred in the medical oncology clinic, but most were not written on the event reporting forms. In order to reduce the error rates, eliminating the pharmacological knowledge deficiencies of the health staff in the clinics, raising awareness about pharmacovigilance, paying more attention about patients' training and revising the documentation system can make important contributions. Multicenter and large-scale studies are needed to determine the national or global strategies to be followed in order to prevent PDAEs in hospitals.

Key words: Drug administration errors, medical oncology, inpatient, pharmacovigilance, rational drug use.

Karakoç MD, Özer Ö. Investigation of parenteral drug administration errors in a medical oncology clinic. Pam Med J 2022;15:720-727.

Metin Deniz Karakoç, Dr. Ecz. Denizli Devlet Hastanesi Onkoloji Merkezi, Denizli, Türkiye, e-posta: mdkarakoc@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-3188-8738) (Sorumlu Yazar)

Özden Özer, Dr. Denizli Devlet Hastanesi Onkoloji Merkezi, Denizli, Türkiye, e-posta: ozdenozer86@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8436-2177)

Giriş

Kanser hastalığı günümüzde tüm dünyada artış göstermektedir [1]. Buna karşılık tedavide her geçen gün geçmiş yıllara oranla daha fazla sayıda yeni molekül tıbbın kullanımına sunulmaktadır. Diğer taraftan artan hasta sayıları ve tedavide kullanılan ilaç çeşitliliği bir buzdağının görünmeyen yüzünü oluşturan ilaç uygulama hatalarını da beraberinde getirmektedir [2, 3]. İlaç uygulama hataları, ilaç sağlık profesyonelinin, hastanın ya da hasta yakınının kontrolünderken uygunsuz kullanım sonucu hastaya zarar veren veya zarar görmesine yol açabilecek herhangi bir önlenilebilir olay olarak tanımlanmaktadır [4]. Bu tür olaylar, teorik ve pratik bilgi eksikliği, reçeteleme/order etme hataları, order değişikliklerindeki iletişim eksikliği, ürünlerin hazırlama, etiketleme, paketleme, dağıtım ve uygulama aşamalarındaki aksaklıklar da dâhil olmak üzere ilaç uygulaması ile ilgili her basamakta meydana gelebilmektedir [5, 6].

Hastane ortamında hastalara uygulanan kemoterapi ilaçlarının büyük bir çoğunluğunu parenteral yolla verilen ilaçlar oluşturmaktadır. Bu ilaçların doğru şekilde hazırlanması ve tedavi boyunca akılcı ilaç kullanımının temel prensiplerine uygun hareket edilmesi hasta sağlığı açısından son derece önemlidir [7-9]. Onkolojik ilaç hataları, tedavide kullanılan antineoplastik ajanların genel olarak dar terapötik indekse ve yüksek toksisiteye sahip olmaları nedeniyle hayatı tehdit edebilecek ciddi sorunlara yol açma potansiyeline sahiptir [10]. Diğer yandan ilaç uygulama hatalarının maddi boyutu da oldukça düşündürücüdür. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ilaç uygulama hataları kaynaklı morbidite ve mortalitelerin maliyetinin yıllık toplam sağlık harcamalarının %16'sına denk olduğu belirtilmektedir [11]. Antineoplastik ajanların birçoğunun yüksek meblağlı ilaçlar olduğu göz önüne alındığında sorunun ekonomik boyutunun da ne kadar büyük olduğu daha iyi anlaşılmaktadır. Bu nedenle onkolojide uygulanan ilaç hatalarının engellenmesi, sağlayacağı tıbbi yararların yanında ekonomik kayıpların önlenmesi açısından da önem arz etmektedir. Yukarıda açıklanan nedenlerden dolayı araştırmamızda, bir tıbbi onkoloji kliniğindeki parenteral ilaç uygulama hatalarının tespit edilerek önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Denizli ilindeki bir hastanenin onkoloji merkezinde retrospektif bir dosya taraması şeklinde gerçekleştirilen araştırmaya, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onay izninin ardından başlanmıştır. Tüm araştırma süresince Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyulmuştur. Çalışma grubuna hastanenin onkoloji merkezine başvuran en az 18 yaşını doldurmuş, tümör türü ya da bölgesi fark etmeksizin patolojik inceleme ile daha önce kanser tanısı konulmuş, 01.01.2021-31.12.2021 döneminde tıbbi onkoloji kliniğinde kanser hastalığı nedeniyle tedavi gören, hasta dosyasında eksik bilgi bulunmayan (kimlik bilgileri, anamnez formları, onam belgeleri, patoloji raporları, görüntüleme/laboratuvar tetkikleri, hekim orderları ile hemşire tedavi gözlem ve uygulama formları tam olan) bir ya da daha fazla parenteral ilaç kullanılarak kemoterapi tedavisi görmekte olan hastalar dahil edilmiştir. Hasta dosyalarına ilave olarak verilerin derlenmesinde ramak kala olay bildirim formları, istenmeyen olay bildirim formları ve hasta bazlı kemoterapi hazırlama birimi raporlarından yararlanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (SPSS 22.0) paket programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin incelenmesinde frekans, ortalama ve yüzde (%) gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Tespit edilen parenteral ilaç uygulama hatalarının yaş, cinsiyet ve kanser türü gibi bağımsız değişkenlere göre dağılımlarının anlamlı olup olmadığı ki-kare (χ^2) testi ile araştırılmış olup, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırmada, çalışma dönemi olan 2021 yılı içerisinde onkoloji merkezinde toplam 364 hastaya ait dosya bulunduğu belirlenmiştir. İlgili hasta dosyalarından kimlik bilgileri, anamnez formları, onam belgeleri, patoloji raporları, görüntüleme/laboratuvar tetkikleri, hekim orderları ile hemşire tedavi gözlem ve uygulama formları gibi evrakların en az biri ya da birkaçı eksik olan 63 adedi çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece çalışma grubu araştırma evreninin %82,7'sine denk gelen 301 adet hastadan oluşmuştur. Çalışmada yer alan hastaların tümör bölgesi, yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi kriterlerine göre dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların tümör bölgesi, yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi kriterlerine göre dağılımı

Kanser türü*	Hasta sayısı	Oran (%)
Meme	147	48,9
Kolo-rektal	68	22,6
Akciğer	43	14,3
Prostat	10	3,3
Pankreas	7	2,3
Mide	6	2,0
Baş-boyun	4	1,3
Endometrium	4	1,3
Beyin	4	1,3
Cilt	3	1,0
Over	3	1,0
Testis	2	0,7
Cinsiyet		
Erkek	111	36,9
Kadın	190	63,1
Yaş		
18-39	22	7,3
40-55	35	11,7
56-65	85	28,2
65+	159	52,8
Eğitim düzeyi		
Okur-yazar	17	5,7
İlköğretim	205	68,1
Lise	56	18,6
Üniversite	23	7,6
Toplam	301	100

*Kanser türleri tutulum gösterdikleri organ bölgelerine göre belirtilmiştir

Yaş ortalaması 63,2 olan ve ağırlıklı olarak ilköğretim seviyesinde eğitim sahibi oldukları tespit edilen araştırma grubunda toplam 57 ayrı ilaç uygulama hatası belirlenmiştir. Hata tespit edilen hiçbir hastada birden fazla hata saptanmamıştır. İlgili birimde parenteral ilaç uygulama hatası oranının %18,9 olduğu

hesaplanmıştır. Tespit edilen parenteral ilaç uygulama hataları ve toplam uygulamalar içerisindeki oranları Tablo 2'de sunulmuştur. Tespit edilen parenteral ilaç uygulama hataları ile yaş, cinsiyet ve kanser türü gibi değişkenler arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmadığı ($p>0,05$) tespit edilmiştir.

Tablo 2. Tespit edilen parenteral ilaç uygulama hataları ve dağılımları

İlaç uygulama hatası türü	Tespit edilen hata sayısı*	Toplam hasta sayısı (N=301) içerisindeki oran (%)
İnfüzyon sürelerine uyulmaması	14	4,6
İlacın yanlış zamanda verilmesi	13	4,3
İlaç dozunun atlanması/verilmemesi	11	3,7
Hastaların kendi ilaçlarını hekime eksik/yanlış bildirilmesi	7	2,3
Yanlış uygulama yolundan ilaç verilmesi	5	1,7
Yanlış dozda ilaç uygulanması	4	1,3
İlacın yanlış mayi içerisinde verilmesi	3	1,0
Toplam	57	18,9

*Hata tespit edilen 57 hastanın her birinde yalnız bir adet ilaç uygulama hatası yapıldığı belirlenmiştir

Tespit edilen 57 ilaç uygulama hatasının yalnızca iki tanesinde istenmeyen olay bildirim formu ve bir vakada da ramak kala olay bildirim formu düzenlendiği belirlenmiştir. Diğer 54 ilaç uygulama hatası ise hekim orderları, hemşire tedavi gözlem ve uygulama formları ile hasta bazlı kemoterapi hazırlama birimi raporları yan yana getirilerek bir arada incelenmesiyle tespit edilen hatalardan oluşmaktadır. Orderda belirtilen infüzyon sürelerine uyulmadığı tespit edilen 14 vakada uzun intravenöz (i.v.) infüzyon sürelerine sahip çeşitli antineoplastik ilaçların normalden çok daha kısa sürelerde uygulandığı tespit edilmiştir. Yanlış zamanda ilaç uygulandığı tespit edilen 13 olguda birbirinden farklı antineoplastik ilaçların hekimin belirttiği zaman aralığı ve ilaç verilmiş sırasına uyulmadan verildiği belirlenmiştir. 11 hastada vuku bulan doz atlanması ya da verilmemesinde hastaların rutin kemoterapi protokollerinde yer almayan ancak kemoterapiye ek olarak genellikle aylık ya da daha uzun periyotlarda uygulanan sitostatik hormon agonist/antagonistlerinin (löprolid, goserelin, letrozol, enzulatamit, bikulatamit, vb.) ve enjektabl bifosfonatların (zoledronik asit, ibandronik asit, vb.) reçete/order edilmesine rağmen ilacın eczaneden istenilmemesi ya da alınmaması nedeniyle dozun atlandığı/uygulanmadığı tespit edilmiştir. 7 olguda kemoterapi tedavileri öncesinde başka hekimlerce diğer komorbiditeleler için verilen antikoagülan, antiaritmik, antihipertansifler ve antidiyabetik ajanlar gibi antineoplastiklerle birlikte verilirken dikkatli olunması gereken ilaçlar konusunda hastaların hekim veya hemşirelere bilgi vermediği ya da sorgulama yapılmadığı belirlenmiştir. Yanlış uygulama yolundan ilaç verilen 5 olguda birim hemşirelerince HBYS üzerinden yapılan hastane eczanesinden ilaç istemlerinde order'da yazılı oral ve i.v. formların karıştırılarak yanlış istemde bulunulması sonucu meydana geldiği saptanmıştır. Bunlardan üç vakada deksametazon tablet yerine ampul uygulandığı iki vakada ise pantoprazol flakon yerine pantoprazol tablet uygulandığı belirlenmiştir. Yanlış dozda ilaç uygulama hatalarında hekimin çeşitli nedenlerle hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden elektronik ortamda yazdığı order üzerinde revizyon yaparak üç olguda %10, bir olguda ise %20 doz azaltması yapmış olmasına rağmen birim hemşirelerince ilk orderin yazılı çıktısı dosyaya konularak işlem yapıldığı için hata meydana geldiği saptanmıştır. İlacın

yanlış solüsyon içerisinde verildiği 3 vakada da karboplatin isimli ilacın hekimce %5'lik dekstroz çözeltisi içerisinde yazılmasına rağmen %0,9 izotonik sodyum klorür çözeltisi içerisinde hazırlanarak hastaya uygulandığı belirlenmiştir. Klinik tarafından raporlananlar da dâhil olmak üzere tespit edilen ilaç uygulama hatalarının hiçbirinde (n=0) mortaliteye veya yatış süresinin uzamasına yol açacak ya da ilave bir tedavi verilmesini gerektirecek bir durum meydana gelmediği tespit edilmiştir.

Tartışma

Advers reaksiyonların ve ilaçla ilgili diğer sorunların tespit edilmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik yürütülen, ilaç güvenliğine dair her türlü faaliyet farmakovijilans kapsamına girmektedir. Farmakovijilans, antineoplastik ajanların yüksek toksisiteleri, dar terapötik aralıkları ve tedavi rejimlerinin katı zaman periyotları nedeniyle onkolojide özellikle önem arz etmektedir. Antineoplastik ilaçlarla yapılan tıbbi uygulama hataları mortalitede, hastanede kalış süresinde ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olmaktadır [7, 10]. Çalışmamızda farmakovijilans açısından onkolojide akılcı ilaç uygulamalarının temel ilkelerinin (doğru ilaç, doğru doz, doğru hasta, doğru zaman, doğru farmasötik form, doğru uygulama yolu, doğru uygulama sırası, doğru kayıt) yeterince uygulanıp uygulanmadığı sorgulanmış ve önemli bulgular edilmiştir. Ancak araştırma kısıtlı sayıda bir hasta grubuyla ve tek merkezli olarak gerçekleştirildiğinden elde edilen sonuçlar ülke çapında ya da Denizli ili için genellenemez. Bu durum çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Kanser hastalarındaki ilaç uygulama hatalarını konu alan bir çalışmada kemoterapide ilaç hatalarının ilaç kullanımına ait tüm aşamalarda ortaya çıkabildiği, onkoloji hastalarının tüm tedavi sürecinde en az %1-3'ünün bu hatalardan etkilendiği bildirilmiştir [12]. Araştırmamızda Tablo 2'den görülebileceği üzere kemoterapi ilaçlarının hazırlama ve uygulamasına ait her bir aşamada %1 ila %4,6 arasında değişen oranlarda hatalar tespit edildiği düşünüldüğünde hataların ilaç kullanımının tüm aşamalarında ortaya çıkabildiği konusunda çalışmaların birbiri ile uyum gösterdiğini söylemek mümkündür.

Yatan hastalardaki ilaç uygulama hatalarını mercek altına alan bir derlemede söz konusu hataların %94'ünün klinik açıdan önem teşkil eden bir zarara yol açmadığı ancak %6'sının ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ilaç uygulama hatalarında ilaçların yanlış zamanda verilmesinin en sık karşılaşılan hata tipi olduğu ve hata çeşitlerinin kliniklere göre değişmekle birlikte, ilaç hatalarının %1 ile %48 arasında değişen oranlarda meydana geldiği belirtilmiştir [13]. Araştırmamızda %18,9 olarak saptanan ilaç uygulama hatası oranı da bu anlamda belirtilen çalışma ile uyum göstermektedir. Ancak çalışmamızda tespit edilen ilaç uygulama hatalarının mortalitede artışa ya da yatış süresinin uzamasına yol açmaması vakaların %6'sında ciddi morbidite ve mortalite varlığını bildiren söz konusu yayın ile çelişmektedir. Ayrıca, derlemede en sık karşılaşılan ilaç uygulama hatasının ilaçların yanlış zamanda verilmesi olduğu bildirilirken araştırmamızda en sık karşılaşılan hata türü i.v. infüzyon sürelerine uyulmaması olmuştur. Hematoloji ve onkoloji servislerinde ilaç hatalarını konu alan diğer bir çalışmada yanlış doz ve yanlış uygulama zamanının en sık karşılaşılan hatalar olduğu ve bu servislerde yapılan farmakolojik konsültasyonların birçok ilaç hatasını ortaya çıkararak çözülmesine yol açtığı bildirilmiştir [14]. Ülkemizde onkoloji hemşireleri ile anket yoluyla yapılan bir başka çalışmada katılımcıların %83,4'ünün kemoterapi ilaçlarının hazırlanması ve uygulanması sırasında en az bir hata ile karşılaştıkları bildirilmiştir. Çalışmada ilaçların hekimler tarafından yanlış dozda reçete edilmesi ve kemoterapi sırasında ilaç uygulama sıralarına uyulmamasının en sık görülen hatalar olduğu belirtilmiştir [15]. Yurdumuzda ilaç uygulama hatalarını konu alan farklı bir araştırmada da benzer şekilde yanlış doz, yanlış zaman ve ilaç dozunun unutulması/atlanmasının en sık karşılaşılan hatalar olduğu; kliniklerde farmakolojik bilgi eksikliklerinin giderilmesinin ilaç uygulama hatalarının engellenmesinde önemli bir adım olacağı belirtilmiştir [16]. Yukarıda belirtilen yayınlarla uyumlu olarak çalışmamızda tespit edilen ilaç uygulama hatalarının çoğunun hastalara ilaç uygulamakla görevli sağlık profesyonellerinin yeterli farmakolojik bilgiye sahip olmaları halinde kendiliğinden önlenilebileceği açıktır. Bu bağlamda elde edilen veriler bir kez daha meslek içi eğitimlerin önemine dikkat çekmektedir.

İlaç hataları hasta güvenliğini tehlikeye atan ve sağlık hizmetlerine büyük bir mali yük getiren olumsuz olaylara katkıda bulunurlar. İlaç hazırlama, servislere dağıtım ve uygulama sürecinin her aşamasında meydana gelebilecek ilaç hatalarının önlenmesi, güvenli bir sağlık sisteminin devamlılığı için esastır [17, 18]. İngiltere'de tedavi sürecinin herhangi bir noktasında 66 milyonu klinik olarak önemli sayılabilecek olan yılda 237 milyon ilaç uygulama hatası meydana geldiği bildirilmiştir. Önlenebilir ilaç uygulama hatalarının ulusal sağlık hizmetleri servisine yılda yaklaşık 98 milyon İngiliz pound'una (£) mal olduğu, hastanelerde 181.000 yatak günü tükettiği ve 1700 civarında ölüme neden olduğunun tahmin edildiği belirtilmiştir [19]. Çalışmamızın dizaynı nedeniyle tespit edilen ilaç uygulama hatalarının getirdiği mali külfet hesaplanamamıştır. Diğer taraftan yurdumuzda da bu konuda yayımlanmış ülke çapında bir araştırma maalesef mevcut değildir. Ancak ülkemizde ve yurtdışında yapılan, yukarıda anılan çalışmalarda tespit edilen hata oranlarının birbirlerine yakın aralıklarda olduğu göz önüne alındığında İngiltere örneğindeki verilerin ülkemizdeki ilaç uygulama hatalarının yarattığı ekonomik fatura konusunda bir fikir vereceği aşikârdır.

Yurtdışı kaynaklı iki ayrı çalışmada sırası ile yanlış doz order edilmesi ve yanlış infüzyon hızında ilaç uygulanmasının en sık karşılaşılan hatalar olduğu belirtilmiştir. Bu hataların azaltılabilmesi için ise orderların HBYS üzerinden elektronik ortamda yazılması ve ilaçların infüzyon pompaları yardımıyla verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca hastaların tedavilerinin karmaşıklığı konusunda bilgi eksikliğinden kaynaklanan ilaç hatalarını önlemek için hasta eğitimlerinin önemi vurgulanmaktadır [3, 20]. Belirtilen araştırmaların sonuçları ilaç uygulama hatalarının yüksek olduğunu göstermesi bakımından çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Diğer taraftan araştırmamızın gerçekleştirildiği klinikte orderların halihazırda HBYS üzerinden elektronik ortamda yazılması ve kemoterapi infüzyon pompalarının kullanılıyor olması çalışmalarda tespit edilen hata sıralamalarındaki farklılıkların bir nedeni olabilir. Çalışmamızda tespit edilen dördüncü en sık ilaç uygulama hatası hastaların kendi ilaçlarını hekime eksik/yanlış bildirilmesi olmuştur. Bu hata türü hastalarca yapmaları gereken bildirimlerin önemini iyi kavranması

ile aşılabilir. Ancak Tablo 1'den görüldüğü üzere klinikte pek çok değişik kanser türü nedeniyle birbirinden farklı tedaviler uygulanan hastaların çoğunluğu 65 yaş üzerinde ve eğitim seviyesi ilköğretim ya da altında bireylerden oluşmaktadır. Elimizdeki ortalama hasta profili yukarıda belirtilen çalışmalarla paralel şekilde ilaç hatalarının azaltılmasında hasta eğitimlerine önem verilmesinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Nitekim son yıllarda bu konuda yapılan pek çok çalışmada ilaç uygulama hataları ve advers ilaç olaylarının azaltılması amacıyla hasta eğitimlerine daha çok zaman ayrılması ve özen gösterilmesi gerektiği, ayrıca standart dokümantasyonların revize edilmesi ve teknoloji (örneğin: e-order, barkod/karekod sistemi) kullanımının yaygınlaştırılması gerektiği vurgulanmaktadır [21-25].

İlaç hatalarının oluşumuna etki eden birçok faktör bulunmaktadır. Bunların başında farmakolojik bilgi eksikliği, iletişim sorunları, zaman kısıtlılığı, personel yetersizliği ve eksik/özensiz dokümantasyon sayılabilir [16, 26-29]. Hatalara neden olan bu faktörler farmakovijilans açısından büyük bir risk oluşturmaktadır. Bir çalışmada, hekimlerle ilaçları uygulayan hemşirelerin daha çok iletişimde bulunarak orderda yazılı ilaçlar ve dozları konusunda teyitleşmesinin ve ilaçlar için hasta - ilaç - doz zamanı eşleşmesi sağlayacak bir barkod/karekod sistemi kullanılmasının advers ilaç olaylarını ve ilaç uygulama hatalarını azaltmaya yardımcı olabileceği belirtilmiştir [30]. Araştırmamızda tespit edilen 57 ilaç uygulama hatasının yalnızca üç tanesinde olay bildirim formları düzenlendiği saptanmıştır. Diğer 54 ilaç uygulama hatası ise order, hemşire gözlem ve uygulama formu ile kemoterapi hazırlama birimi raporu bir araya getirilerek incelendiğinde ortaya çıkan çelişkiler yoluyla tespit edilmiştir. Bu durum, hastanelerde ilaç uygulama hatalarının meydana geldiğinde dahi farkına kolay kolay varılamadığını göstermekle birlikte hekim ile hemşire arasındaki iletişimin, eksiksiz dokümantasyonun ve bir barkod/karekod sistemi kullanmanın hataların azaltılması konusunda ne kadar faydalı olabileceğini göstermektedir. Nitekim son yıllarda ilaç hatalarının tespiti ve hasta güvenliğinin artırılmasını konu alan pek çok çalışmada da araştırmamızla paralel önerilerde bulunmaktadır [4, 31-33].

Sonuç olarak, araştırmada tıbbi onkoloji kliniğinde intravenöz ilaç uygulama hatalarının

azımsanamayacak derecede fazla sayıda meydana geldiği ancak bunların büyük bir bölümünün çoğunlukla hatanın tespit dahi edilemediği için olay bildirim formlarına yansımadağı belirlenmiştir. Hata oranlarının azaltılması amacıyla kliniklerde görevli sağlık personelinin farmakolojik bilgi eksikliklerinin giderilmesi, farmakovijilans konusunda farkındalığın sağlanması, hasta eğitimlerine daha fazla özen gösterilmesi, ilaç uygulama standartlarının ve dokümantasyon sisteminin sadeleştirilmek suretiyle revize edilmesi önemli katkı sağlayabilir. Diğer taraftan hastanelerde intravenöz ilaç uygulama hatalarının önlenmesi için izlenecek ulusal ya da küresel stratejilerin belirlenebilmesi amacıyla halen çok merkezli ve büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356-387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Dorothy A, Yadesa TM, Atukunda E. Prevalence of medication errors and the associated factors: a prospective observational study among cancer patients at Mbarara regional referral hospital. *Cancer Manag Res* 2021;13:3739-3748. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S307001>
4. Keers RN, Williams SD, Cooke J, Ashcroft DM. Causes of medication administration errors in hospitals: a systematic review of quantitative and qualitative evidence. *Drug Saf* 2013;36:1045-1067. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0090-2>
5. Mattsson T, Holm B, Michelsen H, Knudsen J, Brixen K, Herrstedt J. Non-intercepted dose errors in prescribing anti-neoplastic treatment: a prospective, comparative cohort study. *Ann Oncol* 2015;26:981-986. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv032>
6. Khalil H, Bell B, Chambers H, Şeyh A, Avery AJ. Professional, structural and organisational interventions in primary care for reducing medication errors. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD003942. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003942.pub3>

7. Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm* 2018;40:832-841. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0706-9>
8. Schwendimann R, Blatter C, Dhaini S, Simon M, Ausserhofer D. The occurrence, types, consequences and preventability of in-hospital adverse events - a scoping review. *BMC Health Serv Res* 2018;18:521. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3335-z>
9. Religioni U, Pakulska T. Rational drug use in hospital settings - areas that can be changed. *J Med Econ* 2020;23:1205-1208. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1801455>
10. Crestan D, Trojniak MP, Francescon S, Fornasier G, Baldo P. Pharmacovigilance of anti-cancer medicines: opportunities and challenges. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:849-860. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1772751>
11. Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of prescription drug-related morbidity and mortality. *Ann Pharmacother* 2018;52:829-837. <https://doi.org/10.1177/1066028018765159>
12. Weingart SN, Zhang L, Sweeney M, Hassett M. Chemotherapy medication errors. *Lancet Oncol* 2018;19:191-199. [https://doi.org/10.1016/S1473-0455\(18\)30094-9](https://doi.org/10.1016/S1473-0455(18)30094-9)
13. Berdot S, Gillaizeau F, Caruba T, Prognon P, Durieux P, Sabatier B. Drug administration errors in hospital inpatients: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e68856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068856>
14. Eishy Oskuyi A, Sharifi H, Asghari R. Medication errors in hematology-oncology ward by consultation: The role of the clinical pharmacist. *Caspian J Intern Med* 2021;12:53-58. <https://doi.org/10.22088/cjim.12.1.53>
15. Ulaş A, Silay K, Akinci S, et al. Medication errors in chemotherapy preparation and administration: a survey conducted among oncology nurses in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:1699-1705. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.5.1699>
16. Vural F, Çiftçi S, Vural B. Sık karşılaşılan ilaç uygulama hataları ve ilaç güvenliği. *ACU Sağlık Bil Derg* 2014;5:271-275.
17. Cloete L. Reducing medication errors in nursing practice. *Nurs Stand* 2015;29:50-59. <https://doi.org/10.7748/ns.29.20.50.e9507>
18. Choi I, Lee SM, Flynn L, et al. Incidence and treatment costs attributable to medication errors in hospitalized patients. *Res Social Adm Pharm* 2016;12:428-437. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2015.08.006>
19. Elliott RA, Camacho E, Jankovic D, Sculpher MJ, Faria R. Economic burden of medication error in England. *BMJ Qual Saf* 2021;30:96-105. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2019-010206>
20. Parthasarathi A, Puvvada R, Patel H, Bhandari P, Nagpal S. Evaluation of medication errors in a tertiary care hospital of a low- to middle-income country. *Cureus* 2021;13:e16769. <https://doi.org/10.7759/cureus.16769>
21. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging* 2016;11:857-866. <https://doi.org/10.2147/CIA.S80280>
22. Stergiopoulos S, Brown CA, Felix T, Grampp G, Getz KA. A Survey of adverse event reporting practices among us healthcare professionals. *Drug Saf* 2016;39:1117-1127. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0455-4>
23. Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy management in older patients. *Mayo Clin Proc* 2021;96:242-256. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.012>
24. Karakoç MD. Kanser hastalarında polifarmasi ve ilaç etkileşimleri. *ADÜ Sağlık Bil Fak Derg* 2022;6:31-42 <https://doi.org/10.46237/amusbfd.922779>
25. Rodziewicz TL, Houseman B, Hipskind JE. Medical error reduction and prevention. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022;30-41.
26. Brady AM, Malone AM, Fleming S. A literature review of the individual and systems factors that contribute to medication errors in nursing practice. *J Nurs Manag* 2009;17:679-697. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2834.2009.00995.x>
27. Villamañán E, Larrubia Y, Ruano M, Herrero A, Álvarez Sala R. Strategies for improving documentation and reducing medication errors related to drug allergy. *Int J Clin Pharm* 2011;33:879-880. <https://doi.org/10.1007/s11096-011-9578-y>
28. Blignaut AJ, Coetzee SK, Klopper HC, Ellis SM. Medication administration errors and related deviations from safe practice: an observational study. *J Clin Nurs* 2017;26:3610-3623. <https://doi.org/10.1111/jocn.13732>
29. Ernawati DK, Widhiartini IAA, Budiarti E. Knowledge and attitudes of healthcare professionals on prescribing errors. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2021 25;32:357-362. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0411>
30. Ciapponi A, Fernandez Nievas SE, Seijo M, et al. Reducing medication errors for adults in hospital settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;11:CD009985. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009985.pub2>
31. Bubalo J, Warden BA, Wiegel JJ, et al. Does applying technology throughout the medication use process improve patient safety with antineoplastics? *J Oncol Pharm Pract* 2014;20:445-460. <https://doi.org/10.1177/1078155213514469>
32. Lee TY, Sun GT, Kou LT, Yeh ML. The use of information technology to enhance patient safety and nursing efficiency. *Technol Health Care* 2017;25:917-928. <https://doi.org/10.3233/THC-170848>

33. Ho J, Burger D. Improving medication safety practice at a community hospital: a focus on bar code medication administration scanning and pain reassessment. *BMJ Open Qual* 2020;9:e000987. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-000987>

Etik kurul onay: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.01.2022 tarih ve E.155455 sayılı yazısı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

M.D.K. ve Ö.Ö. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. M.D.K. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin toplanması ve değerlendirmesini M.D.K. ve Ö.Ö. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü M.D.K. ve Ö.Ö. tarafından yazılmış, M.D.K. ve Ö.Ö. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Sezaryen doğumlarda spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede bolus doz norepinefrin efedrin kadar etkili midir?

Is bolus norepinephrine dose as affective as ephedrine in preventing spinal anesthesia-induced hypotension in cesarean delivery?

İlknur Hatice Akbudak, Özden Aslan

Gönderilme tarihi:10.06.2022

Kabul tarihi:29.06.2022

Öz

Amaç: Spinal anestezi, sezaryen doğumlarda tercih edilen bir anestezi tekniğidir. Profilaktik tedavi yapılmadığında en yaygın ve korkulan yan etkisi; %80'in üzerinde görülen, anne ve fetus için önemli morbidite sebebi olan hipotansiyondur. Güncel literatür, spinal anestezi kaynaklı hipotansiyonun önlenmesi ve tedavisinde en önemli basamağın vazopressör desteği olduğunu bildirir. Bu çalışmada spinal anesteziyle yapılan elektif sezaryen doğumlarda, profilaktik verilen intravenöz (İV) bolus efedrin ve norepinefrinin hipotansiyon insidansına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya spinal anesteziyle elektif sezaryen yapılacak, ASA II fiziksel durumunda, termde ve bazal sistolik kan basıncı değerleri (SKB) 90-140 mmHg aralığında olan 62 gebe dâhil edildi. Spinal anesteziyle eş zamanlı olarak, efedrin grubuna (Grup E) 10 mg İV bolus efedrin, norepinefrin grubuna (Grup N) 6 µg İV bolus norepinefrin profilaktik olarak uygulandı. SKB'nin, bazalin %90'ının altına düşmesi (bazal değerden %10 düşük olması) hipotansiyon olarak tanımlandı ve tedavi için her gruba kendi ilaçları aynı dozlarda verildi.

Bulgular: Hipotansiyon insidansı Grup E ve Grup N'de sırasıyla %64,5 ve %74,2 olarak benzerdi. SKB'nin bazalin %80'inin altına düşmesi (bazal değerden %20 düşük olması) olarak tanımlanan ciddi hipotansiyon insidansı, iki grupta da %32,3 ile daha düşük oranlarda bulundu. Taşikardi insidansı ve atakları, Grup E'de önemli ölçüde daha yüksekti ($p<0,01$). Umbilikal ven kan gazı pH değerleri, Grup E de Grup N'ye göre daha yüksekti ($p<0,05$). Sadece Grup N'de ve tek bir yenidoğanda, pH'ın 7,20'den düşük olması şeklinde tanımlanan fetal asidoz görüldü.

Sonuç: İV profilaktik ve bolus olarak uyguladığımız efedrin ve norepinefrin spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede ve tedavi etmede benzer etkinlikteydi. Her iki ajan da hipotansiyon insidansını azaltmada yeterli etkinlik gösteremedi.

Anahtar kelimeler: Sezaryen, spinal anestezi, norepinefrin, efedrin, hipotansiyon.

Akbudak İH, Aslan Ö. Sezaryen doğumlarda spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önlemede bolus doz norepinefrin efedrin kadar etkili midir? Pam Tıp Derg 2022;15:728-737.

Abstract

Purpose: Spinal anesthesia is the preferred technique in cesarean delivery. Hypotension is the most common and concerning adverse effect (>80%) if no prophylaxis is given, which is major cause of maternal and fetal morbidity. Current literature suggests that vasopressor therapy is mainstay in prevention and management of spinal anesthesia-induced hypotension. Here, we aimed to compare the effects of prophylactic intravenous ephedrine and norepinephrine boluses on hypotension incidence in elective cesarean delivery under spinal anesthesia.

Materials and methods: The study included 62 term pregnant women (ASA II) with baseline systolic blood pressure (SBP) of 90-140 mmHg who were scheduled for elective cesarean section under spinal anesthesia. Ephedrine (10 mg, IV bolus) and norepinephrine (6 µg, IV bolus) were given simultaneously with spinal induction in group E and N, respectively. Hypotension was defined as SBP below 90% of baseline value (10% decrease from baseline) and respective agents in each group were given at same doses for treatment.

Results: Hypotension incidence was comparable in group E and N (64.5% vs. 74.2%, respectively). Severe hypotension (defined as SBP <80% of baseline) incidence was 32.3% in both groups. Tachycardia incidence and attacks were significantly higher in group E ($p<0.01$). Umbilical vein pH values was significantly higher in group E than group N ($p<0.05$). Fetal acidosis (defined as pH <7.20) was observed only in one newborn from group N.

Conclusion: Prophylactic ephedrine and norepinephrine IV boluses showed comparable efficacy in preventing and treating spinal anesthesia-induced hypotension. Both agents failed to decrease hypotension incidence.

Key words: Cesarean, spinal anesthesia, norepinephrine, ephedrine, hypotension.

İlknur Hatice Akbudak, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Denizli Türkiye, e-posta: ilhakbudak@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-9937-9169>) (Sorumlu Yazar)

Özden Aslan, Uzm. Dr. Varto Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Polikliniği, Muş, Türkiye, e-posta: ozdenaslan85@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-4079-2773>)

Akbudak IH, Aslan O. Is bolus norepinephrine dose as affective as ephedrine in preventing spinal anesthesia-induced hypotension in cesarean delivery? Pam Med J 2022;15:728-737.

Giriş

Spinal anestezi; kolay uygulanması, etkisinin hızlı başlaması ve iyi bir duyusal blok sağlaması nedeniyle elektif sezaryen doğumlarda kullanılan en yaygın tekniktir [1]. Spinal anesteziye bağlı hipotansiyon (SABH), elektif sezaryen vakalarının %70-80'inde karşımıza çıkar ve hem maternal hem de fetal ciddi yan etkilere neden olur [2].

Klinik deneyim ve bulgular; bu hipotansiyonun önlenmesinde ve tedavisinde, yeterli sıvı desteği, düşük doz spinal anestezi ve uygun vazopressör kullanımını öneren kombine bir yaklaşımı desteklemektedir. Vazopressör kullanımı, maternal hipotansiyon ve intraoperatif bulantı kusmanın (İOBK) önlenmesi ve tedavisinde en önemli yaklaşımdır [3].

İdeal vazopressör; kullanımı kolay ve güvenli, hızlı başlangıç ve kısa etki süresine sahip, kolay titre edilebilen, profilaktik olarak kullanılabilen, maternal ve fetal yan etkilere yol açmayan özelliklere sahip olmalıdır. Efedrin geçmişte bu amaçla kullanılan en yaygın vazopressördür [4]. Efedrin; α ve β adrenerjik reseptörler üzerinden direkt ve indirekt etkileri olan, etkisi yavaş başlayan ve uzun süren, spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu tedavi etmede başarılı bir ajandır. Günümüzde spinal anesteziye bağlı hipotansiyon tedavisinde obstetrik anestezide ilk tercih, saf α 1 agonist etkisiyle fenilefrin olmuştur. 2018 yılında yayınlanan uluslararası konsensus raporu; daha çok yoğun bakımda kullanılan, güçlü α 1 ve zayıf β agonist etkili norepinefrinin (NE), spinal anesteziye bağlı hipotansiyonu önleme ve tedavi etmede başarılı olduğunu, aynı zamanda fenilefrin ile kıyaslandığında daha yüksek kalp hızı değerleri sağlayabildiğini kabul etmiştir [3]. NE, henüz rutin kullanımda yaygınlaşmamış olsa da, özellikle fenilefrin bulunmayan ülkelerde önemli bir potansiyele sahip görünmektedir [5].

Bu çalışmada; Efedrin ve NE'nin profilaktik bolus dozlarında uygulandığında SABH'a etkilerini inceleyerek, NE'yi kliniğimizde rutin kullanımda olan efedrinle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma; Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile Pamukkale Üniversitesi Hastanesi ameliyathanelerinde gerçekleştirildi.

Bu tek merkezli, prospektif, klinik çalışma; spinal anesteziyle elektif sezaryen doğum planlanmış olan ASA-II, 18-40 yaş arası, tekil gebeliği olan termdeki 62 kadın üzerinde gerçekleştirildi. Tüm gebeler ameliyat öncesinde açık bir şekilde bilgilendirilerek yazılı onamları alındı ve bilgisayarda oluşturulmuş tabloya göre rastgele iki gruba ayrıldı.

İşlemleri ve testleri kabul etmeyen hastalar, spinal anestezinin kontrendike olduğu durumlar, kullanılan ilaçların herhangi birine bilinen alerji öyküsü, obez (VKİ>30), 18-40 yaş ve 150-180 cm boy aralığının dışında olan, sistolik kan basıncı (SKB) 90-140 mmHg aralığının dışında olan, gestasyonel hipertansiyon öyküsü, kardiyovasküler ve/veya serebrovasküler hastalık öyküsü, diyabetes mellitus gibi endokrin hastalık öyküsü olan hastalar, çoğul gebelik, anormal fetal gelişim, plasenta previa gibi patolojik gebelikler, monoaminoksidaz inhibitörleri veya trisiklik antidepresan kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

6-8 saatlik açlık sonrası ameliyat odasına alınan gebelere ameliyat öncesinde herhangi bir premedikasyon yapılmadı. Gebeler ameliyat odasına alındığında supin pozisyonda sol lateral tilt verilerek yatırıldı, sonrasında noninvaziv yöntemle kan basıncı ölçüldü ve kalp atım hızı (KAH), elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), monitörize edilerek tüm değerler kaydedildi. KAH ve SKB, 2 dakika arayla ölçülüp ardışık 3 ölçümün ortalaması alınarak bazal değerler belirlendi ve intratekal uygulama sonrasında bebek doğana kadar 1 dakikalık aralıklarla ölçülen değerler kaydedildi. Gebeler spinal anestezi sonrası, bebek doğduktan sonra hasta memnuniyet skalası ile değerlendirildi.

Spinal blok hasta oturur pozisyonda, cilt dezenfeksiyonu sonrasında 25 G quincke iğneyle L3-L4 veya L4-L5 intervertebral aralıktan uygulandı. Serebrospinal sıvının serbest akışı

görüldükten sonra hiperbarik %0,5 bupivakain 10 mg ve fentanil 10 µg ilaç karışımı 30 saniyede verildi. İşlem akabinde gebeler supin pozisyona alınarak, başın bir yastıkla hafif rampaya alınması ve sağ kalça altına kama şeklinde bir destek yerleştirilerek uterusun sola yer değiştirmesi sağlandı. SpO₂<%95 olduğunda gebelere 3-4 L/dk olarak nazal kanülle oksijen verilmesi planlandı.

Çalışmayı yapan anesteziyet Grup E'ye 10 mg/mL, Grup N'ye 6 µg/mL olacak şekilde 5 mL'lik iki solüsyon hazırladı. Gebeyi takip eden anesteziyet ilaçların içeriğini bilmeyecek şekilde hazırlanan ilaçları uyguladı. Çalışmaya katılan gebeler randomize olarak iki gruba ayrıldı; spinal indüksiyonla eş zamanlı olarak Grup E'ye 10 mg İV efedrin ve Grup N'ye 6 µg İV NE profilaktik olarak uygulandı. 20 mL/kg isolyat kristalloid infüzyonu, intratekal uygulamayla eşzamanlı olarak 10 dakikada gidecek şekilde başlandı.

Spinal blok seviyesi çalışmaya kör olan anesteziyet tarafından midklavikuler hatta 5 dakikada bir pinprick testi ile kontrol edilerek ve T6 dermatom üzerinde duyuşal blok varlığı durumunda cerrahiye izin verildi. Yeterli blok elde edilemeyen gebeler çalışmadan çıkarıldı.

Hipotansiyon, SKB'nin bazalin %90'ından düşük olması olarak tanımlandı ve Grup E'ye 10 mg efedrin, Grup N'ye 6 µg NE kurtarıcı bolus vazopressör olarak, ihtiyaç halinde tekrarlanan dozlarda uygulandı. Ciddi hipotansiyon SKB'nin bazalin %80'inden düşük, hipertansiyon SKB'nin bazalin %120'sinden yüksek, taşikardi kalp KAH'ın 120 atım/dk'nın üzerinde olması şeklinde tanımlandı. Bradikardi KAH'ın 60 atım/dk'nın altına düşmesi olarak tanımlandı ve 0,5 mg atropin uygulandı.

Hipotansiyon (ilk kurtarıcı bolusa ihtiyaç duyulması), ciddi hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi ve taşikardi insidansları; hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi ve taşikardi atakları sayısı; toplam vazopressör tüketimi, ilk kurtarıcı bolus vazopressörün uygulama zamanı ve diğer yan etkiler (bulantı, kusma, baş dönmesi) kaydedildi.

Demografik (yaş, kilo, boy) ve obstetrik (VKİ, gebelik özellikleri) bilgiler kaydedildi. Spinal indüksiyondan doğuma ve uterin insizyondan doğuma kadar geçen süreler kaydedildi. Doğum sonrasında pediatri hekiminden, bebeğin 1. ve

5. dakika Apgar skorları öğrenilerek kaydedildi ve iki tarafı klempenmiş yaklaşık 20 cm'lik umbilikal kord veninden, kuru heparinli özel kan gazı enjektörü ile 0,5-1 mL kan alınarak kan gazı cihazında çalıştırıldı. Çalışılan kan gazında; pH, PaO₂, PaCO₂ ve baz fazlalığı (BE) değerleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Referans çalışmada hipotansiyon ataklarının sayısı ile ilgili dataya bakıldığında [6], iki grup arasındaki farkın etki büyüklüğünün orta düzeyde olduğu (d=0,63) görülmüştür. Bu düzeyde bir etki büyüklüğü elde edilebileceği düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya en az 62 kişi (her grup için en az 31 kişi) alındığında %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplandı.

Niceliksel değişkenlerin davranışları merkezileştirme ve varyans ölçümleri kullanılarak belirtildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (Ort±SS) ve medyan (min-maks), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Fisher Exact (örneklem sayısının düşük olduğu durumlarda) ve Ki-kare testi, kategorik değişkenler arasındaki oranlar veya ilişkiler arasındaki farkları belirlemek için kullanıldı. Grup ortalamalarının davranış farklılıklarını göstermek için; normallik ve eşdağılımlık varsayımlarının karşılandığı durumlarda Anova T-test yöntemi, karşılanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U Test parametrik olmayan yöntemi kullanıldı.

Tüm olgular için istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS (Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, Sürüm 21.0, Armonk, NY, IBM Corp.) paket programı ile sağlandı.

Bulgular

Demografik veriler karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Bazal SKB ve KAH değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2). Spinal indüksiyondan doğuma kadar olan dönemde 1 dk arayla ölçülen en yüksek ve en düşük SKB değerleri ile en düşük KAH değerleri gruplar arasında benzer saptandı ($p > 0,05$) (Tablo 2). En yüksek KAH değerlerine bakıldığında, Grup

Tablo 1. Demografik veriler ve cerrahi süre

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Yaş (yıl)	29,55±5,28 28 (22-40)	28,16±5,82 28 (19-40)	0,306
Vücut Ağırlığı (kg)	74,61±6,22 73 (62-88)	76,0±7,06 78 (56-88)	0,415
Boy (cm)	163,26±6,21 162 (153-178)	164,45±5,42 165 (155-175)	0,423
VKİ ((kg/m ²))	27,52±1,39 28 (24-29)	27,71±1,79 28 (22-29)	0,259
Gestasyonel yaş (hafta)	37,97±0,66 38 (37-40)	37,87±0,43 38 (37-39)	0,659
SİDA (dk)	9,32±2,68 9 (5-16)	10,48±2,26 11 (7-16)	0,07
UİDA (sn)	29,97±20,69 20 (5-75)	41,32±33,81 30 (10-180)	0,064

Veriler Ort±SS veya medyan (min-maks) olarak gösterilir

SİDA: spinal indüksiyonla doğum arası süre; UİDA: uterin insizyonla doğum arası süre

Tablo 2. Anneye ait hemodinamik veriler

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Bazal KAH (atım/dk)	87,58±13,29 89 (65-110)	89,26±13,08 91 (61-107)	0,618
Bazal SKB (mmHg)	122,35±10,55 122 (98-137)	121,06±8,68 121 (102-134)	0,601
En yüksek KAH (atım/dk)	122,23±25,32 124 (77-165)	107,29±17,36 108 (70-153)	0,009
En yüksek SKB (mmHg)	140,32±16,96 144 (104-184)	142,35±15,72 144 (119-177)	0,626
En düşük KAH (atım/dk)	81,87±15,76 84 (54-120)	78,32±13,6 77 (60-104)	0,346
En düşük SKB (mmHg)	100,9±20,2 102 (51-151)	100,87±12,78 103 (70-125)	0,994

Veriler Ort±SS veya medyan (min-maks) olarak gösterilir

E'de 122,23±25,32 mmHg iken Grup N'de 107,29±17,36 mmHg olarak saptandı ve Grup E'de Grup N'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 2).

KAH'ın 120 atım/dk'nın üstüne çıkması olarak tanımlanan taşikardi insidansı, Grup E'de Grup N'ye göre önemli ölçüde yüksek bulundu (Grup E'de %51,6 iken Grup N'de %12,9; $p<0,05$). Taşikardi ataklarının sayısı da Grup

E'de 1,87±2,79 iken Grup N'de 0,39±1,12 olarak hesaplandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Hipotansiyon, ciddi hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi insidansları ile hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi ataklarının sayısının dahil olduğu diğer hemodinamik komplikasyonlar için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Efedrin ve NE'nin profilaktik bolusları sonrası hipotansiyon insidansı sırasıyla %64,5 ve %74,2 gibi yüksek oranlarda iken, ciddi hipotansiyon insidansı iki grupta da %32,3 ile daha düşük bulundu (Tablo 3).

Bradikardi sadece Grup E'de 1 kadında görüldü ve sadece bu vakada 0,5 mg atropin uygulandı (Tablo 4).

Profilaktik bolus vazopressör uygulaması sonrasında görülen hipotansiyon için ilk kurtarıcı bolus vazopressör uygulama zamanı Grup E'de $3,16 \pm 2,73$ dk iken Grup N'de $3,77 \pm 2,95$ dk ve toplam kurtarıcı bolus vazopressör sayısı Grup E'de $1,58 \pm 1,71$ iken Grup N'de $1,58 \pm 1,46$ olarak bulundu, bu değerler açısından her iki grup benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Spinal indüksiyondan doğuma kadar olan sürede, her iki grupta annelerde görülen bulantı, kusma, baş dönmesi ve baş ağrısı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$), ancak annenin konforu ve iyilik hali sorgulandığında, rahatsızlık hissi Grup E'de Grup N'ye göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Grup E'de 10 (%32,3) iken Grup N'de 1 (%3,2); $p < 0,05$) (Tablo 5).

Neonatal sonuçlar; Apgar skoru ve umbilikal ven (UV) kan gazı verileri ile değerlendirildi. Grup E ve Grup N'de sırasıyla 4 ve 6 bebekte yetersiz kan örneği, yetersiz antikoagülasyon veya ekipman arızası nedeniyle UV kan gazı çalışılmadı.

Grupların ikisinde de neonatal 1. dk Apgar skoru 7'nin üzerindeydi. Neonatal 5. dk Apgar skoruna bakıldığında, Grup E'de tüm verilerin 9'un üzerinde olduğu ancak Grup N'de sadece 1 bebekte 9'un altında olduğu saptandı (Tablo 6).

UV kan gazı pH değerleri Grup E'de Grup N'ye göre istatistiksel olarak önemli ölçüde yüksekti (Grup E'de $7,36 \pm 0,04$ iken Grup N'de $7,32 \pm 0,06$; $p < 0,05$). Sadece Grup N'de ve tek bir yenidoğanda, pH'in 7,20'den düşük olması şeklinde tanımlanan fetal asidoz görüldü (Tablo 6).

Grup E ayrıca Grup N ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük PaCO₂ değerlerine sahipti (Grup E'de $38,76 \pm 4,51$ iken Grup N'de $41,55 \pm 4,93$; $p < 0,05$). PaO₂ ve BE her iki grupta da benzer bulundu (Tablo 6).

Tablo 3. Maternal hemodinamik komplikasyonlar

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Hipotansiyon*	20 (%64,5)	23 (%74,2)	0,582
Ciddi hipotansiyon**	10 (%32,3)	10 (%32,3)	1
Hipotansiyon ataklarının sayısı	$1,87 \pm 2,16$ 1 (0-8)	$1,58 \pm 1,46$ 1 (0-6)	0,937
Hipertansiyon	8 (%25,8)	9 (%29,0)	1
Hipertansiyon ataklarının sayısı	$0,52 \pm 1,09$ 0 (0-5)	$0,58 \pm 1,06$ 0 (0-4)	0,867
Bradikardi	1 (%3,2)	0 (%0,0)	1
Bradikardi ataklarının sayısı	$0,03 \pm 0,18$ 0 (0-1)	$0,0 \pm 0,0$ 0 (0-0)	0,333
Taşikardi	16 (%51,6)	4 (%12,9)	0,003
Taşikardi ataklarının sayısı	$1,87 \pm 2,79$ 1 (0-11)	$0,39 \pm 1,12$ 0 (0-4)	0,002

Veriler Ort \pm SS, medyan (min-maks) veya (n) (%) olarak gösterilir
*SKB < bazalin %90; **SKB < bazalin %80

Tablo 4. Vazopressör tüketimi

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Atropin dozu (mg)	0,02±0,09		
İlk kurtarıcı VZP uygulama zamanı (dk)	3,16±2,73	3,77±2,95	0,361
Toplam kurtarıcı VZP sayısı	1,58±1,71	1,58±0,46	0,711
Toplam kurtarıcı NE dozu (µg)		9,48±8,73	
Toplam kurtarıcı EF dozu (mg)	15,81±17,08		

Veriler Ort±SS veya medyan (min-maks) olarak gösterilir
VZP: vazopressör; NE: norepinefrin; EF: efedrin

Tablo 5. Maternal yan etkiler

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Bulantı	11 (%35,5)	6 (%19,4)	0,255
Kusma	1 (%3,2)	0 (%0,0)	1
Baş dönmesi	3 (%9,7)	1 (%3,2)	0,612
Baş ağrısı	3 (%9,7)	3 (%9,7)	1
Rahatsızlık hissi	10 (%32,3)	1 (%3,2)	0,008

Veriler (n) (%) olarak gösterilir

Tablo 6. Neonatal sonuçlar

	Grup E (n=31)	Grup N (n=31)	p
Apgar skoru (0-10)			
1.dakika	8,87±0,34	8,74±0,51	0,308
	9 (8-9)	9 (7-9)	
5.dakika	9,87±0,34	9,71±0,53	0,192
	10 (9-10)	10 (8-10)	
1.dakika Apgar < 7	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
5.dakika Apgar < 9	0 (%0,0)	1 (%3,2)	1
UV kan gazı analizi			
pH	7,36±0,04	7,32±0,06	0,007
	7,37 (7,29-7,42)	7,33 (7,17-7,43)	
pH <7,2	0 (%0,0)	1 (%4,0)	0,481
PaO₂ (mmHg)	31,93±8,29	30,94±10,33	0,57
	28,9 (21-54,5)	29,4 (17,3-67,7)	
PaCO₂ (mmHg)	38,76±4,51	41,55±4,93	0,038
	38,2 (30,3-49,7)	41,2 (34,5-52,5)	
BE	-3,59±,84	-4,48±2,48	0,145
	-3,4 (-7,7--0,6)	-4,4 (-9,4-0)	

Veriler Ort±SS, medyan (min-maks) veya (n) (%) olarak gösterilir
UV: umbilikal ven, BE: baz fazlalığı

Tartışma

SABH, geçmişten günümüze patofizyoloji ve tedavi açısından bilimsel olarak çok çalışılmış bir konudur. Son yıllardaki hakim görüş, arteriolar vazodilatasyon ve azalmış sistemik vasküler direnç (SVD) sonrasında kardiyak debi (KD), KAH ve atım hacmindeki (AH) hafif bir artışın SABH ile ilgili ana mekanizma olduğu yönündedir. Uteroplental kan akımının sürdürülmesi, dolayısıyla fetal asidozun önlenmesi, annedeki hipotansiyonun acil bir şekilde tedavi edilmesine bağlıdır [7, 8].

Vazopressörler SABH'ı tedavi etmede en önemli basamağı oluştururlar. Seçilecek vazopressörün hem hipotansiyonu etkili bir şekilde tedavi etmesi, hem de anne ve bebek açısından yan etki profilinin düşük olması beklenir. Günümüzde; efedrin, fenilefrin ve NE spinal anestezi ile elektif sezaryen doğum sırasında yaygın olarak kullanılan üç vazopressör olarak kabul edilmektedir [9].

Birçok anestezi uzmanı, SABH'ın tedavisinde güvenliği, etkinliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle hem fenilefrin hem de efedrini tercih eder. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla, efedrinin plasental geçişinin olması ve fetal asidoz açısından riskleri gösterildikçe, fenilefrin SABH'ın tedavisinde seçilecek ilk ilaç olarak önerilmektedir [3]. Yavaş başlangıç, reaktif hipertansiyon, taşiflaksi ve yüksek plasental transfer ile fetal metabolizmanın ve potansiyel fetal asidemini uyarılması dahil, efedrine ait bu etkilerin tamamı onu fenilefrine kıyasla daha az güvenli bir seçim haline getirir [10]. Çalışmalarda saf α_1 agonist olan fenilefrinin efedrin ile kıyaslandığında daha az fetal asidoz yaptığı ancak β_1 mimetik etkinliği olmadığından annede KD'de düşmeyle birlikte ciddi bradikardiye neden olduğu gösterilmiştir [8].

Bu kanıtların tümü, fenilefrinin ülkemizde ve başka birçok ülkede bulunmadığı göz önüne alındığında hem plasental geçişi olmayan, hem annenin hemodinamisini stabil tutan güçlü α_1 ve zayıf β_1 etkinliğiyle NE'nin, efedrine alternatif olarak, ideal bir birinci basamak obstetrik vazopressör ajan olarak kabul edilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir [11]. Sezaryen doğum sırasında hipotansiyonu önlemek ve tedavi etmek için NE kullanımı yenidir ve literatürdeki veriler azdır. Bununla birlikte, NE'nin bolus olarak kullanımı bu bağlamda tam olarak belirlenmemiştir.

Çalışmamızda birincil önceliğimiz, sezaryen doğumlarda SABH'ı önlemede İV bolus efedrin ile NE uygulamalarını karşılaştırmaktı. Sonuçlar gösterdi ki; her iki ilaç da hipotansiyon insidansı açısından benzer etkinlikteydi. İkincil sonuçlar açısından ise ciddi hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi insidansı ile hipertansiyon ve bradikardi sıklığı her iki grupta benzerken, sadece taşikardi insidansı ve sıklığı Grup E'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Normotansif kadınlarda SABH'ın ilk atağını önlemek için kullanıldığında NE ve fenilefrinin nispi potensinin yaklaşık 13:1 [12], fenilefrin ve efedrinin potensinin 80:1 [13], olduğu tahmin edilmektedir; dolayısıyla NE ve efedrin için dolaylı olarak yaklaşık 1000:1'lik bir güç oranı elde edilir. Yine de başlangıç ve etki süreleri farklı olduğundan efedrin ile NE arasında doğru bir güç ilişkisi kurmak zordur.

Veeser ve ark. [10] 1999-2009 döneminde sezaryen için spinal veya kombine spinal-epidural anestezi sonrası hipotansiyon üzerine, 63 çalışmada hipotansiyonun 15 farklı tanımını bulmuştur. Çalışmalarda kullanılan en yaygın iki hipotansiyon tanımı, SKB'nin, anesteziyen önce ölçülen SKB'nin bazalin %80'ine düşmesi veya 100 mmHg ya da altında olmasıdır. Biz çalışmamızda bu alanda en son literatür olarak kabul gören Kinsella ve ark.'nın [3] hazırladığı kılavuzda, SKB için eşik değer bazal SKB'nin %90'ı olması gerektiğinden yola çıkarak, bu değer altını hipotansiyon olarak değerlendirdik.

Onwochei ve ark. [14] aralıklı bolus İV NE ile SABH'ın önlenmesi için bir doz bulma çalışmasında, SABH'ı önlemek için herhangi bir olumsuz etki olmaksızın kullanılabilecek NE dozunu 6 μ g olarak önermişlerdir. Bizim çalışmamızda, İV 6 μ g NE ile profilaktik ve kurtarıcı boluslar uygulandı, ancak bu doz hipotansiyonu önlemede ve tedavi etmede yeteri kadar başarı gösteremedi. Hipotansiyon, bizim çalışmamızda bazal SKB'nin %90 altı olarak kabul edilmişken, önceki çalışmada bazal SKB'nin %80'inin altı olarak tanımlandığından, bu farkın bulduğumuz yetersiz etkiyi açıklayabileceğini düşünüyoruz.

Lee ve ark. [15] SABH'ı önlemede, profilaktik İV farklı efedrin dozlarının karşılaştırıldığı bir meta-analizde; efedrinin 12 mg dozunda, hipotansiyonu önlemede ve reaktif hipertansiyona neden olmada yarar ve zarar açısından eşit bir risk barındırdığını bulmuşlar ve optimal doz açısından anesteziistin bu dozun

üzerine çıkıldıkça hipertansiyon, altına inildikçe hipotansiyon riskinin artacağını bilerek seçim yapmasını önermişlerdir. Çalışmamızda SABH için kullanılacak efedrin dozunun seçiminde, referans makalemiz Elnabtity ve Selim'in [6] yaptıkları çalışmadan yola çıkarak ve ayrıca kliniğimizde de rutinde uygulanan İV 10 mg tercih edilmiştir.

Elektif sezaryen doğumlarda, Ozdemir Kol ve ark.'nın [16] geçmiş yıllarda yaptığı bir çalışmada, SABH'ı önlemek için 0,5 mg/kg İV bolus efedrin ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve hipotansiyon insidansına (efedrin %38,1 iken kontrol %85,7) ek olarak İOBK insidansı efedrin grubunda anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Ancak efedrin dozu arttıkça hipotansiyon insidansı tamamen elimine edilemezken reaktif hipertansiyon ve taşikardi riskinin de arttığı görülmüştür. 2019 yılında yayınlanan bir başka meta-analizde de [17], efedrin SABH'ı önlemede en az etkili ve taşikardiye en çok neden olan vazopressör olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki Grup E'ye ait artmış taşikardi insidansı (%51,6) bu araştırmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda, hipotansiyon insidansı, iki grup arasında anlamlı fark olmaksızın, Grup E'de %64,5 ve Grup N'de %74,2 olarak oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur. Xu ve ark.'nın [18] 2019 yılında yayınlanan profilaktik efedrin ve NE infüzyonları kullanarak yaptıkları bir çalışmada ise efedrin ve NE grubunda sırasıyla %30,6 ve %43,8 ile görece yüksek bir hipotansiyon insidansı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki oranlar daha yüksek gibi görünse de bu durum hipotansiyonun farklı tanımlanmasından kaynaklanmaktadır. Öte yandan, bazal SKB'nin %80'inden düşük olarak tanımladığımız ciddi hipotansiyon her iki grupta da %32,3 olarak bulunmuştur ve bu değer bahsi geçen çalışmadaki verilerle örtüşmektedir, üstelik bizim çalışmamızda infüzyon yerine bolus dozlar uygulanmıştır. Araştırmacılar, taşikardi insidansını (efedrin ile %30,6, NE ile %4,2) bizim çalışmamıza (efedrin %51,6 iken NE %12,9) benzer olarak efedrin grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır ($p<0,05$).

Ngan Kee ve ark. [19], SKB'yi bazale yakın tutmak için manuel olarak kontrol edilen ve profilaktik olarak başlatılan 0-5 µg/dk NE infüzyonu ile hipotansiyon meydana geldiğinde yapılacak 5 µg İV bolus NE'yi karşılaştırmışlar;

manuel olarak kontrol edilen infüzyon rejiminin, kurtarıcı boluslara göre daha düşük bir hipotansiyon insidansı, benzer bir KD ve daha iyi sürdürülen bir kan basıncı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sürekli infüzyon ile nispeten daha yüksek dozda NE kullanılmasına rağmen, maternal veya neonatal olumsuz sonuçlar gözlenmemiştir. Bu çalışmada, bazal SKB'nin %80'inden düşük olarak tanımlandığı hipotansiyon insidansı infüzyon grubunda %17 ve kurtarıcı bolus grubunda %66 olarak bulunmuşken, bizim çalışmamızda aynı eşik değerinde tanımlanan ciddi hipotansiyon insidansına bakıldığında hem Grup E hem Grup N'de eşit ve %32,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, araştırmacıların kurtarıcı boluslarla bulduğu %66 olan hipotansiyon insidansının bizim çalışmamızdaki sonuçlardan yüksek çıkması, onların bolus dozları sadece hipotansiyon tedavisinde kullanmaları, bizimse spinal enjeksiyondan hemen sonra profilaktik uygulamış olmamızla açıklanabilir. Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda profilaktik vazopressör uygulamasının ister İV bolus, ister infüzyon olsun hipotansiyon insidansını azalttığı söylenebilir.

Umbilikal kord kan gazı analizi tüm yüksek riskli doğumlarda önerilir. Optimal yorum için, umbilikal arter (UA) ve UV örnekleri birlikte alınmalıdır [20]. Sezaryen doğumlarda SABH için kullanılacak vazopressörlerin (metaraminol, mefentermin, NE, efedrin ve fenilefrin) kullanımıyla ilgili uluslararası bir rehber olmayı amaçlayan, 52 çalışmalık 2020 yılında yayınlanan kapsamlı bir meta-analizde [21], pH'nin aksine, kompensatuar fizyolojik mekanizmalarla düzeltilemeyen UABE değerleri, belirgin fetal hipoksemiye değerlendirmek için tercih edilmiştir. Sonuçlar, NE'nin BE üzerindeki etkileri ile değerlendirildiğinde fetal asit-baz durumunu olumsuz yönde etkileme olasılığının en düşük olduğunu göstermektedir. efedrinin ise, muhtemelen fetal metabolizma üzerindeki doğrudan etkileri nedeniyle BE üzerinde en zararlı etkiyi yaratma olasılığının en yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızdaki UV kan gazı parametrelerine bakıldığında literatürdeki kanıtların aksine Grup N'de Grup E'ye kıyasla daha düşük pH değerleri saptanmıştır ($p<0,05$). 7,20'nin altında tanımladığımız fetal asidoz Grup N'de ve tek bir yenidoğanda gösterilmiş olup, yenidoğanın 1.

dk Apgar skoru 9, 5. dk Apgar skoru 10 olarak kaydedilmiştir. Üstelik bebeğin takiplerinde de herhangi bir morbidite görülmemiştir. Fetal asidozun daha iyi bir göstergesi olarak kabul edilen BE ise normal sınırlarda ve her iki grupta benzer bulunmuştur.

Günümüzde artık kişiselleştirilmiş tıbbın önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda, elektif sezaryen doğumlarda, β_2 adrenerjik reseptör (ADRB2) genotip/haplotipli kadınların, hipotansiyon insidansı ve efedrin ihtiyacı daha düşük bulunmuştur [22]. Çinli kadınlardaysa, maternal ADRB2 genotipinin, maternal kan basıncını sürdürmek için efedrin tüketimi üzerinde hiçbir etkisi gösterilememesine rağmen, fetal ADRB2 genotipi, neonatal UA pH'ı üzerinde önemli bir etkiye sahip bulunmuştur [23]. Bu sonuçlar, β -agonist kullanılan gebelerde fetal asidemi ve metabolik yanıtlar hakkında ilginç bilgiler sağlar. Bununla birlikte, farmakogenetik etkiler, sezaryen doğumlarda SABH'ı önlemek veya tedavi etmek için tek bir optimal strateji tanımlamaya çalışan çok sayıda çalışmanın neden herkese uyan bir rejimi tanımlamada başarısız olduğunu açıklayabilir.

Sonuç olarak; İV profilaktik ve bolus olarak uyguladığımız efedrin ve NE SABH'ı önlemede ve tedavi etmede benzer etkinlikteydi. Her iki ajan da hipotansiyon insidansını azaltmada yeterli etkinlik gösteremedi. Literatürdeki sonuçların aksine, bizim bulduğumuz bu yetersiz etkinin nedeninin, NE'nin efedrine göre potansi 1000:1 olarak düşünüldüğünde, bizim kullandığımız NE dozunun daha düşük olmasına ve hipotansiyon olarak tanımladığımız SKB değerinin literatürdeki diğer çalışmalardan daha yüksek olmasına bağlanabileceği görüşündeyiz. Genetik faktörlerin etkisi de göz önüne alınarak, daha fazla kişiselleştirilmiş bir tedavi protokolü oluşturmak için araştırmalara devam edilmelidir. Obstetrik anesteziye NE'nin uygun dozlarda ve bolus veya infüzyon olarak uygulanmasında rutin kullanımını önermek için daha fazla yüksek kaliteli veriye ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışmamızın birkaç sınırlaması olduğunu kabul ediyoruz. Birincisi, çalışma grubumuzun küçük olması sayılabilir. Daha kapsamlı çalışmalarla; NE uygulamasının hedef kan basıncı, müdahale zamanlaması ve doz rejimi ve uygulama paradigması dahil olmak üzere belirli ayrıntılarının incelenmesi

gerekir. İkincisi; kalp hastalığı, preeklampsi veya fetal distres gibi komorbid durumları olan yüksek riskli gebelerde NE etkinliğinin ve güvenliğinin doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Üçüncüsü, fetal asidozun saptanmasında UA ve UV kan gazı değerlerinin birlikte analiz edilmesi önerilmektedir. Dördüncüsü, biz 10 mg efedrin ile efedrinin nerdeyse yarı gücündeki 6 μ g NE dozlarını kullandık ve bu 1000:1'lik güç oranını karşılamıyordu. Hipotansiyon insidansı açısından, iki grup arasında fark olmamakla birlikte, efedrin ile taşikardi insidansının yüksek olması bu açıdan eşit bir karşılaştırma yapılmadığını düşündürebilir. Son olarak, spinal anestezi uygulanan sezaryen doğumlarla yapılan çalışmalarda, hipotansiyon tanımı hipotansiyon insidansını etkiler ve bu da sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Lim G, Facco FL, Nathan N, Waters JH, Wong CA, Eltzschig HK. A review of the impact of obstetric anesthesia on maternal and neonatal outcomes. *Anesthesiology* 2018;129:192-215. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002182>
2. Mercier FJ, Augè M, Hoffmann C, Fischer C, Le Gouez A. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anestesiologica* 2013;79:62-73.
3. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. Guidelines international consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. 2018;73:71-92. <https://doi.org/10.1111/anae.14080>
4. Nag DS, Samaddar DP, Chatterjee A, Kumar H, Dembla A. Vasopressors in obstetric anesthesia: a current perspective. *World J Clin Cases* 2015;3:58-64. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i1.58>
5. Hess PE. What's new in clinical obstetric anesthesia in 2015? *Int J Obstet Anesth* 2017;32:54-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2017.03.008>
6. Elnabity AMA, Selim MF. Norepinephrine versus epinephrine to maintain arterial blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: a prospective double-blinded trial. *Anesth Essays Res* 2018;12:92-97. https://doi.org/10.4103/aer.AER_204_17
7. Sharwood Smith G, Drummond GB. Hypotension in obstetric spinal anaesthesia: a lesson from pre-eclampsia. *Br J Anaesth* 2009;102:291-294. <https://doi.org/10.1093/bja/aep003>

8. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009;111:753-765. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b437e0>
9. Biricik E, Unlugenc H. Vasopressors for the treatment and prophylaxis of spinal induced hypotension during cesarean section. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2021;49:3-10. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2020.70>
10. Veesser M, Hofmann T, Roth R, Klöhr S, Rossaint R, Heesen M. Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:810-816. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02646.x>
11. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Tan PE, Khaw KS. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2015;122:736-745. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000601>
12. Ngan Kee WD. A random-allocation graded dose-response study of norepinephrine and phenylephrine for treating hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2017;127:934-941. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001880>
13. Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, Watkins E, Columb MO, Lyons G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in cesarean section. *Br J Anaesth* 2006;96:95-99. <https://doi.org/10.1093/bja/aei265>
14. Onwochei DN, Ngan Kee WD, Fung L, Downey K, Ye XY, Carvalho JCA. Norepinephrine intermittent intravenous boluses to prevent hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: a sequential allocation dose-finding study. *Anesth Analg* 2017;125:212-218. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001846>
15. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004;483-490. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000096183.49619.FC>
16. Ozdemir Kol I, Kaygusuz K, Gursoy S, et al. The effects of intravenous ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery: a randomized controlled trial. *J Korean Med Sci* 2009;24:883-888. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.5.883>
17. Fitzgerald JP, Fedoruk KA, Jadin SM, Carvalho B, Halpern SH. Prevention of hypotension after spinal anaesthesia for cesarean section: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Anaesthesia* 2020;75:109-121. <https://doi.org/10.1111/anae.14841>
18. Xu S, Mao M, Zhang S, et al. A randomized double-blind study comparing prophylactic norepinephrine and ephedrine infusion for preventing maternal spinal hypotension during elective cesarean section under spinal anesthesia: a CONSORT-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18311. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018311>
19. Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, Khaw KS. Prophylactic norepinephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2018;126:1989-1994. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002243>
20. Cahill AG. Intrapartum fetal evaluation. In: Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA, Berghella V, Grobman WA, et al. editors. *Gabbe's obstetrics: normal and problem pregnancies*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021;267-294.
21. Singh PM, Singh NP, Reschke M, Ngan Kee WD, Palanisamy A, Monks DT. Vasopressor drugs for the prevention and treatment of hypotension during neuraxial anaesthesia for cesarean delivery: a bayesian network meta-analysis of fetal and maternal outcomes. *Br J Anaesth* 2020;124:95-107. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.09.045>
22. Smiley RM, Blouin JL, Negron M, Landau R. beta2-adrenoceptor genotype affects vasopressor requirements during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2006;104:644-650. <https://doi.org/10.1097/00000542-200604000-00006>
23. Landau R, Liu SK, Blouin JL, Smiley RM, Ngan Kee WD. The effect of maternal and fetal beta2-adrenoceptor and nitric oxide synthase genotype on vasopressor requirement and fetal acid-base status during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2011;112:1432-1437. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182179424>

Etik kurul onayı: Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.08.2020 tarih ve 15 sayılı kurul toplantısının 60116787-020/48516 sayısı ile etik onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

İ.H.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. İ.H.A. ve Ö.A. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini İ.H.A. ve Ö.A. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü Ö.A. tarafından yazılmış, İ.H.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Our approach to early and late complications of laparoscopic sleeve gastrectomy patients

Laparoskopik sleeve gastrektomi hastalarımızın erken ve geç komplikasyonlarına yaklaşımımız

Ali Kemal Taşkın, Mehmet Akif Üstüner

Gönderilme tarihi:17.04.2022

Kabul tarihi:09.08.2022

Abstract

Purpose: Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) is used as an effective surgical method in the treatment of morbid obesity. In our study, we investigated the early and late complications and treatment methods of our patients who underwent LSG.

Materials and methods: 390 patients between the ages of 18-70 who were operated between January 2016 and December 2020 were included in the study. Patient records were retrospectively scanned electronically and the results were recorded.

Results: Laparoscopic sleeve gastrectomy surgery was performed on 390 morbidly obese patients. Of the patients, 310 (78.1%) were female, 80 (21.9%) were male, with a mean age of 42.1 years (22-65) and 42.9 years (24-70) patients. Complications were observed in 22 (5.64%) patients with LSG. Ten (2.56%) of the patients developed complications in the early period, 9 (2.33%) developed complications in the late period, and 3 (0.75%) of them developed both early and late complications.

Early complications; Postoperative early anastomosis leakage in 4 (1%) patients, atelectasis in 2 (0.5%) patients, bleeding in 1 (0.25%) patient, dehydration in 1 (0.25%) patient, intra-abdominal collection in 1 (0.25%) patient, pleurosis in 1 (0.25%) patient was detected. Stent was applied to the patients with leakage, and the patient with bleeding was operated. Other patients received medical treatment.

Late complications; Minimal stenosis causing reflux in the incisura angularis was found in 5 (1.25%) patients, and trocar port hernia was found in 4 (1%) patients.

Early and late complication; Late complications were also observed in 3 (0.75%) patients who underwent stenting due to early leakage. Late pyloric stenosis was detected in 1 (0.25%) of these patients, gastric ulcers in 1 (0.25%) and esophagocardial stenosis in 1 (0.25%) patient. Patients with trocar port hernia and patients with severe symptomatic incisura angularis stenosis were treated surgically, while other patients were treated medically. No mortality was observed.

Conclusion: Laparoscopic sleeve gastrectomy, which is an effective method in the treatment of morbid obesity, can have serious early and late complications. For this reason, we believe that it will be safer to operate them in centers where necessary intensive care conditions and endoscopic interventions such as stenting can be performed quickly and reliably.

Key words: Laparoscopic sleeve gastrectomy, leak, stent, complication.

Taskin AK, Ustuner MA. Our approach to early and late complications of laparoscopic sleeve gastrectomy patients. Pam Med J 2022;15:738-744.

Öz

Giriş: Laparoskopik Sleeve Gastrektomi (LSG) morbid obezite tedavisinde etkili bir cerrahi yöntem olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda LSG yaptığımız hastalarımızın erken ve geç dönem komplikasyonlarını ve tedavi yöntemlerini araştırdık.

Gereç ve yöntem: Ocak 2016-Aralık 2020 yıllarında 18-70 yaş arası opere edilen 390 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta kayıtları retrospektif olarak elektronik ortamdan taranarak kayıt edildi.

Bulgular: Morbid obezite olan 390 hastaya Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) cerrahisi uygulandı. Hastaların 310'u (%78,1) kadın, 80'i (%21,9) erkek, yaş ortalamaları 42,1 (22-65) ve 42,9 (24-70) idi. LSG olan hastaların 22'sinde (%5,64) komplikasyon gözlemlendi. Hastaların 10'unda (%2,56) erken dönemde komplikasyon, 9'unda (%2,30) geç dönemde komplikasyon gelişirken, 3 (%0,76)'ünde hem erken hem de geç dönemde komplikasyon geliştiği tespit edildi.

Erken dönem komplikasyonlar; Yedi (%1,8) hastada postoperatif erken dönem anastomoz kaçağı, 1 (%0,25) hastada kanama, 2 (%0,5) hastada ateletazi, 1 (%0,25) hastada dehidratasyon, 1 (%0,25) hastada karın içi koleksiyon, 1 (%0,25) hastada plörozi tespit edildi. Kaçak hastalarına stent uygulandı, kanama gözlenen hasta opere edildi. Diğer hastalara medikal tedavi uygulandı.

Ali Kemal Taşkın, M.D. University of Health Science, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Bursa, Turkey, e-mail: alik8161@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9932-1917>) (Corresponding Author)

Mehmet Akif Üstüner, Assoc. Prof. University of Health Science, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Bursa, Turkey, e-mail: dr_ustuner@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-4087-555X>)

Geç dönem komplikasyonlar; 5 (%1,28) hastada insisura angulariste reflüye sebep olan minimal darlık, 4 (%1,02) hastada trokar yeri hernisi olduğu tespit edildi.

Erken ve geç komplikasyon; Erken dönemde kaçak nedeniyle stent uygulanan 3 (%0,76) hastada aynı zamanda geç dönem komplikasyonu da gelişti. Bu hastaların 1 (%0,25)'inde stent sonrası geç pilor stenozu, 1 (%0,25)'inde mide ülserleri ve birinde de 1 (%0,25) özofagokardial bileşkede darlık tespit edildi. Trokar yeri hernisi olan hastalar ve ciddi semptomlu insisura angularis darlığı olan hasta cerrahi olarak tedavi edilirken, diğer hastalar medikal tedavi uygulandı. Mortalite gözlenmedi.

Sonuç: Morbid obezite tedavisinde etkili bir yöntem olan LSG'nin erken ve geç dönemde gözlenebilecek ciddi komplikasyonları olabilir. Bu nedenle gerekli yoğun bakım koşulları ve stent gibi endoskopik girişimlerin hızlı ve güvenilir bir şekilde yapılabileceği merkezlerde opere edilmeleri daha güvenli olacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Laparoskopik sleeve gastrektomi, kaçak, stent, komplikasyon.

Taşkın AK, Üstüner MA. Laparoskopik sleeve gastrektomi hastalarımızın erken ve geç komplikasyonlarına yaklaşımımız. Pam Tıp Derg 2022;15:738-744.

Introduction

In recent years, people's choice of sedentary lifestyle, nutritional imbalance and consumption of non-organic foods have caused obesity to become widespread. Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) method is the vertical resection of 75-90% of the stomach and the removal of cells that secrete ghrelin hunger hormone with this piece. In this way, both food intake and hunger feelings of the patients decrease in the postoperative period [1, 2].

LSG is the most frequently applied technique because it is shorter in duration, less challenging for the surgeon, and has a lower complication rate compared to other bariatric surgical treatments [3]. However, its complication may progress more seriously and may cause morbidity and mortality [4]. Our aim in this study is to retrospectively evaluate our LSG patients undergoing treatment in our clinic and to examine the course of our follow-up and treatment process in early and late complications.

Materials and methods

A total of 390 patients, aged 18-70 years, who underwent LSG due to morbid obesity in the Department of General Surgery, Health Sciences University, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, between January 2016 and December 2020, were retrospectively analyzed.

Patients with a body mass index (BMI) of 40 kg/m² and above, or those with a BMI of 35-40 kg/m² and accompanying diseases (hypertension, diabetes mellitus, benign prostatic hypertrophy, asthma, coronary artery disease, congestive heart failure, obstructive sleep apnea, patients

with hypothyroidism, chronic obstructive pulmonary disease) were operated. Endocrinology, psychiatry, chest diseases, cardiology and anesthesia consultations were obtained before the operation. First of all, the patients were included in a diet and exercise program under the guidance of endocrine physicians and a dietitian. A ten percent (10%) or more weight loss in a six-month medical, diet and exercise follow-up program is important in preventing health problems caused by obesity. However, if this rate is below 10% after the 6-month period, the morbid obesity surgery option can be preferred [5, 6].

In the preoperative period, upper gastrointestinal system endoscopy and upper abdominal ultrasonographic examination were performed in all patients. Before the operation, all patients and their relatives were informed in detail about the complications, side effects and expected benefits of the operation, and an informed consent form was obtained. Preoperatively, 1x0.6 IU of low molecular weight heparin (LMWH) was administered subcutaneously to all patients, and 1x0.6 IU of LMWH for 10 days postoperatively [7].

Leak test with methylene blue was performed after intraoperative resection and before oral initiation on postoperative 1st day. At least one drain was placed in the abdomen of all intraoperative patients. All patients wore compression stockings until postoperative mobilization. Preoperative prophylactic cephalosporin 1 gr/i.v was administered. All excised pieces were sent to pathology.

Patients; Age, gender, type of surgery performed, comorbidities, morbidity, mortality, early and late complications, examination and

treatment protocols in the follow-up processes, and length of stay in the intensive care unit were evaluated. In particular, the course of the early and late complications was examined.

Considerations in LSG technique

It is a laparoscopic stapler resection of the stomach from 2-5 cm proximal to the pylorus along the greater curvature and vertically 1 cm lateral to the esophagogastric junction, with a 32 F orogastric tube in the stomach. It is an irreversible process. Intraoperative considerations in LSG are as follows; not to leave a fundus pocket after resection, not to have a narrow segment between the incisura angularis and the stapler line, to use an orogastric tube during the procedure, and not to leave the antrum wide. With this procedure, 75-90% of the stomach volume is removed [8, 9].

Statistical analysis

Statistical analyzes were performed with IBM SPSS Version 24.0 for Windows. Numerical variables were calculated as mean (minimum-maximum). Categorical variables were evaluated as frequency (percentage).

Ethics committee approval of the study was received from Health Sciences University, Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee. This code of ethics has been complied with by us.

Results

LSG surgery was performed on 390 morbidly obese patients. Of the patients, 310 (78.1%) were female, 80 (21.9%) were male, with a mean age of 42.1 (22-65) years and 42.9 (24-70) years patients. The mean preoperative BMI was 44.3 kg/m² in female patients and 43.4 kg/m² in male patients. The mean hospital stay was 6 (5-34) days.

Complications were observed in 22 (5.64%) of the operated patients. It was determined that 10 (2.56%) of the patients developed complications in the early period, 9 (2.33%) had complications in the late period, and 3 (0.75%) developed both early and late complications. No mortality was observed in any of the patients who had complications.

Early complications; Postoperative early anastomosis leakage in 4 (1%) patients,

bleeding in 1 (0.25%) patient, atelectasis in 2 (0.5%) patients, dehydration in 1 (0.25%) patient, intra-abdominal collection in 1 (0.25%) patient, pleurosis in 1 (0.25%) patient. A patient with early-stage atelectasis complication was male. The other nine patients were found to be women. The mean age was 39.4 (27-54) years. The mean BMI was 45.1 (41-57) kg/m². Stent was applied to the patients with leakage, and the patient with bleeding was operated. Other patients received medical treatment.

Late complications; Minimal stenosis causing reflux in the incisura angularis was detected in 5 (1.25%) patients, and trocar port hernia was detected in 4 (1%) patients. Only one patient with trocar port hernia was male. The other eight patients were women. The mean age was 45.3 (25-68) years. The mean BMI was 47.3 (43-57) kg/m². Patients with trocar port hernia and patients with severe symptomatic incisura angularis stenosis were treated surgically, while other patients were treated medically.

Early and late complication; Late complications also developed in 3 (0.75%) patients who underwent stenting due to early leakage. Of these patients, late pyloric stenosis was found in 1 (0.25%), gastric ulcers in 1 (0.25%) and esophagocardial stenosis in 1 (0.25%). All of these patients were women. The mean BMI was 42.6 (41-46) kg/m². The patient who developed late pyloric stenosis after the stent was treated with botox, the patient with extensive gastric ulcer was treated with medical treatment, and the patient with stenosis in the esophagocardial junction was treated with balloon and stent (Table 1).

Discussion

People with a BMI of 30 and above are known as obese [10]. Obesity is a disease that puts the person in a difficult situation both in the socioeconomic field and in terms of inviting additional diseases. People resort to traditional, medical methods to get rid of this health problem. Those who cannot find a solution try bariatric surgery options. Surgical methods such as Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass, Laparoscopic mini gastric bypass, LSG, Laparoscopic biliopancreatic diversion-duodenal switch, Laparoscopic gastric band are available. Laparoscopic sleeve gastrectomy

Table 1. Complication distribution of patients with LSG

No	Age	Gender	BMI (kg/m ²)	Early complication	Late complication	Treatment
1	25	F	41	Stapler line leak	Widespread ulcerated lesions	Stent+Medical
2	32	F	46	Stapler line leak	Pyloric stenosis	Stent+Botox
3	46	F	42	Stapler line leak		Stent
4	30	F	41	Stapler line leak	Stenosis at the esophagocardial junction	Stent+Balloon+stent
5	32	F	42	Stapler line leak		Stent+ Surgical
6	27	F	45.3	Stapler line leak		Stent
7	53	F	45	Stapler line leak		Stent
8	40	F	57	Bleeding from the staple line		Surgical + Fluocell
9	54	M	47	Atelectasis		Medical
10	49	F	46	Atelectasis		Medical
11	28	F	41	Intra-Abdominal Collection		Medical
12	27	F	41	Dehydration		Medical
13	38	F	44.7	Pleurisy		Medical
14	41	F	43		Trocar port hernia	Surgical
15	51	F	54.4		Trocar port hernia	Surgical
16	52	F	45		Trocar port hernia	Surgical
17	68	M	46		Trocar port hernia	Surgical
18	41	F	43		Incisura angularis stenosis	Medical
19	25	F	46.8		Incisura angularis stenosis	Medical
20	51	F	44.1		Incisura angularis stenosis	Medical
21	40	F	57		Incisura angularis stenosis	Surgical
22	39	F	47.2		Incisura angularis stenosis	Medical

is the most common nowadays [11, 12]. In the literature, 28%-72% of the patients who underwent LSG were reported to be women [13]. In our study, this rate was found to be 78.1%.

In recent years, LSG has been preferred in bariatric surgery because it is not a compelling method for the surgeon, and it is safe and effective [14]. However, the ease of the procedure compared to other bariatric surgery does not eliminate the difficulty of LSG complications. Even if the incidence of early and late complications after LSG is low, follow-up and treatment in an established center is important to reduce the risk of mortality and morbidity. LSG mortality rate has been reported as 0.19% [15]. No mortality was observed in our study.

The most important and feared leakage complication seen in the staple line with LSG, which is generally close to the angle of sensation, was reported at a rate of 1.5-2.4% in studies [16-18]. In our study, postoperative leakage was found to be 1.8%. Leakage in the staple line after LSG is a complication that develops due to the material used or ischemic causes. The clinical picture of leakage due to the material used emerges in a day or two, and leakage due to ischemia occurs in 5-7 days [19].

Stenosis of the incisura angularis, placing the stapler close to the esophagus, bending the stomach after creating a vertical staple line with staplers are among the causes of leakage. Since leakage complication is extremely important in terms of mortality and morbidity, many technical approaches have been tried to prevent this complication, but a method to prevent this complication has not been demonstrated yet [19]. No ischemic complications were detected in our patients with leakage.

Negative leak tests, both intraoperative and early postoperatively, do not mean that leakage will not develop later [20]. Leak tests performed with methylene blue on the intraoperative and postoperative 1st day of our patients were negative.

If stent is applied in leaks within ten days postoperatively, a success rate of 83-94% is achieved. Himpens et al. [21] reported that the fistula was closed with the first stent in 19 of 29 cases and with the second stent in five

cases. For this reason, early stenting in leaks is extremely important in terms of mortality [22]. In fact, stent was applied to all of our leaky patients and we did not have any mortal patients. In addition, percutaneous drain was not placed in our leaky patients, since there was no widespread collection in the abdomen. In one of our patients, a drain was surgically placed due to the development of sepsis findings.

The incidence of bleeding after LSG ranges from 1.16% to 4.94% [23]. Generally, bleeding can occur from the staple line, as well as from gastric brevis arteries, anterior abdominal wall, and omentum [24]. In our 1 (0.25%) patient, bleeding complication was detected from the staple line. The bleeding focus was cauterized and fluocel was applied. In studies, trocar port hernia was found to be 0.5-2% in non-obese patients [25]. This rate was found to be 1% in our patients.

Trocar port hernia can be seen in the early and late stages. It is usually associated with either omentum or small bowel strangulation in early-stage trocar port hernias [26]. Late trocar port hernia usually occurs after weakening. Smoking, diabetes mellitus, chronic obstructive lung disease, wound infection and obesity are predisposing factors for late trocar port hernia [27-31]. Our trocar port hernias were seen in the late period. Smoking was detected in only 2 of our cases with trocar port hernia.

In the studies performed, it was emphasized that there was no significant difference in terms of trocar port hernia between the closure of the trocar port site with suture and its closure after laparoscopic bariatric surgery [32]. The port sites of our patients were closed with sutures.

It is emphasized that the incidence of stenosis after LSG varied between 0.1% and 3.9% [33, 34]. LSG strictures can result from either a narrow tube used or a staple line misalignment. Stenosis can be prevented if the calibration tube is distal to the stomach staple line while stapling straight. It is also effective in pulling the stomach tissue to be cut from the side symmetrically while punching. Asymmetric pulling may cause stenosis [35]. In our LSG patients, a 32 F calibration gastric tube was used.

Patients with LSG may experience symptoms such as nausea, occasional vomiting, dysphagia,

and regurgitation due to stenosis. Depending on the stenosis status and symptoms of these patients in gastroscopy, medical treatment, balloon dilatation, stent placement, surgical Roux-en Y or Gastrojejunostomy options can be used. Shnell et al. [36] reported the benefit of balloon dilatation as 44% in strictures after LSG.

There is a possibility of ulcerated lesion and stenosis-related stenosis after stent [35]. Ulcerated lesions in one patient, pyloric stenosis in another, and esophagocardial stenosis in another patient were found to be stented. Due to minimal stenosis in our 4 patients with LSG, medical treatment and nutrition recipe were sufficient in terms of cure. One of our patients had a gastrojejunostomy operation due to severe symptoms.

In conclusion, LSG is a morbid obesity treatment method that can have early and late complications in postoperative period. Therefore, close follow-up and case-specific effective medical and/or endoscopic treatments are very important in the management of these complications.

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

References

1. Cavin JB, Voitellier E, Cluzeaud F, et al. Malabsorption and intestinal adaptation after one anastomosis gastric bypass compared with Roux-en-Y gastric bypass in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;311:492-500. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00197.2016>
2. Gagner M, Deitel M, Kalberer TL, Erickson AL, Crosby RD. The second international consensus summit for sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:476-485. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.06.001>
3. Van Rutte PW, Smulders JF, de Zoete JP, Nienhuijs SW. Outcomes of sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure. *Br J Surg* 2014;101:661-668. <https://doi.org/10.1002/bjs.9447>
4. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery. An updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 2014;149:275-287. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3654>
5. TEMD Obezite LM, Hipertansiyon Çalışma Grubu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2018.
6. Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in adults: an applied evidence-based review. *JABFM* 2004;17:359-369. <https://doi.org/10.3122/jabfm.17.5.359>
7. Anuk T, Köksal N, Avşar F, et al. Bariatrik cerrahi ile ilgili ilk sonuçlarımız. *Ege Tıp Dergisi* 2017;56:82-85. <https://doi.org/10.19161/etd.344245>
8. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg* 2005;15:1024-1029. <https://doi.org/10.1381/0960892054621125>
9. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:469-475. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.05.011>
10. Kayar H, Utku S. Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg* 2013;6:1-8.
11. Lazzati A, Guy Lachuer R, Delaunay V, Szwarcensztein K, Azoulay D. Bariatric surgery trends in France: 2005-2011. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2014;10:328-334. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.07.015>
12. Reames BN, Finks JF, Bacal D, Carlin AM, Dimick JB. Changes in bariatric surgical procedure use in Michigan, 2006-2013. *JAMA* 2014;312:959-961. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7651>
13. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2004;292:1724-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
14. Alkhaldi LK, Alsaffar NA, Alhamdan F, et al. Long-Term Outcomes After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy In Kuwait. *Ann Saudi Med* 2019;39:100-103. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2019.100>
15. Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, et al. Sleeve gastrectomy-a "food limiting" operation. *Obes Surg* 2008;18:1251-1256. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9634-4>
16. Angrisani L, Furbetta F, Doldi SB, et al. Lab band adjustable banding system. The Italian experience with 1863 patients operated in 6 years. *Surg Endosc* 2003;17:409-412. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-8836-4>
17. Hamoui N, Anthone GJ, Kaufman HS, Crookes PF. Sleeve gastrectomy in the high-risk patient. *Obes Surg* 2006;16:1445-1449. <https://doi.org/10.1381/096089206778870157>
18. Consten EC, Gagner M, Pomp A, Inabnet WB. Decreased bleeding after laparoscopic sleeve gastrectomy with or without duodenal switch for morbid obesity using a stapled buttressed absorbable polymer membrane. *Obes Surg* 2004;14:1360-1366. <https://doi.org/10.1381/0960892042583905>
19. Baker RS, Foote J, Kemmeter P, Brady R, Vroegop T, Serveld M. The Science of Stapling Leaks. *Obesity Surgery* 2004;14:1290-1366. <https://doi.org/10.1381/0960892042583888>

20. Swinnen J, Eisendrath P, Rigaux J, et al. Self-expandable metal stents for the treatment of benign upper GI leaks and perforations. *Gastrointest Endosc* 2011;73:890-899. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2010.12.019>
21. Himpens J, Dapri G, Cadiere GB. Treatment of leaks after sleeve gastrectomy. *Bariatric Times Sep* Available: <http://bariatrictimes.com/treatment-of-leaks-after-sleeve-gastrectomy>. Accessed September 23, 2009
22. Simon F, Siciliano I, Gillet A, Castel B, Coffin B, Msika S. Gastric leak after laparoscopic sleeve gastrectomy: early covered selfexpandable stent reduces healing time. *Obes Surg* 2013;23:687-692. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0861-3>
23. Shikora SA, Mahoney CB. Clinical utility of gastric staple line reinforcement (SLR) in gastrointestinal surgery: a meta-analysis. *Obesity Surgery* 2015;25:1133-1141. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1703-x>
24. Jossart GH. Complications of sleeve gastrectomy. Bleeding and prevention. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010;20:146-147. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181e3558b>
25. Molloy D, Kaloo PD, Cooper M, Nguyen TV. Laparoscopic entry: a literature review and analysis of techniques and complications of primary port entry. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2002;42:246-254. <https://doi.org/10.1111/j.0004-8666.2002.00246.x>
26. Champion JK, Williams M. Small bowel obstruction and internal hernias after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity Surgery* 2003;13:596-600. <https://doi.org/10.1381/096089203322190808>
27. Israelsson LA, Jonsson T. Incisional hernia after midline laparotomy: a prospective study. *Euro J Surg* 1996;162:125-129.
28. Sørensen LT, Hemmingsen UB, Kirkeby LT, Kallehave F, Nannestad Jørgensen L. Smoking is a risk factor for incisional hernia. *Arch Surg* 2005;140:119-123. <https://doi.org/10.1001/archsurg.140.2.119>
29. Gislason H, Grønbech JE, Søreide O. Burst abdomen and incisional hernia after major gastrointestinal operations--comparison of three closure techniques. *Euro J Surg* 1995;161:349-354.
30. Sugerman HJ, Kellum JM, Reines HD, DeMaria EJ, Newsome HH, Lowry JW. Greater risk of incisional hernia with morbidly obese than steroid-dependent patients and low recurrence with prefacial polypropylene mesh. *Ben J Surg* 1996;171:80-84. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(99\)80078-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(99)80078-6)
31. Guillou PJ, Hall TJ, Donaldson DR, Broughton AC, Brennan TG. Vertical abdominal incisions - a choice? *Br J Surg* 1980;67:395-399. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800670605>
32. Coblijn UK, Raaff CA, van Wagenveld BA, van Tets WF, Castro SM. Trocar port hernias after bariatric surgery. *Obes Surg* 2016;26:546-551. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1779-3>
33. Boza C, Salinas J, Salgado N, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as a stand-alone procedure for morbid obesity: report of 1,000 cases and 3-year follow-up. *Obes Surg* 2012;22:866-871. <https://doi.org/10.1007/s11695-012-0591-6>
34. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc* 2006;20:859-863. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0134-5>
35. Manos T, Nedelcu M, Cotirlet A, Eddballi I, Gagner M, Noel P. How to treat stenosis after sleeve gastrectomy? *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:150-155. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.08.491>
36. Shnell M, Fismann S, Eldar S, Goitein D, Santo E. Balloon dilatation for symptomatic gastric sleeve stricture. *Gastrointestinal Endoscopy* 2014;79:521-524. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.09.026>

Ethics committee approval: Ethics committee approval of the study was received from Health Sciences University, Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (decision no: 2011 KAEK-25 2022/02-07 date: 09.02.2022).

Contributions of the authors to the article

A.K.T. and M.A.Ü. jointly formulated the main idea and hypothesis of their study called 'Our Approach to Early and Late Complications of Our Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Patients'. A.K.T. developed the theory and organized the material and method section. A.K.T. and M.A.Ü. made the evaluation of the data in the results section together. The discussion part of the article was written by A.K.T., reviewed by M.A.Ü., made necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved the final version.

Akut ve subakut inmeli hastaların denge eğitiminin rehabilitasyon üzerine etkileri

The effects of balance training on rehabilitation of acute and subacute stroke patients

Öznur Kutluk, Ece Ünlü Akyüz, Fatma Aytul Çakıcı

Gönderilme tarihi:11.02.2022

Kabul tarihi:21.06.2022

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı; inmeli hastalarda konvansiyonel inme rehabilitasyonuna ek olarak denge egzersiz cihazı ile denge eğitiminin dengenin klinik ölçümleri ile lökomotor performans ve günlük yaşam aktivitesi üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ocak 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak rehabilitasyon gören 30 inmeli hasta dahil edildi. Serebrovasküler olay (SVO) üzerinden en fazla altı ay geçmiş olan 30 hasta, çalışma (Grup 1) ve kontrol (Grup 2) grubu olarak 2'ye ayrıldı. Her iki gruptaki hastalar Brunstrom'a göre motor iyileşme düzeyi, Modifiye Ashworth skalasına göre spastisite, yüzeyel duyu, eklem pozisyonu, serebellar testler, yıldız silme testi ile ihmal fenomeni, Fonksiyonel Ambulasyon Skalası (FAS) ile ambulasyon yeteneği ve Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçütü (FBÖ) ile günlük yaşam aktivitesi açısından değerlendirildi. Denge ve postural kontrol klinik olarak Berg Denge Ölçeği (BDÖ), Gövde Kontrol Testi (GKT) ve Fuğl Meyer Değerlendirme (FMD) ölçeğinin denge kısmı ile değerlendirildi. Çalışma grubuna (1. grup) altı hafta boyunca konvansiyonel egzersiz programına ek olarak haftada üç gün 15 dakika denge egzersiz cihazı ile egzersiz programı verildi. Kontrol grubu (2. grup) ise sadece konvansiyonel egzersiz programına alındı. Hastalar altı hafta sonra aynı testlerle tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda altı haftalık rehabilitasyon periyodundan sonra her iki grubun da kendi içlerinde BDÖ, GKT değerleri anlamlı olarak düzelmiştir. Ek olarak her iki grupta FBÖ ve FAS değerleri de anlamlı olarak düzelmiştir. Tedavi sonrasında BDÖ, GKT ve FAS değerlerinde oluşan değişimlere bakıldığında, iki grup arasında farklılığa rastlanmamıştır. Dolayısıyla konvansiyonel inme rehabilitasyonun ve denge egzersiz cihazı ile yapılan ek denge eğitiminin, denge ve günlük yaşam aktivitelerini (GYA) gösteren parametrelerde birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri olmadan düzelleme gösterdikleri gözlenmiştir.

Sonuç: Konvansiyonel egzersizler ve buna ek olarak uygulanan denge egzersiz cihazı ile verilen denge eğitimi akut ve subakut dönemdeki inmeli hastaların denge rehabilitasyonunda katkı sağlar. Ancak bu yaklaşımların birbirine üstünlüğü saptanmamıştır. Çalışmamızda ayrıca; alt ekstremitte Brunstrom motor evrelemesi yüksek olan hastalarda dengenin daha iyi olduğu da bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: İnme, rehabilitasyon, denge eğitimi.

Kutluk Ö, Ünlü Akyüz E, Çakıcı FA. Akut ve subakut inmeli hastaların denge eğitiminin rehabilitasyon üzerine etkileri. Pam Tıp Derg 2022;15:746-755.

Abstract

Purpose: Aim of this study is to evaluate effects of balance education with Balance Trainer, according to clinical and laboratory measurements for locomotor performance and daily life activities when added to traditional rehabilitation program in stroke patients.

Materials and methods: This randomised controlled study included 30 stroke patients who hospitalized in our clinic between dates of January 2011-May 2012. At least six month after stroke were excluded from the study. Patients were randomly assigned into two groups, the control group and trained group. All patients evaluated with Brunstrom stages of motor recovery, spasticity with modified Ashworth scale, sense of touch, sense of joint position, cerebellar findings, neglect phenom with star erasing test, ambulation with Functional Ambulation Scale (FAS) and daily life activities with Functional Independence Measurement (FIM). Their balance was assessed clinically with Berg Balance Scale (BBS), Trunk Control Test (TCT) and Fuğl-Meyer Assessment Scale (FMAS). Visual feedback balance training with the Balance Trainer was used in the trained group. Balance training consisted of a 15 minute training session three times a week for a 6 week period. The control group were exercised only conventional physical therapy. Data of patients in the trained group (1st group) and control group (2nd group) were collected before training and after completing the training program.

Results: In our study after the rehabilitation period, Berg Balance Scale and Trunk Control Test values in both groups improved significantly. In addition, FIM and FAS values were significantly higher in both groups. Compared top ast-treatment changes at BBS, TCT and FAS values were not different between the groups. It was found that both conventional stroke rehabilitation and additional balance training with Balance Trainer showed improvement in the parameters (balance and activities of daily living (ADL) However, they do not have a statistically significant advantage over each other.

Öznur Kutluk, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Antalya, Türkiye, e-posta: oznurkutluk@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1037-7381) (Sorumlu Yazar)

Ece Ünlü Akyüz, Prof. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: dreceunlu@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-4718-5981)

Fatma Aytul Çakıcı, Uzm. Dr. Türkiye Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: fatmaaytul@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2121-9330)

Conclusion: We observed that both conventional stroke rehabilitation and Balance Trainer exercise program provides improvement in clinical parameters of balance but there was no statistically significant difference between each other. In our study; It has also been found that balance is better in patients with high lower extremity Brunnstrom motor staging.

Key words: Stroke, rehabilitation, balance trainer.

Kutluk O, Unlu Akyuz E, Cakci FA. The effects of balance training on rehabilitation of acute and subacute stroke patients. Pam Med J 2022;15:746-755.

Giriş

İnme beyinde kan akımının bozulmasına bağlı ortaya çıkar ve tüm dünyada engellilik oluşturan hastalıkların başında gelir. İnme geçiren kişilerde motor ve duyu fonksiyon kayıplarının yanında; eklem hareket açıklıklarında azalma, artmış kas tonusu, yürüyüş paterni bozuklukları ve denge-koordinasyon bozuklukları da gözlenmektedir [1-3]. Denge; kişinin ağırlık merkezini destek alanı üzerine düşürerek stabilitesini sağlayabilmesidir. Kas iskelet sisteminin eksiksiz çalışabilmesi, mevcut pozisyonun korunabilmesi ve pozisyon değiştirilebilmesi için denge gereklidir [4-6]. İnmeli kişilerde postüral salınımın artması, etkilenen ekstremitelere daha az yük verilmesi, motor etkilenime bağlı kas gücündeki azalma ve duyu bilgilerin azalması da denge bozukluğuna yol açar [7]. Sonuç olarak inme sonrasında kişilerde gelişen kas kuvvetsizliği ve normal olmayan kas tonusu, derin duyu kaybı ve vestibüler mekanizmalarda oluşan bozukluklar gibi birçok faktörün bir araya gelmesiyle denge etkilenebilmektedir [8]. İnmenin tüm sensörimotor sonuçları içinde postural kontrolün bozulmasının günlük yaşam aktiviteleri ve yürüme üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu belirtilmektedir [9, 10]. Bu nedenle inme sonrasında hastaların denge açısından da değerlendirilmesi ve dengenin geliştirilmesine yönelik rehabilitasyon programları uygulanması önemlidir. Bu çalışmada inmeli hastalara konvansiyonel inme rehabilitasyonuna ek olarak denge egzersiz cihazı ile denge eğitimi verilerek, dengenin klinik ölçümleri ile lokomotor performans ve günlük yaşam aktivitesi üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca dengenin klinik ölçümleri arasındaki korelasyon da değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem

Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne hemipleji rehabilitasyonu amacıyla yatırılan 30 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya SVO sonrası hemipleji gelişen, en

az 30 sn yatak kenarı bağımsız oturabilen, inme sonrası en fazla altı ay geçmiş, inme öncesinde ambulatuvar olan, yaş aralığı 40-80 olan ve yazılı onam formu alınan hastalar alındı. Egzersiz programı almaya engel olabilecek ek medikal problemi olanlar, denge değerlendirmesini etkileyebilecek vertebroziler veya periferik vestibüler yetmezlik, görsel problem, bilişsel bozukluk, ihmal fenomeni, serebellar patoloji, alt ekstremitelerde major kontraktür, kas hastalığı veya başka nörolojik patolojisi olan, eklem pozisyon hissi bozuk olan hastalar çalışmadan dışlandı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, meslek, eğitim derecesi, hastalık süresi, tutulan taraf, etiyolojik faktör, eşlik eden hastalıklar (Diabetes mellitus: DM, Hipertansiyon: HT, koroner arter hastalığı: KAH), sigara ve alkol kullanım öyküsü açısından anamnezleri alındı. Değerlendirmeler tedavi öncesinde ve altı haftalık tedavinin sonunda yapıldı.

Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne hemipleji rehabilitasyonu amacıyla yatırılan 30 hasta çalışmaya dâhil edildi. Değerlendirilen hastalar zarf yöntemiyle randomize edilerek iki gruba ayrıldı, 15 tanesi çalışma grubuna, 15 tanesi ise kontrol grubuna alındı. Her iki gruptaki hastalar tedavi öncesinde ve sonrasında klinik testlerle değerlendirildi. 1. gruba; plejik tarafı güçlendirici, eklem hareket açıklığını artırıcı, spastik kasları germeye yönelik hastaya özel konvansiyonel egzersiz programına ek olarak denge egzersiz cihazında haftada 3 kez 15 dakika olacak şekilde altı haftalık egzersiz programına alındı. 2. gruba sadece plejik tarafı güçlendirici, eklem hareket açıklığını artırıcı, spastik kasları germeye yönelik hastaya özel konvansiyonel egzersiz programı verildi. 1. grupta yer alan hastalar diz ve kalça bölgelerinden sabitlenerek cihaza bağlandı. Cihazın hareket genişliği on iki derece, direnci birinci kademe (en düşük) olarak ayarlandı. Hastalara ilk başta cihaz ve nasıl kullanılacağı anlatılarak birkaç deneme egzersizi yaptırıldı. Sonrasında hastalar haftada 3 kez her seans 15 dk sürecek şekilde altı hafta boyunca egzersize alındı.

Motor sistem; Brunstrom'a göre motor iyileşme düzeyi değerlendirildi, duyu muayenesi, yüzeysel duyu ve eklem pozisyon duyusu muayeneleri yapıldı. Ambulasyon; Fonksiyonel Ambulasyon Skalası (FAS) ile günlük yaşam aktivite değerlendirilmesi ise Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ) ile yapıldı. Denge değerlendirmeleri; Berg Denge Ölçeği (BDÖ), Gövde Kontrol Testi (GKT), Fugl Meyer Motor Değerlendirme ölçeği (FMD) testleri ile değerlendirildi.

Berg Denge Ölçeği (BDÖ): Dengenin hem statik hem de dinamik açıdan değerlendirilmesini sağlayan ve düşme riskini değerlendirmek için kullanılan bir testtir [11]. Skalada 14 madde yer alır. Otururken ayağa kalkma, desteksiz ayakta durma, desteksiz oturma, ayaktayken oturma, transferler, gözler kapalı ayakta durma, bacaklar birleşikken ayakta durma, ayaktayken öne uzanma, yerden cisim alma, arkaya dönerek bakma, 360 derece dönme, sağlam taraf tabure üzerinde durma, bir ayak önde durma ve tek ayaküstünde durma fonksiyonları değerlendirilir. İlgili fonksiyonu yerine getirebilme durumuna göre her maddeden 0-4 arasında puan alınır. Fonksiyonun en düşük seviyesi 0 ve en yüksek seviyesi 4 ile tanımlanır. Yüksek skor dengeyi iyi olduğunu gösterir ve en büyük skor 56'dır [12]. BDÖ'nün inmeli hastalarda dengeyi değerlendirmede geçerli [13-15], güvenilir [13-16], iç tutarlılığı yüksek [14-16] ve değişikliklere duyarlı bir test olduğu gösterilmiştir [13, 14, 17-19].

Gövde Kontrol Testi (GKT): İnmeli kişilerde gövde denge ve kontrolünü saptamak için kullanılan bir testtir. Dört aksiyal hareketi değerlendirir; 1- Supin pozisyonundan sağlam tarafa dönmeyi, 2- Supin pozisyonundan inmeli tarafa dönmeyi, 3- Uzanır pozisyonundan oturma pozisyonuna geçmeyi, 4- Yatakta kısa oturma pozisyonunda 30 sn oturmaya. [20]. 0 puan; hareketi yardımsız yapamaz, 12 puan; hareketi yapar ancak anormal şekilde, 25 puan; hareketi normal bir şekilde tamamlar. Test sonucunda alınabilecek en yüksek puan 100'dür (0-100 arasında) [21].

Brunstrom Motor İyileşme Evrelemesi (BMİE): İnmeli kişilerde motor düzeyin belirlenmesine yardımcı bir evrelemedir. Hastalar en düşük 1. evre ve en yüksek 6. evre olmak üzere evrelendirilir, 1. evre motor hareket olmadığını, 6. evre normal ekstremitede

fonksiyonunu gösterir. BMİE ile hastalarımızda üst ekstremitede, el ve alt ekstremitenin motor fonksiyonu değerlendirildi [22].

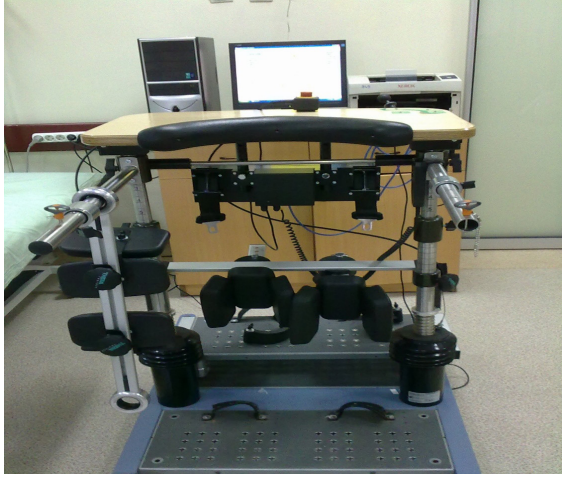
Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (FBÖ): Hastanın günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık seviyesini gösteren bir ölçektir. Kendine bakım, sfinkter kontrolü, transfer, hareket, iletişim, sosyal algı ve bilişsel durum bölümlerini içeren 18 maddeden oluşmaktadır. Puanlama 18-126 arasındadır [23]. Türk toplumuna adaptasyonu, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır [24]. Çalışmada FBÖ-motor bölümü kullanıldı.

Fonksiyonel Ambulasyon Skalası (FAS): Hastanın ambulasyonunu değerlendiren bir ölçektir. 0'dan 5'e kadar 6 evreden oluşmaktadır. Hasta evre 0'da non-fonksiyonel ambulasyon, evre 5'de ise bağımsız ambulasyon yapabilir [25].

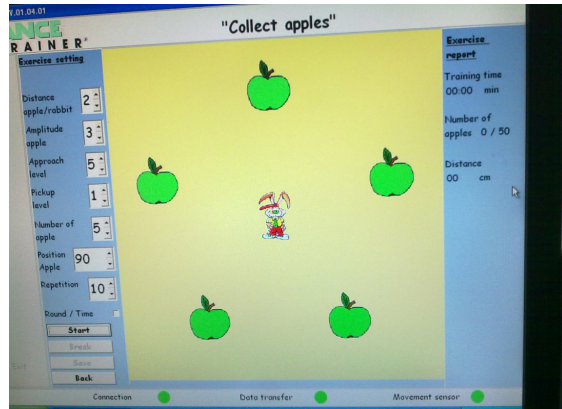
Fugl Meyer Motor Değerlendirme ölçeği (FMD): İnmeye spesifik direkt gözlem ile performans bozukluğunu değerlendiren bir indekstir. 6 adet subskaladan oluşur. FMD 7 test içerir, bunlardan 3 tanesi otururken, 4 tanesi ayakta durma sırasında yapılır. Puanlaması 0-14 arasındadır (6 puan oturma değerlendirmesi, 8 puan ayakta değerlendirme). Oturma dengesinin değerlendirilmesinde geçerliliğinin düşük olduğu [9] bildirildikten sonra Mao ve ark. [26] ile Hsieh ve ark. [27], oturma pozisyonunda yapılan üç testin ikisinin skorlamasında küçük modifikasyonlar yapmışlar ve Modifiye FMD nin geçerliliği mükemmel olarak bildirmişlerdir.

1. grupta yer alan hastalar denge egzersiz cihazında 6 hafta boyunca haftada 3 kez olacak şekilde 15 dk çalıştırıldı. Bu cihaz metal bir tabla üzerine yerleştirilmiş 2 adet hidrolik süspansiyonlu yay sistemi, hastanın ayakta durmasını sağlayan, düşmesini engelleyen kalça ve dizini sabitleyen aparatlardan oluşmaktadır. Cihazın bel hizasında bulunan ve boya göre ayarlanabilen hastanın ellerini koyabileceği bir sehpa vardır. Cihazın dinamik egzersizleri yapabilmek için bulunan 2 adet süspansiyonlu yay kontrolü mevcuttur. Bu süspansiyonlar 7 farklı direnç ayarı içermektedir. Direnç seviyesi 1'den 7'ye çıktıkça artmaktadır. Aktif egzersizler esnasında hastanın alabileceği eğitim 2 basamakta (6 derece ve 12 derece) ayarlanabilmektedir. Cihaz karşısında bulunan bir adet monitöre bağlıdır. Monitörde ortada bir adet tavşanla sepet, etrafında dairesel şekilde

yerleştirilmiş sepete ve birbirine eşit uzaklıkta 5 adet yeşil elma bulunmaktadır. Cihaza bağlı olan kişi metal tabla üzerinde cihazı her yöne 12 derecelik açıyla hareket ettirebilir. Monitörde ki tavşanın her hareketi cihazla senkronizedir ve kişi cihazı kullanarak tavşanı elmalara yönlendirir, sonrasında da tekrar ortaya gelerek elmaları sepete bırakır (Resim 1, 2).



Resim 1. Denge egzersiz cihazı



Resim 2. Denge egzersiz cihazı görsel ekranı

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Gruplar içerisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası

ölçümlere ait ortalamalar yönünden farkın önemliliği Bağımlı t-testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle incelendi, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip 1 hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

Çalışma için, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca etik onay alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan 30 hastanın yaş ortalaması $63,5 \pm 13,7$ idi. 1. grupta olan 15 hastanın yaş ortalamaları $66,7 \pm 10,3$, 2. gruba alınan 15 hastanın yaş ortalamaları ise $60,4 \pm 16,2$ idi. 1. grupta olan hastaların SVO sonrası geçen zamanı ortalama 45 (7-100) gün, 2. gruba alınan hastaların SVO sonrası geçen zamanı ortalama 56 (20-112) gündü (Tablo 1).

Hastalar SVO risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında DM ($p=0,682$), HT ($p=1,000$), KAH ($p=0,330$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sigara içimi değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,169$). 1. ve 2. gruptaki hastalarda alkol kullanım öyküsü yoktu (Tablo 2).

Grup 1'de Brunnstrom üst ekstremité ($p=0,002$), Brunnstrom alt ekstremité ($p=0,004$), Brunnstrom el ($p=0,011$) evrelemelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme mevcuttu. Grup 2'de Brunnstrom üst ekstremité ($p=0,003$), Brunnstrom alt ekstremité ($p=0,003$), Brunnstrom el ($p=0,004$) evrelemelerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme mevcuttu. Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında ortaya çıkan değişimler yönünden istatistiksel olarak yapılan karşılaştırmalarda anlamlı sonuç bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Grup 1'de tedavi sonrasında FAS'da ($p < 0,001$), FBÖ'de ($p=0,003$), GKT'de ($p=0,018$), FMD'de ($p < 0,001$), BDÖ'de ($p < 0,001$) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme gözlemlendi.

Tablo 1. Hastaların yaş ortalamaları ve serebrovasküler olay sonrası geçen zaman

Değişkenler	Grup 1 n:15	Grup 2 n:15	Toplam n:30
Yaş	66,7±10,3	60,4±16,2	63,5±13,7
Hastalık Süresi (gün)	45 (7-100)	56 (20-112)	46

Tablo 2. Serebrovasküler olay risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	p-değeri
DM	3 (%20,0)	5 (%33,3)	0,682
HT	10 (%66,7)	11 (%73,3)	1,000
KAH	4 (%26,7)	1 (%6,7)	0,330
Sigara Öyküsü	5 (%33,3)	1 (%6,7)	0,169

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı

Tablo 3. Brunnstrom evrelemesinin gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p-değeri ^a	Değişim	p-değeri ^b
B. Üst ekstremitte					0,187
Grup 1	4 (1-5)	4 (2-5)	0,002	1 (0-1)	
Grup 2	2 (1-5)	3 (1-5)	0,003	1 (0-2)	
B. Alt ekstremitte					0,683
Grup 1	4 (1-5)	5 (2-5)	0,004	1 (0-3)	
Grup 2	2 (1-5)	3 (1-5)	0,003	1 (0-2)	
B. EI					0,567
Grup 1	4 (1-5)	4 (1-5)	0,011	0 (0-2)	
Grup 2	1 (1-5)	2 (1-5)	0,004	1 (0-2)	

B: Brunnstrom

a: Gruplar içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

b: Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortaya çıkan değişimler yönünden yapılan karşılaştırmalar, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Grup 2'de tedavi sonrasında FAS'da ($p < 0,001$), FBÖ'de ($p < 0,001$), GKT'de ($p = 0,011$), FMD'de ($p < 0,001$), BDÖ'de ($p < 0,001$) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme gözlemlendi. Tedavi sonrasında gruplar arası FAS, FBÖ, BDÖ, GKT ve FMD açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Tüm hastalarda tedavi sonrasında alt ekstremitte Brunnstrom evrelemesi ile BDÖ, FAS, FBÖ ve GKT'nin ilişkisi Tablo 5'de verilmiştir. Alt ekstremitte Brunnstrom evresi yüksek olan hastaların BDÖ ($r = 0,405$, $p = 0,026$) ve FAS ($r = 0,475$, $p = 0,008$) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Alt ekstremitte Brunnstrom

evrelemesi ile FBÖ ($r = 0,353$, $p = 0,056$) ve GKT ($r = 0,323$, $p = 0,082$) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır.

Dengenin üst ve alt ekstremitte motor fonksiyonları ile ilişkisini değerlendirmek üzere denge skalaları (BDÖ ve GKT) ile motor fonksiyonu değerlendiren skalalar (Brunnstrom üst ekstremitte, alt ekstremitte, el evrelemesi ve FAS) arasında Spearman korelasyon analizi yapıldı. Analiz sonucunda GKT ile FAS, üst ekstremitte Brunnstrom, alt ekstremitte Brunnstrom ve el Brunnstrom evreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, BDÖ ile FAS ve alt ekstremitte Brunnstrom evrelemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 6). BDÖ ile üst ekstremitte

Tablo 4. Klinik ölçüm değerlerinin gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p-değeri ^a	Değişim	p-değeri ^b
FAS					0,461
Grup 1	1 (0-3)	3 (1-4)	<0,001	1 (0-3)	
Grup 2	1 (0-3)	3 (0-4)	<0,001	1 (0-3)	
FBÖ					0,323
Grup 1	85,8±19,3	97,7±17,9	0,003	11,9±12,5	
Grup 2	74,9±20,6	91,4±14,5	<0,001	16,5±12,8	
GKT					0,838
Grup 1	61 (12-100)	74 (12-100)	0,018	0 (0-38)	
Grup 2	74 (25-100)	86 (37-100)	0,011	12 (0-38)	
FMD					0,653
Grup 1	8 (1-11)	10 (1-12)	<0,001	2 (0-5)	
Grup 2	6 (1-12)	9 (1-13)	<0,001	2 (0-5)	
BDÖ					0,967
Grup 1	20 (3-48)	30 (3-50)	<0,001	7 (0-35)	
Grup 2	14 (2-37)	24 (4-49)	<0,001	8 (0-14)	

FAS: Fonksiyonel ambulasyon skalası, FBÖ: Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği

GKT: Gövde kontrol test, FMD: Fugl Meyer motor değeri, BDÖ: Berg denge ölçeği

a: Gruplar içerisinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar

Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

b: Gruplar arasında tedavi öncesine göre tedavi sonrası ortaya çıkan değişimler yönünden yapılan karşılaştırmalar, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Tablo 5. Tüm hastalarda tedavi sonrası alt ekstremitte Brunnstrom evrelemesinin BDÖ, FAS, FBÖ VE GKT ile korelasyonu

	r	p
Alt ekstremitte Brunnstrom - BDÖ	,405	0,026
Alt ekstremitte Brunnstrom- FAS	,475	0,008
Alt ekstremitte Brunnstrom- FBÖ	,353	0,056
Alt ekstremitte Brunnstrom-GKT	,323	0,082

BDÖ: Berg denge ölçeği, FAS: Fonksiyonel ambulasyon skalası

FBÖ: Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği, GKT: Gövde kontrol test

Tablo 6. Dengeyi değerlendiren skalalar (BDÖ ve GKT) ile üst ve alt ekstremitte motor fonksiyonu (Brunnstrom evrelemeleri ve FAS) değerlendiren skalalar arasındaki ilişki

	BDÖ		GKT	
	r	p	r	p
FAS	.697	0,001	.330	0,75
B. Üst Ekstremitte	.301	0,106	.295	0,113
B. EI	.221	0,241	.046	0,809
B. Alt Ekstremitte	.405	0,026	.323	0,082

B: Brunnstrom, FAS: Fonksiyonel ambulasyon skalası

BDÖ: Berg denge ölçeği, GKT: Gövde kontrol test

Brunnstrom ve el Brunnstrom evrelemesi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tartışma

İnme sonrası gelişen hemiplejide amaç hastayı en kısa sürede fiziksel açıdan olabilecek en yüksek kapasiteye ulaştırarak bağımsız duruma getirmektir. Hemiparezi/hemipleji hastalarında postür ve denge değişiklikleri sık görülür. Denge bozukluğunun varlığı inme rehabilitasyonunu olumsuz etkileyen faktörlerdendir. Bu amaçla dengeye yönelik özel eğitimlerin rehabilitasyon sonuçlarına olan etkisiyle ilgili çalışmalar daha önceden de yapılmıştır.

Tyson ve ark. [28] (2006) yaptıkları bir çalışmada serebrovasküler olay geçiren 75 hastayı 2. ve 4. haftada denge bozukluğu, nörolojik bozukluk ve dizabilite açısından değerlendirmişler ve denge bozukluğunu %83 olarak saptamışlar ayrıca denge bozukluğunun günlük yaşam aktiviteleri ve hareket bozukluklarının üzerine etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma denge fonksiyonel durum üzerine olan etkisinin güzel bir kanıtıdır.

Bu yüzden inme rehabilitasyonunda dengeyi iyileştirilmesi gittikçe önem kazanmaya başlamıştır. Konvansiyonel rehabilitasyon yöntemlerine ek olarak özellikle dengeyi geliştirmeye yönelik yaklaşımlar da her geçen gün artmaktadır. Vücut ağırlık merkezi dengeyi sağlanmasında önemlidir. Hastaların kendi vücut ağırlıklarını görsel olarak izleyebilmesi durumunda motor hareketlerin daha iyiye gideceğine inanılmaktadır. Denge egzersiz cihazı; düşme korkusu yaratmadan hastaların vücut hareketlerini kullanarak bağlı buldukları platformu hareket ettirmelerine olanak sağlamakta, kişinin kendi hareketlerini ekrandaki sanal karakterin hareketiyle senkronize olarak görmesiyle hem görsel hem de fiziksel geri bildirim olarak sağlamaktadır. Bu amaçla konvansiyonel rehabilitasyon tedavisine ek olarak denge egzersiz cihazı ile denge eğitim programını eklediğimiz bir grup oluşturarak denge eğitim egzersizlerinin rehabilitasyon sonuçlarına olan etkisini gözlemlemek istedik.

İnme rehabilitasyonunda denge eğitimine katkıda bulunmak amacıyla kullanılan çeşitli cihazlarla çalışmalar yapılmıştır. Grant ve ark.

[29] inme geçiren 16 hastayı konvansiyonel denge rehabilitasyon programı veya Balance Master görsel geribildirim cihazıyla denge eğitim grubuna ayırmışlardır. Normal fizyoterapilerine ek olarak çalışma grubundaki hastalara günde 30 dk, haftada beş gün, hastaneden çıktıktan sonra haftada iki gün toplam 19 seans tedavi verilmiştir. Her iki grupta da tedavi sonrasında ve bir aylık izlem sonunda sağladıkları faydanın devam ettiği saptanmıştır. Akut inmeli hastalarda normal fizyoterapiye ek olarak Balance Master görsel geribildirim cihazıyla denge eğitiminin konvansiyonel denge eğitimine göre ek fayda sağlamadığı belirtilmiştir.

Walker ve ark.'nın [30] yayınladığı makalede (2012) en fazla 80 günlük inme hastası olan 46 hasta üç gruba bölünmüştür. 16 hasta konvansiyonel rehabilitasyon grubu, 16 hasta görsel geribildirim grubu, 14 hasta da kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Grupların hepsine fiziksel tedavi ve iş-uğraşı tedavileri verilmiştir. Grupların hepsi günde iki saat rehabilitasyon alırken konvansiyonel ve görsel geribildirim grubu ek olarak 30 dk denge eğitimi almış ve hastanın durumuna göre sekiz haftaya kadar devam etmişlerdir. Çalışma sonrasında tüm hastalar başlangıca göre taburculukta tüm ölçümlerde ilerleme göstermişlerdir. Gruplar arasında başlangıç değerlerine göre taburculuk değerlerinde ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir. İnme sonrasında erken rehabilitasyon evresinde fiziksel tedaviye ek olarak konvansiyonel denge veya görsel geribildirim eğitiminin ek katkı sağlamayacağı sonucuna varmışlardır.

Görsel geribildirim kullanan kuvvet platformuyla yapılmış 246 inmeli hastanın katıldığı yedi çalışma ile yapılan derlemede kuvvet platformu kullanımının klinik olarak ayakta durma dengesini iyileştirdiğine dair net kanıt bulunamamıştır. Ancak ayakta durma simetrisinde pozitif etkileri saptanmıştır [31].

Sanal gerçeklik katılımı ile yürüyüş eğitimi verilen, 28 inme hastasının alındığı bir çalışmada; kontrol grubu ve çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde; fiziksel fonksiyon, fonksiyonel mobilite ve denge açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir [32].

İnme hastalarında dengeyi geliştirmeye yönelik yapılan rehabilitasyon programlarında

olumlu sonuç alınan çalışmalar da vardır. 24 inme hastasının iki gruba ayrılıp, bir grubun sadece konvansiyonel rehabilitasyon programına diğer grubun ise konvansiyonel rehabilitasyon programına ek olarak görsel geri bildirim kullanan üç boyutlu denge eğitimi cihaz programına alındığı bir çalışmada; denge eğitimi alan grupta denge ve yürüme becerilerinin sadece konvansiyonel rehabilitasyon alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi geliştiği, bu nedenle subakut inme hastalarında dengeye yönelik eğitim programlarının yararlı olabileceği söylenmiştir [33].

İnmede düşmeyi engellemek ve koruma amaçlı tabana duyarlı hızlı hareket cihazı ile yapılan denge rehabilitasyonuna yönelik egzersiz verilen grupta egzersiz almayan gruba göre motor fonksiyon ve denge gelişimi daha iyi bulunmuştur [34].

Sonuç olarak; biz çalışmamızda; konvansiyonel rehabilitasyon programına ek olarak denge eğitimi vermenin rehabilitasyon sonuçlarına ek yarar sağlayıp sağlamadığını saptamak amacıyla iki hasta grubu oluşturduk, 1. grubu konvansiyonel rehabilitasyona ek olarak denge egzersiz cihazı ile dengeye yönelik çalıştırdık, 2. gruba ise sadece konvansiyonel egzersiz programı uyguladık. Her iki grupta da tedavi sonrasında günlük yaşam aktiviteleri, mobilizasyon ve denge değerlendirme testlerinde anlamlı ilerleme kaydettik ancak gruplar arasında birbirlerine üstünlük saptayamadık. Klinik gözlem olarak denge egzersiz cihazı ile verilen denge eğitimi esnasında hastanın tedaviye katılımının arttığını ve rehabilitasyona aktif katılıyor olmanın hastada iyilik hissini artırdığını ifade edebiliriz. Bu çalışmada hasta sayısının az olması, hastaların akut dönemde rehabilitasyon programına alınması dolayısıyla denge ve klinik durumdaki düzelmeye doğal iyileşme sürecinin katkısının da olduğu düşünüldüğünde, daha fazla sayıda hasta ile yapılan ve hastalık süresinin geniş aralıkta tutulduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çıkar ilişkisi: Bu çalışmada yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1998;19:604-607. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
2. Wade DT, Collin C. The Barthel ADL index: a standard measure of physical disability? *Disabil Rehabil* 1998;10:64-67. <https://doi.org/10.3109/09638288809164105>
3. Altuğ F, Kitiş A, Tunçkır S, Cavlak U, Şahiner T. Hemiparetik hastalarda mental durum, mobilite ve depresyon düzeylerinin günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkisi. *Fizyoterapi Rehabilitasyon* 2002;13:135-139. Erişim adresi: <https://www.researchgate.net/>. Erişim tarihi 12 Temmuz 2012
4. Danckert J, Ferber S. Revisiting unilateral neglect. *Neuropsych* 2006;44:987-1006. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.09.004>
5. Kurt EE, Delialioğlu SÜ, Özel S. İnmede denge ve denge değerlendirme skalaları. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2010;56:56-61. Erişim adresi: <https://app.trdizin.gov.tr/>. Erişim tarihi 12 Temmuz 2012
6. Günendi Z, Özyemişçi Ö, Uzun MK, Öztürk GT, Demirsoy N. Reliability of quantitative static and dynamic balance tests on kinesthetic ability trainer and their correlation with other clinical balance tests. *Turk J Phys Med Rehab* 2010;13:1-5. Available at: <https://app.trdizin.gov.tr/>. Accessed July 12, 2012
7. Şahin E, Baydar M, El Ö, ve ark. İnmenin denge yeteneği ve postüral salınımlar üzerine etkisi. *J Neurol Sci* 2012;29:458-466. Erişim adresi: <https://web.s.ebscohost.com/>. Erişim tarihi 12 Aralık 2022
8. Mecagni C, Smith JP, Roberts KE, O'Sullivan SB. Balance and ankle range of motion in community-dwelling women aged 64 to 87 years: a correlational study. *Phys Ther* 2000;80:1004-1011. Available at: <https://academic.oup.com/>. Accessed July 15, 2012
9. Bohannon RW, Leary KM. Standing balance and function over the course of acute rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:994-996. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(95\)81035-8](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(95)81035-8)
10. Keenan MA, Perry J, Jordan C. Factors affecting balance and ambulation following stroke. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1984;182:165-171. Available at: <https://europepmc.org/>. Accessed July 12, 2012
11. Blum L, Korner Bitensky N. Usefulness of the Berg Balance Scale instroke rehabilitation: a systematic review. *Phys Ther* 2008;88:559-566. <https://doi.org/10.2522/ptj.20070205>

12. Berg KO, Wood Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health* 1992;83:7-11. Available at: <https://europepmc.org/>. Accessed July 13, 2012
13. Mao HF, Hsueh IP, Tang PF, Sheu CF, Hsieh CL. Analysis and comparison of the psychometric properties of three balance measures for stroke patients. *Stroke* 2002;33:1022-1027. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000012516.63191.c5>
14. Chou CY, Chien CW, Hsueh IP, Sheu CF, Wang CH, Hsieh CL. Developing a short form of the Berg Balance Scale for people with stroke. *Phys Ther* 2006;86:195-204. Available at: <https://academic.oup.com/>. Accessed July 20, 2012
15. Liston RA, Brouwer BJ. Reliability and validity of measures obtained from stroke patients using the Balance Master. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:425-430. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(96\)90028-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(96)90028-3)
16. Berg K, Wood Dauphinee S, Williams JI. The Balance scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med* 1995;27:27-36. Available at: <https://europepmc.org/>. Accessed August 01, 2012
17. Stevenson TJ. Detecting change in patients with stroke using the Berg Balance Scale. *Aust J Physiother* 2001;47:29-38. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(14\)60296-8](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(14)60296-8)
18. Wang CH, Hsueh IP, Sheu CF, Yao G, Hsieh CL. Psychometric properties of 2 simplified 3-level balance scales used for patients with stroke. *Phys Ther* 2004;84:430-438. Available at: <https://academic.oup.com/>. Accessed July 13, 2012
19. Salbach NM, Mayo NE, Higgins J, Ahmed S, Finch LE, Richards CL. Responsiveness and predictability of gait speed and other disability measures in acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1204-1212. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.24907>
20. Collin C, Wade D. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:576-579. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.7.576>
21. Franchignoni FP, Tesio L, Ricupero C, Martino MT. Trunk control test as an early predictor of stroke rehabilitation outcome. *Stroke* 1997;28:1382-1385. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.7.1382>
22. Brunnstrom S. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages. *Phys Ther* 1966;46:357-375. <https://doi.org/10.1093/ptj/46.4.357>
23. Rankin A. Functional independence measure. *Physiotherapy* 1993;79:842-843. Available at: <https://ci.nii.ac.jp/>. Accessed July 12, 2012
24. Küçükdeveci A, Yavuzer G, Elhan A, Sonel B, Tennant A. Adaptation of the functional independence measure for use in Turkey. *Clin Rehab* 2001;15:311-319. Available at: <https://journals.sagepub.com/>. Accessed July 12, 2012
25. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR, Nathan J, Piehl Baker L. Clinical gait assessment in neurologically impaired. *Phys Ther* 1984;64:35-40. <https://doi.org/10.1093/ptj/64.1.35>
26. Mao HF, Hsueh IP, Tang PF, Sheu CF, Hsieh CL. Analysis and comparison of the psychometric properties of three balance measures for stroke patients. *Stroke* 2002;33:1022-1027. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000012516.63191.c5>
27. Hsieh CL, Sheu CF, Hsueh IP, Wang CH. Trunk control as an early predictor of comprehensive activities of daily living function in stroke patients. *Stroke* 2002;33:2626-2630. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000033930.05931.93>
28. Tyson SF, Hanley M, Chillala J, Selley A, Tallis RC. Balance disability after stroke. *Physical Therapy* 2006;86:30-38. <https://doi.org/10.1093/ptj/86.1.30>
29. Grant T. Balance retraining following acute stroke: a comparison of two methods. A thesis submitted to the school of rehabilitation therapy in conformity with the requirements for the degree of master of science. queen's university kinsgton, ontario. 1996. Available at: <https://www.bac-lac.gc.ca/>. Accessed July 13, 2012
30. Walker C, Brouwer BJ, Citlham EG. Use of visual feedback in retraining balance following acute stroke. *Physical therapy*. volume 2000;80:9. Available at: <https://academic.oup.com/>. Accessed July 13, 2012
31. Barclay Goddard RE, Stevenson TJ, Poluha W, Moffatt M, Taback SP. Force platform feedback for standing balance training after stroke (Review). *Cochrane Review* 2004;2004:CD004129. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004129.pub2>
32. Ilona R, Ingrid P, Michiel P, et al. Effect of virtual reality gait training on participation in survivors of subacute stroke: a randomized controlled trial. *Physical Therapy* 2021;101:pzab051. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab051>
33. Hyeon Jeong N, Soon Hyun L, Dae Hyouk B. Three-Dimensional balance training using visual feedback on balance and walking ability in subacute stroke patients: a single-blinded randomized controlled pilot trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:994-1000. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018>
34. Melisa J, Kenneth C, Hok SM, Charles L, Yannie OS, Raymond KT. Kinect-based rapid movement training to improve balance recovery for stroke fall prevention: a randomized controlled trial. *J NeuroEngineering Rehabil* 2021;18:150. <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00922-3>

Etik kurul onayı: Çalışma için, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.06.2012 tarih ve 03/31 karar numarası ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

Ö.K.: Konu seçimi, tasarım, planlama, veri toplama ve analiz, makalenin yazımı, eleştiriler, gözden geçirme.

E.Ü.A.: Konu seçimi, tasarım, planlama, eleştiriler, gözden geçirme.

F.A.Ç.: Konu seçimi, tasarım, planlama, eleştiriler, gözden geçirme.

A randomized controlled trial: effectiveness of 10-week Nordic Hamstring exercise training and subsequent detraining in healthy young men

Randomize kontrollü bir çalışma: sağlıklı genç erkeklerde 10 haftalık Nordic Hamstring egzersiz eğitimi ve onu izleyen egzersizi bırakma süreçlerinin etkileri

Hatice Çağla Özdamar, Özgen Kılıç Erkek, Habip Eser Akkaya, Emine Kılıç Toprak,
Z. Melek Bor Küçükkatay

Gönderilme tarihi: 05.05.2022

Kabul tarihi: 08.07.2022

Abstract

Purpose: Nordic Hamstring Exercise (NHE) is used to increase hamstring muscle strength, prevent injuries. We aimed to reveal the acute, long-term effects of NHE, followed by detraining on demographic measurements, flexibility, anaerobic power, damage, fatigue, oxidative stress, blood lactate levels.

Material and method: A total of 40 sedentary healthy male participated the experiments. 20 of them underwent 10 weeks of progressive NHE followed by detraining. Muscle architecture was determined by ultrasonography, strain ratio by elastography. Anaerobic power was assessed by standing long jump, vertical jump, flexibility by sit reach tests. Creatine kinase activity, oxidant/antioxidant parameters were measured from venous blood by commercial kits.

Results: NHE allowed subjects to lose weight, which was reversed by detraining of 5 weeks. Exercise caused an increase in knee angles that wasn't affected by detraining. 10-week NHE caused a partially reversed increase in anaerobic performance upon detraining. NHE resulted in increment of biceps femoris long head area, pennation angle which were reversed by detraining of 10-weeks. Blood lactate, muscle pain, fatigue were increased after each exercise session. NHE didn't change oxidative stress but, 5-week detraining resulted in an increase in total oxidant capacity, oxidative stress index. Detraining of 10 weeks caused a reduction of these parameters.

Conclusions: It has been observed that most of the gains obtained with 10-week progressive NHE are reversed with 5-week detraining. These results may guide the selection of the exercise type to increase performance and muscle strength.

Key words: Nordic Hamstring Exercise (NHE), detraining, anaerobic power, oxidative stress, creatine kinase.

Ozdamar HC, Kilic Erkek O, Akkaya HE, Kilic Toprak E, Bor Kucukatay ZM. A randomized controlled trial: effectiveness of 10-week Nordic Hamstring exercise training and subsequent detraining in healthy young men. Pam Med J 2022;15:756-771.

Öz

Amaç: Nordic Hamstring Egzersizi (NHE) hamstring kas kuvvetini arttırmak ve yaralanmaları önlemek amacıyla kullanılmaktadır. NHE'nin akut, uzun süreli ve egzersizi bırakma (detraining) süreçlerinde demografik veriler, esneklik, anaerobik güç, kas hasarı, yorgunluk, oksidatif stres, kan laktat seviyeleri üzerindeki etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: 40 sağlıklı, sedanter erkek gönüllü birey deneylere katılmıştır. 20 deneğe 10 haftalık ilerleyici NHE ve takiben detraining uygulanmıştır. Kas mimarisi ultrasonografik ölçümle ve kas sertliği strain elastografi ile belirlenmiştir. Anaerobik güç, çift ayak durarak uzun atlama ve dikey sıçrama ile esneklik oturuzan testleriyle değerlendirilmiştir. Kreatin kinaz aktivitesi, oksidan/antioksidan parametreler venöz kandan ticari kitleler aracılığıyla ölçülmüştür.

Bulgular: NHE, deneklerin kilo vermesini sağlamış; egzersizin 5 hafta boyunca bırakılması ile verilen kilolar geri alınmıştır. Egzersiz deneklerin gonyometre ile ölçülen diz açılarında artışa neden olmuş; bu artış egzersizi bırakma ile geri dönmemiştir. 10 haftalık NHE anaerobik performansta egzersizin bırakılmasıyla kısmen geri dönen artışa sebep olmuştur. NHE, biceps femoris uzun başı alanı ve pennasyon açısından 10 haftalık egzersizi bırakma ile geri dönen bir artış oluşturmuştur. Her egzersiz seansını takiben bireylerin kan laktat düzeyinde, kas ağrısında ve yorgunlukta artış tespit edilmiştir. NHE oksidan/antioksidan parametrelerde değişiklik oluşturmazken; 5 haftalık egzersizi bırakma ile total oksidan kapasite (TOK) ve oksidatif stres indeksi (OSI)'nde artışa sebep olmuştur. 10 haftalık egzersizi bırakma süreci bu parametrelerin yeniden azalmasına neden olmuştur.

Hatice Çağla Özdamar, MSc. Karamanoglu Mehmetbey University, Health Services Vocational School, Department of Therapy and Rehabilitation, Physiotherapy Program, Karaman, Turkey, e-mail: hozdamar@knu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-3868-4797)

Özgen Kılıç Erkek, Ass. Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-mail: oerkek@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-8037-0990)

Habip Eser Akkaya, M.D. Ankara Training and Research Hospital, Department of Radiology, Ankara, Turkey, e-mail: heserakkaya@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8447-3627)

Emine Kılıç Toprak, Assoc. Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-mail: ektoprak@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-8795-0185)

Z. Melek Bor Küçükkatay, Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Denizli, Turkey, e-mail: mbor@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-9366-0205) (Corresponding Author)

Sonuç: 10 haftalık ilerleyici NHE ile elde edilen kazanımların çoğunun 5 haftalık detraining ile geri döndüğü gözlenmiştir. Verilerimiz kas gücü ve performansı arttırmak için seçilebilecek egzersiz tipi hakkında yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Nordic Hamstring Egzersizi (NHE), detraining, anaerobik güç, oksidatif stres, kreatin kinaz.

Özdamar HC, Kılıç Erkek O, Akkaya HE, Kılıç Toprak E, Bor Küçükkatay ZM. Randomize kontrollü bir çalışma: sağlıklı genç erkeklerde 10 haftalık Nordic Hamstring egzersiz eğitimi ve onu izleyen egzersiz bırakma sürelerinin etkileri. Pam Tıp Derg 2022;15:756-771.

Introduction

Hamstring strain injuries are the most common injuries in sportsmen, such as athletes, American football, rugby, baseball, cricket and football players [1]. Nordic Hamstring Exercise (NHE) is a widely used type of exercise that doesn't require special equipment and consists of eccentric muscle contractions on the floor in which body weight is used as resistance [1, 2]. Hamstring muscle activation in both joints during NHE requires more maximal eccentric muscle strength than traditional hamstring muscle exercises [3]. Hamstring muscle responses of to eccentric muscle strength training are multifactorial. They contain changes in muscle structure such as increase in motor unit discharge [4], hypertrophy, lengthening of muscle fascicles and decrease in pennation angle (PA) [5, 6].

Eccentric muscle contraction and strenuous exercise may also cause inflammation and muscle damage [7]. With exercise-induced muscle damage, there is a shift towards decreased glucose uptake and insulin sensitivity, impaired glycogen synthesis and non-oxidative metabolism [8]. Detraining, which may be defined as the process of giving up exercise partially or completely is a common issue especially in sedentary individuals. Although oxidative responses to different types of exercise have been studied [9-11], up to our knowledge there is no study in the literature investigating possible alterations in oxidative stress parameters, creatine kinase (CK) activity and blood lactate concentrations in response to NHE and detraining. This study was carried out to elucidate the effect of NHE and subsequent detraining on these parameters. Data obtained from the results of the study was predicted to provide important information to exercise physiologists, physiotherapists and trainers in the selection of exercise type to be performed. In addition, learning which of the possible post-NHE gains will be lost after the detraining

process may be encouraging for continuity to exercise.

Materials and methods

Participants

The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee of the participating university and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Participants were selected from volunteer, healthy, male, sedentary (active), students aged 18-30. The subjects were randomly divided into 2 groups as the exercise (n=20) and age, gender matched control group (n=20). Each individual was given detailed information including risks, written informed consent was obtained from all patients, inconvenience that might be encountered.

Exclusion criteria for the participants were; having BMI ≥ 30 kg/m², history of hamstring and/or anterior cruciate ligament injury during the last year, presence of any known disease, having a history of trunk-hip, lower extremity injuries, using alcohol and/or drugs, smoking and the vegetarian type of diet.

Nordic Hamstring exercise and detraining protocols

A standard period of exercise and exercise test was performed by the students at the exercise laboratory of Health Services Vocational School, Karamanoğlu Mehmetbey University. 3 sessions of NHE familiarization trials were applied to the participants for 1 week before starting the exercise sessions. The subjects took a position with their arms bent at the elbow joints and their palms facing forward at the level of the shoulder joints. A partner supported them by holding their ankles [6]. The participants descended slowly and gradually to the ground using their hamstring muscles, while the trunk and hips remained stable [3]. Later, they used their upper body and arms to return to the starting position. To standardize

the hamstring eccentric torque in the initial phase, the time for the individual to land on the ground was determined as 4 seconds. Subjects were asked to land as long as possible using their hamstrings [3], thereby the hamstring eccentric torque raised as they approached the ground. In order to warm up, pedaling at a pace of 5 minutes on a stationary bicycle and static stretching exercises for the hamstring muscles for 30 seconds, 3 repetitions were applied [12]. 1-minute rest periods were implemented between sets. Participants were given a 10-week progressive NHE training [3], followed by detraining of 5/10 weeks during which, the

subjects were asked to return their past life routines (Table 1).

Venous blood samples

10 ml of blood from antecubital veins was obtained (1 ml at 48 hours following acute exercise) as demonstrated in (Figure 1). Serum was used for oxidative stress parameters, whereas plasma was used for the determination of CK activity. Blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes to obtain plasma. Plasma samples were stored at -80°C. Samples were appropriately transported to the Physiology Laboratory of Pamukkale University.

Table 1. NHE protocol

Weeks	Sessions per week	Sets and repetitions
1	1	2x5
2	2	2x6
3	3	3x6-8
4	3	3x8-10
5-10	3	3x12-10-8

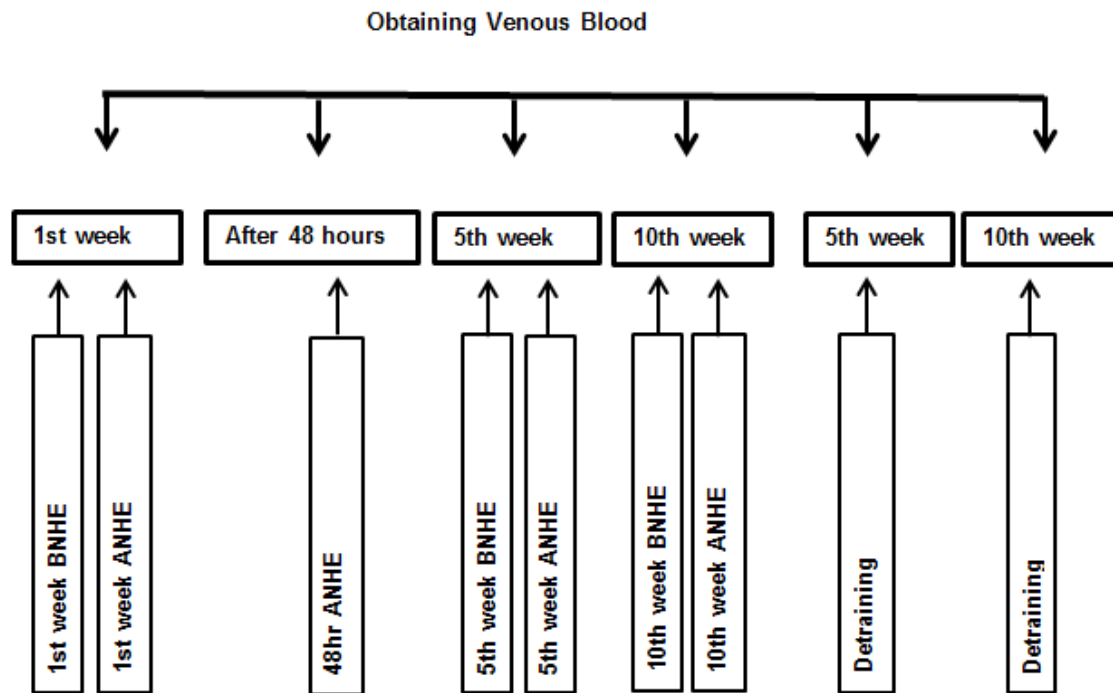


Figure 1. Venous blood collection times from NHE group
 BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, ANHE: After Nordic Hamstring Exercise

Demographic assessments

Body composition of the subjects was measured by a body composition analyzer (Jawon Gaia 359 Plus, South Korea).

Flexibility measurements

Hamstring flexibility measurements were

performed by a physiotherapist using a goniometer. While the subjects were in the supine position, the hip and knee were placed in 90° positions, and the knee was passively brought to extension until hamstring muscle tension was felt [13]. The individuals without bending their knees, moved their fingers along the measuring table as far as possible. The test

was repeated 3 times and the highest value was recorded in "cm" [14].

Assessment of anaerobic power tests

Standing long jump test was performed with a fixed meter (m) on the ground. Each subject stood behind the meter while their feet slightly apart. Later, they attempted with two feet take-off to jump as far as possible, swinging their arms and bending knees to provide forward drive and land on both their feet without falling backwards. The participants performed the test 3 times with 3-minute break between repetitions. The best value gained was recorded in "cm" [15].

For the vertical jump test, subjects stood with the dominant side facing the wall. Hand fingertips reach heights were determined. Then, subjects jumped vertically as high as possible. This height was marked. The jump height was calculated by subtracting this height from the reach height. The test was performed three times and best scores were recorded. Anaerobic power calculation was made according the following formula [16];

$$P = \sqrt{4.9} \cdot (W) \cdot \sqrt{D}$$

$$P = \text{Power (kg.m/s)}$$

$$W = \text{Body Weight (kg)}$$

$$D = \text{Jumping Distance (m)}$$

$$\sqrt{4.9} = \text{Constant value (s)}$$

Assessment of muscle architecture

Ultrasonography and elastography

Biceps Femoris Long Head (BFLH), being the most commonly injured hamstring muscle [17] was examined ultrasonographically (Aplio 500 platinum Ultrasound Device Toshiba-Canon Medical Systems Corporation, Japan) using a linear probe. The frequency range of the ultrasound device was 5-14 megahertz. The radiologist was double-blind to the study. Individuals were prone on a standard treatment table. Measurements were applied to the dominant leg. BFLH was viewed cross-sectionally and longitudinally from its distal to proximal musculotendinous junction. Cross-sectional images were acquired along the length of the muscle from the most distal cross-sectional image that could be traced and measured, which is just proximal to the musculotendinous

junction to the gluteal fold. Longitudinal images were also recorded. BFLH fascicle length, area, PA were determined (Figure 2).

Ultrasound elastography is based on the principle that tissue compression creates tension within the tissue [18]. The applied pressure is marked by an indicator on the screen. Blue color indicated hard, red color soft, green and yellow indicated medium-hard tissues. The strain is less in hard, more in soft tissues [19]. Therefore, tissue stiffness can be estimated by measuring the tissue tension caused by compression [20]. A semi-quantitative measurement value called Strain ratio can be obtained by proportioning the region of interest values of a reference tissue (usually subcutaneous fat tissue) to the tissue to be evaluated [18, 19, 21]. The most swollen region of the hamstring muscle was assessed. Strain indices for hamstring muscle were measured by the ratio of hamstring muscle (T) and subcutaneous adipose tissue (R). Strain ratio value (R/T) reflecting the muscle tension was calculated automatically (Figure 3). Measurements were obtained 5 times; the mean values were recorded.

Measurements of muscle damage

Creatine kinase (CK) activity measurements

CK activities were investigated using the Biovision Creatinine Colorimetric/Fluorometric Assay Kit using plasma. The working principle of the kit may be explained as follows; Creatine kinase converts creatine into phosphocreatine and ADP. The generated phosphocreatine and ADP reacts with CK Enzyme Mix to form an intermediate, which reduces a colorless Probe to a colored product with strong absorbance at 450 nm.

Blood lactate measurements

Blood lactate concentrations were determined from capillary blood taken from fingertips via a lactate analyzer (Cera Chek Lactate Plus, Korea).

Pain assesment

A 10-cm visual analog scale (VAS) was used to record the highest grade of muscle soreness sensed by each individual.

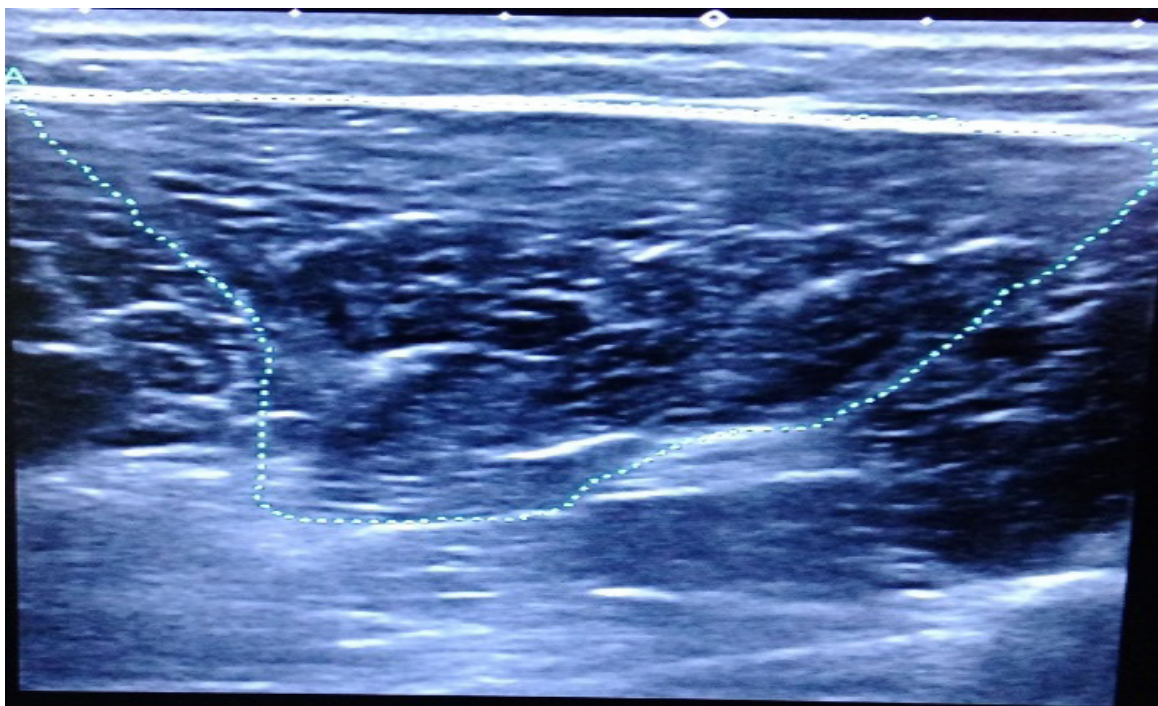


Figure 2. BFLH area measurement USG

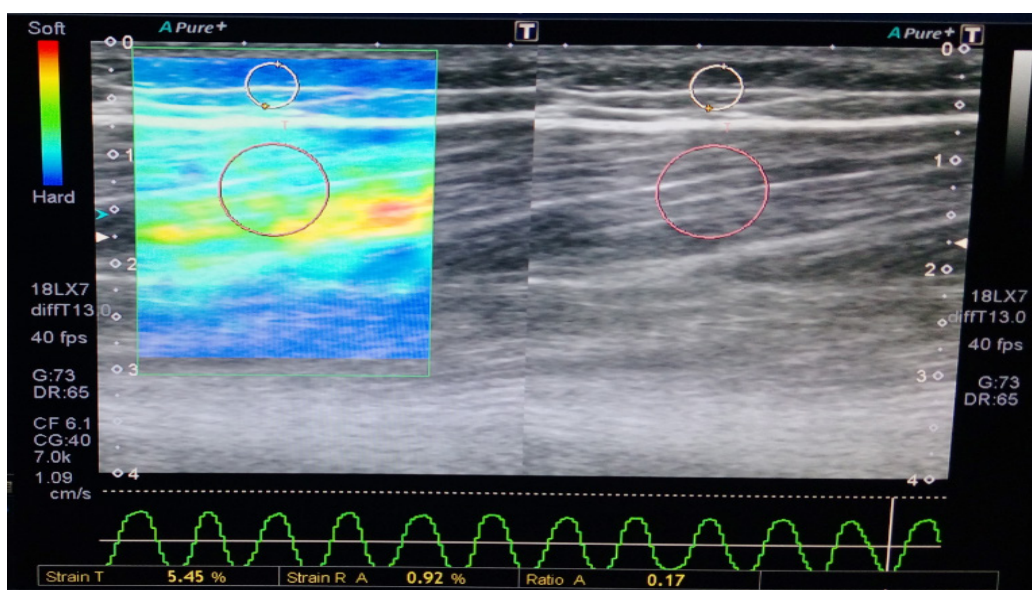


Figure 3. Strain elastography imaging

Fatigue assessment

The fatigue values felt by exercise groups were marked according to the Borg perceived fatigue scale classification.

Determination of Total Oxidant Capacity (TOC), Total Antioxidant Capacity (TAC) and Oxidative Stress Index (OSI)

Serum TOC and TAC were measured via an automated colorimetric method through a commercial kit (RelAssay Diagnostic, Turkey) [22, 23]. OSI was calculated according to the

following formula [24]. $OSI = \frac{TOC (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv/L})}{TAC (\mu\text{mol Trolox Eqv/L})} \times 100$.

Statistical analyses

Given that the difference between groups would have a large effect size ($d=1.08$) a power analysis was performed before the study. Accordingly, when at least 32 people were included in the study ($n=16$), that would result in 90% power with 95% confidence level. Data were analyzed with SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.))

package program. Continuous variables were expressed as mean \pm Standard Error (SE) and categorical variables were demonstrated as numbers and percentages. The suitability of the data for normal distribution was examined with the Shapiro-Wilk test. Considering that there may be loss of participants, 4 more individuals were added to each group (n=20). For independent groups comparisons, when parametric test assumptions were provided we used Independent samples t test and when parametric test assumptions were not provided we used Mann-Whitney U test. For dependent group comparisons; if parametric test conditions were satisfied Paired Samples t test and Repeated Measures ANOVA (post hoc: Bonferroni method) were used; and if parametric test conditions were not satisfied Wilcoxon signed rank test and Friedman test (post hoc: Dunn test) were used. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

All subjects completed exercise protocols without problems. There was no difference between control and exercise groups before Nordic Hamstring exercise (BNHE) measurements. Since the exercise intensity reached maximum level in the 5th week, 5th week measurements were made before the maximum exercise, ie BNHE. 10th week measurements were obtained after Nordic Hamstring exercise (ANHE).

Demographics characteristic

The exercise group lost weight at a statistically significant level on the 10th week measurements compared to BNHE ($p=0.02$). The 5-week detraining process caused individuals to gain statistically significant weight compared to the 10th week ($p=0.002$) and BNHE ($p=0.009$) groups. Additionally, detraining for 5 weeks, caused increment in TBW compared to BNHE ($p=0.029$), raise in BMI compared to BNHE ($p=0.015$) and 10th week group ($p=0.001$). PBF of detraining group was higher than that of 10th week group ($p=0.041$). 10th week detraining measurements couldn't be performed reliably due to a problem with the analyzer. Demographic characteristics of participants are demonstrated in (Table 2).

Flexibility measurements

NHE of 10 weeks caused a statistically significant increase in right ($p=0.019$) and left knee ($p=0.015$) angles compared to BNHE. Detraining did not cause any alteration in flexibility measurements (Table 3).

Anaerobic performance assessments

NHE of 10 weeks led to increment in standing long jump test compared to BNHE ($p=0.0001$) and the 5th week NHE group ($p=0.0001$). Vertical Jump test scores of NHE of 10-week group was higher than the 5-week NHE group ($p=0.009$). Detraining of 5 ($p=0.0001$) and 10 weeks ($p=0.0002$) yielded decrement in standing long jump test compared to 10-week NHE group (Table 4).

Table 2. Demographic data of the participants

	Control		Exercise		Detraining
	1 st week mean \pm SE	BNHE mean \pm SE	5 th week mean \pm SE	10 th week mean \pm SE	5 th week mean \pm SE
WEIGHT (kg)	74 \pm 2.33	73.14 \pm 2.81	72.98 \pm 2.59	72.64 \pm 2.5'	74.1 \pm 2.49 ^{*,##}
LBM (kg)	59.74 \pm 1.56	59.86 \pm 1.66	60.17 \pm 1.6	60.53 \pm 1.59	61.03 \pm 1.62
SLM (kg)	55.43 \pm 1.42	55.62 \pm 1.51	55.91 \pm 1.46	56.3 \pm 1.46	56.72 \pm 1.49
TBW (kg)	43.01 \pm 1.12	43.11 \pm 1.19	43.32 \pm 1.15	43.59 \pm 1.14	43.94 \pm 1.17'
BMI (kg/m ²)	23.59 \pm 0.51	23.08 \pm 0.67	23.05 \pm 0.63	22.94 \pm 0.64	23.41 \pm 0.62 ^{*,##}
PBF (%)	18.95 \pm 0.88	17.49 \pm 1.17	16.99 \pm 1.06	16.07 \pm 1.06	17.19 \pm 1.05 [#]
BMR (kcal)	1653 \pm 28.79	1657.95 \pm 28.81	1662.1 \pm 28.11	1666.4 \pm 27.84	1669.45 \pm 29.74

BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, LBM: Lean Body Mass, SLM: Soft Lean Mass

TBW: Total Body Water, BMI: Body Mass Index, PBF: Percent Body Fat

BMR: Basal Metabolic Rate, mean \pm Standard Error, n=20

* $p < 0.05$ difference from BNHE; ' $p < 0.01$ difference from BNHE

$p < 0.05$ difference from 10th week; ## $p < 0.01$ difference from 10th week

Table 3. Flexibility measurements of the subjects

	Control		Exercise		Detraining	
	1 st week	BNHE	5 th week	10 th week	5 th week	10 th week
	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE
Sit-Reach Test (cm)	4.5±1.82	8.45±2.05	10.2±2.21	11.13±2.13	9.48±2.35	9.47±2.38
Right Knee Angle	16.1±1.3	17.55±1.73	15.1±1.48	11.2±1.26*	13.7±1.33	10.37±1.59
Left Knee Angle	13.95±1.2	17.75±1.58	12.6±1.12	10.25±1.1*	14.6±0.32	11±1.45

BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, mean ± Standard Error, n=20
*p<0.05 difference from BNHE

Table 4. Anaerobic performance test assessment of participants

	Control		Exercise		Detraining	
	1 st week	BNHE	5 th week	10 th week	5 th week	10 th week
	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE
Standing long jump test (cm)	146.4±4.35	141.1±4.2	141.48±3.62	159.85±3.04*,**	143.2±2.59 [#]	145.08±2.88 [#]
Vertical Jump test (kg.m/s)	1022.2±36.38	1015.76±37.96	1009.77±37.52	1056.64±38.12**	1052.64±37.34	1036.2±40.14

BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, mean ± Standard Error, n=20
*p<0.01 difference from BNHE; **p<0.01 difference from 5th week exercise
[#]p<0.01 difference from 10th week exercise

Ultrasonography measurements and strain elastography of the participants

Table 5 demonstrates that PA of the detraining for 10-week group was less than that of the 9th week exercise group ($p=0.0001$). In the exercise group, the PA measurement values at the 9th week were statistically significantly higher than the 1st week values ($p=0.002$). Detraining for 10 weeks resulted in decrement of BFLH muscle area compared to exercise 9th week group ($p=0.001$). Exercising for 9 weeks caused a statistically significant increment in BFLH area ($p=0.006$).

Muscle damage assessments

Creatin kinase activity

There was no statistically significant difference in subjects' plasma CK activities (Figure 4).

Blood lactate concentrations

Figure 5 shows that blood lactate levels of ANHE groups were statistically significantly higher than corresponding BNHE values ($p=0.001$, $p=0.002$, respectively). When BNHE values were compared with each other, the 10th week BNHE blood lactate concentration was observed to be higher than that of the 1st week ($p=0.027$).

Table 5. Ultrasonography and strain elastography measurements of the participants

	Control		Exercise		Detraining	
	1 st week	BNHE	9 th week	10 th week	10 th week	10 th week
	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE
BFLH fascicle length (cm)	9.34±0.36	8.68±0.26	8.89±0.26	8.97±0.14		
BFLH Area (cm ²)	11.36±0.38	11.29±0.4	12.34±0.42*	11.19±0.43 [#]		
PA	11.8±0.51	12.85±0.53	15.4±0.6*	12.35±0.47 [#]		
BFLH strain ratio	0.20±0.002	0.23±0.03	0.25±0.03	0.15±0.01 ^{**}		

BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, mean ± Standard Error, n=19
*p<0.01 difference from BNHE; **p<0.05 difference from 9th week group
[#]p<0.01 difference from 9th week group

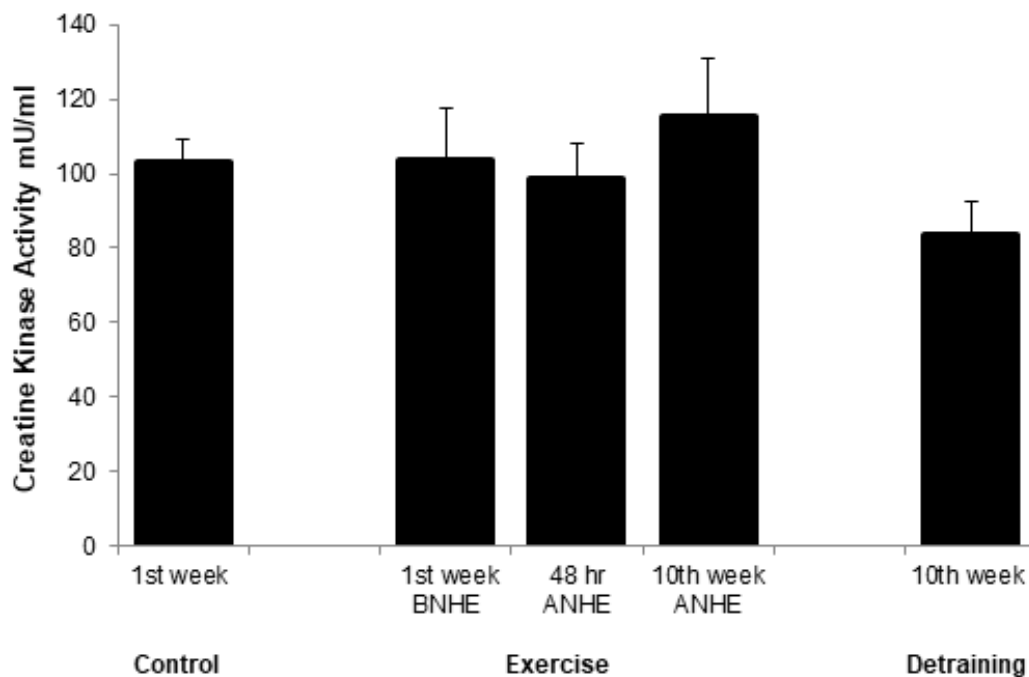


Figure 4. Plasma CK activity values

BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, ANHE: After Nordic Hamstring Exercise
 mean ± Standard Error, n=13

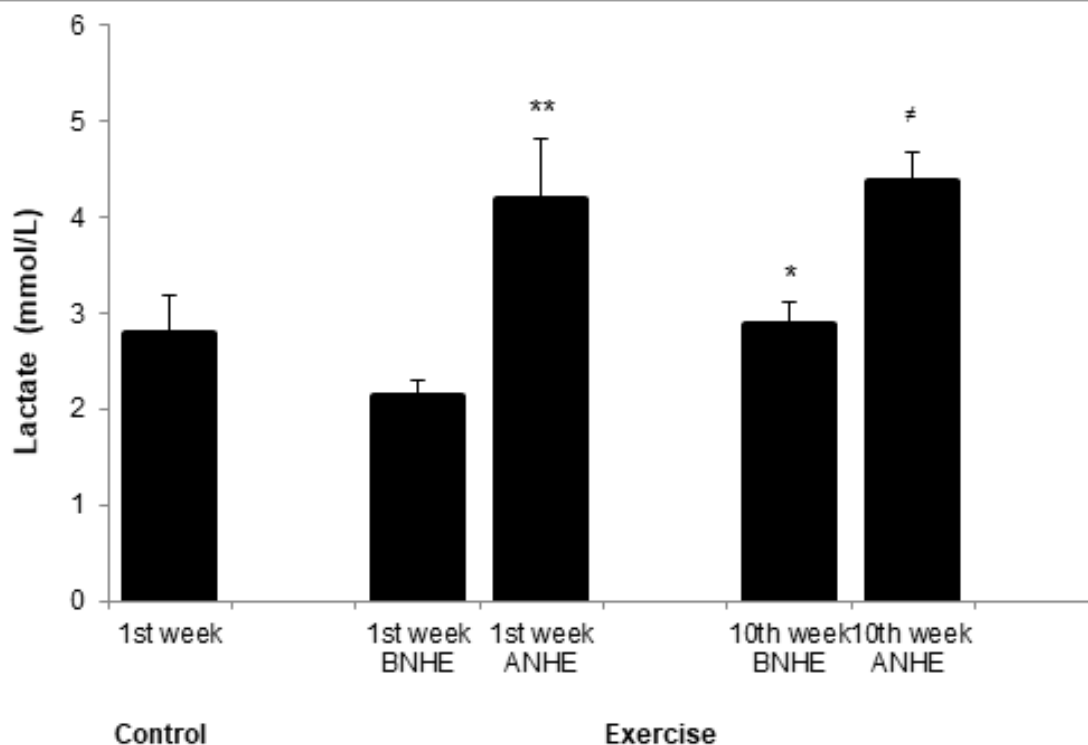


Figure 5. Blood lactate concentrations

BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, ANHE: After Nordic Hamstring Exercise
 mean ± Standard Error, n=18

* $p < 0.05$ difference from 1st week BNHE; ** $p < 0.01$ difference from 1st week BNHE

$p < 0.01$ difference from 10th week BNHE

Visual analog scale of exercise groups

Soreness assessments are demonstrated in Figure 6. In all weeks, participants stated that they felt more pain following exercise sessions compared to BNHE ($p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$, respectively).

Fatigue assessments of exercise groups

Fatigue levels expressed according to Borg scale following exercise sessions, were found to be significantly higher in all groups compared to corresponding BNHE ($p=0.002$, $p=0.0001$, $p=0.0001$, respectively). The subjects stated that they felt more fatigue in the 5th week BNHE compared to the 1st week BNHE ($p=0.006$). Additionally, the Borg ratio perceived fatigue values of the 5th and 10th week ANHE groups were higher than the 1st week ANHE value ($p=0.022$, $p=0.0001$ respectively), (Figure 7).

Total Oxidant Capacity (TOC), Total Antioxidant Capacity (TAC) and Oxidative Stress Index (OSI)

Figure 8 shows TOC measurements of individuals. Detraining for 5 weeks caused a statistically significant increase in TOC values compared to the 5th week BNHE ($p=0.048$), ANHE ($p=0.029$), 10th week BNHE ($p=0.001$) and ANHE ($p=0.029$) values. Detraining for 10 weeks caused a statistically significant decrease in TOC compared to the 5th week detraining group ($p=0.001$).

Figure 9 demonstrates that no statistically significant alteration was observed in TAC. As shown in Figure 10, detraining OSI measurements at the 5th week were found to be statistically significantly higher than the 10th week BNHE group ($p=0.037$). Quitting exercise for 10 weeks caused decrement in OSI values compared to detraining of 5 weeks ($p=0.001$).

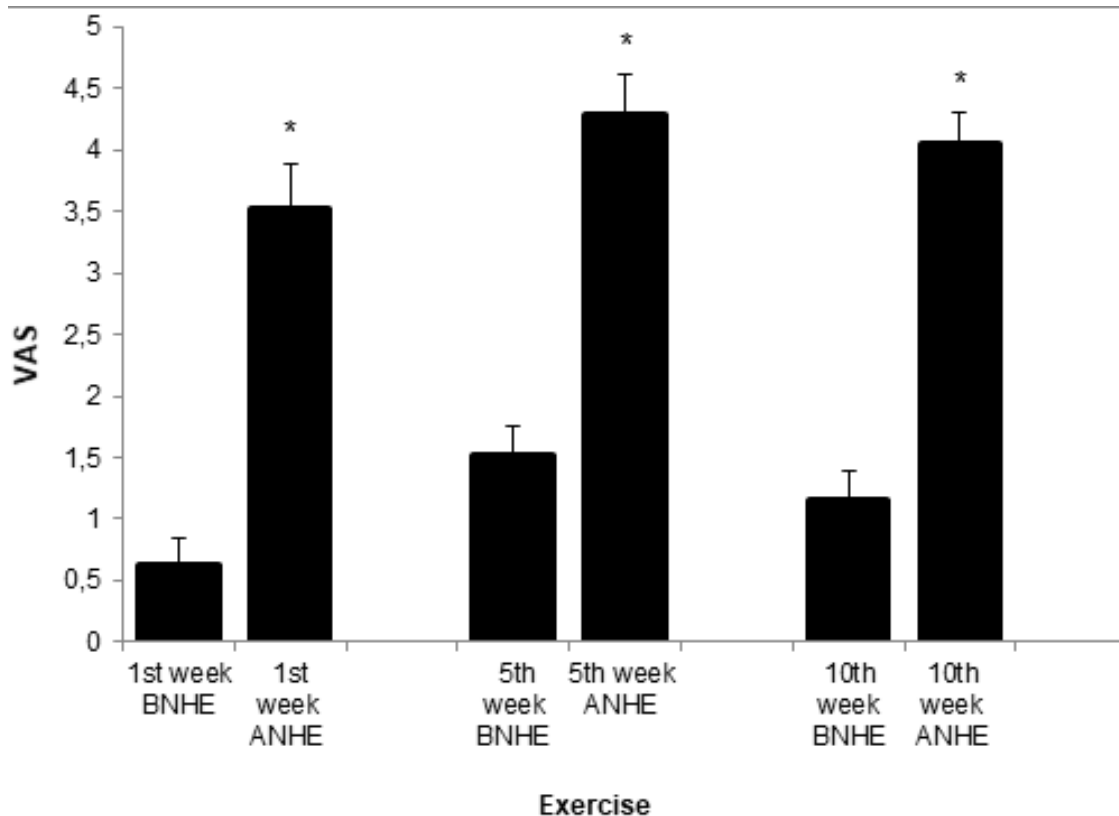


Figure 6. VAS of the subjects

BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, ANHE: After Nordic Hamstring Exercise
 mean ± Standard Error, n=20
 * $p<0.01$ difference from BNHE

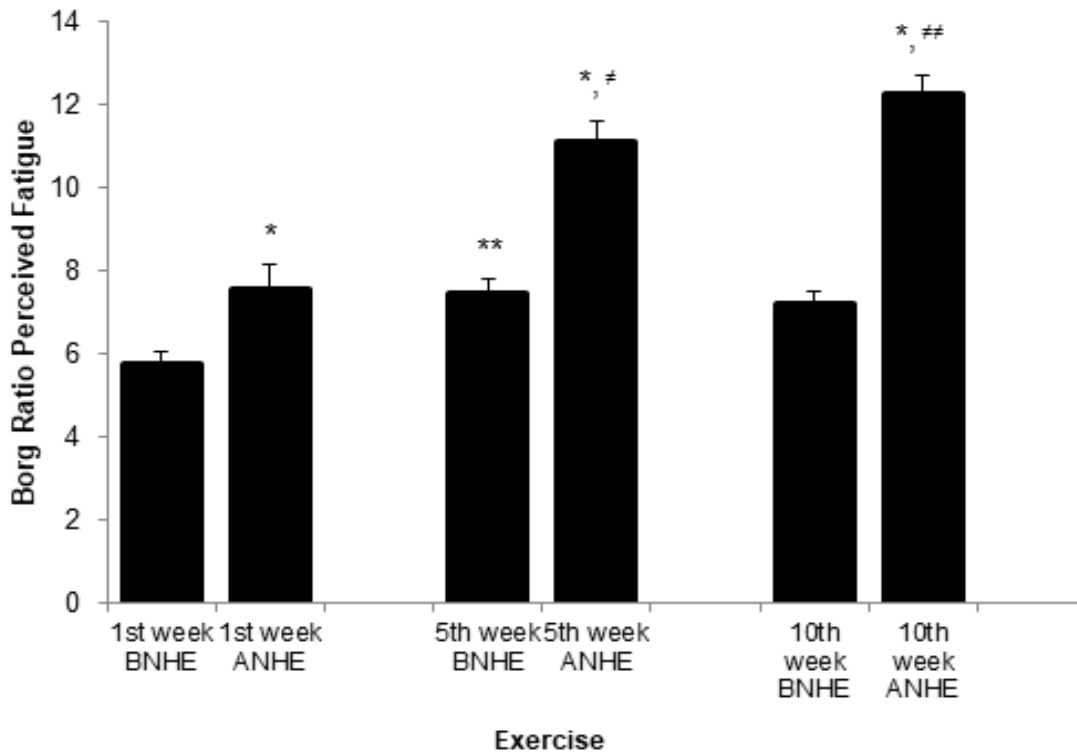


Figure 7. Borg ratio perceived fatigue assessment of the participants

BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, ANHE: After Nordic Hamstring Exercise
 mean ± Standard Error, n=20

p*<0.01 difference from BNHE, *p*<0.01 difference from 1st week BNHE

#*p*<0.05 difference from the 1st week ANHE group

##*p*<0.01 difference from the ANHE group in the 1st week

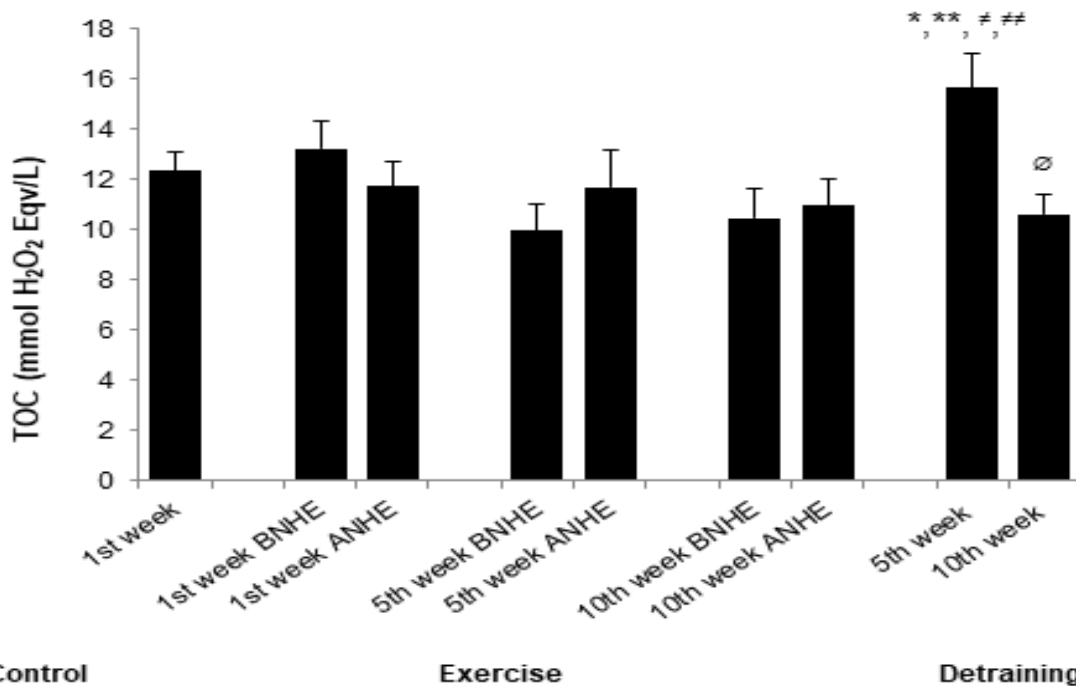


Figure 8. Serum TOC values

TOC: Total Oxidant Capacity, BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise

ANHE: After Nordic Hamstring Exercise, mean ± Standard Error, n=17

°*p*<0.05 difference from 5th week BNHE, ***p*<0.05 difference from 5th week ANHE group

#*p*<0.01 difference from 10th week BNHE, ##*p*<0.05 difference from 10th week ANHE

°*p*<0.01 difference from 5th week detraining group

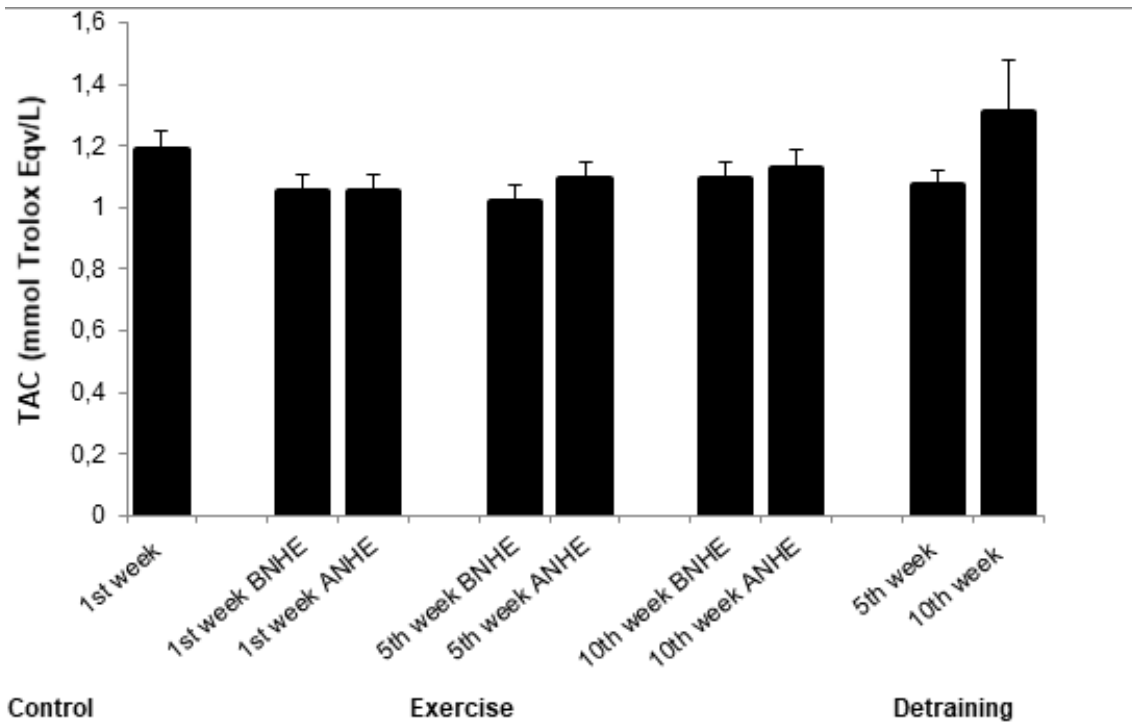


Figure 9. Serum TAC values

BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, ANHE: After Nordic Hamstring Exercise
 mean \pm Standard Error, n=17

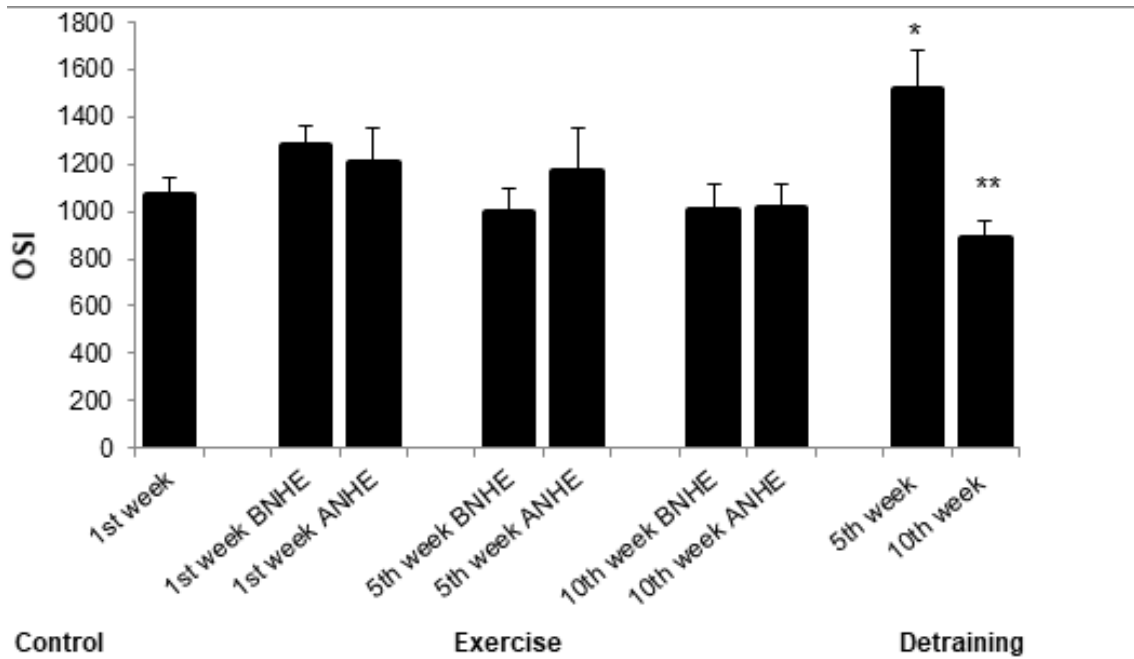


Figure 10. Serum OSI values

BNHE: Before Nordic Hamstring Exercise, ANHE: After Nordic Hamstring Exercise
 mean \pm Standard Error, n=17

* $p < 0.05$ difference from the 10th week BNHE

** $p < 0.01$ difference from the 5th week detraining group

Discussion

Effects of 10-week progressive NHE training, which is a simple but effective method used for the development of hamstring muscle strength, on demographic characters, flexibility, anaerobic parameters, USG and strain elastography determinations, muscle damage, pain and fatigue assessments as well as oxidative stress were examined. The alterations in these parameters in response to two separate detraining processes (5 and 10 weeks) were also investigated. Compliance with the exercise regimens is usually low; many people upon risk of injury begin exercise programs but generally give up some time later. In this case, even if a reduction in the risk of injury and/or illness has been detected in response to exercise, there isn't enough information about how long these positive alterations can be preserved after cessation of exercise (detraining).

Basal values of exercise groups were similar to the control. 10 weeks of progressive NHE caused sedentary, active individuals to lose weight, and an increase in their thigh circumference. In addition to regaining the weight lost, 5 weeks of detraining caused an increment in the subjects' total body water (TBW); body mass index (BMI); percent body fat (PBF); arm, leg, trunk lean body mass (LBM) and a decrement in right thigh circumference. Right leg was dominant in most students. 10 weeks of NHE produced an increase in both knee angles; which were not affected by detraining. At the end of the 10th week, the individuals' anaerobic performance tests were increased while, the positive alteration in standing long jump test was reversed in response to detraining. BFLH area and PA were increased by NHE; the change in these parameters were reversed by detraining of 10 weeks. Although NHE didn't cause any change in BFLH strain ratio, cessation of the exercise yielded this parameter to fall below basal values. While the exercise protocol applied didn't alter oxidative stress, detraining for 5 weeks caused increment in TOC and OSI. In response to detraining for 10 weeks, these two parameters decreased again.

In the literature no weight loss in response to NHE was observed in sedentary and recreationally active individuals [25]. No dietary advice within the scope of our study was implemented. However, most of the students'

staying in dormitories may have contributed to their weight loss. Any study examining the change in TBW, PBF and LBM following NHE has been found. Although these parameters did not change during NHE, they increased in response to detraining for 5 weeks which may be explained by the weight gain of individuals during detraining.

Eccentric training has been incorporated with increased muscle flexibility and falled risk of hamstring strain injury in sports [26-28]. Our data, demonstrated that NHE for 10 weeks increases the flexibility of the individuals evaluated by the knee angle, but does not alter sit-reach test. Knee angle measurement examines regional hamstring flexibility, while sit-reach test determines lumbar extensor, hip extensor, and hamstring flexibility [29, 14]. Thus, our findings have shown that NHE mainly increases hamstring flexibility. Detraining did not reverse the hamstring resilience gain. How long hamstring flexibility will be maintained in response to quitting NHE may be tested by studies involving longer detraining processes. Performance in sports is mainly related to concepts such as anaerobic explosive power, flexibility, agility, and speed [30]. As expected, progressive NHE applied for 10 weeks improved anaerobic performance. The gains obtained in the standing long jump test were reversed with detraining, while the ones in vertical jump test didn't change. Our detraining protocols didn't also reverse the hamstring flexibility parameters mentioned above. Flexibility is a measurement of physical fitness and anaerobic performance [30]. The vertical jump response to detraining might be determined by the unchanged alterations in knee angles. Standing long jump test requires arm activity in addition to the lower extremity. Detraining for 5 weeks was not enough to reverse the alterations in vertical jump test and flexibility.

Adaptability of the structure and function of the hamstring muscle in response to a variety of exercises is important in reducing hamstring injuries [2]. Isolated eccentric resistance training causes more neural and morphological adaptations than isolated concentric training [31]. BFLH fascicle length, strain ratio, PA, and cross-sectional area are usually determined to assess muscle architecture [21, 2]. Results of the studies investigating muscle architecture in response to NHE vary depending on training

status of the subjects, NHE being performed against an external load or with body weight, exercise intensity and duration [32, 33]. The range of motion and speed during NHE varied among participants. These differences may have influenced architectural adaptations of the muscle [12, 34].

The potential benefits of long-term eccentric exercise are clinically important in healthy populations [35]. However, eccentric strenuous and acute exercise can yield deep muscle structural and functional deterioration [36]. Duhig et al. [37] demonstrated no statistically significant alteration in CK levels following 5 weeks of NHE. Abaïdia et al. [38] applied an exercise protocol using an isokinetic dynamometer consisting of 5 sets and 15 repetitions to physically active men and found that, CK levels increased in 24 hours following exercise but returned to normal at the 48th hour. In the current study, CK activity, but not level was investigated and a progressive NHE program was applied. Acute exercise-related CK activity was measured at the 48th hour following the exercise in the 1st week, whereas the effect of long-term exercise on plasma CK activity in the 10th week was examined immediately after the exercise. No change in CK activity was found, supporting Abaïdia et al. [38] acute exercise findings. In the first session, NHE of 2 sets and 5 repetitions was probably not enough to cause muscle damage, thus alter CK activity. The familiarization process might also have contributed to this result. The fact that CK activity was unchanged in the 10th week, may be explained by adaptation to long-term exercise. The detraining processes applied, was demonstrated not to cause any significant alteration in CK activity for the first time in literature. Blood lactate concentrations of sedentary active subjects were measured immediately after NHE in the 1st and 10th weeks and were found to be increased, as expected. Acute increase in blood lactate concentration was also detected despite 10 weeks of adaptation to progressive NHE. No study in literature was found that measured blood lactate levels in response to NHE.

Eccentric exercise is known to cause acute and delayed onset muscle soreness [39]. We questioned VAS was to sedentary active subjects just after the 1st, 5th and 10th week exercise sessions, and a significant increase

has been found in all of them compared to their BNHEs. 1st week VAS data reflect the effect of acute, low intensity exercise. The intensity of NHE achieved the highest level in the 5th week, and the 5th week data shows the soreness in response to this exercise intensity. Between 5-10th weeks, the same high-intensity exercise was applied. At the end of the 10th week, the individuals who have adapted to this intensity reported subsequent increases in muscle pain in response to acute exercise. Increases in VAS are compatible with blood lactate concentrations. The Borg ratio perceived scale is a widely used method for assessment of fatigue in response to exercise [40]. As predicted, our subjects expressed increases in their fatigue following the 1st, 5th and 10th week exercise sessions. On the other hand, while the pre-exercise Borg ratio reported in the 5th week was higher than basal value, the fatigue expressed on the 10th week, before exercise was not different from 1st and 5th week pre-exercise values. Adaptation again, may be the explanation of this issue.

The dramatic elevation in oxygen use during high-intensity exercise is often associated with the formation and accumulation of free radicals. If these free radicals are not neutralized, oxidative damage occurs [41]. The effect of eccentric exercises on the initiation and progression of muscle fiber damage by stimulating the formation of reactive oxygen species was reported [42]. Excessive elevation in oxidative stress together with alteration in redox state is thought to play a role in the pathophysiology and impaired adaptation to exercise. For this reason, it is important to investigate the alterations in oxidative stress in response to exercise [43]. In the literature, when examining the oxidative stress response to exercise, usually specific oxidant-antioxidant enzymes involved were studied [44, 45]. In order to evaluate the overall oxidant-antioxidant status in the body, we determined TOC, TAC and calculated OSI. No significant alteration in TOC, TAC and OSI in response to progressive NHE was observed in the current study. We applied a low-intensity acute exercise protocol with familiarization. These factors may have affected the lack of change in these parameters in the acute period. Similarly, Unver et al. [46] didn't find any change in TOC, TAC and OSI when they applied acute NHE with 1 set and 7 repetitions to active healthy men at the ages of

19-21. Stagos et al. [47] reported that oxidative stress and TAC wasn't altered after 24, 48, and 72 hours following a single session of isokinetic eccentric exercise in young individuals. Up to our knowledge, there is no study in the literature examining the oxidative stress response to prolonged NHE. Kilic Toprak et al. [48] have found no statistically significant difference in TOC levels in healthy young male in response to chronic 12-week progressive resistance exercise. Unaltered oxidative stress in response to prolonged progressive NHE determined here in, may be attributed to adaptation process.

Alterations in oxidative stress in response to detraining of 5 and 10 weeks was also investigated. 2 and 4 weeks of detraining period was demonstrated to increase oxidative stress markers such as O_2^- and thiobarbutyric acid levels following swimming exercise (60 minutes/day, 5 days/week, for 8 weeks) in rats. The O_2^- radical level after detraining of 2 weeks was higher than of 4-week detraining period. The authors also reported high TAC levels during detraining [49]. Our results, in line with the data of Bradic et al's. [49] demonstrate that, 5 weeks of detraining causes increment in TOC and OSI, while detraining of 10 weeks results in decrement (return to basal level) in these parameters. Since Bradic et al's. [49] detraining periods were considerably shorter than ours, these authors could not observe effects of late detraining [49].

The effects of 10-week progressive NHE, which aims to increase the hamstring strength and to eliminate the imbalance in the hamstring/quadriceps muscle strength ratio [50], was demonstrated in young male, sedentary active individuals in the current study. Our results demonstrate that, NHE is useful to increase anaerobic performance, biceps femoris long head area, pennation and knee angle without affecting oxidative stress and CK activity. Some of the gains of NHE were reversed by detraining. These results may guide the selection of the exercise type to increase performance and muscle strength. In order to reveal the effects of NHE on various physiological parameters more clearly, it is necessary to conduct larger studies on women, athletes from various sports branches and different training levels. It is also important to determine how long the gains

obtained through exercise can be preserved by detraining. Further studies with longer detraining periods may also be recommended.

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

References

1. Al Attar WSA, Soomro N, Sinclair PJ, Pappas E, Sanders RH. Effect of injury prevention programs that include the Nordic hamstring exercise on hamstring injury rates in soccer players: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2017;47:907-916. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0638-2>
2. Cuthbert M, Ripley N, McMahon JJ, Evans M, Haff GG, Comfort P. The effect of Nordic hamstring exercise intervention volume on eccentric strength and muscle architecture adaptations: a systematic review and meta-analyses. *Sport Med* 2020;50:83-99. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01178-7>
3. Mjolsnes R, Arnason A, Osthaugen T, Raastad T, Bahr R. A 10-week randomized trial comparing eccentric vs. concentric hamstring strength training in well-trained soccer players. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14:311-317. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0838.2003.367>
4. Higbie EJ, Cureton KJ, Warren 3rd GL, Prior BM. Effects of concentric and eccentric training on muscle strength, cross-sectional area, and neural activation. *J Appl Physiol* (1985) 1996;81:2173-2181. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.5.2173>
5. Timmins RG, Shield AJ, Williams MD, Lorenzen C, Opar DA. Architectural adaptation of muscle to training and injury: a narrative review outlining the contributions by fascicle length, pennation angle and muscle thickness. *Br J Sports Med* 2016;50:1467-1472. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-094881>
6. Delahunt E, McGroarty M, De Vito G, Ditroilo M. Nordic hamstring exercise training alters knee joint kinematics and hamstring activation patterns in young men. *Eur J Appl Physiol* 2016;116:663-672. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3325-3>
7. Lima LCR, Denadai BS. Attenuation of eccentric exercise-induced muscle damage conferred by maximal isometric contractions: a mini review. *Front Physiol* 2015;6:300. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00300>
8. Tee JC, Bosch AN, Lambert MI. Metabolic consequences of exercise-induced muscle damage. *Sports Med* 2007;37:827-836. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737100-00001>
9. Radák Z, Apor P, Pucsok J, et al. Marathon running alters the DNA base excision repair in human skeletal muscle. *Life Sci* 2003;72:1627-1633. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)02476-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)02476-1)

10. Pepe H, Balci SS, Revan S, Akalin PP, Kurtoğlu F. Comparison of oxidative stress and antioxidant capacity before and after running exercises in both sexes. *Gend Med* 2009;6:587-595. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2009.10.001>
11. Wiecek M, Maciejczyk M, Szymura J, Szygula Z. Sex differences in oxidative stress after eccentric and concentric exercise. *Redox Rep* 2017;22:478-485. <https://doi.org/10.1080/13510002.2017.1304195>
12. Seymore KD, Domire ZJ, DeVita P, Rider PM, Kulas AS. The effect of Nordic hamstring strength training on muscle architecture, stiffness, and strength. *Eur J Appl Physiol* 2017;117:943-953. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3583-3>
13. Bandy WD, Irion JM. The effect of time on static stretch on the flexibility of the hamstring muscles. *Phys Ther* 1994;74:845-850. <https://doi.org/10.1093/ptj/74.9.845>
14. Mookerjee S, McMahon MJ. Electromyographic analysis of muscle activation during sit-and-reach flexibility tests. *J Strength Cond Res* 2014;28:3496-3501. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000000607>
15. Giagazoglou P, Kokaridas D, Sidiropoulou M, Patsiaouras A, Karra C, Neofotistou K. Effects of a trampoline exercise intervention on motor performance and balance ability of children with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2013;34:2701-2707. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.034>
16. Tamer K. Sporda fiziksel-fizyolojik performansın ölçülmesi ve değerlendirilmesi, Ankara: Bağırçan Yayınevi, 2000;138-143.
17. De Smet AA, Best TM. MR imaging of the distribution and location of acute hamstring injuries in athletes. *Am J Roentgenol* 2000;174:393-399. <https://doi.org/10.2214/ajr.174.2.1740393>
18. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasonic Imaging* 1991;13:111-134. <https://doi.org/10.1177/016173469101300201>
19. Drakonaki EE, Allen GM, Wilson DJ. Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br J Radiol* 2012;85:1435-1445. <https://doi.org/10.1259/bjr/93042867>
20. Niitsu M, Michizaki A, Endo A, Takei H, Yanagisawa O. Muscle hardness measurement by using ultrasound elastography: a feasibility study. *Acta Radiol* 2011;52:99-105. <https://doi.org/10.1258/ar.2010.100190>
21. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications. *Ultraschall Med* 2013;34:238-253. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335375>
22. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112-119. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014>
23. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008>
24. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek, S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 2005;100:61-64. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.069>
25. Rodio A, Fattorini L. Downhill walking to improve lower limb strength in healthy young adults. *Eur J Sport Sci* 2014;14:806-812. <https://doi.org/10.1080/17461391.2014.908958>
26. Petersen J, Thorborg K, Nielsen MB, Budtz Jorgensen E, Holmich P. Preventive effect of eccentric training on acute hamstring injuries in men's soccer: a cluster-randomized controlled trial. *The Am J Sports Med* 2011;39:2296-2303. <https://doi.org/10.1177/0363546511419277>
27. Coratella G, Schena F. Eccentric resistance training increases and retains maximal strength, muscle endurance, and hypertrophy in trained men. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41:1184-1189. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0321>
28. van der Horst N, Priesterbach A, Backx F, Smits DW. Hamstring-and-lower-back flexibility in male amateur soccer players. *Clin J Sport Med* 2017;27:20-25. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000294>
29. Otman AS, Köse N. Tedavi hareketlerinde temel değerlendirme prensipleri. Ankara: Yücel Matbaacılık, 2008;50.
30. Fahey TD, Insel PM, Roth WT, Insel CEA. *Fit & Well core concept and labs in physical fitness and wellness*. New York: Mc Graw Hill, 2011;95-170.
31. Roig M, O'Brien K, Kirk G, et al. The effects of eccentric versus concentric resistance training on muscle strength and mass in healthy adults: a systematic review with meta-analyses. *Br J Sports Med* 2008;43:556-568. <https://doi.org/10.1136/bjism.2008.051417>
32. Alonso Fernandez D, Docampo Blanco P, Martinez Fernandez J. Changes in muscle architecture of biceps femoris induced by eccentric strength training with nordic hamstring exercise. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28:88-94. <https://doi.org/10.1111/sms.12877>
33. Presland JD, Timmins RG, Bourne MN, Williams MD, Opar DA. The effect of Nordic hamstring exercise training volume on biceps femoris long head architectural adaptation. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28:1775-1783. <https://doi.org/10.1111/sms.13085>
34. Messer DJ, Bourne MN, Williams MD, Al Najjar A, Shield AJ. Hamstring muscle use in women during hip extension and the Nordic hamstring exercise: a functional magnetic resonance imaging study. *J Orthop Sports Phys Ther* 2018;48:607-612. <https://doi.org/10.2519/jospt.2018.7748>

35. Mitchell WK, Taivassalo T, Narici MV, Franchi MV. Eccentric exercise and the critically ill patient. *Front Physiol* 2017;8:120. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00120>
36. Krentz JR, Farthing JP. Neural and morphological changes in response to a 20-day intense eccentric training protocol. *Eur J Appl Physiol* 2010;110:333-340. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1513-8>
37. Duhig SJ, Bourne MN, Buhmann RL, et al. Effect of concentric and eccentric hamstring training on sprint recovery, strength and muscle architecture in inexperienced athletes. *J Sci Med Sport* 2019;22:769-774. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.01.010>
38. Abaïdia AE, Delecroix B, Leduc C, et al. Effects of a strength training session after an exercise inducing muscle damage on recovery kinetics. *J Strength Cond Res* 2017;31:115-125. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001479>
39. Atkinson G, Nevill M. Statistical methods for assessing measurement error (Reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med* 1998;26:217-238. <https://doi.org/10.2165/00007256-199826040-00002>
40. Morishita S, Tsubaki A, Nakamura M, Nashimoto S, Fu BJ, Onishi H. Rating of perceived exertion on resistance training in elderly subjects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;17:135-142. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1561278>
41. Sen CK. Antioxidants in exercise nutrition. *Sports Med* 2001;31:891-908. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131130-00001>
42. Margaritelis NV, Kyparos A, Paschalis V, et al. Reductive stress after exercise: the issue of redox individuality. *Redox Biol* 2014;2:520-528. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.02.003>
43. Tanskanen M, Atalay M, Uusitalo A. Altered oxidative stress in overtrained athletes. *Journal Sports Sci* 2010;28:309-317. <https://doi.org/10.1080/02640410903473844>
44. Balci SS, Pepe H. Effects of gender, endurance training and acute exhaustive exercise on oxidative stress in the heart and skeletal muscle of the rat. *Chin J Physiol* 2012;55:236-244. <https://doi.org/10.4077/CJP.2012.BAA021>
45. Lima FD, Stamm DN, Della Pace ID, et al. Swimming training induces liver mitochondrial adaptations to oxidative stress in rats submitted to repeated exhaustive swimming bouts. *PLoS One* 2013;8:e55668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055668>
46. Unver F, Kilic Toprak E, Kilic Erkek O, et al. Hemorheological alterations following an acute bout of Nordic hamstring exercise in active male participants. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019;71:463-473. <https://doi.org/10.3233/CH-180402>
47. Stagos D, Goutzourelas N, Ntontou AM, et al. Assessment of eccentric exercise-induced oxidative stress using oxidation-reduction potential markers. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:204615. <https://doi.org/10.1155/2015/204615>
48. Kilic Toprak E, Ardic F, Erken G, Unver Kocak F, Kucukatay V, Bor Kucukatay M. Hemorheological responses to progressive resistance exercise training in healthy young males. *Med Sci Monit* 2012;18:351-360. <https://doi.org/10.12659/msm.882878>
49. Bradic J, Dragojlovic Ruzicic R, Jeremic J, et al. Comparison of training and detraining on redox state of rats: gender specific differences. *Gen Physiol Biophys* 2018;37:285-297. https://doi.org/10.4149/gpb_2017053
50. Bahr R, Thorborg K, Ekstrand J. Evidence-based hamstring injury prevention is not adopted by the majority of Champions League or Norwegian Premier League football teams: the Nordic Hamstring survey. *Br J Sports Med* 2015;49:1466-1471. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-094826>

Acknowledgement: This study is part of a master's thesis of Hatice Cagla Ozdamar and was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through project number 2018SABE034.

Presented as a poster at ICEIMISM 2020: 22nd International Conference on Exercise-Induced Muscle Injury to Skeletal Muscle Congress, New York, USA.

Ethics committee approval: Pamukkale University Non-Interventional Clinical Research approved by the Ethics Committee (date: 08.08.2018 and number: 60116787-020/53191)

Authors' contributions to the article

H.C.O., O.K.E., H.E.A., E.K.T. and M.B.K. constructed the main idea and hypothesis of the study. H.C.O., O.K.E., H.E.A., E.K.T. and M.B.K. developed the theory and organized the material and method section. H.C.O. and M.B.K. wrote the discussion part of the article and O.K.E., H.E.A., E.K.T. reviewed and gave the necessary approval. In addition, all authors discussed the entire study and approved the final version.

Evaluation of growth and effect of metabolic control on growth velocity in children with type 1 diabetes mellitus

Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve metabolik kontrolün büyüme hızına etkisi

Neslihan Gürcan Kaya, Aşan Önder, Semra Çetinkaya, Zehra Aycan

Gönderilme tarihi:23.01.2022

Kabul tarihi:08.07.2022

Abstract

Purpose: One of the complications of diabetes mellitus is the disruption of growth. Evaluation of growth in type1 diabetes mellitus and the effect of metabolic control on growth velocity is aimed in this study.

Materials and methods: One hundred cases with Type1 diabetes mellitus are included and annual growth velocity, the status of metabolic control, and stage of puberties of cases are evaluated.

Results: There was no significant difference in height SDSs between at the time of diagnosis and current. Forty-three percent of the children had lower height than the genetic height potential. Evaluation of the relationship between Growthvelocity SDS and HbA1c values according to years showed a negative correlation in the third year. Evaluation of 23 cases that had attained final height presented no significant difference between height SDS at the time of diagnosis and final height SDS. Seventy-seven and a half percent of 18 cases satisfied the target height; 22.2% of cases attained a shorter final height than the target height based on evaluation with the reference to genetics. There was no difference between the metabolic controls.

Conclusions: Final height and growth velocity didn't appear to be affected in cases with good and intermediate metabolic controls; final height and growth velocity are negatively affected in cases with poor metabolic controls.

Key words: Type 1 diabetes mellitus in children, growth velocity, final height.

Gurcan Kaya N, Onder A, Cetinkaya S, Aycan Z. Evaluation of growth and effect of metabolic control on growth velocity in children with type 1 diabetes mellitus. Pam Med J 2022;15:772-778.

Öz

Amaç: Tip 1 diyabetes mellitus hastalığının komplikasyonlarından biri de büyümenin bozulmasıdır. Bu çalışmada tip 1 diyabetes mellitusta büyümenin değerlendirilmesi ve metabolik kontrolün büyüme hızına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Tip 1 diyabetli 100 olgu çalışmaya dahil edildi ve olguların yıllık büyüme hızları, metabolik kontrol durumları ve puberte evreleri değerlendirildi.

Bulgular: Tanı anındaki boy SDS ile son boy SDS arasında anlamlı fark yoktu. Çocukların yüzde 43'ünün boyu genetik boy potansiyelinden daha düşüktü. Büyüme Hızı SDS ile HbA1c değerleri arasındaki ilişkinin yıllara göre değerlendirilmesinde üçüncü yılda negatif korelasyon görüldü. Final boya ulaşan 23 hastanın değerlendirilmesinde; tanıdaki boy SDS ile finaldeki boy SDS arasında anlamlı farklılık yoktu. Genetiğe göre değerlendirildiğinde ise %78 hastanın hedef boya ile uyumlu, %22 hastanın hedef boyunun altında final boya ulaştığı görüldü. Metabolik kontroller arasında fark yoktu.

Sonuç: Bu çalışmada iyi ve orta metabolik kontrollü olgularda büyüme hızı ve final boyların etkilenmediği, kötü metabolik kontrollü olgularda ise olumsuz yönde etkilendiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Çocuklarda tip 1 diyabetes mellitus, büyüme hızı, final boy.

Gürcan Kaya N, Önder A, Çetinkaya S, Aycan Z. Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve metabolik kontrolün büyüme hızına etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:772-778.

Neslihan Gürcan Kaya, M.D. Division of Pediatric, Dr Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital, Pediatric, Ankara, Turkey, e-mail: nesligurcan@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-1813-7780) (Corresponding Author)

Aşan Önder, Assoc. Prof. Division of Pediatric Endocrinology, Dr Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital, Pediatric, Ankara, Turkey, e-mail: asanonder@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-5730-3198)

Semra Çetinkaya, Prof. Division of Pediatric Endocrinology, Dr Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital, Pediatric, Ankara, Turkey, e-mail: semcetinkaya@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-3974-2872)

Zehra Aycan, Prof. Division of Pediatric Endocrinology, Dr Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital, Pediatric, Ankara, Turkey, e-mail: zehraaycan67@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4584-2976)

Introduction

Growth is a process that varies depending on nutrition, general health status, and psychological factors. Growth in chronic diseases such as Type 1 diabetes mellitus (DM) may be affected by the characteristics of the disease and its follow-ups [1]. In Type 1 DM, the relationship between the degree of metabolic control and growth was evaluated in various studies [2, 3]. Poor glycemic control is one of the most important factors affecting the growth in Type 1 DM [4]. Insulin plays an important role in regulation of the GH/IGFs axis. Expression of GH receptors is regulated by insulin in the liver and modulating post-GH receptor events affects the synthesis of IGFs and IGFbps. Type 1 DM results in low portal insulin, GH hypersecretion, low circulating IGF-I and IGFBP-3, and high circulating IGFBP-1 [5].

In addition, the effect of Type 1 DM on final height is also discussed in studies; however, studies evaluating the growth velocity (GV) and the relationship, between GV and metabolic control are limited [6, 7]. In this study, evaluation the growth of children with type 1 DM and the effect of metabolic control on GV was aimed.

Material and method

100 cases who were diagnosed with Type 1 DM in the Department of Endocrinology and followed up between 01.01.2005 to 31.12.2012 are included in the study. Children who had less than 1-year follow-up, reached the final height at the time of diagnosis, and had additional diseases (Coeliac, Autoimmune Thyroiditis) were excluded from the study.

Clinical informations of patients were scanned from electronic database. Age, gender, anthropometric evaluations, puberty stages, follow-up durations (diabetes age), insulin regimes, carbohydrate counting, complication statuses (presence of nephropathy, neuropathy, retinopathy), mean HbA1c levels of last one year, three and/or six-month GV, bone age (evaluated by a pediatric endocrinologist about Greulich-Pyle atlas) of cases were recorded. Anthropometric calculations (height and weight) of cases were calculated according to Turkish standards [8, 9].

The target height (TH) of patients were calculated according to their height of parents and the predictive final heights of cases were

calculated according to the recent bone ages. Therefore, compliance between the recent heights and genetic THs in cases who had not attained final height was calculated by using the following formula;

Corrected height standard deviation according to genetic potential= Height SDS-TH SDS (Height SDS: recent measured height SDS). Children were subdivided into two groups according to their corrected height: children with corrected height ≥ 0 z-score are classified as suitable height; and those with corrected height < 0 z score are classified as short stature [10]. In patients who reached the final height, it was determined whether their height could reach their TH.

Target and predicted adult height were calculated with formulas below:

Target height (Girls) = (Mother height + Father height -13)/2

Target height (Boys) = (Mother height + Father height +13)/2

Predicted adult height = Height / Coefficient based on bone age

The cases were divided into groups according to their insulin treatment regimens and mean HbA1c values.

Grouping according to the mean HbA1c: Good Metabolic Control; HbA1c<7.5%; Intermediate Metabolic Control; HbA1c: 7.5-9%; Poor Metabolic Control; HbA1c>9% [11].

The GV was calculated by finding the height difference between 1 year.

Statistical evaluation: SPSS for Windows version 15.0 is used for statistical analysis. Kolmogorov Smirnov test is used to evaluate the normality. Numerical variables were expressed as mean \pm SD. Qualitative variables are expressed as numbers and percentages. Evaluation of difference between groups in respect of numerical variables is performed with a t-test if parametric test assumptions were checked. Evaluation of the difference in median values between groups in respect of qualitative variables is performed with the Kruskal-Wallis test. The relationship between numerical variables is examined with Pearson or Spearman correlation coefficients. Statistical significance is assigned as $p < 0.05$.

Results

Fifty-one percent of 100 cases were girls. The mean age at the time of diagnosis and recent time was 8.4 ± 3.4 and 12.0 ± 3.8 years respectively. The mean follow-up time for type 1 diabetes was 3.7 ± 1.7 years. The 30% of patients were at puberty tanner stage 1. No significant difference was found between the time of diagnosis and recent height SDS when evaluated by gender and puberty. However, the recent BMI SDS of all cases were significantly higher than the time of diagnosis. (Table 1)

Percentage of metabolic control status of cases in the first year; 58%, 38% and 4%; in the second year; 28.8%, 63.3% and 7.7; in the third year; 42.8%, 42.8% and 14.2; in the fourth year; 33.3%, 56.4% and 10.3% for; in the fifth year; 35.4%, 41.9% and 22.5%; in the sixth year; 44.4%, 27.8% and 27.8% and in the seventh year; 30%, 40% and 30% for good, intermediate and poor metabolic control; respectively.

Five-year assessment of the correlation between annual mean HbA1c and GV SDS; it was seen that there was a negative correlation in the third year ($R=-0.37$, $p=0.001$), but there was no correlation in the other years (Table 2).

When metabolic control status and GV SDSs were compared, there was no significant

difference in terms of GV SDS in the first and second year follow-ups. However; GV SDSs of cases with poor metabolic control are statistically lower than cases with intermediate and good metabolic control in the third year. The number of cases with poor metabolic control in the third year was significantly lower (Table 3). A statistically significant correlation is not observed between metabolic control and GV SDS, except for the third year.

The mean PH and mean TH of 52 patients whose PH and TH could be calculated were 170.1 ± 9.6 cm, and 166.3 ± 7.5 cm respectively. The mean of PH was statistically significantly higher than the mean of TH ($p<0.001$).

When the genetic compatibility of the 65 subjects (34 girls, 31 boys) who did not reach the final height was evaluated; it was observed that 37 (57%) of them were compatible with the genetic height potential, and 28 (43%) were below the genetic height potential. Of the 34 female subjects whose target height could be calculated and who did not reach the final height, 14 (41%) were genetically short, and 20 (59%) were genetically compatible. Of the 31 male cases whose target height could be calculated, 14 (45%) were genetically short, and 17 (55%) were genetically compatible. When evaluated according to genetics, it was seen that the final height of 78% of the study group

Table 1. Anthropometric characteristics of cases

Anthropometric Meas	Anthropometric Measurements at the Time of Diagnosis	Current Anthropometric Measurements	p-value
Age (years)	8.49 ± 3.42	12.08 ± 3.80	-
Height SDS	0.04 ± 1.19	0.02 ± 1.06	0.876
Height SDS (Girl)	0.08 ± 1.20	0.05 ± 1.05	0.665
Height SDS (Boy)	-0.08 ± 1.18	-0.01 ± 1.09	0.528
BMI SDS	-0.60 ± 1.32	-0.01 ± 1.07	<0.001
BMI SDS (Girl)	-0.56 ± 1.30	0.12 ± 1.07	<0.001
BMI SDS (Boy)	-0.64 ± 1.34	-0.15 ± 1.06	0.003
Height SDS (prepubertal)	0.08 ± 1.13	0.01 ± 1.2	0.674
Height SDS (pubertal)	-0.04 ± 1.23	-0.51 ± 1.11	0.776

Table 2. Correlation of HbA1c and GV SDS by years

Year	Mean HbA1c	GV SDS	p-value
Year 1 (n:100)	7.4 ± 1.0	0.30 ± 1.85	0.13
Year 2 (n:90)	7.6 ± 1.1	-0.08 ± 2.04	0.74
Year 3 (n:70)	7.6 ± 1.4	-0.56 ± 2.40	0.001
Year 4 (n:40)	7.7 ± 1.3	-0.37 ± 1.90	0.41
Year 5 (n:32)	8.0 ± 1.9	-0.24 ± 2.51	0.86

Table 3. Relationship between metabolic control and GV SDS

Year	Good Metabolic Control		Intermediate Metabolic Control		Poor Metabolic Control		p-value
	% of cases	GV SDS	% of cases	GV SDS	% of cases	GV SDS	
Year 1	58	-0.07	38	0.62	4	0.72	0.60
Year 2	26	-0.11	57	0.01	7	0.53	0.63
Year 3	30	-0.42	30	-0.11	10	-2.32	0.04

was compatible with the TH; 22% of the patient had a lower final height, compared to the TH.

In the evaluation of 23 patients who attained the final height; the mean age of the cases at the time of diagnosis was 12.2 ± 1.5 (9-15) years, the mean diabetes age was 4.6 ± 1.4 (3-7) years, and the mean age at final height was 16.8 ± 1.4 years. Height SDS at diagnosis was -0.35 ± 1.20 SD, final height SDS was -0.38 ± 1.24 and no significant difference was detected. There was no significant difference between final height SDS and SDS at the time of diagnosis in 12 girls. However, when 9 cases whose target height could be calculated were evaluated, it was observed that three of them (metabolic control status of these cases one good, one medium, one poor) attained the final height below the TH, and the others were at the final height suitable or longer than the TH. There was no significant difference between final height SDS and SDS at the time of diagnosis in 11 boys, who can be categorized under that subsection; however final height of 1 of 9 cases whose TH can be measured (the case had poor metabolic control) had shorter than TH.

Discussion

In this study, it was shown that there was no significant difference between the height SDS at the time of diagnosis and the current height SDS of Type 1 cases. The BMI SDSs were low at the time of diagnosis but increased after treatment. It was concluded that as HbA1c increased in the third year of the disease, there was a decrease in the growth velocity SDS, and the height SDS of those in the poor metabolic control group were lower compared to the third year metabolic control level. In addition, it was shown that there was no significant difference between the height SDS at the time of diagnosis and the final height SDS of the patients who reached the final height. It was determined that 78% of the children with

type 1 diabetes reached a final height that was compatible with their genetic potential and 22% of them reached a shorter final height than their genetic potential, but this was not associated with metabolic control status.

Galera Martinez R. et al. [12], in their study with 52 patients, found that the height SDS at the time of diagnosis was 0.563 in boys and 0.734 in girls. After the follow-up, they found more significant growth reduction in prepubertal males and reported that boys had a slightly lower final height than the general population, and girls were similar to the general population. In the study of Timoteo et al. [13] were compared height at the time of diagnosis and final heights of 31 patients with Type 1 DM. They determined the height of the patients at the time of diagnosis slightly higher than the population. They showed the final heights within the normal limits according to both population and THs of the patients. Holl et al. [14], studied 436 children with Type 1 DM and they found significant growth failure in children who have been diagnosed in the pre-pubertal age period, compared to cases who have been diagnosed in the pubertal age group. In our study, when the height SDSs at the time of diagnosis and the final height SDS of the patients who reached the final height were compared, no statistically significant difference was found. Similarly, there was no significant difference between height SDS at diagnosis and current time in pubertal and prepubertal groups.

Despite the developments in diabetes treatment, glycemic control may not be at the desired level due to different reasons in children with Type 1 DM today. Studies show that only one third of children have HbA1c values below 7.5%, which is targeted by ISPAD [15]. In the study conducted by Çakır et al. [16]; in our country, they found that 24.5% of 200 patients with Type 1 DM had good metabolic

control, 41% had intermediate and 34.5% had poor metabolic control. In our study, when we compared the mean HbA1c levels of our cases with the literature, we found that the majority of them had good and moderate metabolic control. We attribute the glycemic control in our study to be better than the literature, because of being an old center with high experience in diabetes and providing good diabetes education. Although the number of cases in the good and moderate metabolic control group was sufficient in our study group, we think that the low number of cases with poor metabolic control may be misleading in the evaluation, and in this respect, such studies with a higher number of cases are needed.

Although nutritional, psychological and genetic factors are emphasized as the cause of growth retardation in children with diabetes, many researchers think that growth is also related to the degree of metabolic control [3]. On the other hand, some researchers emphasize that growth retardation is related to the duration of the disease rather than diabetes control [2]. It has been reported that growth retardation in diabetic children is especially related to the duration of the disease prepubertal period and is due to a delay and decrease in peak GV at puberty [17]. Donaghue et al. [18] grouped and compared 451 cases with Type 1 DM diagnosed between 1974-1990 and 1990-1995. They reported that cases with Type 1 DM grew better with modern treatment. As a result of increasing knowledge about both modern therapy and diabetes education, our cases had more "good metabolic control" compared to the past. The fact that the height SDS values of our cases did not change at diagnosis and at the last follow-up may also be related to their good metabolic controls.

Salerno et al. [19] evaluated 62 cases with normal height percentiles at the time of diagnosis. Similar to our study; they commented that puberty progressed normally, height percentiles were normal and these were independent of diabetes age, glycemic control and insulin therapy. Huang et al. [20] evaluated linear growth and metabolic control in their study. They found that pubertal girls were taller than the control group at diagnosis, and that prepubertal girls and boys were similar to the control group. They also suggest that cases have lost their height advantages in the following

years; however, final heights are within normal limits and correlate with their heights at the diagnosis. The mean HbA1c value of patients was 10.3% and they did not find a correlation between final height or decreasing height with metabolic control or disease age [21].

The study is conducted in our country, Demir et al. [21] were observed a 5-year follow-up of 101 Type 1 DM patients and height SDSs annually. There was no significant change in mean height SDS. They found a negative correlation between GV and HbA1c in the third year of the disease. In our study, there was no significant difference between height SDSs at the time of diagnosis and follow-up in girls and boys with Type 1 DM. Different from the literature, in our evaluation of the relationship between annual GV SDS and HbA1c levels, no relationship was found between HbA1c and GV SDS, except for the third year of the disease. When the patients were grouped according to their metabolic control levels and compared with GV SDS, a relationship was found between HbA1c and GV SDS in the third year of the disease. In the third year, the GV SDSs of the patients with poor metabolic control was found to be more negative than those with good and moderate metabolic control. This means that our cases, which generally have good-moderate metabolic control and whose height SDS and GV SDS did not change, did not grow well in the third year when their metabolic control deteriorated, but we thought that this temporary situation did not affect the final height with the improvement of metabolic control in the following years. However, in our study, we observed that metabolic control deteriorated as the duration of diabetes increased.

As in other chronic diseases, the effect of growth in Type 1 DM is a controversial issue. Thus, PH should be estimated to have an idea about the height processes of cases. Scheffer Marinus et al. [22] compared PH and TH. They did not observe a correlation between PH and TH in 35 Type 1 DM patients. There are no similar studies in our country. In our study, PH is significantly higher than TH. PH and TH of both pubertal and pre-pubertal patients were estimated separately to observe the effects of age and puberty on PH. PH values of pre-pubertal and pubertal patients were higher and that relationship was significant in the pre-pubertal group. We conceive that PHs

might have been over-calculated just because our cases are at a tender age. In healthy individuals, the calculated PH becomes more significant with advancing age. We thought that the younger age of our cases caused the high calculation of PHs.

In our study, we calculated the TH SDS and genetically corrected height SDS of the cases in order to evaluate the genetic compatibility of the heights of Type 1 DM cases who did not reach the final height. When the genetic compatibility of the 65 subjects who did not reach the final height was evaluated; we found that 57% of them were compatible with the genetic height potential, and 43% were below the genetic height potential. In our cases, we continue to monitor their final heights for the convenience of these calculations. Although some formulas can be used to estimate the final height, the true score can be seen only when children reach their final height, because the process of growth is affected by various factors. Thus, we saw that 78% of our patients who reached the final height achieved the TH.

In conclusion; final height and growth velocity didn't appear to be affected in cases with good and intermediate metabolic controls; final height and growth velocity are negatively affected in cases with poor metabolic controls.

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

References

1. Sperling MA. Diabetes mellitus. In: Sperling M.A (eds). *Pediatric Endocrinology*, 2nd edition. Pennsylvania (USA): Saunders Elsevier Science 2002:323-366.
2. Luna R, Álvarez Vázquez P, Hervás E, et al. The role of diabetes duration, pubertal development and metabolic control in growth in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:1425-1431. <https://doi.org/10.1515/jpem.2005.18.12.1425>
3. Bizzarri C, Timpanaro TA, Matteoli MC, Patera IP, Cappa M, Cianfarani S. Growth trajectory in children with type 1 diabetes mellitus: The impact of insulin treatment and metabolic control. *Horm Res Paediatr* 2018;89:172-177. <https://doi.org/10.1159/000486698>
4. Dunger DB, Cheetham TD. Growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* 1996;46:2-6. <https://doi.org/10.1159/000184969>
5. Virmani A. Growth disorders in type 1 diabetes: an Indian experience. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:64-67. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.155405>
6. Meira, SO, Morcillo AM, de Lemos Marini SHV, Paulino MFVM, Minicucci WJ, Guerra Júnior G. Pubertal growth and final height in 40 patients with type 1 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:396-402. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302005000300011>
7. Abdelaziz E, Hussein O, Tuvemo T. Growth, puberty, and final height in children with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2006;20:252-256. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.07.001>
8. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*, Stanford University Press, Stanford, California, 1971
9. Neyzi O, Günöz H, Furman A, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
10. Canfarani S, Geremia C, Germani D, Scirè G, Maiorana A, Boemi S. Insulin resistance and insulin-like growth factors in children with intrauterine growth retardation. Is catch-up growth a risk factor? *Horm Res* 2001;55:7-10. <https://doi.org/10.1159/000063455>
11. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C. et al. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15:102-114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12190>
12. Galera Martínez R, García García E, Gámez Gómez MD, Gómez Llorente JL, Garrido Fernández P, Bonillo Perales A. Final size attained in type 1 diabetes children. *An Pediatr (Barc)* 2009;70:235-240. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2008.11.006>
13. Timóteo C, Castanhinha S, Constant C, Robalo B, Pereira C, Sampaio L. Growth and puberty in type 1 diabetes mellitus - experience from a pediatric endocrinology unit. *Acta Med Port* 2012;25:213-218.
14. Holl RW, Grabert M, Heinze E, Sorgo W, Debatin KM. Age at onset and long-term metabolic control affect height in type-1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998;157:972-977. <https://doi.org/10.1007/s004310050980>
15. ISPAD. Consensus guidelines for the management of insulin-dependent diabetes in childhood and adolescence. 2000;23:216-228.
16. Çakır S, Sağlam H, Özgür T, Eren E, Tarım Ö. Tip 1 diyabetli çocuklarda glisemik kontrolü etkileyen faktörler. *Güncel Pediatri* 2010;8:7-19.
17. Hoey H. Psychosocial factors are associated with metabolic control in adolescents: research from the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10:9-14. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00609.x>

18. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child* 2003;88:151-154. <https://doi.org/10.1136/adc.88.2.151>
19. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, et al. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. *Diabetes Care* 1997;20:721-724. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.5.721>
20. Huang CY, Lee YJ, Huang FY, Hsu CH, Kao HA. Final height of children with type 1 diabetes: the effects of age at diagnosis, metabolic control, and parental height. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42:33-38
21. Demir K, Altıncık A, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. Growth of children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:72-77. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v2i2.72>
22. Scheffer Marinus PD, Links TP, Reitsma WD, Drayer NM. Increased height in diabetes mellitus corresponds to the predicted and the adult height. *Acta Paediatr* 1999;88:384-388. <https://doi.org/10.1080/08035259950169738>

This study represented as a poster in ‘Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi’ 2013-Edirne.

Ethics committee approval: This article is based on post-graduate/doctoral studies using research data before 2020.

Authors’ contributions

Z.A. has constructed the main idea and hypothesis of the study. N.G.K., S.Ç., and A.Ö. have developed the theory and arranged/edited the material and method section. Z.A. and N.G.K. had evaluated the data in the Results section. Discussion section of the article written by N.G.K., Z.A., and S.Ç. reviewed, corrected, and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved the final version. It should be written after the sources.

Evaluation of the corneal morphologic and topographic alterations in patients with Bell's palsy

Bell paralizili hastalarda korneal morfolojik ve topografik değişikliklerin değerlendirilmesi

Erman Bozali, Duygu Yalınbaş Yeter, Merve Çiftçi, Adem Bora

Gönderilme tarihi: 27.04.2022

Kabul tarihi: 12.06.2022

Abstract

Purpose: To evaluate the effects of ocular surface changes that may develop due to Bell's palsy (BP) on dry eye parameters, corneal densitometry values, and aberrations in patients with unilateral BP and compare them with sound eyes.

Materials and methods: A total of 33 eyes of 33 patients diagnosed with unilateral BP and 33 sound fellow eyes of the patients were enrolled in this study. A complete ophthalmologic examination including best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure measurement, slit-lamp biomicroscopy to observe superficial punctate keratopathy (SPK), tear break-up time (TBUT) test, and detailed fundoscopic examination was performed for all patients. The corneal topographic, densitometric, and aberrometric measurements were performed using the Pentacam Scheimpflug imaging system.

Results: The mean age of 33 patients was 54.9±14.7 years of whom 19 (57.6%) were female; 14 (42.4%) were male. According to the House-Brackmann scale, the majority of the patients had grade II facial nerve palsy. The BCVA in the affected eye was lower and 0.74±0.23 compared to 0.87±0.21 in sound eyes ($p=0.029$). The mean TBUT was lower and 6.0±4.7 in eyes affected by BP compared to 8.7±4.0 in sound eyes ($p=0.014$). The SPK was present in 23 (69.7%) patients. The comparison of the corneal densitometry values revealed that the densitometry measurements in anterior concentric zones were slightly higher in affected eyes. Corneal aberrometric values were also slightly higher in affected eyes. No significant difference was observed between affected and sound eyes in terms of corneal keratometric, densitometric, and aberrometric values ($p>0.05$, for all).

Conclusions: Corneal exposure leading to visual complications, and lowering of the tear production may lead to dry eye in BP patients. The examination of the ocular surface to observe the ocular findings of BP is essential. The main priority of the ophthalmologist is to ensure adequate corneal protection to prevent undesired ocular outcomes.

Key words: Bell palsy, dry eye, lagophthalmos, densitometry, aberration.

Bozali E, Yalınbaş Yeter D, Çiftçi M, Bora A. Evaluation of the corneal morphologic and topographic alterations in patients with Bell's palsy. Pam Med J 2022;15:780-787.

Öz

Amaç: Tek taraflı Bell paralizili (BP) hastalarda BP'ye bağlı gelişebilecek oküler yüzey değişikliklerinin kuru göz parametreleri, korneal dansitometri değerleri ve aberasyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve sağlıklı gözleriyle karşılaştırmak.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya tek taraflı BP tanısı konan 33 hastanın 33 gözü ve 33 sağlıklı diğer gözü dahil edildi. Tüm hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı ölçümü, yüzeyel punktat keratopatiji (YPK) gözlemlmek için biyomikroskopi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) testi ve detaylı fundoskopik muayeneyi içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Korneal topografik, dansitometrik ve aberrometrik ölçümler Pentacam Scheimpflug görüntüleme sistemi kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 19'u (%57,6) kadın, 14'ü (%42,4) erkekti ve 33 hastanın yaş ortalaması 54,9±14,7 yıldı. House-Brackmann skalasına göre hastaların büyük çoğunluğunda II. derece fasiyal sinir paralizisi vardı. Etkilenen gözdeki EİDGK 0,74±0,23 olup sağlıklı gözlerle (0,87±0,21) kıyasla daha düşüktü ($p=0,029$). Paralizi tarafındaki gözlerde ortalama GKZ 6,0±4,7 olup, sağlam gözlerle (8,7±4,0) kıyasla daha düşüktü ($p=0,014$). Yüzeyel punktat keratopati 23 (%69,7) hastada mevcuttu. Korneal dansitometri değerleri karşılaştırıldığında, etkilenen gözlerde anterior konsantrik zonlardaki dansitometri ölçümlerinin göreceli daha yüksek olduğu izlendi. Korneal aberrometrik değerler de etkilenen gözlerde göreceli daha yüksekti. Korneal keratometrik, dansitometrik ve aberrometrik değerler açısından etkilenen ve sağlam gözler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (tümü için $p>0,05$).

Erman Bozali, Ass. Prof. Sivas Cumhuriyet University School of Medicine Department of Ophthalmology, Sivas, Turkey, e-mail: ermanbozali@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7918-8381) (Corresponding Author)

Duygu Yalınbaş Yeter, Ass. Prof. Sivas Cumhuriyet University School of Medicine Department of Ophthalmology, Sivas, Turkey, e-mail: duyguyalinbas@gmail.com (https://orcid.org/0000-0000-0001-9001-0277)

Merve Çiftçi, M.D. Sivas Cumhuriyet University School of Medicine Department of Otorhinolaryngology, Sivas, Turkey, e-mail: mervekoc_2012@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0000-0001-7505-8723)

Adem Bora, Assoc. Prof. Sivas Cumhuriyet University School of Medicine Department of Otorhinolaryngology, Sivas, Turkey, e-mail: adembora@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0000-0002-5036-0595)

Sonuç: Bell paralizili hastalarda korneal ekspoju görsel komplikasyonlara ve gözyaşı üretiminin azalmasına neden olabilir. Bell paralizisinin oküler bulgularını gözlemek için oküler yüzeyin incelenmesi esastır. Göz hekiminin temel önceliği, istenmeyen oküler sonuçları önlemek için yeterli kornea korumasını sağlamaktır.

Anahtar kelimeler: Bell paralizi, kuru göz, lagofthalmi, dansitometri, aberasyon.

Bozali E, Yalınbaş Yeter D, Çiftçi M, Bora A. Bell paralizili hastalarda korneal morfolojik ve topografik değişikliklerin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:780-787.

Introduction

Bell's palsy (BP) is an acute, idiopathic, unilateral peripheral paralysis of the facial nerve that leads to muscle weakness on one side of the face and accounts for more than 70% of the cases of unilateral peripheral facial palsy [1]. The etiology still remains unknown even though reactivation of a dormant viral infection has been accused [2, 3]. Swelling of the facial nerve due to subsequent inflammation leads to compression and entrapment of the facial nerve in the Fallopian canal resulting in facial paralysis [2]. Early diagnosis and the prompt initiation of treatment can improve the chances of complete recovery [4].

The facial nerve is a motor nerve that provides innervation to the upper and lower facial muscles. The typical sign and symptoms of BP are inability to wrinkle the forehead, eyebrow ptosis, lagophthalmos, drooping mouth, and loss of the nasolabial fold. Postganglionic parasympathetic fibers originated from pterygopalatine ganglion, which regulates the flow of tears, innervate the lacrimal gland. Widened palpebral fissure, inadequate blinking, loss of orbicularis function result in corneal exposure leading to visual complications, and lowering of the tear production may lead to dry eye [5, 6]. These impairments precipitate inadequate corneal protection leading to corneal dryness, ulceration, and eventually blindness [5]. Primary management of the exposure keratopathy with artificial tears and ointment and precise intervention for lagophthalmos is of utmost importance to prevent corneal breakdown, scarring, and vision loss [7].

The optical quality of the human eye is limited by various factors including optical aberrations, diffraction, and light scatter [8]. The light backscatter, which indicates the optical health of the cornea may be considered as a substantial and useful indicator in the analysis of numerous corneal diseases with repeatability and reproducibility endorsed before [9]. Previous studies reported alterations in corneal

densitometry and aberrometry in dry eye patients [10-12].

The aim of this study is to evaluate the effects of ocular surface changes that may develop due to BP on dry eye parameters, corneal densitometry values, and aberrations in patients with unilateral BP and compare them with sound eyes.

Materials and methods

A total of 33 eyes of 33 patients diagnosed with unilateral BP and 33 sound fellow eyes of the patients were enrolled in this prospective observational study between January 2021 and November 2021. The study was approved by the Clinical Studies Ethics Committee of Cumhuriyet University and adhered to the tenets outlined in the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients. The diagnosis of BP was made based on clinical presentation and a detailed physical examination performed by an experienced otorhinolaryngology specialist. All patients were newly diagnosed with BP and none of patients in the study group was using any topical medication at the time of referral. Clinical evaluation of BP was done according to the classification described by House-Brackmann facial nerve grading system [13]. Table 1 demonstrates the characteristics of each grade and how the grading is done. Patients with a history of known trauma, infections, inflammatory diseases, chronic diseases, cranial pathologies, which are other known causes of unilateral facial nerve palsy, were excluded. Also, patients with a history of any ocular surgery and lid abnormalities including entropion, ectropion, lid retraction were excluded from the study. All patients underwent a complete ophthalmologic examination including best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure measurement using a pneumotonometer, slit-lamp biomicroscopy to observe any corneal pathology including the existence of superficial punctate keratopathy (SPK), and detailed fundoscopic examination. The ocular

Table 1. House-Brackmann Facial Nerve Grading System

Grade	Description	Characteristics
I	Normal	Normal function in all areas
II	Slight	Slight synkinesis, complete eyelid closure with minimum effort
III	Moderate	Obvious facial asymmetry, complete eyelid closure with effort
IV	Moderately severe	Disfiguring facial asymmetry, incomplete eyelid closure
V	Severe	Barely noticeable facial movement, incomplete eyelid closure
VI	Total	No facial function

surface was assessed with tear break-up time (TBUT) test which is performed by the same experienced clinician. The TBUT was measured using a fluorescein strip paper (Fluorescein Sodium Strips, ERC Sağlık, Ankara, Turkey) wetted with saline and then applied to the inferior bulbar conjunctiva. Patients were asked to blink 3-5 times to form a film over the corneal surface and then not to blink while the tear film is observed under a broad beam of cobalt blue illumination. The TBUT was recorded as the seconds that elapse between the last complete blink and the appearance of the first dry spot in the tear film. The average of three consecutive measurements was recorded for both tests [14]. The corneal fluorescein staining was performed to demonstrate the presence of SPK in all patients.

Corneal topographic, densitometric, and aberrometric measurements were performed using a Scheimpflug imaging system (Pentacam HR, Oculus GmbH, Wetzlar, Germany). The best aligned and fixated scans and scans with a quality specification (QS) value marked as OK were included for the analysis following three consecutive scans for each eye as stated in the device manual. Thinnest corneal thickness (CT), corneal aberrometric measurements including the root mean square (RMS) of total aberrations (RMS-total), RMS of higher-order aberrations (RMS-HOA), RMS of lower-order aberrations (RMS-LOA), and spherical aberrations were calculated from the central 6 mm optical zone with Pentacam's built-in software v1.25r15. Corneal densitometry was measured automatically with the built-in analysis software provided with Pentacam HR in four concentric zones over a 12 mm corneal diameter. The first zone consists of a circular area with a diameter of two mm in the center of the cornea, and the

second, third, and fourth zones are annular areas surrounding the center of 2-6 mm, 6-10 mm, and 10-12 mm, respectively. This analysis also provides densitometric values of the cornea at three different depths: the anterior (superficial 120 μm), central (subtraction of the anterior and posterior layer thickness from total), and posterior (60 μm of the innermost cornea) corneal layers. Corneal densitometry values are expressed as the pixel luminance per unit volume in the Scheimpflug image and are expressed in grayscale units (GSU). The light backscatter of the cornea varies from zero GSU meaning no corneal haze to 100 GSU defined as completely opaque cornea [15]. All corneal measurements were performed on the same day under the same environmental properties at the same dim-lit room setting. The TBUT test was performed after Pentacam HR measurements.

Statistical analysis

Analyses were performed using Statistical Package for the Social Science (SPSS version 20.0, IBM, Armonk, NY, USA) software for Windows. Variables were tested for normality using the Shapiro-Wilk test. The homogeneity of variables was determined using one-way ANOVA homogeneity of variance test. Symmetrically distributed variables in the text and tables are shown as mean \pm standard deviation. If the distribution was heterogeneous, variables were shown as medians (minimum-maximum). Categorical variables were expressed as percentages. The student's t-test or the Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables according to the data distribution. A chi-square test was used to compare the categorical variables. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The mean age of 33 patients was 54.9±14.7 years of whom 19 (57.6%) were female; 14 (42.4%) were male. According to the House-Brackmann scale, the majority of the patients had grade II facial nerve palsy. The best-corrected VA in the affected eye was lower and 0.74±0.23 compared to 0.87±0.21 in sound eyes. The mean TBUT was lower and 6.0±4.7 in eyes affected by BP compared to 8.7±4.0 in sound eyes. The difference between affected and sound eyes in terms of BCVA and TBUT was statistically significant ($p=0.029$, $p=0.014$, respectively). Superficial punctate keratopathy was present in 23 (69.7%) patients. Demographics and patient characteristics are summarized in Table 2. The mean time interval between the onset of symptoms to hospital admission was 2.45±1.43 days. All patients were hospitalized and initiated 1mg/kg intravenous corticosteroid therapy. Following

ophthalmologic examination, conservative management including the instillation of artificial tears, applying ointments, and proper taping of the eyelid were done in all patients to prevent ophthalmic complications of BP. The mean CT was 541.1±38.3 in affected eyes and 540.6±35.7 in sound eyes and the difference was not statistically significant ($p=0.953$). Also, there was no significant difference between affected and sound eyes in terms of corneal keratometric values ($p>0.05$, for all) The mean CT and keratometric measurements are presented in Table 3. The comparison of the corneal densitometry values revealed that the densitometry measurements in anterior concentric zones were slightly higher in affected eyes compared to sound eyes, but none of the differences reached statistical significance (Table 4). Corneal aberrometric values were slightly higher in affected eyes however the difference was not statistically significant (Table 5).

Table 2. Demographics and clinical features of the patients

Age (years) , mean±SD	54.9±14.7
Gender , n (%)	
Female	19 (57.6)
Male	14 (42.4)
Affected eye , n (%)	
Right	24 (72.7)
Left	9 (27.3)
TBUT test (sec) , mean±SD	
Affected eyes	6.0±4.7
Sound eyes	8.7±4.0
House-Brackmann grade , n (%)	
Grade I	1 (3)
Grade II	17 (51.5)
Grade III	7 (21.2)
Grade IV	7 (21.2)
Grade V	1 (3)

TBUT: Tear break-up time

Table 3. Corneal topographic measurements of the patients

	Affected eyes n:33	Sound eyes n:33	p*
CCT (µm)	540.6±35.7	541.1±38.3	0.9
K1 (mm)	7.84±0.31	7.85±0.32	0.9
K1 (D)	43.09±1.73	43.05±1.78	0.9
K2 (mm)	7.64±0.34	7.65±0.33	0.9
K2 (D)	44.22±1.98	44.16±1.92	0.8
Kmean (mm)	7.74±0.31	7.75±0.31	0.9
Kmean (D)	43.66±1.79	43.6±1.79	0.8

*Independent sample t test. CCT: central corneal thickness, K1: Flat keratometry
K2: steep keratometry, Kmean: mean keratometry, D: diopters

Table 4. Corneal densitometry measurements of the patients

	Affected eyes n:33	Sound eyes n:33	p*
Anterior (120 µm) (GSU)			
0-2 mm	25.14±1.93	24.8±1.75	0.5
2-6 mm	23.13±2.56	23±2.58	0.8
6-10 mm	32.28±10.3	32.2±12.3	0.9
10-12 mm	40.2±14.2	38.92±13.3	0.6
Total (0-12 mm)	29.1±6.6	29.0±5.7	0.9
Center (GSU)			
0-2 mm	16.25±1.25	16.29±1.31	0.9
2-6 mm	15.07±1.83	15.21±2.07	0.7
6-10 mm	22.43±7.93	22.75±9.28	0.8
10-12 mm	24.82±7.68	25.37±7.99	0.7
Total (0-12 mm)	19.27±4.12	19.5±4.67	0.8
Posterior (60 µm) (GSU)			
0-2 mm	12.08±1.68	12.13±1.41	0.9
2-6 mm	11.83±2.0	11.96±1.94	0.8
6-10 mm	18.0±5.0	18.23±5.55	0.8
10-12 mm	21.8±5.71	22.12±6.0	0.8
Total (0-12 mm)	15.52±3.06	15.69±3.32	0.8
Total thickness (GSU)			
0-2 mm	17.83±1.35	17.77±1.17	0.8
2-6 mm	16.68±1.98	16.73±2.08	0.9
6-10 mm	24.24±7.55	24.43±8.94	0.9
10-12 mm	28.5±8.54	29.26±8.94	0.7
Total (0-12 mm)	21.43±4.73	21.26±4.13	0.8

*Independent sample t test. GSU: gray scale units

Table 5. Comparison of corneal aberrometric values of the patients

	Affected eyes n:33	Sound eyes n:33	p*
RMS Total (front)	2.26±1.0	2.06±0.73	0.3
RMS LOAs (front)	2.17±0.99	1.99±0.72	0.3
RMS HOAs (front)	0.58±0.29	0.50±0.21	0.2
SA (front)	0.29±0.15	0.31±0.09	0.3
RMS Total (back)	0.76±0.17	0.78±0.23	0.6
RMS LOAs (back)	0.74±0.17	0.76±0.22	0.6
RMS HOAs (back)	0.18±0.03	0.19±0.07	0.3
SA (back)	-0.12±0.03	-0.13±0.03	0.3

*Independent sample t test. RMS: root mean square, LOAs: low order aberrations
HOAs: high order aberrations, SA: spherical aberration

Discussion

In this current prospective study, we evaluated the effects of ocular surface changes that may develop due to BP on dry eye parameters, corneal densitometry, and aberrations in patients with unilateral BP. Our results demonstrated a decrease in VA and TBUT test values, and the comparison of the corneal densitometry values revealed slightly higher densitometry measurements in anterior concentric zones in affected eyes compared to

unaffected fellow eyes, however, none of the differences reached statistical significance.

The etiology of BP still remains obscure however reactivation of latent herpes simplex viruses was proposed to play a part in the pathophysiology of the disease [2, 3]. On the other hand, studies investigating the systemic manifestations of BP revealed higher serum cytokine levels, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and Systemic Immune-Inflammation Index (SII) [16-18]. There are two major subtypes of dry eye

disease (DED). The aqueous-deficient subtype is associated with reduced lacrimal gland function and the evaporative subtype is accompanied mostly by meibomian gland dysfunction. Recent consensus support that these subtypes are part of a spectrum rather than being distinct entities and coexist as a continuum [19]. Paralysis of the orbicularis muscle leads to corneal exposure thus increasing tear evaporation and decreased tear production secondary to BP results in tear insufficiency [20]. The unopposed gravity on the paralyzed tissues, loss of orbicularis oculi function, lagophthalmos, and upper lid retraction all contribute to increased corneal exposure and an increased risk of exposure keratitis [21]. Previous studies reported lower TBUT and a significant correlation between meibomian gland dysfunction and grade and duration of facial nerve palsy [20, 22]. In the present study, we also observed lower TBUT in the eyes affected by BP in accordance with these aforementioned studies. In addition, the fluorescein staining of the cornea revealed that SPK was present in almost 70% of the affected. The decreased TBUT in our study indicates that excessive evaporation is the predominant cause of DED leading to SPK, eventually to exposure keratitis in BP patients.

Discrepant Schirmer-1 test findings in facial nerve palsy were reported in the literature. Even though there are studies presenting lower Schirmer-1 test results, a previous study by Takahashi et al. [23] reported higher Schirmer-1 test results in patients with cranial nerve VII palsy and concluded that reflexive hyperlacrimation due to exposure keratitis and decreased lacrimal pump function may be the reason [20]. Besides, abnormal flow of tears is further increased by the absence of lower-lid nasal twist which helps to pump tears into the lacrimal drainage system [24]. In this study, we were unable to properly position the precalibrated Schirmer-1 test strip and the strip was immediately wetted due to hyperlacrimation. This may be because of the widened palpebral fissure, paralytic ectropion, and lower eyelid sagging due to BP. Therefore, we did not evaluate the Schirmer-1 test results in our study population.

Keratometric alterations in patients with dry eye remain controversial. The influence of artificial tears on keratometric measurements in dry eye patients comprised the majority of

the studies and demonstrated either similar or increased K-values compared to healthy controls [25-27]. Rögglä et al. [27] assessed the influence of artificial tears on K-readings and observed that the influence of higher viscosity eye drops is stronger and more persistent. On the other hand, Sanal Dogan et al. [25] observed excellent repeatability among all topography parameters including keratometric measurements in dry eye patients compared to healthy controls. Our results were in accordance with the latter demonstrating no significant changes in affected dry eyes of BP patients compared to the sound fellow eyes.

Analysis of corneal densitometry has gained popularity in recent years by means of noninvasive Scheimpflug scans of the cornea which is easy to perform, quick, and repeatable. Corneal densitometry provides quantitative measurements of corneal clarity and transparency. The main sources of corneal light scattering are the corneal epithelial layer and corneal endothelium. To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the corneal densitometric and aberrometric alterations in patients with BP. Corneal densitometric changes in dry eye patients have been evaluated previously. Koh et al. [10] reported increased corneal backward light scattering in patients with dry eye. They concluded that SPK is partially responsible for the increased light scattering. Another study demonstrated higher corneal densitometry values in rheumatoid arthritis patients compared to healthy controls [11]. They hypothesized that corneal densitometric changes may be altered due to subclinical inflammation however the study also referred that dry eye may be a confounding factor for the densitometric alterations mostly in the anterior layer which may be attributed to the presence of dry eye. Similarly, in our study, the anterior layer corneal densitometry values in most of the concentric zones in the affected eyes were higher than those of sound eyes however the difference was statistically insignificant. These measurements were gathered in the early phase of the disease, therefore the densitometric and aberrometric changes due to BP may increase in the long-term follow-up.

Pentacam Scheimpflug imaging system also calculates the anterior and posterior

corneal Zernike coefficients based on corneal elevation data which are used to describe corneal wavefront aberrations. The corneal aberrations are minor optical irregularities that result in light being unable to focus onto the retina properly and imperfections in the visual image. The anterior surface is the most powerful refractive component of the eye that even subtle changes in corneal shape may cause significant alterations in its optical characteristics [28]. In a study by Yildirim et al. [12], the RMS of total, LOAs, HOAs, and spherical aberrations were significantly higher in dry eye patients and they concluded that artificial tears reduced the anterior corneal aberrations. Our results revealed slightly higher values regarding anterior RMS of total, LOAs, and HOAs however none of them reached statistical significance.

The present study has some limitations. Relatively small sample size, variable time interval to hospital admission, lack of longer follow-up data are among the limitations of the study. The data collection and classification of the parameters could not be blinded. Evaluation of the patients may be exposed to observer bias due to the inability to blind the physician and technician to the side affected by BP. We also did not evaluate the meibomian gland disease in the study group since the control group was the sound fellow eyes of the patients. As mentioned before, the tests used to determine the subtype of DED in previous studies revealed inconsistent results. It is well known that demonstrating the subtype of DED without further tests including videokeratography, tear film interferometry, and evaporimetry is challenging. Also, we were unable to properly position the precalibrated Schirmer test strip and the strip was immediately wetted due to hyperlacrimation. Therefore, we did not evaluate the Schirmer-1 or 2 test results in our study population.

In conclusion, this study demonstrates the ocular manifestations of BP including corneal exposure. Bell's palsy causes widened palpebral fissure, inadequate blinking, loss of orbicularis function result in corneal exposure leading to visual complications, and lowering of the tear production may lead to dry eye. Corneal densitometric and aberrometric changes may be observed consequent to dry eye. However, long-term studies with larger sample sizes are needed to evaluate these alterations. The examination of the ocular surface to observe

the ocular findings following BP is essential. The main priority of the ophthalmologist is to ensure adequate corneal protection whether by lubrication with artificial tears, effective taping of the eyelid especially at nighttime, or surgical intervention to the eyelids to prevent undesired ocular outcomes.

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

References

1. De Diego Sastre JI, Prim Espada MP, Fernández García F. The epidemiology of Bell's palsy. *Rev Neurol* 2005;41:287-290.
2. Turriziani O, Falasca F, Maida P, et al. Early collection of saliva specimens from Bell's palsy patients: quantitative analysis of HHV-6, HSV-1, and VZV. *J Med Virol* 2014;86:1752-1758. <https://doi.org/10.1002/jmv.23917>
3. Jeong J, Yoon SR, Lim H, Oh J, Choi HS. Risk factors for Bell's palsy based on the Korean National Health Insurance Service National Sample Cohort data. *Sci Rep* 2021;11:23387. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02816-9>
4. Sullivan FM, Swan IRC, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007;357:1598-1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072006>
5. Rahman I, Sadiq SA. Ophthalmic management of facial nerve palsy: a review. *Surv Ophthalmol* 2007;52:121-144. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.12.009>
6. Custer PL. Ophthalmic management of the facial palsy patient. *Semin Plast Surg* 2004;18:31-38. <https://doi.org/10.1055/s-2004-823121>
7. Sohrab M, Abugo U, Grant M, Merbs S. Management of the eye in facial paralysis. *Facial Plast Surg* 2015;31:140-144. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549292>
8. Cerviño A, Hosking SL, Montes Mico R, Bates K. Clinical ocular wavefront analyzers. *J Refract Surg* 2007;23:603-616. <https://doi.org/10.3928/1081-597X-20070601-12>
9. Otri AM, Fares U, Al Aqaba MA, Dua HS. Corneal densitometry as an indicator of corneal health. *Ophthalmology* 2012;119:501-508. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.08.024>
10. Koh S, Maeda N, Ikeda C, et al. Ocular forward light scattering and corneal backward light scattering in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6601-6606. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15125>
11. Anayol MA, Bostancı B, Şekeroğlu MA, Şimşek M, Günaydın S, Yılmazbaş P. Assessment of Corneal Densitometry in Rheumatoid Arthritis Patients. *Turk J Ophthalmol* 2017;47:125-129. <https://doi.org/10.4274/tjo.89577>

12. Yildirim Y, Ozsaygili C, Kucuk B. The short term effect of trehalose and different doses of sodium hyaluronate on anterior corneal aberrations in dry eye patients. *Cutan Ocul Toxicol* 2021;40:14-20. <https://doi.org/10.1080/15569527.2020.1861001>
13. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:146-147. <https://doi.org/10.1177/019459988509300202>
14. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-152. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70083-6](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70083-6)
15. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Yilmazbas P. Corneal densitometry in healthy corneas and its correlation with endothelial morphometry. *Cornea* 2017;36:1336-1342. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001363>
16. Yilmaz M, Tarakcioglu M, Bayazit N, Bayazit YA, Namiduru M, Kanlikama M. Serum cytokine levels in Bell's palsy. *J Neurol Sci* 2002;197:69-72. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(02\)00049-7](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00049-7)
17. Bucak A, Ulu S, Oruc S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel-potential marker for predicting prognosis of Bell palsy. *Laryngoscope* 2014;124:1678-1681. <https://doi.org/10.1002/lary.24551>
18. Kinar A, Ulu Ş, Bucak A, Kazan E. Can systemic immune-inflammation index (SII) be a prognostic factor of Bell's palsy patients? *Neurol Sci* 2021;42:3197-3201. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04921-5>
19. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017;15:276-283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
20. Shah CT, Blount AL, Nguyen EV, Hassan AS. Cranial nerve seven palsy and its influence on meibomian gland function. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012;28:166-168. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e31823f2f82>
21. Bergeron CM, Moe KS. The evaluation and treatment of upper eyelid paralysis. *Facial Plast Surg* 2008;24:220-230. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1075838>
22. Ekin MA, Karadeniz Ugurlu S, Saritepe Imre S, Kahraman HG. The role of meibomian gland dysfunction on the development of dry eye disease in patients with facial nerve palsy. *Arq Bras Oftalmol* 2021;85:128-135. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20220021>
23. Takahashi Y, Kakizaki H. Meibomian gland dysfunction in cranial nerve VII palsy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2015;31:179-181. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000235>
24. Allen RC. Management of the Eye in the Setting of Facial Nerve Paralysis. In: Gidley PW, DeMonte F, ed. *Temporal Bone Cancer*. Springer International Publishing 2018;335-345.
25. Şanal Doğan A, Gürdal C, Köylü MT. Does dry eye affect repeatability of corneal topography measurements? *Turk J Ophthalmol* 2018;48:57-60. <https://doi.org/10.4274/tjo.10179>
26. Jensen MN, Søndergaard AP, Pommerencke C, Møller F. Variations in keratometric values (K-value) after administration of three different eye drops - effects on the intraocular lens calculations in relation to cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2020;98:613-617. <https://doi.org/10.1111/aos.14408>
27. Röggla V, Leydolt C, Schartmüller D, et al. Influence of artificial tears on keratometric measurements in cataract patients. *Am J Ophthalmol* 2021;221:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.08.024>
28. Buehren T, Collins MJ, Carney L. Corneal aberrations and reading. *Optom Vis Sci* 2003;80:159-166. <https://doi.org/10.1097/00006324-200302000-00012>

Ethics committee approval: This study was approved by the Cumhuriyet University School of Medicine, Clinical Studies Ethics Committee (approval date: 01.03.2022 and number: 2022-03/03).

Authorship contributions

Study Design: D.Y.Y., E.B.; Data Collection: E.B., D.Y.Y., M.C.; Analysis: D.Y.Y.; Writing: E.B., D.Y.Y., M.C, A.B.; Approval: D.Y.Y., A.B.

Anne sütünü etkileyen faktörler ve emzik kullanımının emzirme üzerine etkileri

Factors affecting breast milk and the effects of pacifier use on breastfeeding

Aysun Yahşi, Tülin Şaylı

Gönderilme tarihi: 17.03.2022

Kabul tarihi: 20.06.2022

Öz

Amaç: Çalışmamızda anne sütü ile beslenmeye ve emzik kullanımına etkili sosyodemografik faktörleri belirlemek, emzirmede yaşanabilecek sorunları saptamak, emzik kullanımının emzirmeye etkisini göstermek hedeflenmiştir.

Gereç ve yöntem: Hastanemiz pediatri polikliniklerine 2011-2012 yılları arasında herhangi bir sebeple başvuran, 24-60 aylık bebekleri olan 349 anne ile görüşülerek; hasta ve ebeveyn bilgileri, emzirme süreci, emzik kullananlar için hazırlanmış sorular olmak üzere 80 sorudan oluşan bir anket düzenlendi. Anket çalışması öncesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alındı.

Bulgular: Emzirme oranı %97 idi. Doğum haftasının artması, erkek cinsiyet, ilk ve/veya tek çocuk olmak, anne yaşının artması, babanın emzirme konusundaki desteği, çalışan annelerde doğum izninin uzaması emzirme süresini artırırken, düşük doğum ağırlığı, kardeşlerinin 6 aydan kısa süre emzirilmesi, annenin eğitim düzeyinin yüksek olması, gebelikte annenin sigara kullanımı, erken ek gıdaya başlanması, mama kullanımı ve mamaya erken başlanması ve emzik kullanımı emzirmeyi olumsuz etkileyen faktörlerdi. Emzik kullanım oranı %41,8, süresi 18±10,22 ay saptandı. Emzik kullanımı emzirme süresini azaltırken, 6 aydan önce anne sütünü kesme riskini 5,1 kat arttırmaktaydı.

Sonuç: Anne sütü verilme sürelerinin artırılması için annelerin emzirmesi desteklenmeli, ek gıdaya ve mamaya erken başlanması ve emzik kullanımının emzirmeye olumsuz etkileri anlatılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Anne sütü, emzik, emzirme.

Yahşi A, Şaylı T. Anne sütünü etkileyen faktörler ve emzik kullanımının emzirme üzerine etkileri. Pam Tıp Derg 2022;15:788-795.

Abstract

Purpose: In this study, we aimed to determine the sociodemographic factors affecting breastfeeding, to determine the problems that may be experienced in breastfeeding and to show the effect of pacifier use on breastfeeding.

Material and methods: Interviewing 349 mothers with 24-60-month-old babies who applied to the pediatric outpatient clinics of our hospital for any reason between 2011-2012; A questionnaire consisting of 80 questions was prepared, including patient and parent information, breastfeeding process, and questions for pacifier users. Before the survey, approval of the Ethics Committee of Ankara Pediatric Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital was obtained.

Results: The breastfeeding rate was 97%. While the increase in the week of birth, male gender, being first and/or only child, the increase in the age of mother, fathers' support for breastfeeding, the extension of maternity leave increase the duration of breastfeeding; low birth weight, breastfeeding of siblings less than 6 months, high education level of mothers, smoking by the mother during pregnancy, early initiation of supplementary food, use of formula and early initiation of formula, use of pacifiers were factors that adversely affected breastfeeding. The pacifier use was 41.8%, the duration was 18±10.22 months. Pacifier use decreased breastfeeding, it increased the risk of weaning before 6 months by 5.1 times.

Conclusion: To increase duration of breastfeeding, mothers should be supported; early initiation of supplementary food and formula and the negative effects of pacifier use on breastfeeding should be explained.

Key words: Breast milk, breastfeeding, pacifiers.

Yahsi A, Sayli T. Factors affecting breast milk and the effects of pacifier use on breastfeeding. Pam Med J 2022;15:788-195.

Giriş

Doğada yaşayan her memeli canlıının sütü, kendi yavrusunun gelişimi için en ideal besin kaynağıdır. Bebeğin özellikle ilk aylarındaki besin gereksinimi ise onun için en ideal besin kaynağı olan anne sütüyle karşılanmalıdır [1]. Dünya Sağlık Örgütü, bebeklerin ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenmelerini önermektedir [2]. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'nın (TNSA) 2018 verilerine göre emzirme oranı %98 iken bu oran yaşla beraber hızla azalmakta, 0-1 ay arası çocuklarda %59'a, 4-5 ay arası çocuklarda %14'e düşmektedir. Ülkemizde emzirmeye başlama alışkanlığı yaygın olmasına rağmen mama ve ek gıdalara erken dönemde geçilmekte, biberon ile besleme tercih edilmektedir [3]. Emzik kullanımı gerek emzirme üzerine olumsuz etkileri gerekse otit, diş çürükleri, dişlerde malokluzyon ve ishal sıklığında artışa sebep olması sebebiyle UNİCEF tarafından önerilmemektedir. Ancak, Ekim 2005'de Amerikan Pediatri Akademisi yaşamın ilk yılında uykuda emzik kullanımının ani bebek ölüm riskini azaltması nedeniyle ailenin isteğine bağlı olarak emzik kullanılabilirliğini bildirmiştir [4].

Bu çalışmada emzirme ve emzik kullanımının sosyokültürel, demografik özelliklerinin araştırılması yanı sıra, emzik kullanımının emzirme üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatri Polikliniklerine herhangi bir sebeple başvuran 24-60 ay arası bebekleri olan 349 anne bu çalışmaya dahil edildi. Anne sütünü etkileyen faktörler, emzik kullanımı ve nedenleri, emzik kullanımının emzirme üzerine etkilerini araştırmaya yönelik bir anket formu hazırlandı. Anket formu 80 sorudan oluşmaktaydı ve sorular hasta bilgileri, ebeveyn bilgileri, emzirme süreci ve emzik kullananlar için hazırlanmış sorular olarak gruplandı, doğru anlaşılması için çoktan seçmeli ve kapalı uçlu idi. Hasta bilgileri kısmında; demografik bulgular, yaşanan yer (kırsal, kentsel), doğum şekli, doğum ağırlığı, çoğul gebelik olup olmadığı, kardeş sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, gebeliğin istenen gebelik olup olmaması, doğum sonrası hastanede izlem gerekliliği, çocuğun kronik hastalık varlığı sorgulandı. Ebeveyn bilgileri kısmında; anne ve

babanın demografik özellikleri, eğitim düzeyleri, alışkanlıkları (sigara, alkol gibi), gelir durumu, evde yaşayan birey sayısı soruldu. Emzirme sürecine ait sorularda ise doğum sonrası alınan ilk gıda, ilk anne sütü alma süresi, ilk 6 ay emzirme sıklığı, emzirme süreleri, toplam anne sütü alma süresi, mama kullanımı ile ilgili sorular, ek gıda alımı ile ilgili sorular, anne sütü eğitimi alma durumu, babanın emzirmeye karşı tutum ve desteği, bebek ile annenin aynı odada kalma durumu, anne sütünün alınma şekli (emzirerek, sağılarak, her ikisi), emzirme sürecinde karşılaşılan sorunlar, emzirmeyi kesme nedenleri, çalışan annenin emzirme sürecindeki izin durumu, diğer çocuklarını emzirme öyküleri sorgulandı. Bebeği emzik kullanan annelerin cevapladığı son kısımda ise; emzik kullanım sıklığı, başlama süresi, emzik kullanım nedenleri, annenin emzik kullanımının yarar ve zararları hakkındaki bilgi ve gözlemlerine yönelik sorular, emzik kullanımı sırasında karşılaşılan olası sorunlar (pamukçuk gelişimi, orta kulak iltihabı geçirme, ishal ve diğer enfeksiyon sıklığı öyküleri), emzik seçimindeki tercihleri, emzik temizlik yaklaşımları, emzik kullanım süreleri, ebeveynlerin kendilerinin ve varsa diğer çocuklarının emzik kullanım öyküleri sorgulandı. Çocukların anket uygulandığı tarihteki yaşının, emzirme süresi olarak önerilen 24 aydan büyük, emzirme dönemiyle ilgili yanlış hatırlamalara neden olmamak için 60 aydan küçük olarak sınırlandırılması uygun görüldü. Anket formu annelere çalışma hakkında bilgi verilerek dağıtıldı. Okuma yazması olmayan annelere sorular ve seçenekler okunarak cevaplaması istendi. Anket çalışmasına başlanmadan önce Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir. Tüm ailelerden bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Makale sorumlu araştırmacının uzmanlık tezinden üretilmiştir.

İstatistiksel analiz

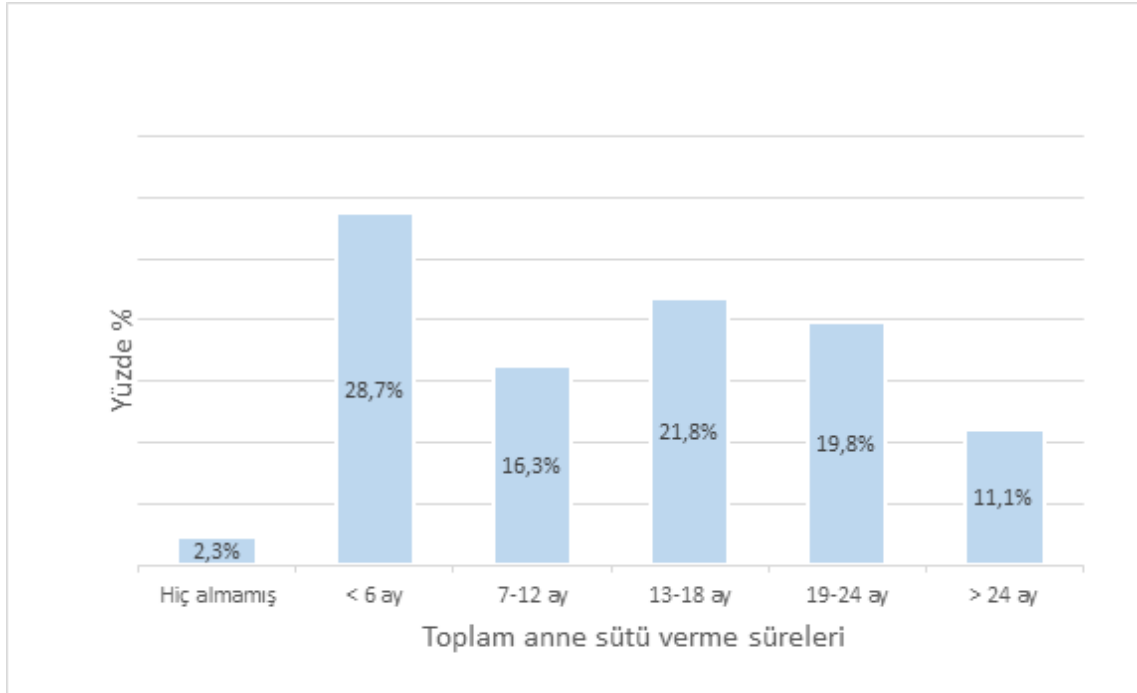
Toplanan veriler "SPSS 15,0" istatistik programı kullanılarak kaydedildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, Kruskal- Wallis, Sperman korelasyon, Mann Whitney test, multivaryant analizler için lojistik regresyon modeli kullanıldı. İstatistiksel

anlamlılık sınırı $p<0,05$ değeri olarak kabul edildi. Emzik kullanımı bağımsız risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan faktörlerin analizi çok değişkenli lojistik regresyon analizinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan annelerin yaş ortalaması $28,69\pm 5,31$ idi. Annelerin %85,7'si ev hanımıyken, %14,3'ü çalışmaktaydı. Sigara içme yüzdesi gebelikte %12,9 iken emzirme sürecinde %15,2'ye yükselmişti. Çalışmaya dahil edilen 349 bebeğin ortalama yaşı $38,7\pm 4,5$ ay idi. Çalışmaya katılan 349 bebeğin 341'i değişen sürelerde anne sütü almaktaydı, anne sütü alma oranı %97,7 idi. Fakat ilk 6 ay sadece anne sütü verme oranı (%49) düşüktü. Doğumların %56,7'si normal vajinal yol, %43,3'ü sezaryen ile doğumdu. Hastaların %84,8'i matür doğum (37 hafta ve üzeri) ve %6'sı çoğul gebelikti. Bebeklerin %25,2'si tek çocuğu. Çalışmada 8 bebek hiç anne sütü almamıştı, bunların 5 tanesi doğum sonrası sağlık sorunları nedeniyle hastanede yatarak izlenmiş, hastaların tamamı emzik kullanmıştı. Doğum sonrası ilk gıda olarak %87,7'si anne sütünü verirken, %10'u hazır mama, %1,2'si şekerli su ve %1,1'i inek sütü vermişti. Normal ve sezeryan doğumlar ilk anne sütü alma zamanı açısından karşılaştırıldığında; normal doğumla doğan 198 bebeğin 118'i ilk 30 dk içinde anne sütü alırken, sezeryanla doğan 151 bebeğin 57'si ilk 30 dk'da anne sütü almıştı. Sezaryen ile doğumlarda ilk anne sütü alma zamanı uzamaktaydı ($p=0,001$). Toplam anne sütü verme süreleri annelerin net olarak kaç ay emzirdiklerini hatırlayamamaları nedeniyle zaman dilimlerine ayrılmıştı. Bebeklerin %2,3'ü hiç anne sütü almamışken, %28,7'si 6 ay ve daha az, %11,1'i 24 aydan uzun süre anne sütü almıştı (Grafik 1). Doğum haftası arttıkça toplam anne sütü verme süresi de uzamaktaydı ($r=0,125$, $p=0,02$). Doğum ağırlığı 2500 gr'ın üzerinde olanlarda toplam anne sütü verme süreleri de uzamaktaydı ($p=0,012$). Erkek bebekler kızlardan daha uzun süre emzirilmekteydi ($p=0,049$). İlk ve tek çocuklarda toplam anne sütü alma süresi kardeşi olanlara göre daha yüksekken ($p=0,017$), kardeşi olanlarda kardeş sayısı ile toplam anne sütü alma süresi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 1). Kardeşleri 6 ay ve altında emziren bebeklerin de 6 aydan kısa süre emzirilme oranı

yüksekti ($p=0,000$), lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde daha önceki çocuklarını 6 aydan kısa emziren annelerin bu bebeklerini de 6 aydan kısa emzirme riski 3,9 kat artmıştı. Anne yaşı arttıkça toplam emzirme süresi de artmaktaydı ($p=0,032$). Spearman korelasyon ile kıyaslandığında anne eğitim düzeyi arttıkça emzirme süresinin azaldığı saptandı ($p=0,025$). Babanın emzirmeye destek vermediği bebeklerin %41,7'si ≤ 6 ay ve %8,3'ü 19-24 aya kadar almıştı, babanın destek olması toplam anne sütü verme süresini arttırmaktaydı ($p=0,006$). Çalışan ve çalışmayan annelerde toplam emzirme süreleri arasında anlamlı fark yokken, doğum sonrası kullanılan anne izni uzadıkça toplam anne sütü verme süresi de uzamaktaydı ($p=0,000$, $r=0,627$). Çalışmada mama kullanım oranı %54,2'di, mama kullanımı ile toplam anne sütü verme süresi azalmaktaydı ($p=0,000$). Mamaya ilk bir ayda başlanan çocuklarda 19-24 ay arası anne sütü alma yüzdesi %8,7, 3-6 aya arası mama başlananlarda ise %13,6 idi. Mamaya erken başlanması toplam emzirme süresini azaltmaktadır ($p=0,000$, $r=0,269$) (Tablo 2). Ek gıdaya erken başlanması toplam anne sütü verme süresini azaltmaktaydı ($p=0,004$). Lojistik regresyon analizine göre; 6 aydan önce ek gıda ve/veya mamaya başlanmasıyla anne sütünün 6 aydan önce kesilme riski 9 kat artmaktaydı (OR=9,097, CI %95:4,86-17). Gebelikte sigara içenlerin %46,8'i 6 aydan az emzirmişti, bu oran sigara içmeyenlerde %25,8'di, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,04$). Emzirme sürecinde en sık karşılaşılan sorun meme ile ilgili sorunlar (meme başı çöküklüğü, yara, çatlak, mastit vs) (%32,7) iken, en sık emzirmeyi kesme nedeni; sütün yeterli olmaması (%29,6) idi (Tablo 3). Çalışmada emzik kullanım oranı %41,8 ve emzik kullanma süresi $18\pm 10,22$ ay saptandı. Annelerin %67,8'i bebeği ağladığı için, %17,8'i emzirememesi nedeniyle emzik kullanmaya başladığını belirtti. Annelere emzik kullanımını kimin önerdiği sorulduğunda; %63,4'ü kendisinin, %30,3'ü bir aile büyüğünün, %4,1'i doktorunun, %2,2'si ise arkadaşının önerdiğini belirtti. Hiç anne sütü almayanların %75'i, ≤ 6 ay anne sütü alanların %68'i, 19-24 ay arası anne sütü alanların %15,4'ü emzik kullanmaktaydı (Grafik 2). Emzik kullananlarda toplam anne sütü verme süreleri emzik kullanmayanlara göre istatistiksel olarak daha azdı ($p=0,000$). Emzik kullananlarda 6 aydan önce anne sütünün kesilme riski emzik kullanmayanlara göre 5,1 kat artmıştı (OR=5,1



Grafik 1. Toplam anne sütü verme süreleri

Tablo 1. Toplam anne sütü verme süresi-bebeğe ve doğuma ait faktörler

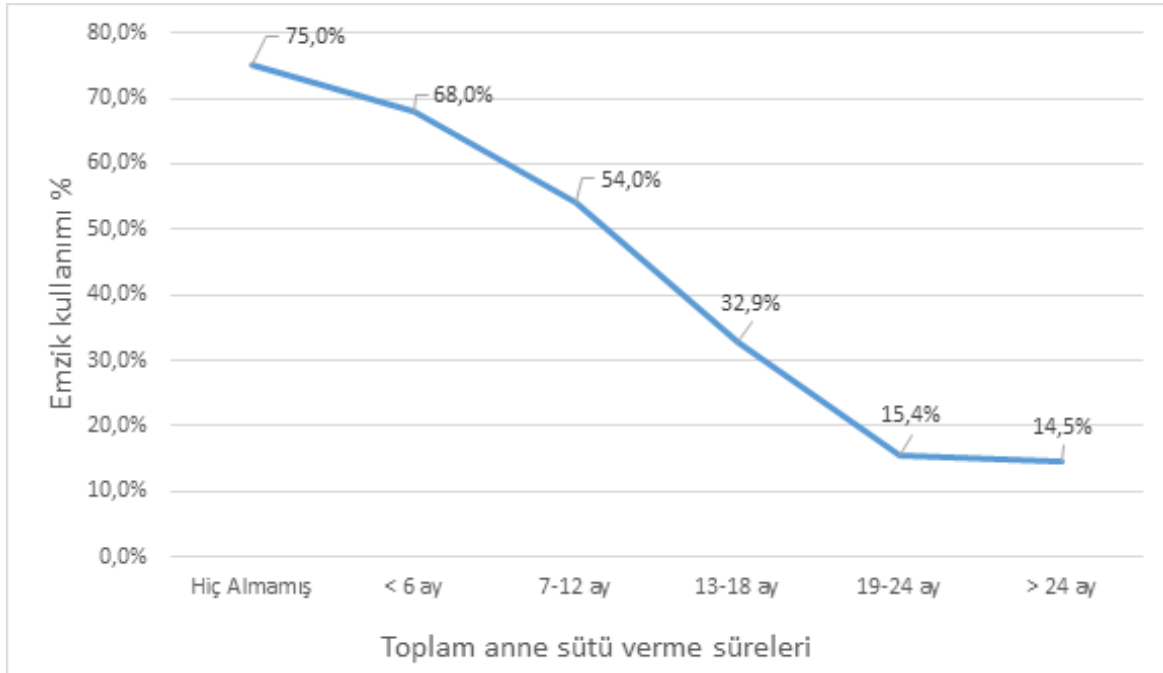
		Toplam anne sütü alma süresi (%)					
		≤6 ay	7-12 ay	13-18 ay	19-24 ay	≥24 ay	p değeri
Doğum şekli	Normal	26,8	17,7	22,2	19,7	11,6	p=0,9
	Sezaryen	31,1	14,6	21,2	19,9	10,8	
Doğum haftası	≥37 hafta	25	18	22	22	11	p=0,02 0,125
	<37 hafta	46	10	19	10	10	
Doğum ağırlığı	≥2500 gr	26,2	15,9	22,6	20,9	12,6	p=0,012
	<2500 gr	43,8	18,8	16,7	12,5	2,1	
Cinsiyet	Kız	27,3	23	21,2	17,6	9,1	p=0,049
	Erkek	29,9	10,3	22,3	21,7	13	
İlk anne sütü verme zamanı	İlk 30 dk	26,9	20,6	23,4	16,6	12,5	p=0,095
	30dk-3 sa	26,8	14,3	22,3	25	11,6	
	3-24 sa	45,9	8,8	13,5	18	13,8	
	>24 sa	33,3	11,1	27,8	27,8	0	
Kardeş sayısı	Var	21,6	15,9	27,3	29,5	5,7	p=0,017
	Yok	34,1	19,5	19,9	16,4	10,1	

Tablo 2. Toplam anne sütü verme süreleri ve mama kullanımı

Toplam anne sütü verme süreleri	Mama ile beslendi mi?		
	Evet %	Hayır %	
Hiç almayan	100	0	p=0,00
≤6 ay	89	11	
7-12 ay arası	66,7	33,3	
13-18 ay arası	38,2	61,8	
19-24 ay arası	26,1	73,9	
>24 ay	17,9	82,1	

Tablo 3. Emzirmeyi kesme nedenleri

Emzirmeyi kesme nedenleri	%
Sütün yeterli olmaması	29,6
Bebeğin memeyi almaması	19,2
Çocuk 2 yaşını doldurduğu için	18,9
Bebeğin yeterli kilo alamaması	14,5
Annenin tekrar hamile kalması	10,1
Anneye ait sağlık sorunları, ilaç kullanımı	7,5
Annenin işe başlaması	6,8
Bebeğe ait sağlık sorunları	5,5
Estetik nedenler (memede oluşabilecek şekil değişiklikleri)	0,3
Annenin sigara, alkol vb madde kullanması	0,3
Diğer	2,6

**Grafik 2.** Toplam anne sütü verme süreleri ile emzik kullanımı arasındaki ilişki

CI%95:3,12-8,34). Çalışmamızda bebekleri emzik kullanan annelerin %72,1'i emziğin anne sütü üzerine etkisi olmadığını düşünmekteydi, %22,9'u anne sütünü azalttığını, %5'i ise anne sütünü arttırdığını düşünmekteydi. Annenin eğitim düzeyi arttıkça emzik kullanma yüzdesi de artmaktaydı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde değerlendirildiğinde; annenin yüksek okul mezunu olması emzik kullanım oranını 3,8 kat artırmaktaydı. Anne yaşı azaldıkça emzik kullanım oranı artmaktaydı, fark anlamlıydı ($p=0,001$). Tek değişkenli lojistik regresyon analiziyle annenin yaşının 0,9 yaş azalması ile emzik kullanım riski 1 kat daha fazla olmaktaydı ($OR=1/0,921$ CI%95:1/0,878-1/0,967), anne yaşının düşük olması emzik kullanımı için risk faktörüydü. Emzik kullanan bebeklerin kardeşlerinin emzik kullanma oranı %73,2 idi, annelerinin %53,4'ü, babalarının %46,2'si bebekliklerinde emzik kullanmıştı. Emzik kullanımı-otit sıklığına bakıldığında emzik kullananların %18,5'i emzik kullandığı dönemde otit geçirmişti. Otit geçirenlerde emzik kullanma süresi $22\pm 8,4$ ay iken, otit geçirmeyenlerde $15,5\pm 10,4$ aydı, fark anlamlı idi ($p=0,019$). Emzik kullananların %28,1'i pamukçuk geçirmiş, %19,2'si ise yılda 3 kez ve üzerinde ishal geçirmişti. Emzik kullanma süreleri ile pamukçuk ve ishal geçirme oranları arasında ilişki saptanmadı.

Tartışma

Emzirme ülkemizde oldukça yaygındır. TNSA 2018 verilerinde; tüm çocukların %98'i emzirilmişken [3], çalışmamızda benzer şekilde anne sütü alma oranı %97,7 idi. Emzirmeye erken başlanmasıyla yoğun antikor içeriği olan kolostrum bebek tarafından alınmış olur. Çalışmamızda annelerin %50,1'i ilk 30 dk'da bebeğini emzirmişti, TNSA 2008'de ilk 1 saat içinde emzirme oranı %39 iken, 2018'de bu oran %71'e çıkmıştı, anne sütünün öneminin anlaşılmasının yıllar içinde artması ile erken emzirmeye başlama da artmaktadır [3, 5]. Emzirmeyi etkileyen birçok faktör mevcuttur. Annenin eğitim durumunun emzirme üzerine etkileri hakkında farklı sonuçlar mevcuttur. İtalya'da yapılan bir çalışmada annesi yüksek okul mezunu olanlarda emzirme oranlarının arttığı gösterilmişken [1]; gerek çalışmamızda gerekse TNSA 2018 verilerinde; annenin eğitim düzeyinin artması ile emzirme süresi azalmaktaydı. Bu sonucun ülkemizde,

eğitim düzeyi yüksek olan annelerin çalışıyor olması, doğum sonrası izin kullanımının kısa olması nedeniyle olabileceği düşünüldü. Çünkü çalışan annelerde doğum sonrası süt izni kullanım süresi arttıkça toplam emzirme süresi de uzamaktaydı. Son yıllarda artırılan doğum izin süreleri, ücretsiz izin hakları gibi sosyal hakların iyileştirilmesi ile gelecekte toplam anne sütü verme sürelerinin daha da artacağı düşünülebilir, ayrıca annenin çalışırken de bebeğini emzirebilmesine olanak sağlanabilir. Çalışmamızda başka çalışmalara benzer şekilde; sezaryen ile doğumlarda ilk anne sütü verme zamanı uzamaktadır. Bu sonuçlar sezaryen doğumların bebek beslenmesi ve sağlığını olumsuz etkilediğini ortaya koyması bakımından değerlidir [4]. Çalışmamızda anne yaşı arttıkça emzirme süresi de uzamaktaydı. Bu sonucun anne yaşına paralel olarak tecrübe ve bilgilerinin de artarak anne sütünün önemi daha iyi anlaşılmasına bağlı olabileceği düşünülebilir, adolesan annelere emzirme önemi titizlikle anlatılmalıdır. Çalışmalar; kadınların yaklaşık %10'unun hamilelik sırasında sigara içtiğini bildirmektedir [6]. Türkiye'de ise en son TNSA 2008'de gebe ve emziren annelerde sigara içme verileri verilmiştir. Buna göre gebe kadınların %11,4'ü, emziren kadınların ise %16,5'u sigara içmektedir [5]. Çalışmamızda ise gerek TNSA 2008 verilerinden gerekse başka ülkelerde yapılmış çalışmalardan daha yüksek gebelikte ve emzirme döneminde sigara kullanım oranları mevcuttu. Annenin sigara içmesi, toplam anne sütü verme süresini azaltmaktaydı. Gebelikte veya emzirme sürecinde sigaranın olumsuz etkilerinin anlatılması gerekmektedir. Doğum haftası arttıkça ve doğum ağırlığı 2500 gr üzerinde olanlarda emzirme süresi daha uzun olarak saptandı. Düşük doğum ağırlığı ve/veya prematür bebeklerin emzirilmesi konusunda annelerin bilgilendirilmesi, bebek hastanede yatıyorsa uygun şartlarda emzirilmesi ya da sütün sağılarak bebeğe verilmesi sağlanmalıdır. Annelerin %55,9'u anne sütü eğitimi almıştı ve toplam anne sütü alma süresi ile eğitim alma arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastanemiz 'bebek dostu hastane' olmasına rağmen eğitim alan anne oranının düşüklüğü anne sütü eğitiminin daha yaygınlaştırılması ve önemsenmesinin gerekliliğini göstermektedir. Bunun için sağlık çalışanlarının daha iyi bilgilendirilmesi, bu konu ile ilgili yayın ve programların daha fazla olması gereklidir. İtalya'da yapılmış bir çalışmada önceki

çocuklarında olumlu emzirme süreçleri geçiren annelerin emzirme konusunda daha başarılı olduğunu göstermekteyken (OR=2,4, OR=0,3) [1], çalışmamızda da önceki çocuklarını 6 aydan kısa süre emziren annelerin sonraki çocuklarını yine 6 ay altında emzirdikleri saptandı. Annelerin çocuklarını emzirirken karşılaştıkları sorunlara çözüm yollarını öğrenmeleri bu sonucu düzeltebilir. Çalışmamızda tek çocuk sahibi olan annelerin toplam emzirme süreleri anlamlı derecede yüksekti. Yapılan bir çalışmada tek çocuk sahibi annelerin emzirme problemlerini daha çok yaşadıkları ve emzirme sürelerinin daha az olduğu belirtilmiştir [7]. Çalışmamızda ve ülkemizde yapılan başka bir çalışmada tek çocuğu olan annelerde daha uzun emzirme süreleri saptanmıştır [8]. Bu sonuçlar ülkemizde ilk çocukta deneyimsizlik olsa bile anne sütü verme konusundaki istekliliği desteklemektedir. Öte yandan çocuk sayısına paralel olarak artan yorgunluk ve yoğunluk nedeniyle diğer çocukların emzirilmesinin daha kısa süreli olduğu da düşünülebilir. Çalışmamızda anne sütünü kesmenin en sık nedenleri arasında şaşırtıcı bir sonuç ise annenin tekrar gebe kalması idi. Toplumumuzda yaygın olan, emzirmenin gebe kalmayı engellediği düşüncesi ve annelerin doğum sonrası uygun doğum kontrol yöntemleri konusundaki bilgi yetersizliğinin bu sonuca neden olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda emzik kullanma oranı %41,8'di. Çalışmalarda farklı emzik kullanımı oranları olmakla beraber ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da emzik kullanım oranı %49 saptanmıştı [9]. Dünya Sağlık Örgütü'nün 'Başarılı Emzirme İçin On Adım' önerilerinde de belirtildiği gibi emzik kullanımı emzirme sıklığını, anne sütü üretimini, emzirme süresini azaltabileceği için önerilmemektedir [2]. Çalışmamızda; emzik kullananlarda toplam anne sütü verme süreleri emzik kullanmayanlara göre istatistiksel olarak azdı. Emzik kullananlarda 6 aydan önce anne sütünün kesilme riski emzik kullanmayanlara göre 5,1 kat artmıştı. Birçok çalışmada emzik kullanımının emzirme üzerine olumsuz etkileri gösterilmiş olsa da ülkemizde emzik kullanımı yaygın olarak devam etmektedir [4, 9]. Amerikan Pediatri Akademisi ani bebek ölümü sendromunu azaltmak için uykuya dalış aşamasında emzik kullanımını önermektedir, fakat emzirmenin tam olarak düzenlendiği süreçte, özellikle yaşamın ilk bir ayında önermemektedir [1]. Fakat çalışmamızda aksi bir sonuçla; bebeklerin çoğuna (%90) emzik kullanımı ilk 1 ay içinde

başlanmıştı. Çalışmamız verilerine benzer şekilde yine ülkemizde yapılmış bir çalışmada da annelerin %27,8'i bebeğinin uykuya dalması için, %33,3'ü bebeği ağladığı zaman susması için emzik kullandığını belirtmişti [9]. Bu sonuçlar da göstermektedir ki; ülkemizde emzik kullanımı uykuya dalış için verilmesinden ziyade bebeği sakinleştirmek, susturmak için verilmektedir. Çalışmamızda annelerin çoğunluğu emziğin anne sütü üzerine etkisi olmadığını düşünürken, sadece yaklaşık 5 anneden biri düşünmekte anne sütünü azalttığını, az bir kısmı ise anne sütünü arttırdığını düşünmekteydi. Toplumda emziğin sakinleştirici özelliği yaygın olarak bilinmekteyken emzirme üzerine olumsuz etkilerin net bilinmemesinin bu sonuca neden olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda annenin eğitim düzeyinin artışı ile emzik kullanımının da arttığı, yüksek okul mezunlarında emzik kullanımının 3,8 kat daha fazla olduğu saptandı. Ve daha önce de belirttiğimiz gibi annenin eğitim düzeyi arttıkça emzirme süresi de azalmaktaydı. Bu sonuçların yüksek okul mezunu annelerin çalışıyor olması, bebeğe bir yardımcıının bakması ve sakinleştirilmesi için emziğin daha fazla kullanılıyor olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda genç annelerde emzik kullanımı daha fazlaydı, bunun yaşı küçük annelerin emzik kullanımının emzirme üzerine olumsuz etkilerini kavrayamaması ve emzirmenin önemini anlamamış olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Çünkü anne yaşı azaldıkça toplam emzirme süresi de azalmaktaydı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları anket form sorularının geriye yönelik olması ve çalışan annelerin gün içindeki sorularla ilgili sorulara eksik cevap verme olasılığıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmayla 'Anne Sütünün Teşviki ve Bebek Dostu Sağlık Kuruluşları Programı' kapsamında verilen emzirme eğitimlerinin artırılması, çalışan annelerin emzirmesine yardımcı olabilecek düzenlemelerin yapılması, ülkemizde yaygın olarak benimsenmiş olan 'ağlayan bebeğe emzik verme' inancının, emziğin olası zararlarının anlatılarak düzeltilmesinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Colombo L, Crippa BL, Consonni D, et al. Breastfeeding determinants in healthy term newborns. *Nutrients* 2018;10:49. <https://doi.org/10.3390/nu10010048>
2. World Health Organization 2013. Postnatal care for mothers and newborns: Highlights from the Guidelines. Available at: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/publications/WHOMCA-PNC-2014-Briefer_A4.pdf. Accessed December 18, 2021
3. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018. Erişim adresi: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf. Erişim tarihi 18 Aralık 2021
4. Jenik AG, Vain N. The pacifier debate. *Early Hum Dev* 2009;85:89-91. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.08.025>
5. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008. Erişim adresi: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2008/data/TNSA-2008_ana_Rapor-tr.pdf. Erişim tarihi 18 Aralık 2021
6. Wu X, Gao X, Sha T, et al. Modifiable individual factors associated with breastfeeding: a cohort study in China. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:820. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050820>
7. Feenstra MM, Jørgine Kirkeby M, Thygesen M, Danbjørg DB, Kronborg H. Early breastfeeding problems: a mixed method study of mothers' experiences. *Sex Reprod Healthc* 2018;16:167-174. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2018.04.003>
8. Ünsal H, Atlıhan F, Özkan H, Targan Ş, Hassoy H. Toplumda anne sütü verme eğilimi ve buna etki eden faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:226-233.
9. Uğurlu ES, Çakal MM, Avşar A. Annelerin 0-1 yaş arası bebeklerinde emzik kullanma durumları. *ACÜ Sağlık Bilimleri Dergisi* 2017;1:10-15.

Uluslararası Tıp, Yaşam Bilimleri ve Sağlık Hizmetleri Kongresi, Online, 23-25 Ağustos 2021 kongresinde sözlü sunum olarak kabul edilmiş ve özet kitapçığında yer almıştır.

Etik kurul onayı: Çalışma için, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 24/06/2009 tarih ve 2009/14 protokol numarası ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

A.Y. ve T.Ş. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. A.Y. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini A.Y. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü A.Y. tarafından yazılmış, T.Ş. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Echinacoside decreases cell proliferation and inhibits cell invasion in PC3 androgen-independent prostate cancer cells

Ekinakozit PC3 androjen bağımsız prostat kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu azaltır ve hücre invazyonunu inhibe eder

Mücahit Seçme, Yavuz Dodurga

Gönderilme tarihi:30.07.2022

Kabul tarihi:12.08.2022

Abstract

Purpose: The aim of this study was to determine the effects of echinacoside on cell proliferation, invasion and mRNA expression changes of invasion-related genes in PC3 androgen-independent prostate cancer cells.

Material and methods: The effect of echinacoside on cell proliferation in PC3 cells was determined by XTT method. Anti-invasive efficacy was achieved using the transwell chamber. Total RNA isolation was performed by Trizol and cDNA was subsequently synthesized. mRNA expression changes in *MMP2*, *MMP9*, *TIMP1*, *TIMP2* and *TIMP3* were also performed in RT-PCR with SYBER Green.

Results: In this study, the IC50 dose of echinacoside in PC3 cells was determined as 55.21 µM at 48h. It was determined that echinacoside inhibited cell invasion in PC3 cells and reduced the invasion by 66% in the dose group. In addition, it was found statistically significant that echinacoside increased *TIMP1* mRNA expression 1.96 times, *TIMP2* mRNA expression 2.60 times, while decreasing *MMP2* expression 3.82 times and *MMP9* mRNA expression 1.54 times in IC50 dose group according to control.

Conclusion: In conclusion, it was revealed that echinacoside has an anti-proliferative effect on PC3 prostate cancer cells. It has also been shown that invasion-related genes can suppress invasion by regulating expression changes. With this study, preliminary data were presented in terms of detailed molecular biological studies to be carried out on echinacoside and its effect on prostate cancer.

Key words: Echinacoside, PC3 cells, androgen-independent prostate cancer.

Secme M, Dodurga Y. Echinacoside decreases cell proliferation and inhibits cell invasion in PC3 androgen-independent prostate cancer cells. Pam Med J 2022;15:796-803.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı ekinakozitin PC3 androjen bağımsız prostat kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonuna, invazyonuna ve invazyon ilişkili genlerin mRNA ekspresyon değişimleri üzerine etkilerini belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Ekinakozitin PC3 hücrelerinde hücre proliferasyonuna olan etkisi XTT yöntemiyle belirlenmiştir. Anti-invaziv etkinliği transwell chamber kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Total RNA izolasyonu Trizol aracılığıyla gerçekleştirilmiş ve takiben cDNA sentezlenmiştir. *MMP2*, *MMP9*, *TIMP1*, *TIMP2* ve *TIMP3*'ün mRNA ekspresyon değişimleri SYBER Green ile RT-PCR da gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada Ekinakozitin PC3 hücrelerinde IC50 dozu 48. saate 55,21 µM olarak tespit edilmiştir. Ekinakozitin PC3 hücrelerinde hücre invazyonunu inhibe ettiği doz grubunda %66 oranında invazyonu azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca ekinakozitin kontrole göre IC50 doz grubunda, *TIMP1* mRNA ekspresyonunu 1,96 kat, *TIMP2* mRNA ekspresyonunu 2,60 kat artırırken *MMP2* ekspresyonunu 3,82 kat, *MMP9* mRNA ekspresyonunu 1,54 kat azaltması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak, ekinakozitin PC3 prostat kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif etki gösterdiği ortaya koyulmuştur. Ayrıca invazyon ilişkili genlerin ekspresyon değişimlerini regüle ederek invazyonu da baskılayabileceği gösterilmiştir. Bu çalışma ile ekinakozit ve prostat kanseri üzerindeki etkisi ile ilgili olarak bundan sonraki yapılacak olan detaylı moleküler biyolojik çalışmalar açısından ön veriler ortaya koyulmuştur.

Anahtar kelimeler: Ekinakozit, PC3 hücreleri, androjen bağımsız prostat kanseri.

Seçme M, Dodurga Y. Ekinakozit PC3 androjen bağımsız prostat kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu azaltır ve hücre invazyonunu inhibe eder. Pam Tıp Derg 2022;15:796-803.

Mücahit Seçme, Assis. Prof. Ordu University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Ordu, Turkey, e-mail: mehtersecme@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2084-760X)

Yavuz Dodurga, Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Denizli, Turkey, e-mail: yavuzdodurga@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-4936-5954) (Corresponding Author)

Introduction

Cancer is a complex, genetic and pathological condition in which cells grow unevenly and multiply uncontrollably [1]. Cancer continues to be one of the leading causes of death worldwide. The data reported by the International Agency for Research on Cancer (IARC) show that a total of 19.3 million new cancer cases were seen in 2020 and the number of cancer-related deaths was 10.0 million. In addition, this report predicts that the global burden will be 28.4 million cases in 2040 [2]. Prostate cancer (PSa) is the most common malignancy in men and ranks second in cancer-related deaths in men after lung cancer [3]. In approximately 90% of prostate cancer cases, the cancer is still organ-confined or has only progressed locally at the time of diagnosis. This allows effective treatment to be provided, such as local radiotherapy or prostatectomy. However, cancer progression is usually detected in 30-40% of patients [4, 5]. In this process, where tumor growth is dependent on androgens, the most effective treatment option is androgen-deprivation therapy, in which hormone secretion or activity is blocked [5, 6]. The progression of prostate cancer is initially androgen dependent, allowing androgen ablation to remain the mainstay of therapy for patients with advanced cancer [7]. Although this hormone deprivation is palliative in more than 50% of prostate cancer patients, its effects are temporary. However, in most of these patients, it is observed that the cancer metastatically and transition to the incurable androgen-independent stage occurs in the course of time [8]. The exact molecular mechanisms that contribute to androgen independence are not fully known. However, recent scientific developments highlight the role of the tumor microenvironment along with changes in androgen receptor-related functions [8, 9].

Conditions such as high toxicity, side effects and development of resistance in cancer treatment have triggered the development of non-toxic treatment strategies for normal cells or the increase of studies on the discovery of new natural effective herbal components [10]. Phenylethanoid glycosides (PhGs) are water-soluble compounds that can be found in many horticultural and medicinal plants. Especially in recent years, there has been an increasing

interest in the use of PhGs as potential agents in the treatment of various diseases [11, 12]. Echinacoside is a natural small phenylethanoid glycoside molecule first isolated from Echinacea root. Echinacoside can also be extracted from Cistanche, which is widely used in Europe and is known to be good for colds and infections [13, 14]. Echinacoside has been shown to have a wide variety of biological effects in various studies. Neuroprotective, hepatoprotective, immune modulator, antidiabetic and anticancer activities of echinacoside have been demonstrated in previous studies [15-19]. It has been reported that echinacoside exhibits anticancer activity through cellular mechanisms such as triggering apoptosis, cell cycle arrest, and inhibition of cell proliferation in various cancers such as breast [14] colon [15], pancreas [20], ovary [21] and liver [22]. There is no comprehensive molecular mechanistic study on echinacoside and prostate cancer in the literature. In this study, it was aimed to investigate the effects of echinacoside on cell proliferation and invasion in PC3 androgen-independent prostate cancer cells. In addition, the action mechanism on anti-invasive properties via matrix metalloproteinases (MMPs) expression regulation has been tried to be clarified.

Materials and methods

Cell culture

In this study, PC3 human androgen-independent prostate cancer cell line was used and grown in RPMI Media 1640 (Gibco) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Gibco), 20 units/ml penicillin and 20 µg/mL streptomycin (PAN Biotech), 0,1 mM amino acid solution (PAN Biotech) and 1mM sodium pyruvate (Gibco) and cultured at 37°C in 5% CO₂. Echinacoside was obtained from Chem Faces (Cat. No: CFN98105). Echinacoside was treated to the PC3 cells via different doses including 25 µM, 50 µM, 75 µM, 125 µM, 250 µM, 500 µM to investigate the anti-proliferative activity at 24h and 48h.

XTT Assay

Anti-proliferative effects of echinacoside on PC3 cells were detected by XTT (2,3-bis(2-methoxy-4 nitro-5- sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide) assay at a concentration of 3×10⁴ cells per well in 96-well plates according to the kit protocol (Cell Proliferation Kit ; Biotium,

USA). Following the adhesion of the cells, echinacoside at different concentrations in the dose range of 25 μ M and 500 μ M were treated to the cells for 24 and 48 hours. After the dosing periods were over, the XTT mixture was applied in accordance with the dose and time specified by the manufacturer. Formazan formation was measured spectrophotometrically by a microplate reader (Biotek) at 450 wavelengths (reference wavelength 630 nm) and colorimetrically. Cell viability (%) was calculated using the specified formula via absorbance values with small modifications according to Secme et al. [23]. Since echinacoside is a soluble molecule in the medium, no additional solvent was used.

IC₅₀ dose of echinacoside on PC3 cells was determined by AAT bioquest online tool (<https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator>). After the IC₅₀ dose was determined, this dose was selected and applied as the dose group for the invasion transwell chamber and RT-PCR experimental steps in this study.

Matrigel-Invasion assay

Transwell invasion chambers (Thermo Fisher Scientific, Denmark, 140629, CC INSERT MD24) were used for determination of anti-invasive effects of echinacoside in PC3 cells. 2×10^4 cells were seeded into matrigel chambers for control and dose groups in serum free medium. On the lower floor of the chamber, a medium containing serum was used to act as a chemoattractant. A cotton-tipped swab was used for cleaning non-invasive cells, methanol was used for fixation, and crystal violet was used for staining invasive cells in accordance with the manufacturer's instructions at the end

of the incubation period. Percentage of invasive cell was calculated according to Dodurga et al. [24] study.

Real-Time PCR Assay

Total RNA isolation from cells was performed using Trizol (Ambion) according to the manufacturer's protocol. cDNA synthesis was performed using cDNA Reverse Transcription Kit (OneScript® Plus cDNA Synthesis Kit, Cat no: G236). mRNA expression changes of *MMP2*, *MMP9*, *TIMP1*, *TIMP2*, *TIMP3* were evaluated by RT-PCR (Applied Biosystem, StepOne Plus). *Beta-actin* was used as housekeeping gene. The primer sequences were used in this study were given in Table 1. The primer sequences were used from studies performed by Eroglu et al. 2018 and 2021 [25, 26]. Real-time PCR tests were performed according to the SYBR Green qPCR Master Mix (ABT 2x qPCR SYBR-Green Master Mix, Turkey Cat No: Q03-02-05) protocol.

Statistical analysis

RT-PCR data were analyzed according to $\Delta\Delta$ Ct method. The comparison of the groups has been analyzed via "RT² Profiles PCR Array Data Analysis", which is assessed statistically using the "student *t*-test." $P < 0.05$ was considered to indicate statistically significant.

Results

XTT Assay

Upon treatment with echinacoside, cell viability of PC3 androgen-independent prostate cancer cells was determined by the colorimetric

Table 1. Primer sequences of the genes used in this study [25-26]

Gene	Primer sequence	PCR product size (bp)
<i>MMP2</i>	F:5-TGGCAGTGCAATACCTGAA-3 R:5-GCATGGTCTCGATGGTATTCT-3	147
<i>MMP9</i>	F:5-GCAGACATCGTCATCCAGTT-3 R:5-ACAACCTCGTCATCGTCGAAAT-3	139
<i>TIMP1</i>	F:5-GCGTTATGAGATCAAGATGACCA-3 R:5-AACTCCTCGCTGCGGTT-3	141
<i>TIMP2</i>	F:5-GCTGCGAGTGCAAGATCA-3 R:5-CTCTTGATGCAGGCGAAGAA-3	136
<i>TIMP3</i>	F:5-GCAAGATCAAGTCCTGCTACTAC-3 R:5-GGATGCAGGCGTAGTGT-3	123
<i>ACTB</i>	F:5-AGCACGGCATCGTCACCAACT-3 R:5-TGGCTGGGGTGTGAAGGTCT-3	179

based XTT assay. Reduce in viability of PC3 cells was investigated in a time- and dose-dependent manner. The changes in cell viability were observed by treatment with various concentration of echinacoside at the 24 and 48 hour. In this study, IC_{50} doses (inhibitory concentration where 50% of the cells die) of echinacoside was detected as 55.21 μ M at the 48th hour. The change in cell viability in cells treated with echinacoside depending on the dose and time is showed in Figure 1.

Transwell Invasion Assay

As observed by the transwell chamber experiment figure 2, the cell invasion was significantly inhibited in the PC3 echinacoside treated group, while this inhibition was not evident in the PC3 control group (Figure 2a). Echinacoside treatment was found to reduce invasion in cells in the dose group by 66% compared to the control cells (Figure 2b).

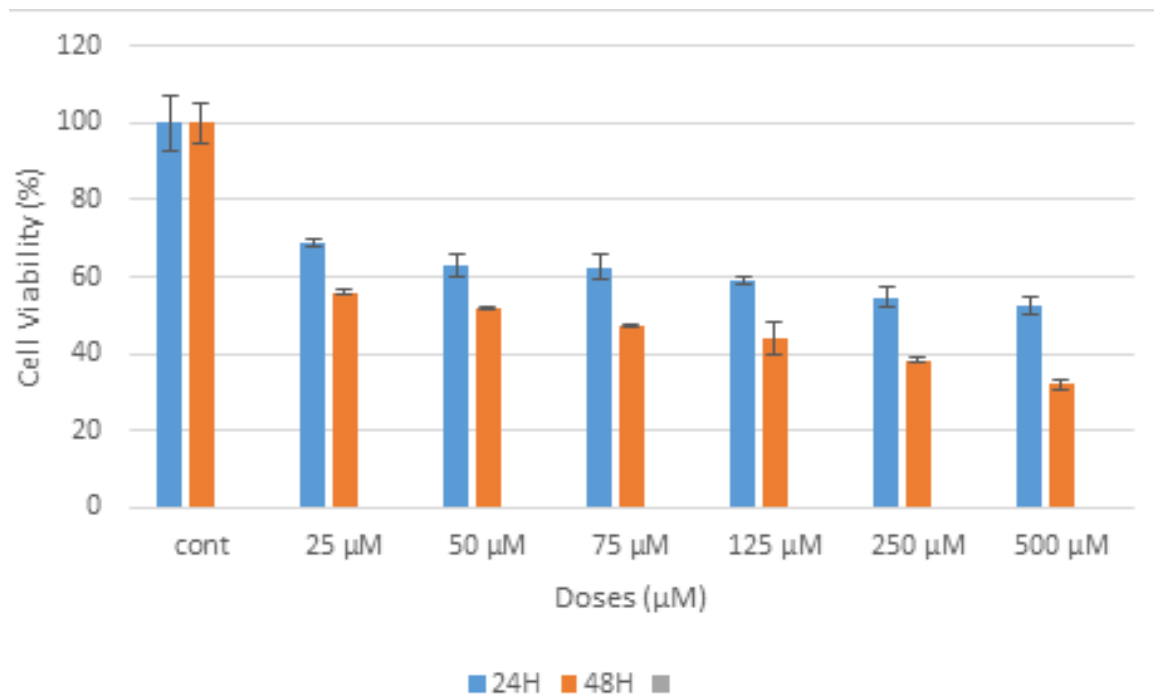


Figure 1. Effect of Echinacoside on the viability of PC3 cells. Following treatment with Echinacoside at different concentrations and time intervals, cellular proliferation was assessed by XTT assay. Data shows the average results of three independent experiments. IC_{50} dose of Echinacoside in PC3 prostate cancer cells was detected 55.21 μ M at 48h.

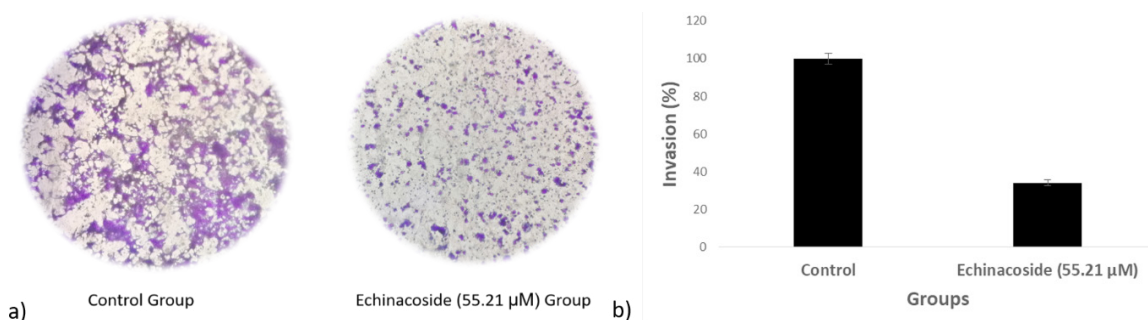


Figure 2. a) Echinacoside exhibits an anti-invasive potential to PC3 prostate cancer cells. Descriptive micrograph images of PC3 cell invasion b) Invasion (%) graph of the groups

RT-PCR Assay

The effects of echinacoside on mRNA expression changes of genes related to invasion in PC3 prostate cancer cells were evaluated by RT-PCR. Fold regulation and *p* value of the gene expression changes were given in Table 2. The expression analysis of *MMP2*, *MMP9*, *TIMP1*, *TIMP2* and *TIMP3* were investigated by Real-Time PCR.

TIMP1 ($p=0.000379$) and *TIMP2* ($p=0.046970$) gene expression increased, and

MMP2 ($p=0.001293$), *MMP9* ($p=0.0012305$), expressions were reduced significantly in the PC3 cell line when compared with the control group cells (Table 1). A 1.96-fold increase in *TIMP1* mRNA expression and a 2.60-fold increase in *TIMP2* expression were detected in the dose group cells treated to echinacoside. A 3.82-fold decrease in *MMP2* expression and 1.54-fold decrease in *MMP9* expression were determined in echinacoside -treated dose group cells. Although there was a 4.48-fold increase in expression in *TIMP3*, it was not found to be statistically significant (Table 2).

Table 2: The mRNA expression changes of invasion related genes in PC3 prostate cancer cells after treatment of echinacoside

Genes	Fold Regulation	<i>p</i> -value
<i>MMP2</i>	-3.82	0.001293
<i>MMP9</i>	-1.54	0.0012305
<i>TIMP1</i>	1.96	0.000379
<i>TIMP2</i>	2.60	0.046970
<i>TIMP3</i>	4.48	0.370686

Discussion

Echinacoside is a small phenylethanoid glycoside molecule that is an active ingredient of natural herbal plants such as Cistanche and Echinacea [15, 27]. Various molecular biological studies on the anti-cancer activity of echinacoside have been demonstrated both *in vitro* and *in vivo* in some studies. In these studies, echinacoside has been reported to reduce cell proliferation, cell invasion and migration-inhibited colony formation of various cancer cell lines [14, 15, 20-22, 27]. It was recently reported that echinacoside inhibits breast cancer cell growth under *in vitro* conditions via Wnt/ β -catenin signaling pathway. It was also reported that echinacoside could effectively inhibit cell proliferation and invasion in MDA-MB-231 and MDA-MB-468 triple negative breast cancer cells. 50 and 100 μ M doses of echinacoside have shown anti-proliferative, anti-migratory and anti-invasive effects in breast cancer cells via suppressing the expression of genes, including cyclin D1, LEF1 and CD44, which are well-known Wnt/ β -catenin target genes. Similarly, in the *in vivo* MDA-MB-231 xenograft model, it was demonstrated that echinacoside inhibited the Wnt/ β -catenin signaling pathway, and that it showed this function by regulating

the expressions of the proteins involved in this pathway [27]. In another similar study, it was found that *Echinacea angustifolia* DC extract, which also contains the echinacoside active substance, induced cell cycle arrest and apoptosis in MDA-MB231 and MCF-7 breast cancer cells, and also showed a synergistic effect when combined with Paclitaxel. In the study, in which the strong antioxidant capacity of this *Echinacea angustifolia* plant was revealed, the extract presented cytotoxicity in the breast cancer cells without affecting the normal epithelial MCF-10 cells [28].

In another recent mechanistic study, in which the effect of echinacoside on breast cancer was observed, echinacoside inhibited cell proliferation in MCF-7 breast cancer cells at a dose range of 5-40 μ g/ml, and also suppressed the cancer cell progression by downregulating miR-4306 and miR-4508 expressions [14]. In a study designed by Dong et al. [15], it has been shown that 50 μ M dose treatment of echinacoside stimulated apoptosis, induced oxidative DNA damage and also decreased colony formation capacity in SW480 colorectal cancer cells. According to their results, the researchers suggested that echinacoside may be a new specific anticancer agent in colon

cancer. In a study published by Ye et al. [29] in 2018, the anticancer activities of echinacoside in liver cancer were revealed both *in vitro* and *in vivo*. The effect of echinacoside on the PI3K/AKT pathway, which is one of the important mediators of cell proliferation, was investigated through the total and phosphorylated forms of AKT and IGF-1. According to the results obtained, it has been shown that echinacoside significantly reduces IGF1-induced cell proliferation and p-AKT level in HepG2 cells. Furthermore, it was demonstrated that echinacoside alleviates DEN-induced HCC in mice under *in vivo* conditions [29]. In another study in liver cancer, it was reported that echinacoside reduced cell proliferation, invasion, migration and induced apoptosis in Huh-7 and Hepg2 hepatocellular cancer cells. It has also been shown that it achieves this effect by modulating the miR-503-3p/TGF- β 1/Smad signaling pathway in liver cancer cells [22].

In a recent study on OVCAR3 and SKOV3 ovarian cancer cells, echinacoside was shown to inhibit cell viability with increasing dose in the dose range of 6.25 to 400 μ M, and IC₅₀ values were determined as 58.86 μ M in OVCAR3 cells and 41.35 μ M in SKOV3 cells, respectively. Anti-invasive activity of echinacoside has been observed in ovarian cancer cells, and it has been demonstrated by the transwell chamber method that echinacoside inhibits cell invasion in parallel with the increasing dose at 25, 50 and 100 μ M echinacoside concentrations [21]. In a study on SW1990 pancreatic adenocarcinoma cells, echinacoside was shown to suppress cell proliferation, trigger apoptosis by regulating mitochondria membrane potential and the mitogen-activated protein kinase pathway [20]. In a study by Dong et al. [30], it was shown that echinacoside suppressed cell proliferation and reduced colony formation in Human MG-63 osteosarcoma, SK-HEP-1 hepatocarcinoma, MCF7 breast cancer, SW480 colorectal cancer cells. They also reported that echinacoside triggered apoptosis in MG-63 cells via inhibition of the nucleotide pool sanitizing enzyme MTH1.

In the literature, there is no study on the anticancer activities of echinacoside directly on PC3 cells. According to our results, echinacoside exhibits anti-proliferative activity in PC3 cells. It decreases cell viability with increasing dose. The IC₅₀ dose of echinacoside was determined

as 55.21 μ M in PC3 cells. It was determined that the cell viability was reduced in PC3 cells at dose rates similar to those in studies with other cancer cell lines. While the cell viability did not fall below 50 percent in the doses treated in the first 24 hours, it was observed that it suppressed the cell viability more effectively for 48 hours. This shows us that echinacoside decreases cell proliferation in PC3 prostate cancer cells depending on dose and time.

Matrix metalloproteinases are enzyme groups that play roles in harmony with many extracellular matrix proteins responsible for degradation during organogenesis, growth and tissue transformation. A significant increase is observed in various tissue pathologies such as inflammatory diseases, tumor development and metastases, which cause undesired tissue destruction [31]. The invasion process is a multifactorial biological process and the availability of proteases that degrade the extracellular matrix, such as matrix metalloproteinases and their inhibitors, is also important in this process [32].

As a result of the experiments performed with the help of the transwell chamber in our study, it was observed that the number of invading cells in the dose group decreased when compared to the control group. *In vitro* studies with other cancer cells have demonstrated the anti-invasive activity of echinacea. In this study, echinacoside showed similar activity in parallel with the studies performed in other cancer lines. In addition, the significant decrease in the expressions of *MMP2* and *MMP9*, which are important invasion biomarkers, in the cells treated with echinacoside, and the significant increase in the expressions of MMP inhibitors *TIMP1*, *TIMP2* in the cells treated with echinacoside, suggest that the anti-invasive effect of echinacoside may be achieved by regulating the expressions of these invasion-related genes.

In conclusion, in our study, the anti-proliferative activity of echinacoside in PC3 androgen independent prostate cancer cells was shown as dose and time dependent manner. In addition, the anti-invasive effect of echinacoside has been demonstrated and it has been suggested that this mechanism of action may be related to downregulation of *MMP2* and *MMP9* mRNA expression and upregulation of *TIMP1* and *TIMP2* mRNA expression. In line with

the data obtained, it is thought that echinacoside will provide preliminary information for the determination of anticancer activity on androgen independent prostate cancer cells and for more comprehensive *in vitro* and *in vivo* experiments.

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

References

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncology* 2017;3:524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality Oxidative Medicine and Cellular Longevity worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA: a Cancer Journal for Clinicians 2021;71:209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A Cancer statistics, 2022. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2022;72:7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
4. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *JNCI* 2006;98:715-717. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj190>
5. Fontana F, Raimondi M, Marzagalli M, Di Domizio A, Limonta P. Natural compounds in prostate cancer prevention and treatment: mechanisms of action and molecular targets. *Cells* 2020;9:460. <https://doi.org/10.3390/cells90204603w>
6. Perlmutter MA, Lopor H. Androgen deprivation therapy in the treatment of advanced prostate cancer. *Rev Urol* 2007;9:3-8.
7. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:154-179. <https://doi.org/10.3322/canjclin.52.3.154>
8. Kalra R, Bhagyaraj E, Tiwari D, et al. AIRE promotes androgen-independent prostate cancer by directly regulating IL-6 and modulating tumor microenvironment. *Oncogenesis* 2018;7:43. <https://doi.org/10.1038/s41389-018-0053-7>
9. Saraon P, Drabovich AP, Jarvi KA, Diamandis EP. Mechanisms of androgen-independent prostate cancer. *EJIFCC* 2014;25:42-54.
10. Eroglu Gunes C, Secme M, Kurar E, Donmez H. Apoptotic and anti-metastatic effect of carvacrol in PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Natural Products and Biotechnology* 2022;2:42-50.
11. Alipieva K, Korkina L, Orhan IE, Georgiev MI. Verbascoside--a review of its occurrence, (bio)synthesis and pharmacological significance. *Biotechnology Advances* 2014;32:1065-1076. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.07.001>
12. Liu J, Yang, L, Dong Y, Zhang B, Ma X. Echinacoside, an inestimable natural product in treatment of neurological and other disorders. *Molecules* 2018;23:1213. <https://doi.org/10.3390/molecules23051213>
13. Facino RM, Carini M, Aldini G, Saibene L, Pietta P, Mauri P. Echinacoside and caffeoyl conjugates protect collagen from free radical-induced degradation: a potential use of Echinacea extracts in the prevention of skin photodamage. *Planta Med* 1995;61:510-514. <https://doi.org/10.1055/s-2006-959359>
14. Bian P, Liu C, Hu W, Ding Y, Qiu S, Li L. Echinacoside suppresses the progression of breast cancer by downregulating the expression of miR-4306 and miR-4508. *Integrative Cancer Therapies* 2021;20:1-15. <https://doi.org/10.1177/15347354211062639>
15. Dong L, Yu D, Wu N, et al. Echinacoside induces apoptosis in human SW480 colorectal cancer cells by induction of oxidative DNA damages. *Int J Mol Sci* 2015;16:14655-14668. <https://doi.org/10.3390/ijms160714655>
16. Zhang D, Li H, Wang JB. Echinacoside inhibits amyloid fibrillization of HEWL and protects against A β -induced neurotoxicity. *International journal of biological macromolecules* 2015;72:243-253. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.08.034>
17. Wu Y, Li L, Wen T, Li YQ. Protective effects of echinacoside on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology* 2007;232:50-56. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.12.013>
18. Wang S, Zheng G, Tian S, et al. Echinacoside improves hematopoietic function in 5-FU-induced myelosuppression mice. *Life Sciences* 2015;123:86-92. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.01.002>
19. Morikawa T, Ninomiya K, Imamura M, et al. Acylated phenylethanoid glycosides, echinacoside and acteoside from *Cistanche tubulosa*, improve glucose tolerance in mice. *J Nat Med* 2014;68:561-566. <https://doi.org/10.1007/s11418-014-0837-9>
20. Wang W, Luo J, Liang Y, Li X. Echinacoside suppresses pancreatic adenocarcinoma cell growth by inducing apoptosis via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Molecular Medicine Reports* 2016;13:2613-2618. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4867>
21. Liu J, Tang N, Liu N, Lei P, Wang F. Echinacoside inhibits the proliferation, migration, invasion and angiogenesis of ovarian cancer cells through PI3K/AKT pathway. *Journal of Molecular Histology* 2022;53:493-502. <https://doi.org/10.1007/s10735-022-10073-x>

22. Li W, Zhou J, Zhang Y, et al. Echinacoside exerts anti-tumor activity via the miR-503-3p/TGF- β 1/Smad axis in liver cancer. *Cancer Cell Int* 2021;21:304. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01890-3>
23. Secme M, Kaygusuz O, Eroglu C, Dodurga Y, Colak OF, Atmaca P. Potential Anticancer Activity of the Parasol Mushroom, *Macrolepiota procera* (Agaricomycetes), against the A549 human lung cancer cell line. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2018;20:1075-1086. <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.2018028589>
24. Dodurga Y, Seçme M, Eroğlu C, et al. Investigation of the effects of a sulfite molecule on human neuroblastoma cells via a novel oncogene URG4/URGCP. *Life Sciences* 2015;143:27-34. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.005>
25. Eroğlu C, Avcı E, Vural H, Kurar E. Anticancer mechanism of Sinapic acid in PC-3 and LNCaP human prostate cancer cell lines. *Gene* 2018;671:127-134. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.049>
26. Eroğlu Güneş C, Güçlü E, Vural H, Kurar E. Knockdown of lncRNA ZEB2NAT suppresses epithelial mesenchymal transition, metastasis and proliferation in breast cancer cells. *Gene* 2021;805:145904. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145904>
27. Tang C, Gong L, Xu I, Qiu K, Zhang Z, Wan L. Echinacoside inhibits breast cancer cells by suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2020;526:170-175. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.050>
28. Espinosa Paredes DA, Cornejo Garrido J, Moreno Eutimio MA, Martínez Rodríguez OP, Jaramillo Flores ME, Ordaz Pichardo C. *Echinacea angustifolia* dc extract induces apoptosis and cell cycle arrest and synergizes with paclitaxel in the MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cell lines. *Nutrition and Cancer* 2021;73:2287-2305. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1817956>
29. Ye Y, Song Y, Zhuang J, Wang G, Ni J, Xia W. Anticancer effects of echinacoside in hepatocellular carcinoma mouse model and HepG2 cells. *Journal of Cellular Physiology* 2019;234:1880-1888. <https://doi.org/10.1002/jcp.27063>
30. Dong L, Wang H, Niu J, et al. Echinacoside induces apoptotic cancer cell death by inhibiting the nucleotide pool sanitizing enzyme MTH1. *OncoTargets and Therapy* 2015;8:3649-3664. <https://doi.org/10.2147/OTT.S94513>
31. Erkli H, Ersöz E. Matrix metalloproteinases: effects on dental tissues and caries. *Cumhuriyet Dent J* 2011;14:246-257.
32. Falk P, Jonsson A, Swartling T, Asplund D, Ivarsson ML. Role of matrix metalloproteinases in tumour invasion: immunohistochemistry of peritoneum from peritoneal carcinomatosis. *Medical Oncology* 2018;35:64. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1122-7>

Ethics committee approval: The study is a cell culture study that does not require ethics committee approval.

Contributions of the authors to the article

M.S. and Y.D. was involved in data collection. M.S. and Y.D. performed the statistical analysis. M.S. interpreted data and prepared the manuscript draft. M.S. and Y.D. critically reviewed the final version of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

Omicron varyantının RT-PCR ve hızlı antijen testi (ExacTest™ COVID-19 Antijen Hızlı Testi) ile değerlendirilmesi

Evaluation of the Omicron variant by RT-PCR and rapid antigen testing (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test)

Sedef Zeliha Öner, Büşra Dönmez, İlknur Kaleli, Melek Demir, Ergun Mete, Ahmet Çalışkan, Çağrı Ergin

Gönderilme tarihi:11.08.2022

Kabul tarihi:18.08.2022

Öz

Amaç: Çalışmamızda, koronavirüs hastalığı (COVID-19) şüphesi olan kişilerin örneklerinde COVID-19 hızlı antijen testi (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2022-Mart 2022 tarihleri arasında COVID-19 şüphesi ile gönderilen örneklerde eş zamanlı COVID-19 RADT (Rapid Antigen Detection Test) ve RT-PCR çalışılan 299 örnek retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Real-Time PCR testi, DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real Time-qPCR Test Kiti (DS Nano and Biotechnology Product Tracing and Tracking Co., Türkiye) ile ve hızlı antijen testi immünokromatografi yöntemi ile ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette (General Diagnostica inc., California, USA) kitiyle çalışılmıştır. RADT testi sonuçları floresan immünoassay analiz cihazı (FIATEST Analyzer, Hangzhou Alltest Biotech Co.,Ltd. China) ile değerlendirildi.

Bulgular: RT-PCR testi 53 (%17,7) örnekte pozitif olarak saptanmıştır. RADT duyarlılığı 88,7 (%95 CI 77,0-95,7), özgüllüğü 98,0 (%95 CI 95,3-99,3), pozitif öngörü değeri 90,4 (%95 CI 79,7-95,8), negatif öngörü değeri 97,6 (%95 CI 95,0-98,8) ve doğruluğu 96,3 (%95 CI 93,5-98,2) olarak bulunmuştur. 18 yaş altı ve 18 yaş ve üstü hastaların örnek duyarlılıkları sırasıyla 75 (%95 CI 19,4-99,4), 89,8 (%95 CI 77,8-96,6) olarak tespit edilmiştir. Semptomu olan ve olmayan hastaların duyarlılığı sırasıyla 95,5 (%95 CI 77,2-99,9), 83,9 (%95 CI 66,3-94,6) olarak saptanmıştır. Döngü eşiği (Ct) <20, 20-<25, 25-<30, 30-<35 olan örneklerde testin uyumu sırasıyla %100, %92,9, %78,9, %80 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışılan hızlı antijen kiti dünya sağlık örgütünün önerdiği kullanılabilirlik kriterleri ile uyumludur ve semptomatik hastaların COVID-19 tanısında hızlı sonuç alınması açısından oldukça yararlıdır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, RT-PCR, RADT, immünokromatografi yöntemi.

Öner SZ, Dönmez B, Kaleli İ, Demir M, Mete E, Çalışkan A, Ergin Ç. Omicron varyantının RT-PCR ve hızlı antijen testi (ExacTest™ COVID-19 Antijen Hızlı Testi) ile değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:804-812.

Abstract

Purpose: The present study aims to compare the results of the COVID-19 rapid antigen test (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test) and real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test in samples of people suspected of coronavirus disease (COVID-19).

Materials and methods: Among the samples submitted between January 2022 and March 2022 with suspicion of COVID-19, 299 samples subject to simultaneous COVID-19 RADT (Rapid Antigen Detection Test) and RT-PCR were evaluated retrospectively. The Real-Time PCR test was studied with the DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real time-qPCR Test Kit (DS Nano and Biotechnology Product Tracing and Tracking Co., Turkey) and the rapid antigen test was studied by the immunochromatographic method with ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette kit (General Diagnostica inc., California, USA). Ag-RDT test results were evaluated with the fluorescent immunoassay analyzer (FIATEST Analyzer, Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd. China).

Results: RT-PCR test was positive in 53 (17.7%) samples. The RADT's sensitivity was found 88.7 (95% CI 77.0-95.7), specificity 98.0 (95% CI 95.3-99.3), positive predictive value 90.4 (95% CI 79.7-95.8), negative

Sedef Zeliha Öner, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: soner@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0002-9964-2526>) (Sorumlu Yazar)

Büşra Dönmez, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: bdonmez48@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-5156-789X>)

İlknur Kaleli, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ikaleli@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0001-9689-8297>)

Melek Demir, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: mdemir@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0002-1551-9265>)

Ergun Mete, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ergunmete@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0002-0854-2440>)

Ahmet Çalışkan, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: acaliskan@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0002-1156-3787>)

Çağrı Ergin, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: cagri@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0001-7783-8723>)

predictive value 97.6 (95% CI 95.0-98.8), and accuracy 96.3 (95% CI 93.5-98.2). Sample sensitivities of patients under and over 18 years of age have been identified as 75 (95% CI 19.4-99.4) and 89.8 (95% CI 77.8-96.6), respectively. The sensitivity of patients with and without symptoms was 95.5 (95% CI 77.2-99.9) and 83.9 (95% CI 66.3-94.6), respectively. For samples with a cycle threshold (Ct) of <20, 20-<25, 25-<30 and 30-<35, the concordance of testing was 100%, 92.9%, 78.9% and 80%, respectively.

Conclusion: The rapid antigen kit studied complies with the use criteria recommended by the World Health Organization and is quite useful for the rapid diagnosis of symptomatic patients in COVID-19.

Key words: COVID-19, RT-PCR, RADT, immunochromatography method.

Oner SZ, Donmez B, Kaleli I, Demir M, Mete E, Caliskan A, Ergin C. Evaluation of the Omicron variant by RT-PCR and rapid antigen testing (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test). Pam Med J 2022;15:804-812.

Giriş

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) tanı testleri, ateş, öksürük, koku kaybı, alerji, balgamlı öksürük, nefes almada zorluk, karın ağrısı gibi semptomların varlığında yapılmaktadır [1]. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV-2) ile enfekte olmuş hastaların çoğunun semptomları, diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarının semptomlarından farklı değildir. Bu nedenle hastalıkların tanılarının ayırt edilmesi için SARS-CoV-2 için tanı testleri ve diğer solunum yolu hastalıkları tanısı için kullanılan ayırıcı testlerden yararlanılmaktadır [2]. COVID-19; kardiyovasküler komplikasyonlara (miyokard hasarı, akut miyokard enfarktüsü, aritmi, miyokardit, tromboembolik olaylar), enfeksiyonun otoimmüniteyi tetiklemesiyle meydana gelen romatolojik hastalıklara, nörolojik sistemde komplikasyonlara (akut nekrotizan hemorajik ensefalopati, akut serebrovasküler olaylar, hemofagositik lenfositosis, Guillain-Barré sendromu, ensefalit) neden olabildiğinden hızlı bir şekilde tanının konması önemlidir [3-5]. Ayrıca bulaş zincirinin kırılması açısından hızlı sonuç veren testlerinin kullanımı önem kazanmaktadır. SARS-CoV-2 tanı testleri, COVID-19'un önlenmesi ve kontrolünde kritik bir öneme sahiptir. Testler güvenilir, uygun maliyetli, erişilebilir olmalı ve hastalara uygun klinik bakım ve desteği sağlamak için hızlı sonuç vermelidir. Hızlı antijen testleri (RADT: Rapid Antigen Detection Test), aktif SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı için nükleik asit amplifikasyon testlerinden (NAAT) daha hızlı ve daha ucuz bir alternatif tanı olanağı sunmaktadır [6].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), minimum performans gereksinimlerini karşılayan antijen saptayan hızlı antijen tespit testlerinin; birincil vaka tespitinde, temaslı takibinde, topluluklardaki hastalık insidansı tespitinde ve salgın araştırmalarında kullanılmasını önermektedir

[6]. CDC'de (Centers for Disease Control and Prevention), orta ve yüksek COVID-19 düzeyine sahip topluluklarda yüksek risk altındaki kişilere, yaşlılara, engellilere, gebelere, altta yatan kronik hastalığı olanlara, orta ve şiddetli immunsupresyona sahip hastalara ve bu kişileri korumak için onlarla sosyal teması olan veya ev içi teması olan kişilere kendilerinin yapabileceği hızlı testleri önermektedir [7-9]. Aynı zamanda hızlı antijen testleri, kapalı ortamlarda yapılan toplu etkinliklerde kitle taraması için uygun testlerdir [10]. NAAT, akut SARS-CoV-2 enfeksiyonunun teşhisi için referans test olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü; COVID-19 vaka tanımını karşılayan tüm kişilerin, aşı veya hastalık geçmişine bakılmadan solunum örneklerinde SARS-CoV-2'nin test edilmesini önermektedir. Asemptomatik kişiler ise RADT ile test edilmişse ve bu kişinin doğrulanmış bir vakayla bağlantısı yoksa veya bir COVID-19 hastasının bakım gördüğü bir alanda değilse sonuçlar varsayımsal olarak kabul edilmeli ve ideal olarak NAAT tarafından doğrulanmalıdır. Yüksek prevalansa sahip bölgelerdeki semptomatik kişilerde, pozitif RADT sonuçlarının doğrulanması gerekli değildir. Negatif RADT sonuçları, kliniğin takdirine göre doğrulanabilir. Yüksek prevalansa sahip bölgelerdeki semptomatik kişilerde negatif RADT sonuçlarının doğrulanması gerekli değildir. Pozitif RADT sonuçları, kliniğin takdirine göre doğrulanabilir. Doğrulanmış vakalarla temas halinde olan veya sıklıkla COVID-19'a maruz kalan asemptomatik bireylerde (sağlık hizmeti ve uzun süreli bakım tesisi çalışanları gibi) RADT sonuçları NAAT tarafından doğrulanması gerekli değildir ancak kliniğin takdirine göre doğrulanabilir [11]. Her ne kadar COVID-19 tespitinde gerçek zamanlı RT-PCR altın standart kabul edilse de RT-PCR sonuçlarını da etkileyen durumlar meydana gelebilmektedir. SARS-CoV-2 genomundaki primer ve prob hedef bölgelerindeki mutasyonlar,

örnekleme yapılan yerlerin farklılığı yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Hastalığın farklı periyotlarında yapılan örneklemelerde viral yük kinetiği değişiklik gösterdiği için RT-PCR sonuçlarında önemli farklılıklar meydana gelebilmektedir [12].

Duyarlılıkları, özgüllükleri, pozitif öngörü değeri (PPV) ve negatif öngörü değeri (NPV) farklı birçok hızlı antijen testi bulunmaktadır. Duyarlılık ve özgüllük; çalışma popülasyonunun (yaş, semptom varlığı veya yokluğu) özelliği, antijen testinin kullanım amacı, örneklerin nereden alındığı (oral, nazal, nazofarengeal gibi) ve kullanılan kite göre değişmektedir [13-16]. Pozitif ve negatif öngörü değeri ise özellikle hastalığın toplumdaki prevalansına göre değişiklik göstermektedir [17]. Çoğu antijen testi için az sayıda klinik çalışma raporlanmıştır [18].

Çalışmamızda, tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına COVID-19 şüphesi ile gönderilen örneklerde çalışılan COVID-19 hızlı antijen testi (ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test) sonuçlarının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2022-Mart 2022 tarihleri arasında COVID-19 şüphesi ile gönderilen örneklerde eş zamanlı COVID-19 hızlı antijen testi ve RT-PCR testi çalışılan 299 örnek retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalardan RADT ve RT-PCR testinde kullanılmak üzere iki nazofaringeal sürüntü örneği alınmıştır. Hastaların nazofaringeal sürüntü örnekleri protokole uygun olarak Real-Time PCR testi, DS CORONEX COVID-19 Multiplex Real Time-qPCR Test Kiti (DS Nano and Biotechnology Product Tracing and Tracking Co., Türkiye) ile ROCHE LIGHTCYCLER480 ve QIAGEN ROTOR-GENE Q cihazları kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Eş zamanlı olarak COVID-19 antijen testi, üreticinin talimatları doğrultusunda ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test Cassette kiti (General Diagnostica Inc., California, ABD) ile floresan immünoassay analiz cihazı (FIATEST Analyzer, Hangzhou Alltest Biotech Co., Ltd. China) kullanılarak immunokromotagrafi yöntemiyle çalışılmıştır. SARS-CoV-2 antijeni

test sonuçları kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Hızlı antijen testi sonucu; Cut off <1,00 negatif, ≥1 pozitif ve RT-PCR test sonuçları; Ct (amplifikasyon eğrisinin eşik değeri aştığı döngü sayısı) <40 sigmoidal saptanan eğriler pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada RT-PCR testi altın standart kabul edilerek hızlı antijen testinin performansı değerlendirilmiştir. Örnekler döngü eşiğine göre (Ct) <20, 20-<25, 25-<30, 30-<35 olarak gruplandırılmıştır. Hastaların demografik verilerine Halk Sağlığı Yönetim Sisteminden (HSYS) ulaşılmıştır. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu (2022-03-09T16_03_43) onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Ver.25 (Armonk, NY: IBM ABD) istatistik paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, ortanca (en küçük-en büyük değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Antijen testinin tanısal performansı; duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri, toplam doğruluk oranı ve Cohen kappa uyum katsayısı ile incelenmiştir. Ayrıca RT-PCR/RADT sonuçlarına göre Ct değerlerinin karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. Tüm incelemelerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışma kapsamında 299 hastanın nazofarengeal sürüntü örneği değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 54,01±26,35 (min:0-max:95) idi. Örneklerin 117'si (%39,1) kadın, 182'si (%60,9) erkek hastalara aitti. 18 yaş altı 43 (%14,4), 18 yaş ve üstü 256 (%85,6) hasta bulunmaktadır.

RT-PCR testi 53 (%17,7) ve RADT 52 (%17,4) hastada pozitif olarak tespit edilmiştir. Hastaların 81'inin (%27,1) semptomu vardı. Semptom başlangıç zamanı <5 gün olan 69 (%85,2) ve ≥5 gün olan 12 (%14,8) hasta mevcuttu. Semptomu olan hastalarda semptom başlangıcından <5 gün sonra yapılan testin %26 (18/69) RT-PCR pozitif ve %27,5 (19/69) RADT pozitif, duyarlılık %94,4, özgüllük %96,1 ve semptom başlangıcından ≥5 gün sonra yapılan testin %33,3 (4/12) RT-PCR pozitif ve %41,7 (5/12) RADT pozitif, duyarlılık %100, özgüllük %87,5 olarak bulunmuştur.

RT-PCR altın standart kabul edildiğinde hızlı antijen testinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri (PPD), negatif öngörü değeri (NPD), toplam doğruluk oranı ve kappa uyum katsayısı (κ) değerlendirilmiştir. RADT duyarlılığı 88,7 (%95 CI 77,0-95,7), özgüllüğü 98,0 (%95 CI 95,3-99,3), pozitif öngörü değeri 90,4 (%95 CI 79,7-95,8), negatif öngörü değeri 97,6 (%95 CI 95,0-98,8) ve doğruluğu 96,3 (%95 CI 93,5-98,2) olarak bulunmuştur (Tablo 1).

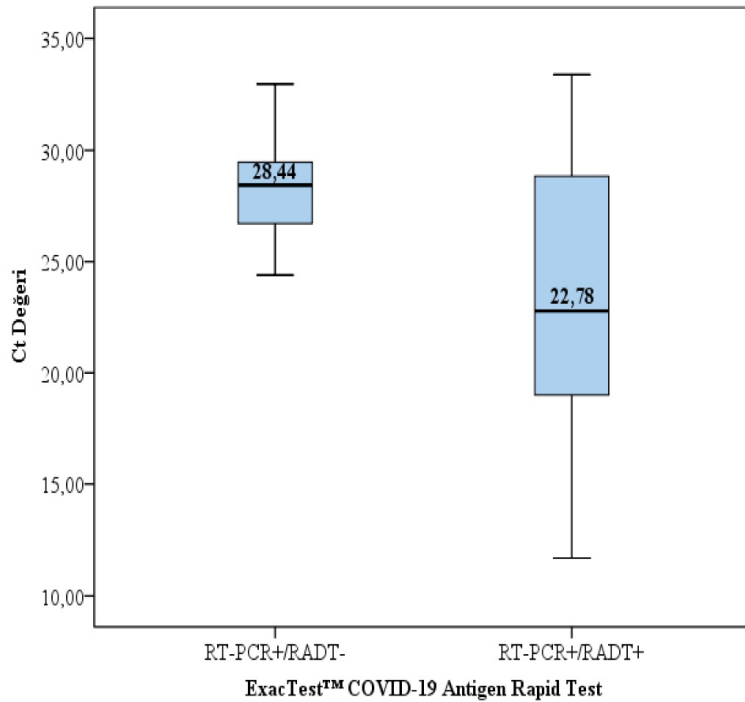
Yaş gruplarına göre RT-PCR sonuçları ile antijen sonuçları arasındaki uyumlara bakıldığında, her iki uyum düzeyinin de istatistiksel olarak yüksek derecede ve anlamlı olduğu görülmüştür (<18 $k=0,628$; ≥ 18 $k=0,897$). 18 yaş üzerinde uyumun, duyarlılık ve özgüllük değerlerinin 18 yaş altına oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 1).

RT-PCR testi pozitif olan 6 örnek RADT'de negatif olarak saptandı. Yanlış negatiflik oranı %2 olarak saptanmıştır. RADT'deki yanlış negatiflerin 1'i (%16,7) semptomlu ve

semptom başlangıcının 1. gününde, 5'i (%83,3) semptomsuz hasta ve 1'i (%16,7) <18 yaş, 5'i (%83,3) ≥ 18 yaş da gözlenmiştir. Ct değerleri 1 hastada 20-<25 ve 5 hastada 25-<35 değerleri arasındaydı. RT-PCR pozitif sonuçları ile RADT arasındaki Ct değerlerine ilişkin uyum değerlendirilmiştir (Tablo 2).

RT-PCR testi negatif olan 5 örnek RADT'de pozitif olarak saptandı. Yanlış pozitiflik oranı %1,7 olarak saptanmıştır. RADT'deki RT-PCR testine göre 3'ü (%60,0) semptomlu, 2'si (%40,0) semptomsuz hasta ve 2'si (%40,0) <18 yaş, 3'ü (%60,0) ≥ 18 yaş da gözlenmiştir.

RT-PCR testi ve RADT pozitif olan 47 örneğin medyan Ct değeri 22,8 (IQR:18,7-28,9) ve RT-PCR testi pozitif / RADT negatif olan 6 örneğin medyan Ct değeri 28,4 (IQR:26,1-30,3) olarak saptanmıştır ($p=0,005$). Ct değeri <25 olan örneklerde duyarlılık, Ct değeri ≥ 25 olan örneklerdeki duyarlılıktan yüksek olarak saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Antijen pozitifliği ile Ct değeri arasındaki ilişki

Tablo 1. SARS-CoV-2 tespiti için hızlı antijen testinin analitik performansı

	Duyarlılık		Özgüllük		PPV		NPV		Doğruluk		Cohen's Kappa*	
	%	CI (%95)	%	CI (%95)	%	CI (%95)	%	CI (%95)	%	CI (%95)	kappa	CI (%95)
Tümü	88,7	77,0-95,7	98,0	95,3-99,3	90,4	79,7-95,8	97,6	95,0-98,8	96,3	93,5-98,2	k=0,873	0,80-0,95
<18 yaş	75	19,4-99,4	94,9	82,7- 9,4	60	25,8-86,6	97,4	87,1-99,5	93	80,9-98,5	k=0,628	0,24-1,01
≥18 yaş	89,8	77,8-96,6	98,6	95,8-99,7	93,6	82,6-97,8	97,6	94,7-98,9	96,9	93,9-98,6	k=0,897	0,83-0,97
Semptomlu	95,5	77,2-99,9	94,9	85,9-98,9	87,5	69,8-95,5	98,2	89,2-99,7	95,1	87,8-98,6	k=0,879	0,80-0,95
Semptomsuz	83,9	66,3-94,6	98,9	96,2-99,9	92,9	76,5-98,1	97,4	94,3-98,8	96,8	93,5-98,7	k=0,863	0,76-0,96
Semptom başlangıç <5	94,4	72,7-99,9	96,1	86,5-99,5	89,5	68,5-97,1	98	87,9-99,7	95,7	87,8-99,1	k=0,889	0,77-1,01
Semptom başlangıç ≥5	100	39,8-100	87,5	47,4-99,7	80	39,0-96,2	100	-	91,7	61,5-99,8	k=0,824	0,5-1,15

*p=0,0001, CI: Güven aralığı, PPV: pozitif öngörü değeri, NPV: negatif öngörü değeri

Tablo 2. Ct gruplarına göre RT-PCR pozitifliği ve hızlı antijen testi pozitifliği arasındaki uyum (RADT pozitif/RT-PCR pozitif)

	< 20	20-<25	25-<30	30-<35	Total
Hastaların Tümü	%100 (15/15)	%92,9 (13/14)	%78,9 (15/19)	%80 (4/5)	%88,7 (47/53)
Semptumlu	%100 (8/8)	%100 (3/3)	%87,5 (7/8)	%100 (3/3)	%95,5 (21/22)
Semptomsuz	%100 (7/7)	%90,9 (10/11)	%72,7 (8/11)	%50 (1/2)	%83,9 (26/31)
Semptom başlangıcı <5	%100 (7/7)	%100 (3/3)	%80 (1/5)	%100 (3/3)	%94,4 (1/18)
Semptom başlangıcı ≥5	%100 (1/1)	-	%100 (3/3)	-	%100 (4/4)

Tartışma

Bu çalışmada RT-PCR testi altın standart kabul edilerek hızlı antijen testinin performansı değerlendirilmiştir. Değerlendirilen ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test kiti Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) hızlı antijen kitleri için önerdiği minimum şartları (\geq %80 duyarlılık ve \geq %97 özgüllük) sağlamaktadır [19]. Çalışmamızda kitin duyarlılığı, üreticinin bildirdiği duyarlılıktan daha düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla %88,7, %97,7). Bunun nedeni, çalışmamızda seçilen popülasyonun (COVID-19 şüpheli hasta) ve hasta profilinin (yaş, klinik özellikler, semptom, vb) farklılıklarından kaynaklanmış olabilir. Özgüllük ise üreticinin bildirdiği özgüllükle yaklaşık benzer bulunmuştur (sırasıyla %98,0 %99,0).

Bu çalışmada RADT ve RT-PCR testinde nazofaringeal sürüntü örneği kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda nazofaringeal örnekleme yönteminin en iyi tanısal performansa sahip olduğu bulunmuştur [20].

Çalışmamızda COVID-19 prevalansı 17,7 olarak saptanmıştır. Pozitif öngörü değeri 90,4, negatif öngörü değeri 97,6 olarak bulunmuştur. Hastalık prevalansının %10,2 olduğu bir çalışmada PPV %91,1 ve NPV %98,1 olarak bulunmuştur [21]. Hastalık prevalansının %22 olduğu başka bir çalışmada ise PPV %100 ve NPV %94,7 olarak raporlanmıştır [22]. Hastalık prevalansı düşük olduğu zaman, PPV'nin düşük ve NPV'nin yüksek olması beklenir. Prevalans arttıkça PPV artacak ve NPV azalacaktır [17].

Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla, ExacTest™ COVID-19 Antigen Rapid Test kiti performansını değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızla aynı yöntemi kullanılarak yapılan saha değerlendirme araştırmalarında, semptomu

olan ve olmayan hastalarda duyarlılık için farklı sonuçlar bildirilmiştir [21-23]. Birçok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da RADT duyarlılığı semptomu olan hastaların örneklerinde semptomu olmayan hastaların örneklerine göre daha yüksek bulunmuştur [21, 22].

Çalışmamız omicron varyantının yaygın olduğu bir zaman diliminde yapılmıştır. Semptom başlangıç zamanı beş günden az olan hastaların test duyarlılıkları beş gün ve sonrasında yapılan test duyarlılıklarından düşük ve özgüllük ise yüksek bulunmuştur. RT-PCR'ye dayalı SARS-CoV-2 testleri, maruziyetten hemen sonraki günlerde çok az tanısal değere sahiptir [24]. Hızlı antijen testi ile yapılan bazı çalışmalarda ilk günlerde alınan örneklerde duyarlılığın daha yüksek olduğu raporlanmıştır [25, 26]. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi omicron varyantı ile yapılan hızlı antijen test çalışmalarında ise duyarlılığın semptomların başlamasından sonra geçen zamanla arttığı görülmüştür [27].

Çalışmamızda pediatrik hasta örneklerinin duyarlılıkları yetişkin hasta örneklerinin duyarlılığından daha düşük olarak bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde yapılmış başka bir çalışmada da benzer şekilde semptomlu hasta örneklerinde daha yüksek pozitif sonuca ulaşılmış olduğu bildirilmiştir [28]. Çalışmamızda ki pediatrik hasta örneklerinde duyarlılığın daha düşük olmasının nedeni, pediatrik yaş grubunun örnek alımına uyumlarındaki güçlük, erişkinlere göre pediatrik hastalardan örneklerin daha zor alınması ve bunun da verimliliği (yeterli miktarda ve doğru alımı) etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Dört RADT ve bir otomatik antijen saptama testinin klinik performansının karşılaştırıldığı bir çalışma da, immunokromatografik yöntemle

analiz edilmiş dört hızlı antijen testi için pozitif ve negatif testler arasında Ct değerinde önemli bir fark rapor edilmiştir [29]. Benzer şekilde çalışmamızda da RT-PCR+/RADT+ ve RT-PCR+/RADT- olan örneklerin Ct değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0,005$).

Çalışmamızda Ct değeri <25'e sahip örneklerde ki duyarlılık Ct değeri ≥ 25 olan örneklerin duyarlılığından yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, 133 analitik ve klinik çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde tüm RADT'lerde daha düşük RT-PCR Ct değerlerine sahip örneklerin duyarlılığının belirgin şekilde daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır [30]. Altı farklı hızlı antijen testinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada RT-PCR Ct değerleri 25'in altında olan numuneler için duyarlılık daha yüksek rapor edilmiştir [28].

Çalışmamızda hızlı antijen testi altı hastayı tespit edememiştir. Hastaların beşi asemptomatikti. Yanlış negatiflik oranı %2 olarak saptanmıştır. Antijen testi negatif RT-PCR testi pozitif olan hastalar yüksek Ct değerlerine sahipti (medyan Ct=28,4). Semptomatik ve asemptomatik hastaların dahil edildiği bir çalışmada, asemptomatik 17 hastanın RT-PCR testi pozitif ve bunlardan 10 kişinin antijen testi negatif (%58,8); semptomatik 40 hastanın RT-PCR testi pozitif ve bunlarında 8'inin (%20,0) antijen testi negatif saptanmıştır. Yanlış negatif antijen sonuçları olan örneklerin Ct değerleri ortalaması 32,3, antijen ve RT-PCR testi pozitif örneklerin Ct değerleri ortalaması 23,7 olarak saptanmıştır [1]. Yanlış negatif sonuçlar hem semptomatik hemde asemptomatik hastalarda ortaya çıkabilir. Ancak asemptomatik hastalar ve daha yüksek Ct değerleri olan hastalar için yanlış negatiflik olasılığı daha yüksek olarak bildirilmiştir [31].

Hızlı antijen testlerinin asemptomatik hastaları saptamada ne kadar etkin olduğunun araştırıldığı bir çalışmada hastaların %3,7'si tespit edilememiştir ve bu hastaların medyan Ct değerleri 24,5 olarak raporlanmıştır [32]. Çalışmamızda hızlı antijen testi beş hastada yanlış pozitif olarak bulunmuştur. Yanlış pozitiflik oranı %1,7 olarak saptanmıştır. SARS-CoV-2 için hızlı antijen testlerinde yanlış pozitiflik sonuçlarını araştıran bir metaanalizde yanlış pozitiflik oranlarının %0,0-%4,0 arasında değiştiği raporlanmıştır [33].

Çalışmamızın kısıtlılıkları; örnek büyüklüğünün küçük olması, çalışmanın yapıldığı süre boyunca örneklerin farklı kişilerce alınmasıdır.

Sonuç olarak; bu çalışmada değerlendirilmiş olan hızlı antijen kiti dünya sağlık örgütünün önerdiği kullanılabilirlik kriterleri ile uyumlu bulunmuştur. Hızlı tanı açısından özellikle semptomatik hastaların COVID-19 tanısında kullanılması oldukça yararlı olacaktır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Pray IW, Ford L, Cole D, et al. Performance of an antigen-based test for asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 testing at two university campuses. Wisconsin, September-October 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;69:1642-1647. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm695152a3>
2. Si Y, Zhao Z, Chen R, et al. Epidemiological surveillance of common respiratory viruses in patients with suspected COVID-19 in Southwest China. BMC Infect Dis 2020;20:688. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05392-x>
3. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. American Journal of Emergency Medicine 2020;38:1504-1507. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
4. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. Autoimmunity Reviews 2021;20:102883. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102883>
5. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. American Journal of Emergency Medicine 2020;38:1549.e3-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024>
6. World Health Organization (2021). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: interim guidance. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345948>. Accessed June 7, 2022
7. CDC. Summary of Guidance for Minimizing the Impact of COVID-19 on Individual Persons, Communities, and Health Care Systems-United States, August 2022. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7133e1.htm>. Accessed August 17, 2022
8. CDC. People who are immunocompromised. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-who-are-immunocompromised.html>. Accessed August 17, 2022

9. CDC. Underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19: information for healthcare professionals. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Accessed August 17, 2022
10. Revollo B, Blanco I, Soler P, et al. Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1365-1372. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00268-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00268-1)
11. World Health Organization (2021). Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities: interim guidance. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-lab-testing-2021.1-eng>. Accessed June 7, 2022
12. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20:453-454. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>
13. Drain P, Sulaiman R, Hoppers M, Lindner NM, Lawson V, Ellis JE. Performance of the LumiraDx Microfluidic immunofluorescence point-of-care SARS-CoV-2 antigen test in asymptomatic adults and children. *Am J Clin Pathol* 2022;157:602-607. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqab173>
14. Wöflf Duchek M, Bergmann F, Jorda A, et al. Sensitivity and specificity of SARS-COV-2 rapid antigen detection tests using oral, anterior nasal, and nasopharyngeal swabs: a diagnostic accuracy study. *Microbiol Spectr* 2022;10:e0202921. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02029-21>
15. Elli S, Blasi F, Brignolo B, et al. Diagnostic accuracy of rapid antigen test for COVID-19 in an emergency department. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2022;102:115635. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115635>
16. Jääskeläinen AE, Ahava MJ, Jokela P, et al. Evaluation of three rapid lateral flow antigen detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Virol* 2021;137:104785. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104785>
17. Lau CS, Aw TC. Disease prevalence matters: challenge for SARS-CoV-2 testing. *Antibodies (Basel)* 2021;10:50. <https://doi.org/10.3390/antib10040050>
18. Khalid MF, Selvam K, Jeffry AJN, et al. Performance of rapid antigen tests for COVID-19 diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:110. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010110>
19. World Health Organization (2020). SARS-CoV-2 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Tests: An Implementation Guide. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017740>. Accessed June 10, 2022
20. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021;21:1233-1245. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00146-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00146-8)
21. Turcato G, Zaboli A, Pfeifer N, et al. Rapid antigen test to identify COVID-19 infected patients with and without symptoms admitted to the Emergency Department. *Am J Emerg Med* 2022;51:92-97. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.10.022>
22. Torres I, Poujois S, Albert E, Álvarez G, Colomina J, Navarro D. Point-of-care evaluation of a rapid antigen test (CLINITEST®Rapid COVID-19 Antigen Test) for diagnosis of SARS-CoV-2 infection in symptomatic and asymptomatic individuals. *J Infect* 2021;82:11-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.02.010>
23. Chiu RYT, Kojima N, Mosley GL, et al. Evaluation of the INDICAID COVID-19 rapid antigen test in symptomatic populations and asymptomatic community testing. *Microbiol Spectr* 2021;9:e0034221. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00342-21>
24. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med* 2020;173:262-267. <https://doi.org/10.7326/M20-1495>
25. Siddiqui ZK, Chaudhary M, Robinson ML, et al. Implementation and accuracy of BinaxNOW Rapid Antigen COVID-19 test in asymptomatic and symptomatic populations in a high-volume self-referred testing site. *Microbiol Spectr* 2021;9:e0100821. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.01008-21>
26. Mitchell SL, Orris S, Freeman T, et al. Performance of SARS-CoV-2 antigen testing in symptomatic and asymptomatic adults: a single-center evaluation. *BMC Infect Dis* 2021;21:1071. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06716-1>
27. de Michelena P, Torres I, Ramos García Á, et al. Real-life performance of a COVID-19 rapid antigen detection test targeting the SARS-CoV-2 nucleoprotein for diagnosis of COVID-19 due to the Omicron variant. *J Infect* 2022;84:64-66. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.02.022>
28. Albert E, Torres I, Bueno F, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:472.e7-10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.004>
29. Favresse J, Gillot C, Oliveira M, et al. Head-to-head comparison of rapid and automated antigen detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med* 2021;10:265. <https://doi.org/10.3390/jcm10020265>

30. Brümmer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, et al. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: a living systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2021;18:e1003735. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003735>
31. Ford L, Lee C, Pray IW, et al. Epidemiologic characteristics associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antigen-based test results, real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) cycle threshold values, subgenomic RNA, and viral culture results from university testing. Clin Infect Dis 2021;73:1348-1355. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab303>
32. Kanaujia R, Ghosh A, Mohindra R, et al. Rapid antigen detection kit for the diagnosis of SARS-CoV-2 - are we missing asymptomatic patients? Indian J Med Microbiol 2021;39:457-461. <https://doi.org/10.1016/j.ijmb.2021.07.003>
33. Yang YP, Huang LL, Pan SJ, Xu D, Jiesisibieke ZL, Tung TH. False-positivity results in rapid antigen tests for SARS-CoV-2: an umbrella review of meta-analyses and systematic reviews. Expert Rev Anti Infect Ther 2022;20:1005-1013. <https://doi.org/10.1080/14787210.2022.2070152>

Etik kurul onayı: Bu çalışma; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (07.04.2022/ sayı: E.192934) ve Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu (2022-03-09T16_03_43) onayı ile gerçekleştirilmiştir.

Yazarların makaleye olan katkıları

S.Z.Ö., B.D., İ.K., M.D., E.M., A.Ç., Ç.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. S.Z.Ö., B.D., İ.K., M.D. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini S.Z.Ö., B.D., İ.K., M.D., E.M., A.Ç., Ç.E. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü S.Z.Ö. tarafından yazılmış, S.Z.Ö., B.D., İ.K., M.D., E.M., A.Ç., Ç.E. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Evaluation of risk factors and detection of metallo-beta-lactamase enzyme production in carbapenem-resistant *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species

Karbapenem dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinde metallo-beta-laktamaz üretiminin saptanması ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Suna Seçil Öztürk Deniz, Nurcan Baykam

Gönderilme tarihi:07.07.2022

Kabul tarihi:09.08.2022

Abstract

Purpose: To investigate the frequency of MBLs in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species with E-test, to determine the risk factors and to evaluate the demographic and clinical features of infected patients.

Materials and methods: Imipenem or meropenem resistance of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* isolated from several clinical samples with conventional methods were evaluated with imipenem EDTA E-test and the presence of Metallo- β -lactamases MBL was examined. Several isolates were screened for VIM-1, VIM-2, IMP-1, and IMP-2 with a PCR test.

Results: Of 46 carbapenem resistant *Acinetobacter* isolates, 41 (89%), as well as of 19 carbapenem resistant *Pseudomonas* isolates, 5 (26%) had MBL positivity with imipenem-EDTA E-test. A history of Intensive Care Unit stay, mechanical ventilation and cephalosporin use were found to be significant risk factors with respect to MBL production.

Conclusion: Detection of MBL production in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* species especially in ICU patients is of prime importance to control infection rapidly and effectively, which contribute to prevention of outbreaks.

Key words: Metallo-beta-lactamases, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp.

Ozturk Deniz SS, Baykam N. Evaluation of risk factors and detection of metallo-beta-lactamase enzyme production in carbapenem-resistant *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. Pam Med J 2022;15:814-823.

Öz

Amaç: *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinde, E-test ile MBL sıklığının araştırılması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve enfekte hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.

Gereç ve yöntem: Çeşitli klinik örneklerden konvansiyonel yöntemlerle izole edilen *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinin imipenem veya meropenem direnci imipenem EDTA E-test ile değerlendirilerek, Metallo-beta-laktamaz (MBL) varlığı incelendi. MBL varlığı saptanan izolatlardan örnekler alınarak, PCR testi ile VIM-1, VIM-2, IMP-1 ve IMP-2 taraması yapıldı.

Bulgular: 46 karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. izolatından 41'i (%89) ve 19 karbapenem dirençli *Pseudomonas* spp. izolatından 5'inde (%26) imipenem-EDTA E-testi ile MBL- pozitifliği saptandı. Yoğun bakımda yatış öyküsü, mekanik ventilasyon ve sefalosporin kullanımı MBL üretimi açısından önemli risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: Özellikle yoğun bakım üniteleri hastalarından izole edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerinde MBL üretiminin pratik yöntemlerle kısa sürede saptanması, enfeksiyonların hızlı ve etkin bir şekilde kontrol altına alınmasını kolaylaştırarak, salgınların önlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Metallo-beta-laktamazlar, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp.

Öztürk Deniz SS, Baykam N. Karbapenem dirençli *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinde metallo-beta-laktamaz üretiminin saptanması ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:814-823.

Suna Seçil Öztürk Deniz, Ass. Prof. Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Denizli, Turkey, e-mail: susede20@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-5440-5383) (Corresponding Author)

Nurcan Baykam, Prof. Hitit University Corum Erol Olcok Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases, Corum, Turkey, e-mail: nbaykam@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-2398-8686)

Introduction

Multi-drug resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* are the most commonly isolated bacteria among the agents of healthcare infections. These agents leading to severe infections and outbreaks especially in the intensive care units have become increasingly resistant to many antibiotics as well as carbapenem, with a significant threat to public health across the world [1-4].

Carbapenemases, released by bacteria, is one of the important mechanisms involved in the development of resistance to carbapenems (imipenem and meropenem). Metallo- β -lactamases (MBLs) that make up Ambler Molecular Class B compose the most significant group among carbapenemases due to their ability to hydrolyze beta lactamases except for aztreonam. Among a variety of gram-negative bacilli, the resistance genes are likely to become highly disseminated. It is essential to rapidly detect Metallo- β -lactamase (MBL)-positive gram-negative bacilli in order to control infection and to prevent their spreading [5, 6].

MBL producing bacteria are difficult to identify clinically with the use of routine antibiotic sensitivity tests, therefore, molecular techniques or enzyme tests are required. Straightforward phenotypic methods, such as double-disk synergy (DDS) tests using a ceftazidime disk and imipenem/imipenem+EDTA (IP/IPI) E-test that limits the MBL activity by chelating agents such as EDTA have been introduced to the laboratory practice. Due to the technical problems confronted with the disc diffusion method, the use of IP/IPI E-test, which is rapid, specific, repeatable, can be beneficial to surveillance studies to monitor the emergence of MBL [6, 7].

The current study aimed to investigate the incidence of MBL in MDR *Acinetobacter* and *Pseudomonas* species isolated from hospitalized patients with E-test, and to evaluate the demographic and clinical features.

Materials and methods

Setting and data acquisition

This study was based on a thesis in medical specialty. Data involved the period before 2020. Approval of the ethics committee was

not required when the study was carried out. This study was performed for a mean period of one year in a tertiary hospital with 1200 beds in Turkey. Patients most of whom stayed in ICU and who were followed in the internal diseases and surgery clinics, and carbapenem resistant *Acinetobacter* spp and *Pseudomonas* spp. were evaluated.

All methods were carried out in line with the current guidelines and regulations. Demographic (age, gender) and clinical data (the clinic where patients were followed, previous antibiotic use, underlying diseases, undergoing invasive procedures, a history of ICU stay) were obtained from the patient's files.

Isolation of *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp.

Isolates from blood, urine, tracheal aspirates, wound, sputum, cerebrospinal fluid (CSF), and tips of the catheters were identified by means of conventional methods. Antimicrobial susceptibility tests were carried out by the Bauer-Kirby disc diffusion method. Species with inhibition diameters around imipenem (IMP-10 μ g) or meropenem (MEM-10 μ g) disc ≤ 13 mm were considered to be resistant, those with inhibition diameters around imipenem (IMP-10 μ g) or meropenem (MEM-10 μ g) disc, ≥ 16 as susceptible, those with inhibition diameters around imipenem (IMP-10 μ g) or meropenem (MEM-10 μ g) discs to be between 14 and 15 mm to be intermediately susceptible. *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. resistant to, and intermediately susceptible to imipenem/meropenem were included in the study. The isolates had been kept in buyyon-glycerin at -20°C until they were included in the study.

The identification MBL resistance with E-test

Isolates resistant to, and intermediately susceptible to imipenem/meropenem by the disc diffusion method were evaluated with imipenem E-test (AB Bio Disc/Sweden) and imipenem minimum inhibitory concentration (MIC) values were identified, which were analyzed with the use of imipenem-EDTA (IMP-EDTA) E-test MBL strips containing 456 μ g/ml imipenem (IP) on one end and 1-64 μ g/ml IP and constant level of EDTA on the other end (Figure 1). So, MBL positivity was defined in line with the criteria established by producer based on variability of MIC values (Figure 2).

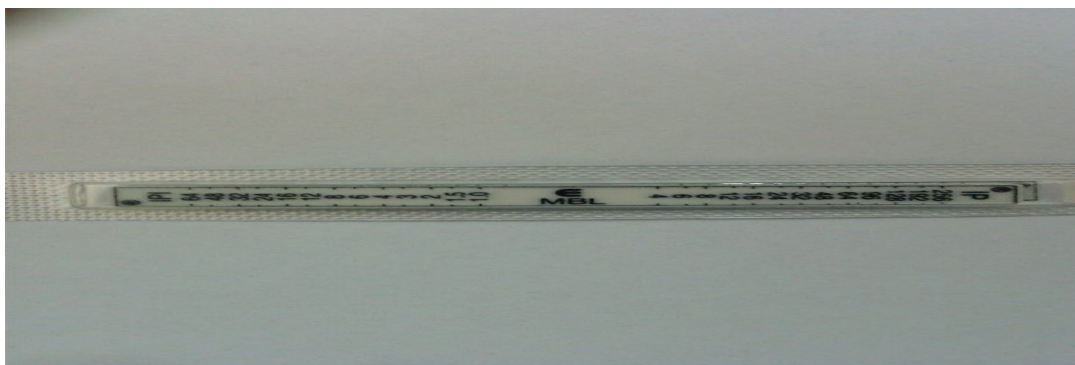


Figure 1. IPM-EDTA E-test (E-test MBL) strip

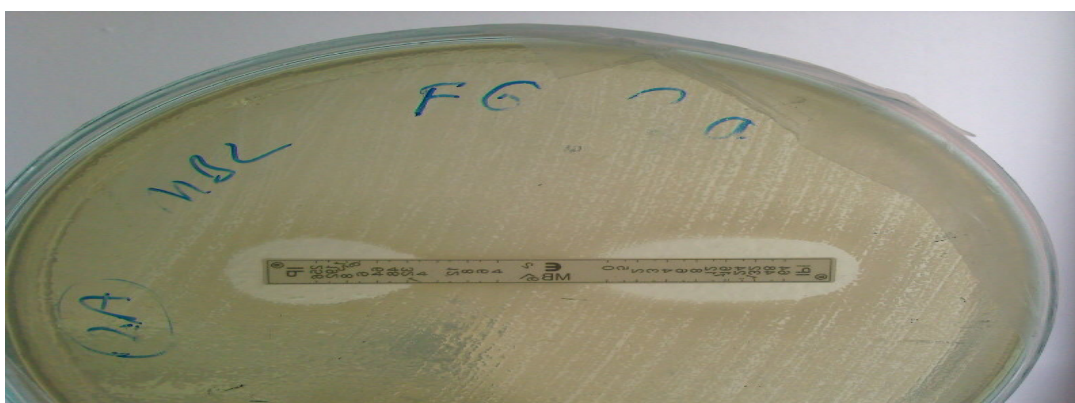


Figure 2. Detecting of MBL with E-test based on Mueller Hinton agar

Genotypic evaluation by PCR test

VIM-1, VIM-2, IMP-1 and IMP-2 were screened with a PCR test using 'Oligo Yap 3.0' software.

Statistical analysis

Data were processed with the Stata statistic program (STATA 10.0, Texas, USA). The chi square test was used for categorical variables and t-test was used for continuous variables. A p value of <0.05 was considered significant. Logistic regression model was used, and MBL was considered to be dependent variable, independent variables included age, gender, ICU stay, cephalosporins as well as mechanical ventilation, total parenteral nutrition. In addition, mortality was considered to be dependent variable and independent variables included age, ICU stay, cephalosporins as well as mechanical ventilation, total parenteral nutrition.

Results

The current study included 63 infected/colonised patients and evaluated 65 carbapenem-resistant nonfermentative

gram-negative isolates. Of isolates, 46 were *Acinetobacter* spp. (15 *A. baumannii*, 31 *Acinetobacter* spp.), 19 were *Pseudomonas* spp. (16 *P. aeruginosa*, 3 *Pseudomonas* spp.). At the time of obtaining cultures, 18 patients were staying at the surgery clinic, 7 were at the internal diseases clinic and 40 were in the intensive care unit.

Deep tracheal aspirates (20) and wound tissue specimens (17) made up the majority of samples 31%, and 26%, respectively; specimens of urine accounted for 18% of blood 11%, of abscess 3%, of sputum 3%, CSF 3%, of nasal swab 2%, of catheter tip 2%, of ear drainage 2%. *Acinetobacter* spp. were mainly isolated from tracheal aspiration (37%) and from wound tissue specimens (24%); *Pseudomonas* spp. from urine samples (32%) and from wound tissue specimens (32%).

Phenotypic detection of MBLs and Antimicrobial susceptibility testing

Of 65 isolates, all were resistant to imipenem with the disc diffusion method, (the zone diameters less than 13 millimeters). 62 were also resistant to meropenem (the zone

diameters ≤ 12 mm). Of the 3 isolates susceptible to meropenem, 2 were *Acinetobacter* spp, one was *Pseudomonas* spp., the zone diameters of which were 16, 17 and 22 millimeters.

According to the criteria of CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute), the isolates whose imipenem MIC ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ have been defined as susceptible, and those whose imipenem MIC ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ have been defined as resistant, and those whose imipenem MIC 4 to 16 $\mu\text{g/ml}$ as intermediately susceptible. Of the isolates found to be imipenem-resistant with the use of disc diffusion method, 57, whose imipenem MIC ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$, were found to be imipenem resistant, 7, whose imipenem MIC 6-12 $\mu\text{g/ml}$, moderately sensitive, 1 whose imipenem MIC ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$, was found to be sensitive with the imipenem E-test.

When evaluating with IP-EDTA E-test with respect to MBL production, 46 isolates (70,7%) were MBL positive, 19 isolates (29,2%) were MBL negative. Of *Acinetobacter* spp. isolates, 41 (89%) were MBL positive, 5 (11%) were MBL negative; of *Pseudomonas* spp. isolates, 5 (26%) were MBL positive, 14 (74%) were MBL negative.

All MBL positive isolates were found to be resistant to imipenem with E test, of which 44 had a MIC value of ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$, two had a MIC value of ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$. Of MBL negative isolates, one was susceptible to imipenem, six were intermediately susceptible and 12 were resistant with IP-E-test.

When performing PCR test on several isolates that had been examined with MBL-E test, VIM-1, VIM-2, IMP-1 and IMP-2 MBLs yielded no positive results.

All MBL-positive isolates were determined to be resistant to amoxicillin/clavulanic acid (AMC), aztreonam, ceftriaxone, cefixime and nitrofurantoin. MBL-negative isolates were all resistant to (100%) AMC, cefixime and nitrofurantoin, while having a resistance rate of between 84 and 89% to aztreonam and ceftriaxone. MBL-negative isolates had a considerable higher rate of resistance to netilmicin, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP - SXT) and to tetracycline as compared with MBL-positive isolates. However, MBL positive isolates had a higher rate of resistance to cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam, amikacin sulfate, ciprofloxacin, cefepime, which are more commonly prescribed antibiotics (Table 1).

Table 1. Antibiotic susceptibility of isolates

Antibiotics	MBL-positive isolates		MBL-negative isolates		p
	Susceptible n (%)	Resistant n (%)	Susceptible n (%)	Resistant n (%)	
Amikacin	5 (10)	41 (90)	7 (37)	12 (63)	0.014
AMC	0 (0)	46 (100)	0 (0)	19 (100)	
Aztreonam	0 (0)	46 (100)	3 (16)	16 (84)	0.006
Gentamicin	13 (28)	33 (72)	4 (21)	15 (79)	0.548
Chloramphenicol	2 (4)	44 (96)	2 (11)	17 (89)	0.346
Colistin sulphate	45 (98)	1 (2)	18 (95)	1 (5)	0.512
Levofloxacin	7 (15)	39 (85)	4 (21)	15 (79)	0.568
Netilmicin	36 (78)	10 (22)	7 (37)	12 (63)	0.001
Nitrofurantoin	0 (0)	46 (100)	0 (0)	19 (100)	
Ofloxacin	6 (13)	40 (87)	2 (11)	17 (89)	0.779
Piperacillin/tazobactam	3 (7)	43 (93)	8 (42)	11 (58)	0.001
Cefaperazon/sulbactam	1 (2)	45 (98)	3 (16)	16 (84)	0.038
Cefepime	1 (2)	45 (98)	3 (16)	16 (84)	0.038
Cefixime	0 (0)	46 (100)	0 (0)	19 (100)	
Ceftazidime	12 (26)	34 (74)	6 (32)	13 (68)	0.653
Ceftriaxone	0 (0)	46 (100)	2 (11)	17 (89)	0.025
Ciprofloxacin	3 (7)	43 (93)	7 (37)	12 (63)	0.002
Tetracycline	26 (57)	20 (43)	2 (11)	17 (89)	0.001
TMP-SMZ	21 (46)	25 (54)	3 (16)	16 (84)	0.023
Tobramycin	27 (61)	17 (39)	7 (37)	12 (63)	0.073

Evaluation of clinical data

Three participants assessed to have colonization were excluded from the evaluation of clinical data. The remaining 62 participants were compared with respect to the demographic and clinical features that may likely to affect MBL production (Table 2).

The mean age of 62 patients was 53 years (19 to 89 yrs.), the MBL-positive group and the

MBL-negative group were similar with respect to age.

Forty-four patients (68%) had a history of ICU stay during hospitalization, which promoted MBL-positivity ($p=0.003$) with a risk as high as six times. Forty patients (65%) had undergone mechanical ventilation at some stages of hospital admission before samples for culture were obtained ($p=0.035$).

Table 2. Comparison of risk factors in MBL-positive and negative patients

	MBL-positive patients		MBL-negative patients		<i>p</i>
	n=44	(%)	n=18	(%)	
Age	54	-	49	-	0.396
Males	30	68	16	89	0.091
Prior antibiotics	43	98	15	83	0.036
Concomitant diseases	32	73	9	50	0.086
ICU stay	36	82	8	44	0.003
Undergoing surgery	28	64	10	56	0.553
A prior surgery	3	7	1	6	0.854
Invasive procedures	28	64	10	56	0.553
Total parenteral nutrition	32	73	10	56	0.189
Hemodialysis	5	11	1	6	0.483
Mechanical ventilation	32	73	8	44	0.035
Central venous catheter	39	89	16	89	0.977
Nasogastric tube	30	68	13	72	0.754
Arterial catheter	43	98	17	94	0.507
Urinary catheter	41	93	18	100	0.256
Tracheostomy	17	39	6	33	0.695
Intraabdominal drainage	13	30	2	11	0.124

* **Invasive procedures:** Gastroscopy, ERCP, PEG, bronchoscopy, tracheostomy, colostomy, colonoscopy and nephrostomy

When MBL-positivity and MBL-negativity were evaluated with respect to antibiotic use before cultures grew pathogens, the use of antibiotic was identified to be significant risk factor for MBL-positivity ($p=0.036$).

Similarly, use of cephalosporins was a significant risk factor for MBL-positivity ($p=0.016$). However, the use of carbapenem was not significant with respect to a risk factor for MBL-positivity with a mean duration of 18 days (17 days in the MBL positive group; 18 days in those with MBL negative, ($p>0.05$)).

Patients were admitted to the hospital mainly because of diseases of the central nervous system such as intracranial hemorrhage,

hypoxemia, infections of central nervous system, bacteremia, skin-soft tissue, and organ/space surgical site infections (organ/space SSI), urinary tract infections, and traffic accidents, falls from a height, with no significant difference with respect to the reasons for hospitalization. There was no significant difference between the two groups with respect to the mean duration of hospital stay (60 days).

Of participants, 28 were discharged home, however, 34 participants had (55%) died. Mortality rates in the MBL positive and negative groups were found 55% and 56%, respectively, with no significant association with mortality ($p>0.05$).

Data were evaluated with the logistic regression test in which MBL was considered to be the dependent variable using multiple variables. ICU stay was found to be statistically significant. When the effects of MBL positivity, ICU stay, mechanical ventilation, the prescription of cephalosporins, parenteral nutrition and age on mortality were evaluated with multivariable logistic regression analyses, mechanical ventilation and age were found to be statistically significant.

Discussion

Being substantially virulent pathogens, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* were once recognized as opportunistic pathogens, however; these pathogens were associated with a serious threat to public health across the World, leading to Healthcare Associated Infections (HAI) such as ventilator-associated pneumonia, catheter-associated urinary tract infections, bacteremia, soft tissue infections especially after the emergence of Multidrug Resistant (MDR) isolates after 1990s. Studies performed especially in ICUs showed that *A. baumannii* and *P. aeruginosa* were ranked high as infectious agents and that the most common samples from which isolates were obtained included tracheal swabs, sputum and urinary samples [8-10].

The SENTRY program in which 52022 isolates were examined between 1997 and 2016 found that the most common infection was pneumonia (44.6%) [10] from which *P. aeruginosa* was isolated, from more than 400 medical centers, including Turkey. According to the Clinical and Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing standards, the rates of carbapenem resistance were 17.4 and 10.9%, respectively [10]. The rates of *Acb* complex commonly isolated from individuals hospitalized with pneumonia and blood stream infection were 42.9% 37.3%, respectively [11, 12].

Although there are isolates susceptible to polymyxin B, colistin phosphate and tigecycline, among *Acinetobacter* species, a wide range of isolates are seen to be resistant to multiple antibiotics including carbapenems. In this study, most pathogens (68%), of which, 31% were isolated from tracheal aspirates from ventilator-associated pneumonia and 26% from soft

tissue infections were obtained from patients with a history of ICU stay, which is consistent with the literature. We found that the isolates were resistant to multiple antibiotics as well as carbapenems [13, 14].

Although nonfermentative bacteria such as *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. have an inherent resistance, they have the ability to readily acquire resistance to many antibacterial agents. Despite carbapenems being the most effective antibiotics in the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas* spp., increased carbapenem resistance have resulted in challenges in the management of these infections. Multiple mechanisms are responsible for the resistance, carbapenemases as well. The most important mechanisms of *Pseudomonas* spp. resistance to carbapenems comprise the inability of carbapenems to easily diffuse into bacterial cell wall due to loss of the outer membrane porins (Opr D), increased production of MDR efflux (MEX) pumps and excessive production of beta-lactamases. Similarly, although *A. baumannii* has either inherent or acquired mechanisms, carbapenemases, particularly MBL and OXA-types are associated with carbapenem resistance. Early detection of outbreaks caused by species producing clonal and polyclonal MBL makes it easy to administer proper antibiotics and to take appropriate measures with respect to controlling infections [9, 10, 15-17].

Conventional susceptibility tests are neither sensitive nor specific in establishing MBL-producing species. However, as adjunct tests, simple phenotypic tests can be used to detect such species, particularly diffusion or dilution methods based on increasing synergism between MBL inhibitors (including either EDTA or thiol compounds) and oximinocephalosporins or carbapenems. Phenotypic tests such as double disk synergy (DDS) and E-MBL strip tests consisting of EDTA-IMP and EDTA and 2-mercaptopropionic acid have been used DDS tests were followed by EDTA and imipenem-EDTA disc-diffusion microdilution methods both of which were confirmed to be reliable in detecting MBLs in carbapenem resistant *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species [18-22].

Walsh and colleagues showed that imipenem+imipenem-EDTA tests performed in

Mueller-Hinton agar plate had a sensitivity of 94% and a specificity of 95%, suggesting that such tests would be appropriate to detect MBL for diagnostic purposes. Studies have reported variable sensitivities of the same tests 100% and 36.7% and specificity 86.4%. Studies performed in Turkey using such methods established MBL positivity of *Pseudomonas* isolates and *Acinetobacter* species 24%, 67% and 21%, respectively. *Pseudomonas* spp. outbreaks from multiple sources resulted in challenges in detecting of IMP and VIM positive isolates because of wide variabilities in imipenem MIC values. This study found a MBL positivity of 70.7%, with *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species 26% and 89%, respectively. Discrepancies in these studies were considered to result from the differences in the numbers of isolates examined [16, 18, 22-25].

Studies have shown that bla IMP/VIM associated genes identified with phenotypic methods were not detected by means of a PCR test, which was suggested to be due to the fact that EDTA increases susceptibility to antimicrobials of microorganisms by raising cell membrane permeability. Although phenotypic methods may lead to false MBL-positivity, IMP-EDTA disc and E-test methods have been suggested to be used as the first-line tests because they do not yield false negative results. Furthermore, an algorithm was structured taking account of inhibition zone diameter around imipenem/meropenem discs. Isolates with an inhibition zone diameter of <13 mm were considered to be MBL producer, and PCR was recommended to be performed for sequence typing. However, isolates with a zone diameter of 13 to 15 mm were considered to be likely MBL producer, so, PCR testing was recommended following MBL E-test. MBL E-test has been recommended to be an appropriate means of confirming the production of MBL in the presence of higher carbapenem resistance [26, 27-29].

Demographic and clinical features

The current study assessed the demographic and clinical features of patients. Studies showed differences in the risk factors for the development of infections of *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp.

While several studies found female gender and young age to be significant risk factors for MBL positivity this study found no significant

difference with respect to sex and mean age. Urinary catheters and administration of antibiotics, undergoing surgery and staying at the hospital with more than 500 beds have been considered the most important risk factors for *Acinetobacter* spp infections, however, prolonged hospitalization, antineoplastic chemotherapy, corticosteroids, permanent urinary catheters have been reported to be the risk factors for *Pseudomonas* spp. infections. The current study identified the rates of comorbidities and malignancy to be higher, which was not statistically significant in terms of MBL positivity. However, undergoing mechanical ventilation, ICU stay which accounted for the risk factors as high as six times were significant risk factors in terms of MBL-positivity [30-35].

This study identified the use of cephalosporin to be the significant risk for MBL- positivity consistent with studies suggesting that prolonged carbapenem use constituted an independent risk factor for imipenem resistant *Acinetobacter* spp. bacteremia, and that prolonged use of cephalosporin was associated with MBL producing *Acinetobacter* spp. bacteremia. The use and duration of carbapenems did not significantly differ between the groups with respect to MBL-positivity [13, 30-33].

It has been known that carbapenemase-encoding genes and other antibiotic-resistant genes are found in the same plasmids and transposons and that MBL positive isolates are not only resistant to beta-lactams but also to other groups of antibiotics. The current study found that the MBL-positivity group had a higher rate of resistance in to cefoperazone/sulbactam, piperacillin-tazobactam, amikacin, ciprofloxacin, cefepime, and that the MBL-negative groups had a higher rate of resistance to Netilmisin, TMP-SXT and tetracycline, which was thought to be associated with the frequency of drug use [22, 25].

Studies reported that MBL-positivity was associated with higher mortality rates, however, the current study showed that mechanical ventilation and age were associated with increased mortality, irrespective of MBL-positivity [31, 36].

In conclusion, MBL production may account for carbapenem resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. isolated especially from ICU patients. The use of phenotypic methods, being easy and available, in detecting MBL-

positivity may be a guide to perform infection control programs and administer antibiotics empirically.

Study limitations

The current study is a single center study, included a small sample size; due to unavailability of technical equipment, genome sequencing of antibiotic resistant genes in all isolates could not be performed by molecular analyses.

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

References

- Chhatwal P, Ebadi E, Schwab F, et al. Epidemiology and infection control of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* at a German university hospital: a retrospective study of 5 years (2015-2019). *BMC Infect Dis* 2021;21:1196. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06900-3>
- Zarrilli R, Bagattini M, Migliaccio A, Esposito EP, Triassi M. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Italy. *Ann Ig* 2021;33:401-409. <https://doi.org/10.7416/ai.2020.2395>
- Ling W, Furuya Kanamori L, Ezure Y, Harris P, Paterson DL. Adverse clinical outcomes associated with carbapenem-resistant *Acinetobacter* (CRA) infections: a systematic review and meta-analysis. *JAC Antimicrob Resist* 2021;3:e1-12. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab157>
- Paterson DL. The Epidemiological Profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006;43:43-48. <https://doi.org/10.1086/504476>
- Ferreira KM, Rodrigues, ACDS, Watanabe AC, Ferreira YM, Chang MR. First case of infection by metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2017;21:359-360. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.12.005>
- Yong D, Lee K, Yum JH, Shin HB, Rossolini MG, Chong Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo- β -lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40:3798-3801. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.10.3798-3801.2002>
- Pitout JDD, Gregson DB, Poirel L, McClure JA, Le P, Church DL. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamases in a large centralized laboratory. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43:3129-3135. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.7.3129-3135.2005>
- Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial Infections. *Clin Infect Dis* 2019;69:565-575. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>
- Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 2019;69:521-528. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz824>
- Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:609-616. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000608>
- Shortridge D, Gales AC, Streit JM, Huband MD, Tsakris A, Jones RN. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:63-68. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy343>
- Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus-acinetobacter baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: results from the sentry antimicrobial surveillance program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis* 2019;6:34-46. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy293>
- John E, McGowan J. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: Multidrug resistance to the maximum *Am J Infect Control* 2006;34:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.226>
- Giske GC, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y, on behalf of ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008;52:813-821. <https://doi.org/10.1128/AAC.01169-07>
- Rostami S, Farajzadeh Sheikh A, Shoja S, et al. Investigating of four main carbapenem-resistance mechanisms in high-level carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients. *J Chin Med Assoc* 2018;81:127-132. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.08.016>
- Cornaglia G, Akova M, Amicosante G, et al. Metallo- β -lactamases as emerging resistance determinants in gram-negative pathogens: open issues. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007;29:380-388. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.10.008>
- Thomas RF, Sader HS, Toleman A, et al. Emerging metallo- β -lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:276-278. <https://doi.org/10.1086/430790>
- Yan JJ, Wu JJ, Tsai SH, Chuang CL. Comparison of the double-disk, combined disk, and E-test methods for detecting metallo- β -lactamases in gram-negative bacilli. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2004;49:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2004.01.002>

19. Moulana Z, Babazadeh A, Eslamdost Z, Shokri M, Ebrahimpour S. Phenotypic and genotypic detection of metallo-beta-lactamases in Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *Caspian J Intern Med* 2020;11:171-176. <https://doi.org/10.22088/cjim.11.2.171>
20. Massik A, Hibaoui L, Arhoune B, Yahyaoui G, Oumokhtar B, Mahmoud M. Detection of metallo-beta lactamases and oxacillinase genes in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Morocco. *Pan Afr Med J* 2021;40:210. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.40.210.28663>
21. Arakawa Y, Shibata N, Shibayama K, et al. Convenient test for screening metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. *Journal of Clinical Microbiology* 2000;38:40-43. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.1.40-43.2000>
22. Vural E, Delialioğlu N, Ulger ST, Emekdas G, Serin MS. Phenotypic and molecular detection of the metallo-Beta-lactamases in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from clinical samples. *Jundishapur Journal of Microbiology* 2020;13. <https://doi.org/10.5812/jjm.90034>
23. Walsh TR, Bolmström A, Qvarnström A, et al. Evaluation of new etest for detecting metallo- β -lactamases in routine clinical testing. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40:2755-2759. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.8.2755-2759.2002>
24. Samuelsen Ø, Buarø L, Giske CG, Simonsen GS, Aasnæs B, Sundsfjord A. Evaluation of phenotypic tests for the detection of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in low prevalence country. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61:827-830. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn016>
25. Bayraktar B, Yıldız D, Bulut E. Investigation of Metallo beta-lactamase Production in Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated in Intensive Care Unit. *J Turkish Soc Microbiol* 2004;34:248-252.
26. Aksoy MD, Çavuşlu Ş, Tuğrul HM. Investigation of metallo beta lactamases and oxacilinases in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from inpatients. *Balkan Med J* 2015;32:79-83. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.15302>
27. Aktaş Z, Bal Kayacan Ç. Investigation of metallo-beta-lactamase producing strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* by E-test, disk synergy and PCR. *Scand J Infect Dis* 2008;40:320-325. <https://doi.org/10.1080/00365540701704698>
28. Chu YW, Cheung TKM, Ngan JYW, Kam KM. EDTA susceptibility leading to false detection of metallo- β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* by Etest and an imipenem-EDTA disk method. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:340-341. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.07.004>
29. Berges L, Rodriguez Villalobos H, Deplano A, Struelens MJ. Prospective evaluation of imipenem/EDTA combined disc and Etest for detection of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:812-813. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm001>
30. Tam VH, Chang KT, LaRocco MT, et al. Prevalence, mechanisms, and risk factors of carbapenem resistance in bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:309-314. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.05.006>
31. Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, et al. Clinical and bacteriological characteristics of IMP-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003;37:26-32. <https://doi.org/10.1086/375594>
32. Marra AR, Pereira CAP, Gales AC, et al. Bloodstream infections with metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology, microbiology, and clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:388-390. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.388-390.2006>
33. Bashir D, Thokar MA, Fomda BA, et al. Detection of metallo-beta-lactamase (MBL) producing *Pseudomonas aeruginosa* at a tertiary care hospital in Kashmir. *African J Microbiol Res* 2011;5:164-172. <https://doi.org/10.5897/AJMR10.694>
34. Nakano T, Hiramatsu K, Hirata N, et al. Clinical characterization of blaIMP positive gram-negative rods isolated cases. *Kansenshogaku Zasshi* 2001;75:946-954. <https://doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.75.946>
35. Abbo A, Navon Venezia S, Hammer Muntz O, Krichali T, Siegman Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2005;11:22-29. <https://doi.org/10.3201/eid1101.040001>
36. Laupland KB, Parkins MD, Church DL, et al. Population-based epidemiological study of infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Calgary Health Region: importance of metallo-beta-lactamase (MBL)-producing strains. *J Infect Dis* 2005;192:1606-1612. <https://doi.org/10.1086/444469>

Acknowledgment

This study was presented as an oral presentation at 15th National Internal and Surgical Scientific Intensive Care Congress, 21-24 November 2018.

Ethics committee approval: This study was based on a thesis in medical specialty. Data involved the period before 2020. Approval of the ethics committee was not required when the study was carried out.

Authors' contributions to the article

S.S.O.D. and N.B. have constructed the main idea. S.S.O.D. developed the theory and arranged the material and method section and have evaluated the data in results section. Written by S.S.O.D., reviewed, corrected by S.S.O.D. and N.B. Two authors discussed the entire study, reviewed the final version of the manuscript.

Cardiovascular disease risk factors knowledge of individuals with type 2 diabetes and associated factors

Tip 2 diyabetli bireylerin kardiyovasküler hastalık risk faktörleri bilgisi ve ilişkili faktörler

Fadime Gök

Gönderilme tarihi:27.07.2022

Kabul tarihi:14.09.2022

Abstract

Purpose: This study aimed to determine the knowledge level of individuals with type 2 diabetes regarding cardiovascular disease risk factors and the affecting factors.

Materials and methods: This single-center, descriptive and cross-sectional study was conducted with patients (n=207) who were admitted to Pamukkale University Hospitals Health Research and Application Center Endocrine polyclinic for control between September 2021 and December 2021.

Results: The mean age of the individuals with type-2 DM who participated in the study was 60.99±13.74 years, and had been suffering from type-2 DM for a mean of 12.22±9.86 years. The mean scores of the cardiovascular diseases risk factors knowledge level scale was found to be 17.90±3.33. It was determined that 51.2% of the individuals included in the study were female, 31.9% had a history of type-2 DM and 52.2% had a history of heart disease. When their health-promoting behaviors were examined, it was determined that very few of the participants exercised but paid attention to healthy nutrition. It was determined that the cardiovascular risk factors knowledge levels of the patients did not differ statistically in terms of sociodemographic variables ($p>0.05$). However, it was determined that there was a statistically significant difference between some variables related to heart health-promoting behaviors such as exercise status, amount of fruit/vegetables consumed daily, preferred foods in snacks, monitoring blood sugar/cholesterol level, getting an ECG and having cardiovascular health checked ($p<0.05$).

Conclusion: The cardiovascular disease risk factors knowledge levels of the patients participating in the study were below the mean score of the scale. Although their level of knowledge was not very low, the ratio of the healthy lifestyle behaviors they developed to the general risk factors knowledge level was found to be quite low. Individuals with type-2 DM who have preventive health behaviors and exhibit positive eating habits have higher knowledge levels than others.

Keywords: Type-2 diabetes, cardiovascular disease, risk factors, health behaviors, level of knowledge.

Gök F. Cardiovascular disease risk factors knowledge of individuals with type 2 diabetes and associated factors. Pam Med J 2022;15:824-834.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, Tip 2 diyabetli bireylerin kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri bilgi düzeyleri ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Tek merkezli, tanımlayıcı ve kesitsel tipteki bu çalışma Eylül-Aralık 2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri Sağlık Araştırma Uygulama Merkez Müdürlüğü Endokrin polikliniğine kontrol amacı ile gelen hastalarda (n=207) yürütüldü.

Bulgular: Tip 2 diyabetli bireylerin yaş ortalaması 60,99±13,74 yaş olup, ortalama 12,22±9,86 yıldır diyabet hastasıdır. Kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri bilgi düzeyi ölçeği toplam puan ortalamaları 17,90±3,33 olarak bulundu. Araştırma kapsamına alınan bireylerin %51,2'sinin kadın, %31,9'unun DM öyküsü ve %52,2'sinin kalp hastalığı öyküsü olduğu belirlendi. Sağlığı koruyucu davranışları incelendiğinde çok azının egzersiz yaptığı fakat sağlıklı beslenmeye özen gösterdikleri tespit edildi.

Hastaların kardiyovasküler risk faktörleri bilgi düzeyi açısından sosyodemografik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Fakat kalp sağlığı koruyucu davranışlarına ait bazı değişkenler arasında (egzersiz yapma durumu, günlük tüketilen meyve/sebze miktarı, ara öğünlerde tercih edilen besinler, kan şekeri/kolesterol düzeyini takip etme, EKG çekirme ve kalp damar sağlığını kontrol ettirme durumu) istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmaya alınan hastaların kardiyovasküler hastalık risk faktörleri bilgi düzeyleri ölçek puan ortalamasının altındaydı. Bilgi düzeyleri çok düşük olmamakla birlikte geliştirdikleri sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının genel risk faktörleri bilgi düzeyine oranı oldukça düşük bulundu. Koruyucu sağlık davranışına sahip ve olumlu beslenme alışkanlığı sergileyen Tip-2 DM'li bireylerin bilgi düzeyleri diğerlerine göre daha yüksektir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, risk faktörleri, sağlık davranışları, bilgi düzeyi.

Gök F. Tip 2 diyabetli bireylerin kardiyovasküler hastalık risk faktörleri bilgisi ve ilişkili faktörler. Pam Tıp Derg 2022;15:824-834.

Introduction

Type-2 diabetes (T2DM) is a chronic disease characterized by high blood glucose levels and abnormalities in carbohydrate, fat, and protein metabolism. According to the International Diabetes Federation's (IDF) 2021 data, 537 million people in the world have diabetes and 90% of them are diagnosed with type-2 DM [1]. Chronic hyperlipidemia in individuals with DM affects circulatory physiology, causing cardiovascular diseases (CVD) [2-5]. CVD is a significant cause of morbidity/mortality in individuals with diabetes and it is difficult to examine the risk factors separately from DM [6, 7]. According to the American Diabetes Association (ADA) report (2019) and the Turkish Endocrinology and Metabolism Society Guidelines (2020), controlling risk factors in individuals with DM also reduces the risk of CVD [8, 9]. ADA [4] data also supports this information.

There are modifiable and non-modifiable risk factors in the development of DM and CVD. Modifiable risk factors such as malnutrition, obesity, and sedentary life play a role in the development of both DM and CVD [10]. The most effective way to reduce risk is to control modifiable risk factors [4, 11, 12]. Khot et al. [13] also emphasize that CVD-related morbidity and mortality can be reduced by 80-90% by controlling modifiable risk factors. Therefore, the level of knowledge about CVD risk factors of individuals with type-2 DM should be increased and healthy living behaviors should be established [14-17]. In the literature, it has been stated that reducing alcohol/cigarette use, regular exercise, and a plant-based diet reduce the risk of type-2 DM and CVD [18]. It is reported that similar results have been found in different studies conducted in this field in Turkey as well as in the world [2, 19-21]. However, type-2 DM and the complications it causes still remain important. Therefore, this study aimed to examine the knowledge level of individuals with type-2 DM regarding CVD risk factors and the affecting factors.

Research questions

- What is the knowledge level of individuals with type-2 DM on cardiovascular disease risk factors?
- What affects the knowledge level of individuals with type-2 DM on cardiovascular

disease risk factors?

- Do individuals with type-2 DM exhibit healthy lifestyle behaviors?
- Is there a relationship between the knowledge level of cardiovascular disease risk factors and healthy lifestyle behaviors of individuals with type-2 DM?

Materials and methods

Study type and ethical approval

The population of this single-center, descriptive and cross-sectional study consisted of type-2 DM individuals (n=2615) who applied to Pamukkale University Hospitals Health Research and Application Center Endocrine outpatient clinic between September 2021 and December 2021. Those who are over 18 years old, diagnosed with type-2 DM at least six months ago, have no history of heart failure or coronary artery disease (CAD), have no malignant or chronic liver disease, can speak and understand Turkish, have no communication barriers, have mental competence, who was conscious and willing to participate in the study were included in the study.

T-test was used in independent groups in the "G.Power-3.1.9.4" software to determine the sample size by statistical power analysis [22]. Accordingly, it was found that a minimum of 172 people should be included in the sample, by taking the medium effect size (0.50) as a reference in determining the sample size, accepting the alpha bidirectional Type I error value as 0.05 and the power as 0.90. Two hundred fifty-seven (257) people were reached considering the data losses. A total of 50 individuals who did not meet the inclusion criteria were excluded from the study. Therefore, 207 people formed the sample of the study. Data were collected based on self-report. Volunteers were included in the study. So, the records of those who did not accept the study were not kept. The random sampling method, one of the non-probability sampling methods, was used as the sampling method.

To conduct the research, a written permit was obtained from the Board of Ethics of Pamukkale University Medical Faculty, the hospital where the research was carried out, the authors who developed the scale, and individuals participating in the study. The study

was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Patients and data collection

Data were collected by face-to-face interview technique using the "Individual Descriptive Information Form" and the "Cardiovascular Diseases Risk Factors Knowledge Level (CARRF-KL) Scale".

Individual Descriptive Information Form:

Prepared using the relevant literature [2, 23, 24]. There are 33 (thirty-three) questions in the questionnaire form regarding socio-demographic characteristics, cardiovascular risk factors, and protective behaviors for heart health.

Cardiovascular Diseases Risk Factors Knowledge Level (CARRF-KL) Scale:

It was developed by Arian et al. [24], and its validity and reliability study was conducted. The scale questions the characteristics of cardiovascular diseases, their preventability, risk factors, and the result of changes in risk behaviors. There are 28 items on the scale. The score that can be obtained from the scale is between 0-28.

No cut-off point is given on the scale. As the scores increase, the level of knowledge increases. The mean score of the scale was found to be 19.3 ± 3.2 , the median value was 19.0 and the score distribution was between 5-27 points. The scale mean score is calculated in the sample group where the application is made. Participants who score above the calculated mean score are considered to have a high level of knowledge, and those who score below the mean score are considered to have a low level of knowledge. The internal consistency coefficient of the scale (Cronbach alpha) is 0.768 [24]. In this study, the Cronbach alpha coefficient of the scale was found to be 0.827.

Statistical analysis

Data analysis was performed with the IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) package program. Descriptive data were expressed as numbers and percentages. Analyses of CVD risk factors knowledge levels were given with mean and standard deviation. The distribution normality analysis was calculated according to the kurtosis and skewness analysis. According to this calculation, variables in the range of skewness= 0, and kurtosis= ± 2

were accepted as normal distributions [25]. Since the data were homogeneous, t-test and one-way analysis of variance were used to compare the cardiovascular disease risk factors knowledge levels of the participants according to their sociodemographic/cardiovascular risk factors and protective behaviors. The Posthoc Bonferroni test was used to determine where the statistical difference detected in the one-way analysis of variance originated. The correlation size between the significant analyses was analyzed by linear regression analysis. The significance level for all tests was accepted as $p < 0.05$.

Results

The mean age of the individuals with type-2 DM who participated in the study was 60.99 ± 13.74 years and had diabetes for a mean of 12.22 ± 9.86 years. It was determined that 51.2% of the participants were female, 83.6% were married, 60.4% were primary school graduates, 41.5% were overweight, 70% had a medium income, 46.9% lived with their spouse, 48.8% have social insurance, and 35.7% of them were housewives. When the family history of the patients was examined, it was determined that 31.9% had a history of type-2 DM, 52.2% had a history of heart disease and 52.2% had a history of hypertension. It was determined that 21.3% of the patients had one of the complications of type-2 DM, and neuropathy and diabetic foot were the most common (5.3%) (Table 1). When the health-promoting behaviors of individuals with type-2 DM were examined, it was determined that 22.7% of the participants smoke, 13.0% use alcohol, 34.8% exercise, 29.5% of those who exercise walk, 14.5% do these exercises at least three times a week, 35.3% consume at least one fruit per day, 43.0% consume at least one portion of vegetables per day, 44.9% consume fish at least once a week, 30.0% do not consume any salt, 59.9% prefer healthy foods as snacks, 55.1% consumed healthy fats, 65.2% had cardiovascular health checked regularly, 50.2% had regular ECG taken, 69.1% had regular blood sugar control, 65.2% had blood cholesterol level control, 55.6% controlled arterial blood pressure, 64.3% preferred elevator when climbing stairs (Table 2).

The mean score of the CARRF-KL scale of the individuals participating in the study was 17.90 ± 3.33 points (Table 1). A statistically

Table 1. Characteristics of individuals with type-2 DM

Variables		Mean	SD
Age ^a		60.99	13.74
Diagnosis of DM (years) ^a		12.22	9.86
BMI ^a		28.15	4.92
CARRF-KL Scale ^a		17.90	3.33
		n	%
Gender ^b	Female	106	51.2
	Male	101	48.8
Maritalstatus ^b	Married	173	83.6
	Single	34	16.4
Educational status ^b	Primary Education	125	60.4
	Secondary Education	25	12.1
	High School	30	14.5
	Graduate	27	13.0
Body mass index group	Normal weight (BMI Between 18.5 and 24.9)	49	23.7
	Excess weight (BMI Between 25 and 29.9)	86	41.5
	Obese (BMI Between 30 and 39.9)	72	34.8
Economic situation ^b	Bad	26	12.6
	Average	145	70.0
	Good	36	17.4
Person living with ^b	Alone	22	10.6
	Spouse	97	46.9
	Kids	29	14.0
	Spouse and Kids	59	28.5
Social security ^b	SSI	101	48.8
	Pension Fund	56	27.1
	Bağkur (Social security organization for artisans and the self-employed)	36	17.4
	Private insurance	5	2.4
	None	9	4.3
	Officer	19	9.2
Profession ^b	Employee	17	8.2
	Self-employment	14	6.8
	Housewife	74	35.7
	Retired	63	30.4
	Farmer	11	5.3
Having a history of DM in family ^b	Student	4	1.9
	Unemployed	5	2.4
	Yes	66	31.9
	No	141	68.1
Having a history of heart disease in family ^b	Yes	108	52.2
	No	99	47.8
Having a history of hypertension in family ^b	Yes	108	52.2
	No	99	47.8
Having any of the complications of DM ^b	Yes	44	21.3
	No	163	78.7

Table 1. Characteristics of individuals with type-2 DM

Variables	Mean	SD	
Type of complication (n=44) ^b	Neuropathy +Diabetic foot	11	5.3
	Neuropathy	10	4.8
	Retinopathy	10	4.8
	CAD+MI*	7	3.4
	Nephropathy	6	2.9

CAD: Coronary Artery Disease, *MI: Myocardial Infarction

^aValues were analyzed with mean ± Standard deviation

^bValues were analyzed with number and percentage

Table 2. Results on protective health behaviors of heart health of individuals with type-2 DM

Variables	n	%	
Smoking status	Yes	47	22.7
	No	108	52.2
	Quit	52	25.1
Alcohol use status	Yes	27	13.0
	No	132	63.8
	Quit	48	23.2
Status of exercising	Yes	72	34.8
	No	135	65.2
	Walking	61	29.5
Type of exercising (n=72)	Arm and leg exercise	3	1.4
	Aerobic	3	1.4
	Fitness	2	1.0
	Swimming and cycling	3	1.4
	Once or twice	22	10.6
How many times do you exercise per week? (n=72)	Three or four times	30	14.5
	Five or six times	20	9.7
	None	37	17.9
Amount of fruit consumed in a day (Pieces)	One	73	35.3
	2-3	65	31.4
	4-5	32	15.5
The amount of vegetables consumed in a day (Portion)	None	31	15.0
	One	89	43.0
	2-3	87	42.0
Do you consume fish at least once a week?	Yes	93	44.9
	No	114	55.1
Salt consume status	I never use salt	62	30.0
	Using less salt	82	39.6
	Using an average amount of salt	63	30.4
Foods preferred for snacks	Healthy (fruit, yogurt, nuts)	124	59.9
	Unhealthy (Chips, Coke, Biscuit, Cookies etc.)	83	40.1
Oil consumption status	Healthy (olive oil and butter)	114	55.1
	Unhealthy (vegetable oil or margarine)	93	44.9
Checking cardiovascular health	Yes	135	65.2
	No	72	34.8
Checking ECG	Yes	104	50.2
	No	103	49.8

Table 2. Results on protective health behaviors of heart health of individuals with type-2 DM

Variables		n	%
Checking blood sugar	Yes	143	69.1
	No	38	18.4
	Occasionally/sometimes	26	12.6
Checking blood cholesterol	Yes	135	65.2
	No	72	34.8
Checking arterial blood pressure	Yes	115	55.6
	No	57	27.5
	Occasionally/sometimes	35	16.9
Stair climbing preference	On food	74	35.7
	Elevator	133	64.3

significant difference was found between the CVD risk factors knowledge level of individuals with type-2 DM and exercising ($p=0.029$), amount of fruit consumed per day ($p=0.022$), vegetables consumed per day ($p=0.001$), type of food preferred for snacks ($p=0.025$), regular blood glucose monitoring ($p=0.030$), blood cholesterol level monitoring ($p=0.001$), ECG (0.022), and cardiovascular health checks ($p=0.007$). In the posthoc (Bonferroni) analysis to determine the group that makes the difference in the amount of fruit/vegetables consumed daily and blood sugar monitoring, it was determined that the difference in daily fruit consumption was caused by the difference between those who said none and 4-5, the difference in vegetable consumption was caused by the difference between those who say none and 2-3 portions, and the difference in blood glucose monitoring was caused by the difference between those who said never and those who said occasional/sometimes. Individuals who consumed 4-5 fruits and 2-3 portions of vegetables per day and had occasional/sometimes blood glucose measurements had higher cardiovascular disease risk factors knowledge levels (Table 3). Except for the sociodemographic characteristics of the individuals with type-2 DM and the data above, no statistically significant difference was found between the protective behaviors of heart health and the cardiovascular risk factors knowledge levels ($p>0.05$).

The relation between the variables related to health-protective behaviors affecting the CVD risk factors knowledge level of the individuals participating in the study was evaluated by backward multivariate linear regression analysis, and is given in Table 4. CVD risk factors knowledge level of individuals with type-2 DM who had their blood cholesterol level checked,

(B:0.249, 95% CI:0.839-2.627, $p<0.001$), who consumed 4-5 servings of vegetables per day (B:0.226, 95% CI:0.460-1.669, $p=0.001$), who prefer to consume healthy food for snacks (B:0.147, 95% CI:0.131-1.862, $p=0.024$) was found to be higher than the others individuals.

Discussion

In this study, which was conducted to determine the cardiovascular diseases risk factors knowledge levels of individuals with type-2 DM and influencing factors, it was determined that the CVD risk factors knowledge level mean score of the participants (17.90 ± 3.33) was below the original scale mean score (19.30 ± 3.2) [24]. The knowledge levels of individuals about CVD risk factors are not very low. However, the ratio of the healthy lifestyle behaviors they have developed to the level of general risk factors knowledge is quite low.

Studies are reporting that individuals with type-2 DM have different levels of CVD risk factor knowledge (low/moderate or high) [6, 12, 26, 27]. Taskin Yilmaz et al. [6] examined the relationship between CVD risk and healthy lifestyle behaviors in individuals with type-2 DM and found the CARRF-KL score above the mean score of the scale (19.35). In addition, Bozdemir Ozel et al. [27] examined cardiovascular disease risk factors knowledge level and physical activity levels of individuals with type-2 DM and found CARRF-KL score to be higher than the original scale mean score (20.69 ± 3.86).

Contrary to these findings, there are studies in which CVD risk factors knowledge level mean score of the individuals with type-2 DM was found to be low. Andsoy et al. [26] found the CVD knowledge level mean score of the participants to be 19.18 ± 4.46 , while Kayaniyil

Table 3. Distribution of cardiovascular disease risk factors knowledge level mean scores according to heart-protective behaviors of individuals with type-2 DM (n=207)

Variables		n	CARRF-KL X ± SD		p
Exercising	Yes	72	18.59	3.15	t=2.197
	No	135	17.54	3.36	p=.029
	None	37	17.16	3.35	
Amount of fruit consumed in a day (pieces)	1	73	17.61	3.27	F=3.296
	2-3	65	17.89	3.55	p=.022
	4-5	32	19.46	2.22	
	None	31	16.45	3.17	
The amount of vegetables consumed in a day (portion)	1	89	17.64	3.56	F=7.127
	2-3	87	18.70	2.84	p=.001
Preferred foods for snacks	Healthy	124	18.33	3.32	t=2.255
	Unhealthy	83	17.27	3.24	p=.025
Blood sugar monitoring	Yes	143	17.95	3.23	
	No	38	16.89	3.74	F=.580
	Occasionally/sometimes	26	19.11	2.79	p=.030
Checking cardiovascular health	Yes	135	18.36	3.02	t=2.735
	No	72	17.05	3.69	p=.007
Monitoring blood cholesterol level	Yes	135	18.56	3.02	t=4.018
	No	72	16.68	3.59	p=.001
Having ECG	Yes	104	18.43	3.28	t=2.303
	No	103	17.37	3.29	p=.022
Smoking status	Yes	47	17.21	3.38	
	No	108	17.79	3.35	F=2.882
	Quit	52	18.76	3.09	p=.058
Alcohol use status	Yes	27	17.29	3.64	
	No	132	17.81	3.30	F=1.268
	Quit	48	18.50	3.18	p=.284
Salt consumption status	I never use salt	62	18.33	3.34	
	Using less salt	82	17.87	3.48	F=.943
	Using an average amount of salt	63	17.52	3.08	p=.391
Oil consumption status	Healthy (olive oil and butter)	114	18.00	3.43	
	Unhealthy (vegetable oil or margarine)	93	17.83	3.20	t=-.358 p=.721

et al. [12] found it to be 16.67 ± 2.59 . Similarly, in this study, the mean CVD knowledge level of individuals with type-2 DM was below the mean score of the original scale (17.90 ± 3.33). The reason for this may be that the education level of the majority of the individuals participating in the study was a primary school. In the CARRF-KL

scale validity and reliability study and another study conducted in different sample groups, patients with high CARRF-KL mean scores were patients with high education levels [6, 24, 27]. Bozdemir Ozel et al. [27] stated that most of the participants had a high school or higher education level as the reason for finding the

Table 4. Variables affecting cardiovascular disease risk factors knowledge level of individuals with type-2 DM*

Variables	B	%95 GA	p
Monitoring of blood cholesterol level status			
Yes	0.249	0.839-2.627	<0.001
No	-		
The amount of vegetables consumed in a day (Portion)			
1-3	-		
4-5	0.226	0.460-1.669	0.001
Preferred foods for snacks			
Healthy	0.147	0.131-1.862	0.024
Unhealthy	-		
R ² =0.135			

*Variables of affecting CVD risk factors were analyzed using the backward multivariate linear regression analysis method. Model Adjusted R²=0.135. Exercising status, amount of fruit consumed per day (pieces), amount of vegetables consumed per day (portion), food preferred in snacks, ECG status, blood sugar monitoring, blood cholesterol level monitoring, cardiovascular health control status were included in the model.

CVD risk factors knowledge level mean score to be higher than the original scale mean score. Similarly, in a study by Kayaniyil et al. [12] in Canada, it was reported that the CVD risk factor knowledge level of the patients was moderate, but the educated patients were more willing to get more information and create healthy lifestyle behaviors. Similar to the present study, Wagner et al. [28], found that patients had a low level of knowledge about CVD risk factors. The most important factor causing low levels of knowledge was shown to be the low level of education of the patients included in the study. Therefore, it is emphasized that the level of knowledge is important in reducing CVD risk factors in individuals with type-2 DM. Studies show that as individuals' knowledge of cardiovascular disease risk factors increases, their rates of healthy lifestyle behaviors also increase [24, 27, 28]. This situation is interpreted as a high level of education contributing to an increase in the level of knowledge, and a high level of knowledge contributes positively to the development of healthy lifestyle behaviors. It is not possible to examine CVD risk factors separately from type-2 DM [4-7].

Controlling risk factors in individuals with DM also ensures that the risk of CVD is also controlled [8-12]. It was emphasized in the literature that in controlling type-2 DM and CVD risk factors, it is much more important to control modifiable risk factors such as smoking/alcohol use, obesity, malnutrition, and sedentary life, as well as non-modifiable factors such as advanced age and genetic factors [2, 6, 7, 12, 13, 28-

32]. In particular, reducing smoking/alcohol use, practicing regular physical exercise, and developing healthy lifestyle behaviors such as positive eating habits have been shown to reduce CVD risk factors by lowering HbA1C, lipid, and blood pressure levels [6, 18, 19, 31-33].

However, studies show that the majority of individuals with type-2 DM smoke and consume alcohol, are obese, and have low levels of physical activity [2, 6, 29, 31].

In this study, similar to the literature, it was determined that the average age of type-2 DM individuals is advanced, most of them lead a sedentary life (do not exercise, prefer elevators instead of stairs) and most of them are overweight. However, contrary to the literature, it was found that very few of them are smokers, and very few of them use alcohol, moreover, most of them had healthy eating habits, especially snacks, paying attention to the consumption of healthy food. Most of the individuals in the study group have no family history of type-2 DM. However, they have a history of CVD and hypertension in the family. The study findings show that most of the participants have more than one of the modifiable and non-modifiable CVD risk factors.

Today, the increase in mortality rates due to cardiovascular diseases has revealed the need to take urgent measures against risk factors [34]. The fact that individuals do not have sufficient knowledge about CVD risk factors causes difficulties in the prevention and management

of the disease [35]. This requirement becomes much more essential for individuals with type-2 DM. Type-2 DM causes macrovascular (coronary artery disease, peripheral vascular disease, hypertension, cerebrovascular event) and microvascular (retinopathy, nephropathy, neuropathy) complications in the long term [2, 3, 5, 14, 20, 21]. The most significant complication that reduces the quality of life and seriously threatens life is cardiovascular disease [3, 20].

It was stated in the literature that most of type-2 DM patients with an average disease duration of 10 years or more develop any of the chronic complications of type-2 DM. Complications were determined in 71.5% of the participants in the study of Gur et al. [2], in 57% of individuals with type-2 DM in the study of Kara and Cinar [36], and 49.0% of the patients in the study of Taskin Yilmaz et al. [6]. Contrary to the literature, although the individuals included in this study had been suffering from type-2 DM for a mean of 12.22 ± 9.86 years, complications were detected in very few of them (21.3%). The reason for this can be considered as the fact that most of the patients included in the study have fulfilled many of the heart-health promoting behaviors (quitting smoking and alcohol use, having blood sugar/blood cholesterol level monitoring, ECG taking, etc.) and have developed a positive eating habit (none of them consume too much salt, most of them consume healthy fats, consume enough fruits and vegetables, prefer healthy foods in snacks, etc.). These individuals have higher levels of knowledge of CVD risk factors.

In this study, it was determined that the CVD risk factors knowledge levels of individuals with type-2 DM who develop health-promoting behaviors (exercise, have blood sugar/blood cholesterol level monitoring, have regular ECG and heart health checks) and exhibit positive eating habits (consume 4-5 fruits/2-3 portions of vegetables a day, prefers to consume healthy food in between meals) higher than other individuals. The difference between them was statistically significant.

However, in the regression analysis, it was seen that only a few of these variables affected the level of knowledge. It has been observed that regular blood cholesterol control and choosing healthy food for snacks have an increasing effect on the total score of the scale. In addition, the increase in vegetable consumption has an increasing effect on the total score of the scale.

This situation can be interpreted as having a positive healthy lifestyle behavior increases the CVD risk factors knowledge level of the person. On the other hand, it can be also thought that a high level of knowledge can be effective in creating a healthy lifestyle behavior. In this study, no statistically significant relationship was found between the CVD risk factors knowledge level of individuals with type-2 DM, except for any variable other than 'blood cholesterol level monitoring' from health-promoting behaviors and 'daily amount of vegetables consumed' from positive eating habits. This situation can be interpreted as having healthy lifestyle behaviors may have an increasing effect on the knowledge level of the person. To reduce the risk of CVD in individuals with type-2 DM, it is essential to increase the level of knowledge of these individuals and convert this knowledge into behaviors. In the literature, there are studies reporting a relationship between creating healthy lifestyle behaviors and CVD risk factors knowledge level, as in this study [6, 18, 19, 30, 31-33]. Studies have reported that the development of other complications of type-2 DM, especially CVD, can be prevented by lifestyle changes [6, 24, 27, 28].

This study has several limitations. Firstly, limitation of the study is that only patients admitted to a tertiary hospital were included. Another limitation is the use of nonprobabilistic sampling method and the majority of the participants are primary school graduates. Therefore, the generalizability of the results of the study is low. In addition, exercise status, smoking and alcohol use status, and body mass index were measured by non-objective questioning. Also, since this study is a cross-sectional study, the causality of the relationships revealed is not certain.

As a result, although the cardiovascular disease risk factors knowledge levels of the patients included in the study were below the scale average, they were not very low. However, the ratio of the healthy lifestyle behaviors they developed to the general risk factors knowledge level is low. It has been observed that protective health behaviors and having positive eating habits have an increasing effect on the total score of the scale. The CVD risk factors knowledge level of individuals who have their blood cholesterol level checked, consume enough vegetables and prefer healthy foods for snacks is higher than the others. It is important

to develop healthy lifestyle behaviors against cardiovascular diseases in individuals with type-2 DM. For this reason, it is recommended that these individuals be encouraged to create healthy lifestyle behaviors.

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

References

- International Diabetes Federation (IDF) Available at: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf. Accessed April 14, 2022
- Gür CÇ, Polat H, Müderrisoglu C, Altunoglu E, Yılmaz M. Tip 2 diyabet hastalarında diyabet regülasyonu, HbA1C, diyabet yası, BMI, dislipidemi ve mikroalbuminuri ile makrovasküler komplikasyonların karşılaştırılması. *Istanbul Med J* 2013;14:243-247. <https://doi.org/10.5152/imj.2013.03371>
- Keskin Ö, Balcı B. Diabetes mellitus ve kardiyovasküler komplikasyonlar. *Kafkas J Med Sci* 2011;1:81-85. <https://doi.org/10.5505/kjms.2011.09797>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45:17-38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
- Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2020. Available at: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200625154506_2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf. Accessed September 09, 2022
- Taşkın Yılmaz F, Karakoç Kumsar A, Çelik S. The association between healthy lifestyle behaviors and level of knowledge about cardiovascular disease risk factors in people with type 2 diabetes. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2018;15:63-70. <https://doi.org/10.5222/HEAD.2018.063>
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:1-19. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- American Diabetes Association (ADA). Summary of revisions: Standards of medical care in diabetes-2019. Available at: https://diabetesjournals.org/care/article/42/Supplement_1/S4/31265/Summary-of-Revisions-Standards-of-Medical-Care-in. Accessed April 14, 2022
- Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ). Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Klavuzu 2020. Available at: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf. Accessed April 14, 2022
- Kilkenny MF, Dunstan L, Busingye D, et al. Knowledge of risk factors for diabetes or cardiovascular disease (CVD) is poor among individuals with risk factors for CVD. *PloS One* 2017;12:e0172941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172941>
- Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara, 2014. Available at: <https://erzurumism.saglik.gov.tr/Eklenti/8856/0/turkiyedyabetprogrami2015-2020pdf.pdf>. Accessed April 15, 2022
- Kayaniyil S, Ardern CI, Winstanley J, et al. Degree and correlates of cardiac knowledge and awareness among cardiac inpatients. *Patient Educ Couns* 2009;75:99-107. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.09.005>
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalance of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904. <https://doi.org/10.1001/jama.290.7.898>
- Buse JB, Gindberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114-126. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179294>
- Qiu S, Cai X, Schumann U, Velders M, Sun Z, Steinacker JM. Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e109767. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109767>
- Kaminsky LA, German C, Imboden M, Ozemek C, Peterman JE, Brubaker PH. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2022;70:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.12.001>
- Li Y, Schoufour J, Wang DD, et al. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2020;368:16669. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l6669>
- Huang Y, Li J, Zhu X, et al. Relationship between healthy lifestyle behaviors and cardiovascular risk factors in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a subanalysis of the CCMR-3B STUDY. *Acta Diabetol* 2017;54:569-579. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0981-2>
- Sonmez A, Haymana C, Bayram F, et al. Turkish nationwide survey of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMĐ study). *Diabetes Res Clin Pract* 2018;146:138-147. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.09.010>
- İlkova H, Damcı T, Karsıdag K, Çömlekçi A, Ayvaz G. The International Diabetes Management Practices Study (IDMPS)-Turkey's 5(th) wave results. *Turk J Endocrinol Metab* 2016;20:88-96. <https://doi.org/10.4274/tjem.3120>

21. Bayram F, Sari R, K uc kler FK, et al. Treatment patterns and associated clinical outcomes in Type 2 diabetes patients initiating second-line glucose-lowering therapy: interim analysis of baseline data from turkey arm of the global DISCOVER study. *Turk J Endocrinol Metab* 2021;25:202-215. <https://doi.org/10.25179/tjem.2021-81148>
22. Cohen J. Statistical power analysis. *Current directions in psychological science* 1992;1:98-101. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10768783>
23. Ergin E, Akin S, Kazan S, Erdem ME, Tekçe M, Aliustaoglu M. Diyabetik hastalarda lipit profili: farkındalık ve tedavideki basarı oranlarımız. *Kartal Egitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2013;24:157-163. <https://doi.org/10.5505/jkaltar.2013.82712>
24. Arıkan G, Metintas S, Kalyoncu C, Yıldız Z. Kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri bilgi düzeyi (KARRIF-BD)  l eği'nin ge erlik ve g venirligi. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37:35-40.
25. George D, Mallery M. SPSS for Windows Step by Step: a simple guide and reference, 17.0 Update, 10th Edition, Pearson, Boston. 2010. Available at: <https://wps.ablongman.com/wps/media/objects/385/394732/george4answers.pdf>. Accessed April 10, 2022
26. Andsoy II, Tastan S, Iyigun E, Kopp LR. Knowledge and attitudes towards cardiovascular disease in a population of North Western Turkey: a cross-sectional survey. *Int J Caring Sci* 2015;8:115-124.
27. Bozdemir  zel C, Arıkan H, Dağdelen S, et al. Tip 2 diyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri bilgi düzeyi ve fiziksel aktivite seviyelerinin incelenmesi. *JETR* 2021;8:99-105.
28. Wagner J, Abbott G, Lacey, K. Knowledge of heart disease risk among spanish speakers with diabetes: the role of interpreters in the medical encounter. *Ethn Dis* 2005;15:679-684.
29. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:169-183. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S61438>
30. Franklin BA, Myers J, Kokkinos P. Importance of lifestyle modification on cardiovascular risk reduction: counseling strategies to maximize patient outcomes. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2020;40:138-143. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000496>
31. Barbaresko J, Rienks J, N thlings U. Lifestyle indices and cardiovascular disease risk: a meta-analysis. *Am J Prev Med* 2018;55:555-564. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.046>
32. Schreuder TH, Maessen MF, Tack CJ, Thijssen DH, Hopman, MT. Life-long physical activity restores metabolic and cardiovascular function in type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:619-627. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2794-5>
33. Nie R, Han Y, Xu J, Huang Q, Mao J. Illness perception, risk perception and health promotion self-care behaviors among Chinese patient with type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Appl Nurs Res* 2017;39:89-96. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2017.11.010>
34. Aslan  ilhoroz  ,  ilhoroz Y. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı  l mleri etkileyen faktörlerin belirlenmesi: OECD  lkeleri üzerinde bir araştırma. *Acıbadem Univ Sağlık Bilim Derg* 2021;12:340-345. <https://doi.org/10.31067/acusaglik.849024>
35. Wicaksana AL, Maharani E, Chen HM. Health promoting behaviors and risk of cardiovascular events among patients with cardiovascular diseases. *Open Access Maced J Med Sci* 2021;9:135-142. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7166>
36. Kara K,  ınar S. The Relation between diabetes care profile and metabolic control variables. *Kafkas J Med Sci* 2011;1:57-63. <https://doi.org/10.5505/kjms.2011.41736>

Acknowledgments: We would like to thank all patients who participated in this study. We also gratefully acknowledge the invaluable contribution to Endocrine Outpatient Clinic of Pamukkale University Hospital where we conducted this study.

Ethics committee approval: This study was conducted with the approval obtained from the Board of Ethics of Pamukkale University Medical Faculty (23/09/2021-E.106847), the hospital where the research was carried out.

Comparison of serum and lesional miRNA-1291 expressions in patients with bullous pemphigoid

Büllöz pemfigoidli hastalarda serum ve lezyonel miRNA-1291 ekspresyonlarının karşılaştırılması

Şule Subaşı Gökşin, Buket Er Urgancı, Işıl Göğem İmren, İbrahim Açıkbaş

Gönderilme tarihi:13.09.2022

Kabul tarihi:15.09.2022

Abstract

Purpose: Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune disease increasing by age. miRNA-1291 is a microRNA that plays major role in many immune-mediated cutaneous diseases. We aimed to investigate the role of miRNA-1291 in BP by comparing its expression levels in serum and lesional skin and its correlation with main BP biomarkers (anti-BP180, and anti-BP230) and CCL17.

Materials and methods: Twenty three patients with BP and 23 healthy control patients were included in the study. The miRNeasy Mini Kits was used for RNA isolation from serum and biopsy samples. Qiagen-miRCURY LNA RT Kit was used for conversion of cDNA. miRNA-1291 expression was performed by Real-Time PCR with the original primer and SYBR Green master mix. Serum CCL17, anti-BP180, and anti-BP230 levels were measured with use of ELISA. SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software) was used for statistical evaluation.

Results: The expression of miRNA-1291 in serum and biopsy samples were 7.02 and 4.77-fold significantly upregulated than that of control group respectively ($p=0.001$, $p=0.007$). The serum levels of anti-BP-180, anti-BP-230 and CCL17 in BP patients were significantly higher compared to control group ($p=0.0049$, $p=0.0071$, $p=0.001$). Anti-BP180, anti-BP230, CCL17 levels and serum miRNA-1291 expression were correlated positively in BP patients. Additionally, serum miRNA-1291 expression were correlated well with lesional miRNA-1291 expression.

Conclusion: The increase in miRNA-1291 levels in serum and lesional tissue compared to non-lesional tissue suggests that miRNA-1291 may play a role in the pathogenesis of BP. As miRNA-1291 correlates with other BP biomarkers, it may serve as an important biomarker for BP.

Key words: Bullous pemphigoid, biomarker, miRNA-1291, BP180, CCL17.

Subasi Goksin S, Er Urganci B, Gogem Imren I, Acikbas I. Comparison of serum and lesional miRNA-1291 expressions in patients with bullous pemphigoid. Pam Med J 2022;15:836-844.

Öz

Amaç: Büllöz pemfigoid (BP), yaşla birlikte artan otoimmün bir hastalıktır. miRNA-1291, birçok immün aracılı kutanöz hastalıkta önemli rol oynayan bir mikroRNA'dır. Serum ve lezyonlu derideki ekspresyon seviyelerini ve ana BP biyobelirteçleri (anti-BP180 ve anti-BP230) ve CCL17 ile korelasyonunu karşılaştırarak miRNA-1291'in BP'deki rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: BP'li 23 hasta ve 23 sağlıklı kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Serum ve biyopsi örneklerinden RNA izolasyonu için miRNeasy Mini Kitleri kullanıldı. cDNA'nın dönüştürülmesi için Qiagen-miRCURY LNA RT Kiti kullanıldı. miRNA-1291 ekspresyonu, orijinal primer ve SYBR Green ana karışımı ile Real-Time PCR ile gerçekleştirildi. Serum CCL17, anti-BP180 ve anti-BP230 seviyeleri ELISA kullanılarak ölçüldü. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 yazılımı) kullanıldı.

Bulgular: Serum ve biyopsi örneklerinde miRNA-1291 ekspresyonu, kontrol grubuna göre sırasıyla 7.02 ve 4.77 kat anlamlı şekilde up-regüleydi ($p=0.001$, $p=0.007$). BP hastalarında antiBP-180, antiBP-230 ve CCL17 serum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.0049$, $p=0.0071$, $p=0.001$).

BP hastalarında anti-BP180, anti-BP230, CCL17 seviyeleri, serum miRNA-1291 ekspresyonu ile pozitif korelasyon gösterdi. Ek olarak, serum miRNA-1291 ekspresyonu, lezyonel miRNA-1291 ekspresyonu ile iyi korele idi.

Sonuç: Serum ve lezyonlu dokuda lezyonlu olmayan dokuya göre miRNA-1291 düzeylerinin artması, miRNA-1291'in BP'nin patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. miRNA-1291 diğer BP biyobelirteçleri ile korelasyon gösterdiğinden, BP için önemli bir biyobelirteç olarak hizmet edebilir.

Anahtar kelimeler: Büllöz pemfigoid, biyobelirteç, miRNA-1291, BP180, CCL17.

Şule Subaşı Gökşin, Ass. Prof. Pamukkale University, Medical Faculty, Department of Dermatology, Denizli, Turkey, e-mail: sule.goksin@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8647-4298) (Corresponding Author)

Buket Er Urgancı, PhD. Pamukkale University, Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Denizli, Turkey, e-mail: buketer@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-5339-3835)

Işıl Göğem İmren, M.D. Denizli State Hospital, Department of Dermatology, Denizli, Turkey, e-mail: isil.imren@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9574-3231)

İbrahim Açıkbaş, Prof. Pamukkale University, Medical Faculty, Department of Medical Genetics, Denizli, Turkey, e-mail: iacikbas@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-7483-1147)

Subaşı Gökşin Ş, Er Urgancı B, Göğem İmren I, Açıkbaz İ. Bullöz pemfigoidli hastalarda serum ve lezyonel miRNA-1291 ekspresyonlarının karşılaştırılması. Pam Tıp Derg 2022;15:836-844.

Introduction

Genetic predisposition, epigenetic changes and environmental factors are all responsible for the pathogenesis of autoimmune diseases. All these affect microRNAs (miRNAs) and trigger autoimmunity [1]. Recently discovered miRNAs have been shown to regulate and encode the expression of genes [2]. Cell growth, differentiation, apoptosis, immune response, regulation of cell adhesion molecules, cellular homeostasis are mainly regulated by miRNAs. Also, they are involved in translational suppression and/or degradation of target messenger RNA [3, 4].

The most commonly seen autoimmune bullous disease is bullous pemphigoid (BP). Autoantibodies against BP180 and BP230 proteins which are responsible for the adhesion of basal keratinocytes to the basement membrane region are produced by autoreactive B cells. This mechanism is mainly responsible for the pathogenesis of BP. Pathogenic autoantibodies target these two proteins, resulting in occurrence of tense bullae in the skin [5-8]. Anti-BP180 and 230 antibodies are biomarkers with a limited specificity and sensitivity for BP [9]. C-C chemokine ligand 17 (CCL17) is a well-recognized Th2 chemokine. Serum CCL17 levels have been reported to be significantly elevated in active BP patients [9].

BP is frequently seen in the elderly. Its morbidity and mortality are quite high [10]. Systemic or topical steroids as well as immunosuppressive drugs and intravenous immunoglobulin are used as treatment. However, all these treatments may result in serious complications in this type of patients [10]. Therefore, it is very important to discover new targets increasing success of treatment in order to reduce the morbidity and mortality of BP.

Increased expression of miRNA-1291, miRNA-27a-5p and miR-423-5p in serum of BP patients have been demonstrated in the literature. But, only miRNA-1291 reported to be significantly reduced after effective treatment. For this reason, miRNA-1291 could serve as an important serum biomarker for BP [10].

In our study, we targeted to investigate the presence of miRNA-1291 in serum and lesional tissue and its correlation with other known BP biomarkers such as anti-BP180, anti-BP230 and CCL17.

Materials and methods

Study population: Twenty-three patients with BP (13 females, 10 males) who applied to Pamukkale University Hospital Dermatology Clinic and 23 healthy volunteers (14 females, 9 males) matched by age and gender were included to the study.

Ethics and funding: Approval of the Ethics Committee of the Pamukkale University Non-Invasive Clinical Research was taken for this study. This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Coordination Unit under the project number 2020BSP20.

Inclusion criteria: Patients diagnosed with BP clinically and histopathologically were included in our study.

Exclusion criteria: BP patients treated with systemic corticosteroids or immunosuppressants, not in the active stage of the disease, showing malignant tumors and/or other autoimmune diseases were excluded from the study.

Study design and setting: Prospective case-controlled study. Single centre tertiary hospital.

Collection of serum and tissue samples: A total of 5 mL of venous blood was drawn from the participants. Serum samples were isolated by 10 minutes of 2500 rpm centrifugation at 4°C, and stored at -80°C until used.

The biopsy samples from the lesional and nonlesional skin of the patients were collected with a 4-millimeter punch biopsy needle. Biopsy samples were placed in CA PBS (Phosphate Buffered Saline) (CA PBS-1A, DPBS (1x) without Ca & Mg, without Phenol Red- 500mL, Capricorn scientific, Westburg lifescience, Wesburg, Holland), then lysed in Qiazol (Qiagen, Germany) and stored at -80°C until used.

Serum miRNA isolation: Serum miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Germany, Cat.No.217184) was used for RNA isolation from serum samples. A total of 200 μ l of serum samples were taken, and 1000 μ l of QIAzol Lysis Solution was added and mixed by pipetting. Tubes containing the lysate were incubated at room temperature (15-25°C) for 5 minutes. 200 μ l of chloroform was added to the lysate and mixed by rapid vortexing for 15 seconds and left at room temperature for 2-3 minutes. Afterward, it was centrifuged at 12,000 x g, 4°C for 15 minutes. Three different interphases containing RNA have been obtained. The white interphase was transferred to a new tube. 1.5 times 100% ethanol was added and mixed by pipetting. Approximately 700 μ l of the sample was transferred to the RNeasy MinElute spin column. Centrifugation was done at 8000 x g for 15 seconds at room temperature. The same step was repeated for the remaining sample. Afterward, 700 μ l of RWT buffer was added to the spin column. Centrifugation was done at 8000 x g for 15 seconds at room temperature. 500 μ l of RPE buffer was added to the spin column. Centrifugation was done at 8000 x g for 15 seconds at room temperature. The spin column was taken into a new 2 ml collection tube and centrifuged at the highest speed for 5 minutes to dry the membrane. The spin column was transferred into a new 1.5 mL collection tube, and 14 μ l of RNase-free water was added to the center of the column membrane and centrifuged at the highest speed for 1 minute. Approximately 12 μ l of total RNA was obtained.

Isolation of tissue miRNA: The miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Germany, Cat.No.217004) was used for RNA isolation from biopsy samples. The samples in trizol were removed from the -80°C storage place and allowed to melt at room temperature. Melted biopsy samples were taken into a petri dish and homogenized with a scalpel by adding 700 μ l of triazole. The homogenized samples were taken into 1.5 mL Eppendorf tubes and 140 μ l of chloroform was added. After vortexing for 15 seconds, it was incubated for 3 minutes at room temperature. It was centrifuged at 12000 g at +4°C for 15 minutes. Afterward, the supernatant was transferred into a new 1.5 mL Eppendorf tube. 1.5 times as much as 96% ethanol (approximately 525 μ l) was added to the supernatant transferred to the Eppendorf and pipetted slowly. 700 μ l of the

samples were placed on spin columns. It was centrifuged at 8000 g for 30 seconds at room temperature and the filtrate was removed. 700 μ l of RWT buffer was added to the column and centrifuged at 8000 g for 15 seconds and the filtrate was removed. 500 μ l of RPE buffer was added to the column and centrifuged at 8000 g for 15 seconds, then, the filtrate was removed. Afterward, 500 μ l of RPE buffer was added to the spin column and centrifuged at 8000 g for 2 minutes. For the final drying phase, the spin column was transferred to a new 2 ml collection tube and centrifuged for 1 minute at the highest speed. Spin columns were placed in new 1.5 mL collection tubes and 30 μ l of RNase-free water was placed in the middle of the spin column and centrifuged at 8000 g for 1 minute. Concentration and purity determinations of RNAs were performed with Nanodrop device. RNAs that were not converted to cDNA were removed to -80°C storage.

Synthesis of cDNA: For miRNA expression analysis, cDNA conversion was performed with miRCURY LNA RT Kit (Qiagen, Germany, Cat. No.339340). The reaction mixture was prepared with the amounts given in Table 1.

The reaction was carried out by incubating the tubes containing the prepared reaction mixture for 60 minutes at 37°C and then for 5 minutes at 95°C.

Expression analysis: miRNA-1291 miRCURY primer assay (Qiagen, Germany, Cat. No.339306) was used for expression analysis and expression profiles were calculated using the U6 miRCURY primer assay (Qiagen, Germany, Cat.No.339306) as the reference. Real-time PCR tests were performed by Rotor-Gene (Qiagen) according to the miRCURY LNA SYBR® Green PCR Kit (Qiagen, Germany, Cat. No.339345) protocol. The reaction mixture was prepared with the amounts given in Table 2.

miRNA-1291 reaction conditions;

95°C 15 minutes

94°C for 15 seconds,

58°C for 30 seconds,

72°C 30 seconds.

Expression changes were determined by the 2- $\Delta\Delta$ CT method.

Table 1. Reaction mixture prepared for cDNA synthesis

Substance	Amount
5x HiFlex Buffer	4 µl
10x MiScript Nucleics Mix,	2 µl
MiScript Reverse Transkriptaz Mix	2 µl
RNA	5 µl
dH ₂ O	7 µl
Total	20µl

cDNA: Complementary DNA

dH₂O: Distilled water**Table 2.** Real-Time PCR reaction mixture

Substance	Amount
SYBR green PCR mastermix	5 µl
Forward Primer	0.5 µl
Reverse Primer	0.5 µl
cDNA	2 µl
dH ₂ O	2 µl
Total	10 µl

PCR: Polymerase Chain Reaction

SYBR: Safe stain specifically formulated to be a safer alternative to ethidium bromide

cDNA: Complementary DNA

dH₂O: Distilled water

Determination of CCL17, anti-BP180, anti-BP230: CCL17, anti-BP-180, and anti-BP-230 levels were determined by ELISA testing of serum samples of patient and control groups. Cytokine determination was performed with Shanghai sunredbio (SRB) brand kit. In this

system, based on the biotin double antibody (sandwich) principle, the wells are coated with antibodies specific to cytokines. Standards were prepared at different concentrations for each kit (Table 3).

Table 3. Standard concentrations

	CCL17	Anti-BP180	Anti-BP230
Standard 1	2400 ng/ml	12 U/L	16 U/L
Standard 2	1200 ng/ml	6 U/L	8 U/L
Standard 3	600 ng/ml	3 U/L	4 U/L
Standard 4	300 ng/ml	1.5 U/L	2 U/L
Standard 5	150 ng/ml	0.75 U/L	1 U/L

Anti-BP180: Bullous pemphigoid antigen II (BP180) autoantibody

Anti-BP230: Bullous pemphigoid antigen I (BP230) autoantibody

CCL17: C-C chemokine ligand 17

50 µl of standard and 50 µl of Streptavidin-HRP were added to the standard well. 40 µl of the sample, 10 µl of antibody, and 50 µl of Streptavidin-HRP were added to the sample wells. After 60 minutes of incubation at 37°C, washing was performed with the washing solution. First, 50 µl of chromogen solution A and 50 µl of chromogen solution B were added to the wells, respectively. After 10 minutes of incubation at 37°C in the dark, 50 µl of stop solution was added (blue color will turn yellow). The color change and absorbances

were detected at 450 nm wavelength. The concentrations of the samples were calculated by comparison with the standards.

Statistical analysis

Data were analyzed with SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software) (Armonk, NY, IBM Corp. USA) package program. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation. The conformity of the data to the normal distribution was examined with the Shapiro-Wilk test. When parametric test assumptions were

not met, Kruskal Wallis analysis of variance (post hoc: Mann Whitney U test with Bonferroni correction) and Mann-Whitney U test were used to compare independent group differences. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationships between numerical variables. RT-PCR data were analyzed with the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method and quantitated with an online program (<https://dataanalysis2.qiagen.com/pcr>). The comparison of the groups has been performed with a "Volcano Plot" analysis, from "RT2-Profiles™ PCR Array Data Analysis", which is assessed statistically using the "Student's t-test". $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Demographic analysis: The mean age of the patients was 65.63 ± 11.78 years, and this was 64.9 ± 11.99 years in control group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age and gender ($p = 0.087$).

Table 4. miRNA-1291 expressions as a fold in the serum, lesional and nonlesional tissues of patients with BP compared to control group

	Serum	Lesional Tissue	Non-lesional Tissue
miRNA 1291	7.02	4.77	1.74
p value	0.001	0.007	0.14

miRNA 1291: Mikro RNA

Table 5. Serum anti-BP-230, anti-BP180, and CCL17 levels in the BP patients and control group

	Group	Mean \pm SD	p value
Anti-BP180	BP	105.6 \pm 39.9 U/ml	0.0049
	Control	22.1 \pm 15.6 U/ml	
Anti-BP230	BP	79.8 \pm 35.3 U/ml	0.0071
	Control	24.7 \pm 22.1 U/ml	
CCL17	BP	1253.96 \pm 844.27 pg/ml	0.001
	Control	252.36 \pm 180.76 pg/ml	

Anti-BP180: Bullous pemphigoid antigen II (BP180) autoantibody

Anti-BP230: Bullous pemphigoid antigen I (BP230) autoantibody

CCL17: C-C chemokine ligand 17

miRNA-1291 expression levels in tissue and serum: The expression of miRNA-1291 in patient serum samples was 7.02 times higher in BP patients. 4.77-fold and 1.74-fold increases were observed in the lesional and non-lesional tissue of the patients, respectively. miRNA-1291 expressions in the non-lesional tissue of BP patients were similar to the control group. (Table 4).

Serum Anti-BP180, Anti-BP230, and CCL17 ELISA levels: Anti-BP180, anti-BP230 and CCL17 serum levels were statistically significantly higher in BP patients compared to the control group ($p = 0.0049$, $p = 0.0071$, $p = 0.001$) (Table 5).

Correlation between anti-BP-180, anti-BP-230, CCL17 and miRNA-1291 levels: Anti-BP-180, anti-BP-230, CCL17 levels, and serum miRNA-1291 expression were correlated positively in BP patients. Serum miRNA-1291 and tissue miRNA-1291 expressions were also positively correlated (Table 6).

Table 6. Correlations between ELISA results and miRNA expressions

Spearman's rho	Correlations						
	Anti-BP180	Anti-BP230	CCL17	miRNA-1291 in serum	miRNA-1291 in tissue		
Anti-BP180	1.000	.326*	.348*	.356*	.295		
Correlation Coefficient							
Sig. (2-tailed)		.03	.02	.021	.058		
N	46	46	46	46	46		
Anti-BP230	.326*	1.000	.291	.340*	.281		
Correlation Coefficient							
Sig. (2-tailed)	.03		.062	.028	.072		
N	46	46	46	46	46		
CCL17	.348*	.291	1.000	.412**	.302		
Correlation Coefficient							
Sig. (2-tailed)	.02	.062		.001	.052		
N	46	46	46	46	46		
miRNA1291 in serum	.356*	.340*	.412**	1.000	.382*		
Correlation Coefficient							
Sig. (2-tailed)	.021	.028	.001		.010		
N	46	46	46	46	46		
miRNA1291 in tissue	.295	.281	.302	.382*	1.000		
Correlation Coefficient							
Sig. (2-tailed)	.058	.072	.052	.010			
N	46	46	46	46	46		

* Correlation is significant at the 0.5 level (2-tailed)
 **, Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)
 Anti-BP180: Bullous pemphigoid antigen II (BP180) autoantibody
 Anti-BP230: Bullous pemphigoid antigen I (BP230) autoantibody
 CCL17: C-C chemokine ligand 17
 miRNA 1291: Mikro RNA 1291

Discussion

The incidence of BP increases markedly by age. Generally, it is prevalent in women older than 70-year-old [11]. The mean age of the patients in our study was 65, and more than half of them were female.

miRNAs are closely related to both the regulation of the normal development of the immune system and the pathogenesis of chronic inflammatory disorders [2]. Although the etiopathogenetic relationship among chronic spontaneous urticaria, psoriasis, and other chronic inflammatory dermatological diseases is not clearly understood, evidence about the act of miRNAs in these disease's pathogenesis is getting rapidly increased [12]. The miRNA-related control process of autoimmune reactions is highly sophisticated due to miRNA variety and the multitargeted character of these molecules [13].

In a recent study, it was reported that serum MiRNA-1291 was significantly increased in active BP patients, and its expression could reflect BP activity with a sensitivity of 75.56% and a specificity of 81.03% [10]. In this study, levels of serum miRNA-1291, miRNA-27a-5p, and miRNA-423-5p were found increased, only miRNA-1291 level was found reduced significantly after effective treatment in BP patients [10]. miRNA expression in lesional skin wasn't investigated in this study. However, in our study, we found a statistically significant increase in miRNA 1291 expression level in both lesional skin and serum. Moreover, we also found that there was a positive correlation between serum miRNA and lesional miRNA levels.

Potential BP-associated target genes for miRNA-1291 were STAT6 and IL-13. STAT6 expression was increased significantly in lesional tissue, not in perilesional skin and normal skin [14]. In BP, imbalance of regulatory T cells has been shown to result in Th2 cytokine production, STAT6 signaling pathway-induced activation of CD4+ autoreactive Th2 cells, and hence, synthesis of characteristic pathogenic autoantibodies [15]. In our study, target genes of miRNA-1291 weren't studied.

Also, we found a statistically significant positive correlation between miRNA-1291 and anti-BP180, 230 and CCL17. In the study of

Qiu et al. [10], miRNA levels were reported to correlate with baseline levels of serum CCL17 and anti-BP180 antibodies.

CCL17 are considered important chemokines involved in the pathogenesis of BP [16]. Serum CCL17 levels are also associated with BP disease activity [17].

In another study with 20 BP patients, CCL17 levels were found to be correlated with the BP Disease Area Index (BPDAI) and urticaria/erythema scores [18-21]. Since BPDAI and erythema were not scored in our study, we could not determine whether there is a relationship between CCL17, anti-BP180, anti-BP230, miRNA levels and BP disease severity.

In this study, we also found a statistically significant correlation among serum miRNA-1291 levels and anti-BP180, 230 and CCL17 level.

To the best of our knowledge, this is the first study describing miRNA expression in the lesional skin of BP patients. Although there is no certain evidence of a clear relationship between miRNAs and cutaneous diseases, the data of our study may provide a promising basis for the diagnosis and treatment of BP.

As a result, the increase in miRNA-1291 levels in serum and lesional tissue compared to non-lesional tissue suggests that miRNA-1291 may play a role in the pathogenesis of BP. Since miRNA-1291 is associated with other BP biomarkers, miRNA-1291 may serve as an important biomarker for BP both at diagnosis and in evaluation of response to therapy.

Further studies determining the role of miRNA-1291 and target genes may provide new options in the BP treatment.

We did not evaluate erythema scores and disease severity (BP Disease Area Index [BPDAI]) in our study. Therefore, we were unable to determine whether miRNA was affected by these variables. miRNA-1291 levels were not evaluated after BP treatment. The increase of miRNA-1291 in both serum and lesional tissue indicates that miRNA-1291 may have a role in the etiopathogenesis of BP. Research on the in vivo functions of miRNA-1291 and the genes targeted by miRNA-1291 has not been conducted. New studies are needed to shed

light the target genes and pathways related to miRNA-1291.

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

References

- Zhao CY, Murrell DF. Outcome measures for autoimmune blistering diseases. *J Dermatol* 2015;42:31-36. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12711>
- Sonkoly E, Stähle M, Pivarcsi A. MicroRNAs: novel regulators in skin inflammation. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:312-315. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02804.x>
- Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med* 2012;4:143-159. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100209>
- Chen JQ, Papp G, Szodoray P, Zeher M. The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2016;15:1171-1180. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.003>
- Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, Berti E, Cugno M, Marzano AV. New insights into the pathogenesis of bullous pemphigoid: 2019 Update. *Front Immunol* 2019;10:1506.e1-8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01506>
- Chiorean RM, Baican A, Mustafa MB, et al. Complement-activating capacity of autoantibodies correlates with disease activity in bullous pemphigoid patients. *Front Immunol* 2018;9:2687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02687>
- Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune subepidermal bullous diseases of the skin and mucosae: clinical features, diagnosis, and management. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2018;54:26-51. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8633-4>
- Liu Y, Li L, Xia Y. BP180 is critical in the autoimmunity of bullous pemphigoid. *Front Immunol* 2017;8:1752.e1-15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01752>
- Feliciani C, Caldarola G, Kneisel A, et al. IgG autoantibody reactivity against bullous pemphigoid (BP) 180 and BP230 in elderly patients with pruritic dermatoses. *BJD* 2009;161:306-312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09266.x>
- Qiu L, Zhang L, Qi R, Gao X, Chen H, Xiao T. miR-1291 Functions as a potential serum biomarker for bullous pemphigoid. *Dis Markers* 2020;2020:9505312.e1-10. <https://doi.org/10.1155/2020/9505312>
- Marazza G, Pham HC, Schärer L, et al. Autoimmune bullous disease Swiss study group. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *BJD* 2009;161:861-868. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09300.x>
- Bakay ÖSK. Kronik spontan ürtiker ile microrna-221, microrna-155 ve IL-31 ilişkisinin araştırılması - Investigation of relationship between chronic spontaneous urticaria with microrna-221, microrna-155 and IL-31. Erişim adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>. Erişim tarihi 20 Ağustos 2022
- Zurawska A, Mycko MP, Selmaj KW. Circular RNAs as a novel layer of regulatory mechanism in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2019;334:576971.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.576971>
- Juczynska K, Wozniacka A, Waszczykowska E, et al. Expression of the JAK/STAT signaling pathway in bullous pemphigoid and dermatitis herpetiformis. *Mediators Inflamm* 2017;2017:6716419.e1-13. <https://doi.org/10.1155/2017/6716419>
- Muramatsu K, Ujiie H, Kobayashi I, et al. Regulatory T-cell dysfunction induces autoantibodies to bullous pemphigoid antigens in mice and human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1818-1830. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.014>
- Vestergaard C, Deleuran M, Gesser B, Larsen CG. Thymus- and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) induces a Th₂-dominated inflammatory reaction on intradermal injection in mice. *Exp Dermatol* 2004;13:265-271. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00149.x>
- Tamaki K, Kakinuma T, Saeki H, et al. Serum levels of CCL17/TARC in various skin diseases. *J Dermatol* 2006;33:300-302. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00072.x>
- Kakinuma T, Wakugawa M, Nakamura K, Hino H, Matsushima K, Tamaki K. High level of thymus and activation-regulated chemokine in blister fluid and sera of patients with bullous pemphigoid. *BJD* 2003;148:203-210. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05066.x>
- Saeki H, Tamaki K. Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases. *J Dermatol Sci* 2006;43:75-84. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.06.002>
- Echigo T, Hasegawa M, Shimada Y, Inaoki M, Takehara K, Sato S. Both Th₁ and Th₂ chemokines are elevated in sera of patients with autoimmune blistering diseases. *Arch Dermatol Res* 2006;298:38-45. <https://doi.org/10.1007/s00403-006-0661-5>
- Suzuki M, Yamaguchi Y, Nakamura K, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) may be useful to predict the disease activity in patients with bullous pemphigoid. *JEADV* 2021;35:121-124. <https://doi.org/10.1111/jdv.16851>

Funding: This study was supported by Scientific Research Coordination Unit of Pamukkale University under the project number 2020BSP20.

Ethics committee approval: Permission was obtained from Pamukkale University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee for the study (date: 3.12.2021, number: 10.150.1.99/4822540).

Authors' contributions to the article

S.S.G. have constructed/constructed the main idea and hypothesis of the study. S.S.G. and B.E.U. developed the theory and arranged/edited the material and method section. S.S.G., B.E.U., I.G.I. and I.A. have done the evaluation of the data in the Results section. Discussion section of the article written by S.S.G., reviewed, corrected and approved by S.S.G. In addition, all authors discussed the entire study and approved the final version.

Sağlık sisteminde ihmal edilen bir konu 'Bedensel Belirti Bozukluğu'

'Somatic Symptom Disorder', a neglected issue in the health system

Begüm Aydın Taslı, Çiçek Hocaoğlu

Gönderilme tarihi:05.01.2022

Kabul tarihi:18.04.2022

Öz

Bedensel belirti bozukluğu, kişinin ciddi bir hastalığa sahip olduğuna dair sanrısız olmayan düşüncelerinin altı ay ya da daha uzun süre devam etmesi durumudur. Özellikle kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerde görüldüğü belirtilmiştir. Bedensel belirti bozukluğunun sosyal, kültürel ve psikolojik yönleri mevcuttur. Bedensel belirti bozukluk tanılı bireyler, sağlık hizmetlerine çok sık başvurma eğilimindedir. Bu hastalar psikiyatrik destek almaktan kaçınırken, daha çok genel tıbbi hizmetlere yönelirler. Birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuruların yarısından fazlasını bedensel belirtilere sahip bireylerin oluşturduğu gösterilmiştir. Bu hastaların tanı ve ayırıcı tanısında güçlükler yaşanmakta olup, hastalara çok sayıda girişimsel ve girişimsel olmayan tetkikler uygulanmaktadır. Sağlık sistemi için önemli bir ekonomik maliyete de yol açan bu durum sıklıkla hastaların tanısının atlanmasına ve tedavinin gecikmesine neden olmaktadır. Mevcut durum hekimler için hayal kırıklığı, çaresizlik gibi duygulara yol açarken hastalarda da hekimlere ve sağlık sistemine karşı memnuniyetsizliğe neden olur. Bedensel belirti bozukluğu önemli derecede yaşam kalitesinde bozulmaya, yeti yitimine yol açan bir ruhsal bozukluktur. Genel toplumda oldukça yaygın görüldüğü bildirilen bedensel belirti bozukluğunun etiolojisi, tanı ve tedavi yaklaşımları tam olarak bilinmemektedir. BBB depresyon, anksiyete bozuklukları ile eş tanımlı durumlara da neden olmaktadır. Bu nedenle BBB erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Biz de yazıda son beş yıl içinde ağrı yakınması nedeni 230'dan fazla hekim başvurusu olan bir 51 yaşındaki erkek hastayı sunuyoruz. Ağrı yakınması nedeni ile başvurduğu sağlık kurumlarında hastaya çok sayıda girişimsel ve girişimsel olmayan tıbbi tetkik uygulanmış olması dikkat çekici bir durumdur. Hastanın belirgin düzeyde iş, ekonomik ve sosyal yaşamındaki işlev kaybı da mevcuttur. Bedensel belirti bozukluğu tanısı konusundaki farkındalığın artması hastaların yaşam kalitesini arttıracak, sağlık sistemi üzerinde olumlu katkılar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Bedensel belirti bozukluğu, tanı, ayırıcı tanı.

Aydın Taslı B, Hocaoğlu Ç. Sağlık sisteminde ihmal edilen bir konu 'Bedensel Belirti Bozukluğu'. Pam Tıp Derg 2022;15:846-852.

Abstract

Somatic symptom disorder is a condition which non-delusional thoughts that a person has a serious illness persist in six months or longer. It has been stated that it is especially seen in individuals with female gender and low socioeconomic level. Somatic symptom disorder has social, cultural and psychological aspects. Individuals who have somatic symptom disorders tend to apply to health services very frequently. Although these patients avoid getting psychiatric support, they mostly turn to general medical services. It has been shown that more than half of the applications to primary health care services are made up of individuals with somatic symptoms. Difficulties are experienced in the diagnosis and differential diagnosis of these patients, and many invasive and non-invasive tests are applied to the patients. This situation, which also causes a significant economic cost for the health system, often leads to missed diagnosis of patients and delayed treatment. While the current situation causes feelings such as disappointment and helplessness for physicians, it also causes dissatisfaction with physicians and the health system in patients. Somatic symptom disorder is a mental disorder that causes significant deterioration in quality of life and disability. The etiology, diagnosis and treatment approaches of somatic symptom disorder, which is reported to be quite common in the general population, are not fully known. Somatic symptom disorder also causes comorbid conditions with depression and anxiety disorders. Therefore, early diagnosis and treatment of Somatic symptom disorder is important. In this article, we present a 51-year-old male patient who had more than 230 visits to a physician due to pain in the last five years. It is noteworthy that many invasive and non-invasive medical examinations were applied to the patient in the health institutions he applied for due to pain. There is also a significant loss of function in the patient's work, economic and social life. Increasing awareness about the diagnosis of somatic symptom disorder will increase the quality of life of patients and make positive contributions to the health system.

Key words: Somatic symptom disorder, diagnosis, differential diagnosis.

Aydın Taslı B, Hocaoğlu C. 'Somatic Symptom Disorder', a neglected issue in the health system. Pam Med J 2022;15:846-852.

Begüm Aydın Taslı, Arş. Gör. Dr. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye, e-posta: baydin114@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1700-6081) (Sorumlu Yazar)

Çiçek Hocaoğlu, Prof. Dr. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye, e-posta: cicekh@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6613-4317)

Giriş

Tıbbi değerlendirme ve kanıtlar ile açıklanmayan bedensel belirtilerin varlığı antik çağlardan bu yana bilinmektedir. Ancak, tıbben açıklanamayan bedensel belirtilerin tanı sınıflandırmalarında yer alması ise çok daha sonraki yüzyıllar içinde gerçekleşmiştir [1]. İlk kez Amerikan Psikoloji Birliği (American Psychiatric Association-APA) tarafından 1980 yılında yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-Üçüncü Baskısı (DSM-III) ile tıbben açıklamada zorlandığı psikiyatrik belirtilerin tanılamaya dahil edilmesinin temelini atılmıştır [2]. Daha önceki tanı sınıflandırmalarında (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-IV) somatoform bozukluklar ana başlığı altında hipokondriasis olarak adlandırılan bedensel belirti bozukluğu (BBB), 2013'te yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-5)'da bedensel belirti bozukluğu ve ilişkili bozukluklar başlığı altında yer almıştır [3, 4]. Aynı başlık altında bedensel belirti bozukluğu tanısı ile birlikte hastalık kaygısı bozukluğu, konversiyon bozukluğu, diğer sağlık durumlarını etkileyen ruhsal etkenler, yapay bozukluk, tanımlanmış ve tanımlanmamış diğer bedensel belirti bozukluğu ve ilişkili bozukluk özgül tanıları da yer verilmiştir. BBB etiyojisine yönelik biyopsikososyal teoriler olmasına rağmen, etiyojik temelleri halen bilinmemektedir [5]. DSM-5'te BBB tanısı konulmuş tıbbi bir hastalığa bağlı olan ya da olmayan bedensel belirtileri, kişinin yanlış yorumlaması sonucu ciddi bir hastalığa sahip olduğuna yönelik sanırsal düzeyde olmayan zihinsel uğraş, korku ya da kaygılı davranışların en az altı ay süreyle mevcut olması olarak tanımlanmıştır. Bu korku ya da düşünceler, kişide belirgin stres yaratarak kişinin günlük hayatını ve işlevselliğini olumsuz yönde etkiler. Bu durum başka bir psikiyatrik ya da tıbbi hastalık ile açıklanamaz [4].

Genel toplumda bedensel belirti bozukluğu yaygınlığının %5-7 arasında olabileceği düşünülmektedir [6]. Bedensel belirti bozukluğu kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat daha sık görülmekte olup, genellikle 20-30 yaşları arasında daha sık olmakla birlikte ilk belirtilerin görülmesi daha erken yaşlara kadar uzanmaktadır [1]. Düşük eğitim düzeyi olan grupta daha sık görüldüğü bildirilen çalışmalarla birlikte eğitim düzeyi, sosyal statü ya da medeni

durumun tanı sıklığına etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [7, 8]. Çocukluk çağı travmaları, stresli yaşam olayları, alkol ve madde kullanım öyküsü, mesleki olumsuzluklar, düzensiz ikili ilişkiler, ailede kronik hastalık öyküsü, güvensiz bağlanma ve öfke yaşamaya eğilim kronik ve şiddetli bedensel belirtilerle ilişkili bulunmuştur [9, 10].

BBB tanılı bireyler, sağlık hizmetlerine çok sık başvurma eğilimindedir. Bu hastalar psikiyatrik destek almaktan kaçınıırken, daha çok genel tıbbi hizmetlere yönelirler. Birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuruların yarısından fazlasını bedensel belirtilere sahip bireylerin oluşturduğu gösterilmiştir [11]. Sağlık sistemi içinde önemli bir yüke sahiptirler. Çünkü bu hastalara çok sayıda girişimsel ve girişimsel olmayan tetkikler yapılmakta ve uygun olmayan tedaviler önerilmektedir [12, 13]. Biz de bu olgu sunumunda son beş yılda çok fazla hekim başvurusu olan bir hastayı mevcut literatür bulguları eşliğinde tartışarak mevcut yazına katkı sunmayı amaçladık

Olgu sunumu

Elli bir yaşında, yüksek okul mezunu, emekli memur, 23 yıllık evli, bir çocuk babası olan hasta, eşinin önerisi ile yakın bir arkadaşının refakatinde uzun süredir sağ kasık bölgesinde geçmeyen ağrı yakınması ile psikiyatri polikliniğine başvurdu. İlk yakınmaları yaklaşık beş yıl önce başlayan hastanın bu nedenle içerisinde genel cerrahi (11 kere), göğüs hastalıkları (11 kere), üroloji (12 kere), fizik tedavi (15 kere), dahiliye (17 kere), nöroloji (3 kere), algoloji (4 kere), kardiyojoloji (5 kere), aile hekimliği (34 kere) ve acil (33 kere) gibi branşların bulunduğu çok sayıda hekim (230'dan fazla) başvurusunun olduğu, çok sayıda tetkik yapıldığı, defalarca direkt grafi (48 defa), bilgisayarlı tomografi (6 defa batın ve toraks), manyetik rezonans (MR) görüntüleme (14 defa) ve kolonoskopi (1 defa) gibi tetkiklere başvurulduğu ancak, tıbbi bir neden bulunamadığı öğrenildi. Bütün tıbbi uygulama ve önerilen tedavilere rağmen ağrısının devam ettiğini ifade eden hasta ağrı kesicilerden fayda göremediğini söyledi. Hastalığına bir türlü tanı konulamadığı ve bu nedenle doğru tedaviyi alamadığını ifade eden hastanın bu yakınması nedeni ile günlük işlerini yapamadığı öğrenildi. Ağrıları nedeniyle sosyal ve mesleki yaşamını sürdürmekte zorlanan hasta gününün önemli bir kısmını evde ve odasında

geçirir olmuş. Kendisine refakat eden arkadaşı ise; çocukluk yıllarından bu yana arkadaş olduklarını, hastanın son beş yıldır sadece sağlık sorunlarına odaklandığını, başka bir konu ile ilgilenmediğini, kaygılı ve düşünceli olduğunu belirtti. Hastanın ilk psikiyatrik başvurusu iki yıl önce eşinin önerisi ile farklı bir kuruma olmuş. Psikiyatrik bir hastalığı olduğuna inanmayan hasta o dönem kendisine önerilen paroksetin, amitriptilin isimli ilaçları bir süre kullanıp fayda görmediği gerekçesi ile bırakmış. Daha sonra farklı tarihlerde ve değişik kurumlara başvuran hastaya duloksetin, olanzapin, mirtazapin, amisülpirid isimli ilaçlar önerilmiş. Ancak, hasta bu tedavileri de kısa bir süre kullanıp bırakmış. Hasta tarafımıza başvurduğunda son üç aydır venlafaksin 75 mg/gün ve gabapentin 600 mg/gün kullanmaktaydı. Görüşme için davet edilen hastanın eşi ise; son yıllarda aile içinde yaşanan olaylardan etkilendiklerini, hastanın ilk ağrı yakınmasının beş yıl önce kendisinden dört yaş büyük ağabeyinin ani gelişen bir gastrointestinal kanama nedeni ile vefatı sonrası başladığını belirtti. Kısa bir süre sonra da hastanın çok bağılı olduğu annesi geçirdiği bir serebrovasküler olay nedeni ile vefat etmiş. Annesinin tek yakınmasının boyun ağrısı olduğunu belirten ve annesinin vefatı sırasında yanında olan hasta tanı konulmadığı için hekimleri suçlamaktaydı. Yine aynı yıl içerisinde çocukluk yıllarından bu yana pekiyi anlayamadığı uzun süre bakım verdiği babasını da kaybeden hasta ağrı yakınmalarının dayanılmaz olması ve çalışmasına imkân vermemesi gerekçesiyle emekliye ayrılmış. Hastanın eşi ağrının ilk önceleri sadece sağ tarafında olduğunu daha sonra ise vücudunun değişik yerlerine yayıldığını ve hastanın elinin sürekli ağrı olan vücut bölgesinde olduğunu belirtti. Hastanın evden sadece hastaneye gitmek için dışarı çıktığını, hastane başvurusu sonrası kısa bir süre kısmen rahatladığını, tüm zamanını bilgisayarda sağlık sitelerine girerek geçirdiğini, 10 yaşındaki kızı ve kendisine ilgi göstermediğini, dikkatinin dağınık ve unutkanlıklarının olduğunu söyledi. Hastanın özellikle emeklilik sonrası daha da içine kapandığı, arkadaşları ile görüşmediği önceden keyif aldığı etkinliklere artık katılmadığı öğrenildi.

Öz geçmişi: Altı çocuklu bir ailenin dördüncü çocuğu olarak normal doğum ile dünyaya gelen hastanın büyüme ve gelişmesinde herhangi bir sorun yaşanmamış. Anne ve babasının yakın

akraba oldukları, evde babanın sözünün geçtiği, babanın çok sert, mesafeli, sevgisini belli etmeyen ve tüm çocuklarına eleştirel bir tavır sergilediği belirtildi. Hasta çocukken kendisini iyi huylu, annesine çok düşkün, içe kapanık, sessiz biri olarak tanımlandı. Yedi yaşında okula başladığını, okulda çalışkan bir öğrenci olduğunu belirtti. Şimdiki eşi ile görücü usulü ile tanışıp evlendiklerini, evliliklerinin ilk yıllarından bu yana görüş ayrılıklarının olduğunu ifade eden hastanın infertilite nedeni ile uzun bir süre tedavi aldığı, varikosel ameliyatı geçirdiği ve daha önce bir kez de böbrek taşı düşürdüğü bilgisine ulaşıldı. Sigara, alkol, madde kullanımı yoktu. Soygeçmişinde psikiyatrik veya nörolojik hastalık öyküsü bildirilmedi. Fizik muayene, nörolojik ve batın muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntülemeleri normal olarak değerlendirildi.

Ruhsal durum muayenesi: Yaşında gösteren, öz bakımı yerinde, göz temasında hafif kaçınan, görüşmeye istekli olan hastanın konuşması açık, amaca yönelikti. Görüşme sırasında ağrısını anlattığı sırada eli ile vücut bölgesine dokunduğu ve kaygılı hali dikkat çekiciydi. Konuşma miktarı ve hızı olağan, ses tonu normaldi. Duygudurumu depresif, duygulanımı duygudurumu ile uyumlu olarak gözlemlendi. Bilinci açık, yer, zaman ve kişi oryantasyonu tamdı. Algılamada patolojik bulgu saptanmadı. Bellek ve zekâ normal olarak değerlendirildi. Hastanın soyutlaması korunmuş, gerçeği değerlendirme yetisi olağandı. Düşünce içeriğinde iyileşemeyeceğine ve ciddi bir hastalığı olabileceğine dair aşırı değer verilmiş düşünceler mevcuttu. Benlik saygısı azalmıştı.

Klinik seyir: Psikiyatrik değerlendirme sonrası hastanın DSM-5'e göre BBB (ağrının baskın olması ile giden) ve major depresif bozukluk tanıları ile kullanmakta olduğu venlafaksin 75 mg/gün tedavisi 150 mg/gün'e yükseltildi, gabapentin tedavisine devam etmesi önerildi. Hastaya eş zamanlı olarak bilişsel davranışçı terapi (BDT) uygulandı. İlk görüşmelerde hasta ve ailesine hastalık hakkında psikoeğitim verildi. Yapılan psikometrik değerlendirmelerinde, Toronto Aleksitimi Ölçeği toplam puanı 72, alt ölçeklerde TAS-A (duygularını tanıma zorluğu): 25, TAS-B (duygularını ifade etme zorluğu): 18, TAS-C (dışavuruk düşünce): 29 puan olarak değerlendirildi. Hamilton Depresyon

Derecelendirme Ölçeği (HAM-D): 22 puan, Disosiyatif Yaşantılar Ölçeği (DES): 27 puan, Beck Aksiyete Ölçeği: 14 puan, Beck Depresyon Ölçeği: 30 puan olarak değerlendirildi. Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri'ne göre 'Bedensel yakınmaları ile çok fazla uğraşan, iş yapma istekleri azalmış, yakınmalarının bedensel kaynağını sürekli biçimde araştıran, ben merkezci, sürekli şikâyet eden, sızlanan, inatçı, kötümser, genel olarak yaşamda mutsuz bir bireye işaret eder.' olarak değerlendirildi. Hastanın tıbbi geçmişi, izni alınarak e-nabız kayıtlarından incelendi ve hastanın son beş yıl içinde farklı kurum ve tıbbi branşları içeren 230 civarı tıbbi başvurusunun olduğu ve hemen her ay radyolojik tetkik uygulandığı bilgisine ulaşıldı. Poliklinik ya da acil servis başvurusunda bulunmaması önerilen hasta sık aralıklarla takip edildi ve aile görüşmeleri yapıldı. Dört ayın sonunda hastanın hekim başvurularının durduğu ancak, halen ağrı yakınmasının kısmen de olsa devam etmekte olduğu gözlemlendi. Hastanın eşi ise, hastanın evde daha az zaman geçirdiğini, ev alışverişini yapabildiğini, arkadaşları ile etkinliklere katılmaya başladığı belirtti. Tekrarlanan psikometrik testlerinde; Toronto Aleksitimi ölçeği toplam puanı: 68, alt ölçeklerde TAS-A:24, TAS-B:14 TAS-C:30, HAM-D:20, Beck Depresyon Ölçeği: 20, Beck Anksiyete Ölçeği: 14 olarak değerlendirildi. Hastanın düzenli takip ve tedavisi hali hazırda devam etmektedir. Olgu sunumu olarak bilimsel amaçlı kimliği gizli olacak şekilde bilimsel bir dergide yayınlanmak üzere hastadan yazılı onamı alındı.

Tartışma

BBB'un genel toplumda oldukça yaygın görüldüğü ve sık olarak sağlık kurumlarını kullandıkları bilinmektedir. Özellikle genç kadın olguların tıbben açıklanamayan fiziksel belirtiler ile sağlık kuruluşlarına başvurdukları çok sayıda çalışmada bildirilmiştir [1, 6, 7, 10]. Çalışmamızda sunulan olgunun orta yaşta bir erkek olması dikkat çekici bir durumdur. Çünkü BBB'nun erkek hastalardaki gerçek sıklığı ve klinik görünümü tam olarak bilinmemekte olup, belki de erkek hastalarda tanı gözden kaçabilmektedir. Yine epidemiyolojik çalışmalarda düşük eğitim seviyesi, yalnız yaşıyor olmak, düşük ekonomik gelir ile BBB arasında ilişki olduğu saptanmıştır [14]. Ancak eğitim düzeyi, ekonomik gelir ve medeni

durumun tanı sıklığına etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [15]. Olgumuzun da evli ve yüksekokul mezunu olması bu sonuçlar ile uyumludur. Ancak, olgu sunumundaki hastanın işini yapamaması ve erken emekli olması nedeni ile gelir kaybına uğradığı da söylenebilir. BBB tanılı hastaların en sık başvuru nedeni ağrı olup; bunu bulantı, kusma, yutma güçlüğü, kol ve bacaklarda güçsüzlük, nefes darlığı ve menstrüel dönem yakınmaları izler [8]. Olgu sunumunda sağ alt kadranda sebat eden ağrının daha sonra vücudunda sırt, boyun ve ekstremiteler gibi farklı bölgelere yayıldığı izlenmiştir. BBB'nun tanısında fiziksel hastalıkların ayırt edilmesi önem arz etmektedir. Bu nedenle hastaya yapılan tıbbi tetkikler ile detaylı incelenmeli hastanın yakınmalarının tıbbi nedene bağlı olmadığı kanaatine varıldıktan sonra bu tanıya yönelmelidir. Ayırıcı tanıda panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, major depresif bozukluk, hastalık kaygısı bozukluğu, konversiyon bozukluğu, beden dismorfik bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk düşünülmeli, ayırıcı tanı doğru bir şekilde yapılmalıdır [1, 6, 7]. Çünkü depresyonu olan hastaların bedensel yakınmalar ile hekime başvurdıkları hatta öncelikli olarak psikiyatri dışı hekimler tarafından muayene edildikleri bilinmektedir. Bu şekilde bedensel belirtilerin oluşmasında depresyon etiolojisindeki fizyopatolojik süreçlerin sorumlu olduğu düşünülmüştür [10]. BBB tanılı hastaların hastalık ile ilgili öyküsü ayrıntılı bir şekilde alınmalıdır. Çünkü çalışmamızdaki olguda da olduğu gibi öncelikli olarak ağrı yakınmalarının başladığı daha sonra depresif yakınmalarının bu klinik görünümüne eklenmesi dikkat çekicidir.

Anksiyete bozukluklarının seyri sırasında da olgularda bedensel belirtiler sıkça izlenir [16]. Özellikle yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluk tanılı hastalarda oldukça sık bedensel belirti klinik görünümüne eşlik edebilir. Başka bir deyişle anksiyetenin BBB belirtilerinin oluşumundaki payı göz ardı edilmeyecek bir durumdur. Olgu sunumuzda ise belirgin anksiyete belirtilerine rastlanmamış olması hastanın ilk değerlendirildiği sırada venlafaksin ve gabapentin tedavisi kullanımı ile ilişkili olabilir.

Tıbben açıklanamayan fiziksel belirtiler tüm dünya ve farklı kültürlerde psikososyal kriz ve sorunların en yaygın ifade biçimidir. Başka bir deyişle BBB, temelde ruhsal ve sosyal alanda

yaşanan sorunlara ilişkin bir yardım arama davranışı olarak da tanımlanabilir. Burada bireyler yaşadıkları duygusal sıkıntıları sözel dil yerine beden dili ile anlatım yolunu kullanırlar. Yaşanan duyguları anlama ve sözel olarak ifade etmede zorluk olarak tanımlanan aleksitimi ile bedensel belirtiler arasında bir ilişki söz konusudur [1, 10]. Çalışmamızdaki olgunun da psikiyatrik değerlendirme ve psikolojik testler sonucu aleksitimik özelliklerinin saptanmış olması bu bulgularla uyumludur. Ayrıca olgumuzun son yıllarda sık aralıklarla yaşadığı stresli yaşam olayları ile BBB yakınmalarının başlangıç tarihlerinin aynı olması dikkat çekicidir. Özellikle çok sevdiği ağabeyinin ani ölümü, ardından çok bağlı olduğu annesinin ölümüne tanıklık etmesi bu olayların başında gelmektedir. Çocuklukta maruz kalınan olumsuz yaşantılar ile erişkin dönemde ortaya çıkan tekrarlayan fiziksel belirtiler arasında ilişkiye işaret eden çalışmalar mevcuttur [9, 17]. Olgumuzun babası ile çocukluktan bu yana ilişkisi incelendiğinde mevcut durum olumsuz çocukluk yaşantısı olarak değerlendirilebilir.

BBB genel toplumda oldukça sık görülmesine rağmen, tanı ve ayırıcı tanıda birtakım güçlüklerle neden olabilmektedir [8, 13]. Bu nedenle psikiyatri dışı hekimlerin bu tür ruhsal bozukluklar konusunda duyarlı olmaları önem taşımaktadır. Çünkü zor hasta olarak tanımlanan bu hasta grubu tüm sağlık hizmeti basamaklarını sıkça kullanırlar [11]. BBB tanılı olgular kendilerine sağlık hizmeti sunan hekimlerde çaresizlik, öfke duygularına neden olabilir. Çünkü çok sayıda tıbbi değerlendirmeye ve tedavi yaklaşımlarına rağmen bir türlü giderilemeyen kalıcı bedensel belirtiler nedeni ile hekimler çaresizlik yaşayabilirler. Hekimler bu hastaların değerlendirilmesinde kimi zaman gerekli olmayan çok sayıda tetkik isteme ya da belirtileri önemsememe yolunu da tercih edebilir. Bu tür tıbbi değerlendirme ve uygulamalar hastalarda da hayal kırıklığı, aldıkları tıbbi bakımdan memnun olmamaya yol açar. Olgumuzun tıbbi kayıtlarının incelenmesi sonucunda hastanın çok farkı tıp branşı ve sağlık kurumuna çok sayıda tıbbi başvurusunun olduğu, çok sayıda tıbbi tetkik uygulandığı anlaşılmıştır. Hastanın 230'dan fazla hekim başvurusu ve çok sayıda radyolojik tetkik öyküsünün mevcut olması bu anlamda çarpıcı bir örnek oluşturmaktadır. Bu durum konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarını destekler

niteliktedir. BBB olan olguların erken tanı ve tedavisi çok sayıda tıbbi başvurunun önüne geçebilir. Bu şekilde sağlık sistemi üzerindeki yük azalabilir. Olgumuzda uzun süredir devam eden bedensel belirtileri nedeni ile il genelinde çalışan neredeyse tüm hekimlere başvurmuş olması dikkat çekici bir durumdur.

BBB'nun belirgin düzeyde yaşam kalitesini bozduğu ve yeti yitimine neden olabileceği bildirilmiştir [1, 5, 6]. Hastaların önemli bir kısmı fiziksel hastalığı olan bireylere göre daha fazla bedensel ve sosyal yeti yitimine uğramakta ve bir ayın önemli bir kısmını evlerinde, yataklarında geçirmektedir [5]. BBB, ilaç bağımlılığı, tekrarlayan invazif girişimler, iş yaşamında başarısızlıklar, boşanmalar ve intihar girişimleri gibi komplikasyonlara neden olabilen ciddi bir ruhsal bozukluktur [18, 19]. Ancak doğru tanı ve uygun tedavi yaklaşımları ile bu komplikasyonlar önlenmektedir. Olgu sunumumuzdaki hastanın da benzer şekilde bir yaşam sürdürdüğü anlaşılmıştır. Ayrıca hastanın erken emeklilik sonucu mesleki, sosyal ve ekonomik kayıplar yaşaması da söz konusudur. Bu durumda eşlik eden diğer ruhsal bozuklukları da saptamak ve tedavisini düzenlemek hastaların yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyecektir. Bizim olgumuzda yapılan psikiyatrik değerlendirme ve psikometrik ölçümlere göre orta düzey depresyon eşlik etmekteydi. Hastanın art arda yaşadığı mesleki ve kişisel kayıpları, yas süreçleri, aleksitimik yapısı nedeniyle bedensel belirti bozukluğu geliştirmiş ve bu süreçte işlevselliği ciddi ölçüde etkilenmiştir. Erken emeklilik ve sosyal izolasyonun da hastayı depresyona sürüklemiş olması muhtemeldir. Bütün bunların yanı sıra son iki yıl içinde tüm dünyada COVID-19 pandemisine bağlı değişen yaşam koşullarının da bu sosyal izolasyonda katkısı olasıdır. Çünkü ülkemizde pandemi ile mücadele kapsamında uzun süreli sokağa çıkma kısıtlamaları uygulanmıştır. Diğer yandan ülkemizdeki sağlık kuruluşlarında pandemi nedeni ile çalışma programlarında değişikliklere gidilmiş, hasta yatışları ve randevuları ertelenmiştir. Yine çok sayıda kişi bulaş korkusu, hastalık kapma endişesi ile hastane başvurularını ve tedavilerini ertelenmişlerdir. Olgumuzda ise pandemi döneminde bile sürekli hastane başvurularının devam etmiş olması dikkat çekici bir durumdur. Olgunun hastalık öyküsündeki dikkat çeken bir diğer konu da hastanın evde günün önemli bir

kısmını internette sağlık sitelerini inceleyerek geçirmiş olmasındır. Tanı sınıflandırmalarında henüz özgül bir tanı olarak yer almasa da 'siberkondria' olarak tanımlanan bu durum son yıllarda araştırmalarda ilgi odağı haline gelmiştir [20]. Önemli derecede sağlık kaygısına yol açabilen siberkondria hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Bugün için BBB ile önlenabilir risk faktörlerini içeren ve özgül tedavilerin verilmesini sağlayacak güvenilir bir yöntem henüz mevcut değildir. Bu nedenle BBB tanılı hastalar konusunda hekimler belirsizlik yaşamaktadır. Empatik ve etik yaklaşım ile hastasını dinleyen klinisyenin gerçekçi, geçerli tutumu ile hastayı anlamaya yönelik yaklaşımı tanısai değerlendirmede önceliklidir. Hastanın ayrıntılı tıbbi öyküsünün alınması, bedensel belirtiler ile eş zamanlı yaşanan yaşam krizlerinin sorgulanması tanıda önemlidir. Hastalık belirtilerinin biyopsikososyal bir bütünlük içinde değerlendirilerek, hastanın gereksinimlerin gözetilmesi hasta-hekim arasında güvenli bir ilişkinin kurulmasına aracı olacaktır. BBB tedavi yöntemi belirlenirken psikolojik, sosyal ve kültürel etmenler göz önünde bulundurulmalıdır [1, 10]. Tedavi ilkeleri genel olarak tekrarlayan başvurulardan kaçınmak için düzenli ve sık aralıklı randevular vermek; hastanın muayenesini dikkatli yapmak ve dosyasını detaylı inceleyerek fiziksel hastalıkların dışlandığı konusunda güvence vermek; bedensel belirtilerle baş etmeye yönelik eğitim vermek; işlevsellikte iyileşme sağlamak şeklinde hedef belirlemek şeklinde olmalıdır [5, 8]. Psikoterapiler bu hastaların tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bilişsel davranışçı terapi (BDT) en çok kanıt bulunan yöntemdir [21]. Hastalar arası değişiklikler olabilse de tedavi; psikoeğitim, sorun çözme eğitimi, iletişim becerileri, davranışsal aktivasyon, bilişsel yeniden yapılandırma ve gevşeme egzersizlerini içermektedir [1, 5] Farmakoterapide ilk seçenek, inen ağrı yolaklarındaki analjezik etkisi, depresyon, anksiyete bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu gibi komorbid tablolarda iyileşme sağlaması gibi nedenlerle antidepresan grubu ilaçlardır [22-24]. Bu nedenle biz olgumuzda farmakolojik ajan olarak venlafaksin ve eş zamanlı olarak BDT uygulamasını tercih ettik. Ayrıca aile görüşmeleri, psikoeğitimler ve sık muayene randevuları ile hastayı takip ettik.

Sonuç olarak, BBB tanılı hastalar daha çok psikiyatri dışı branşlara başvurmakta, diğer branş hekimlerince kolay tanınmamaktadır. Ayrıca bu hastalardan istenen çok sayıda radyolojik ve cerrahi tetkik sadece iş gücü ve ekonomik yük oluşturmakla kalmamakta aynı zamanda malpraktise varabilecek boyutta komplikasyonlara da neden olmaktadır. Bu nedenle BBB etiyojisi, tanı ve tedavi yaklaşımlarını inceleyen daha çok çalışmaya ve hekimlerin bu konuda eğitilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın konu ile ilgili olarak klinisyenler için bir farkındalık yaratacağı inancındayız.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Çetin Ş, Sözeri Varma G. Somatik belirti bozukluğu: tarihsel süreç ve biyopsikososyal yaklaşım. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2021;13:790-804. <https://doi.org/10.18863/pgy.882929>
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd edition (DSM-III). Washington DC, American Psychiatric Press, 1980.
3. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition text revision (DSM-IV-TR). Washington DC, American Psychiatric Press Inc; 2000
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). Washington DC, American Psychiatric Press Inc; 2013;3:1-6.
5. Kırpınar İ. Somatizasyon ve bedensel belirti bozuklukları. In Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi Cilt 1, (Ed. H.Elbi, C. Cimilli, Ö. Önen Sertöz, Ç.Karşıdağ, G. Sözeri-Varma). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği, 2019.
6. de Waal MWM, Arnold IA, Eekhof JAH, van Hemert AM. Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. Br J Psychiatry 2004;184:470-476. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.6.470>
7. Kurlansik SL, Maffei MS. Somatic symptom disorder. Am Fam Physician 2016;93:49-54.
8. Henningsen P. Management of somatic symptom disorder. Dialogues Clin Neurosci 2018;20:23-31. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/phenningsen>

9. Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatry disorders, childhood and adult trauma and personality traits. *Ann Intern Med* 2001;134:917-925. https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9_part_2-200105011-00017
10. Kandemir G, Ak İ. Tıbben açıklanamayan belirtilerin psikiyatrik yönü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2013;5:479-506. <https://doi.org/10.5455/cap.20130530>
11. Morabito G, Barbi E, Cozzi G. Somatic symptom disorder and the physician's role-reply. *JAMA Pediatr* 2020;174:1001-1002. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0171>
12. Sharma MP, Manjula M. Behavioural and psychological management of somatic symptom disorders: an overview. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:116-124. <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.746649>
13. Dunphy L, Penna M, El Kafsi J. Somatic symptom disorder: a diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep* 2019;12:e231550. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-231550>
14. Cao J, Wei J, Fritzsche K, et al. Prevalence of DSM-5 somatic symptom disorder in Chinese outpatients from general hospital care. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;62:63-71. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2019.11.010>
15. Jiang Y, Wei J, Fritzsche K, et al. Assessment of the structured clinical interview (SCID) for DSM-5 for somatic symptom disorder in general hospital outpatient clinics in China. *BMC Psychiatry* 2021;21:144. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03126-0>
16. Lieb R, Meinschmidt G, Araya R. Epidemiology of the association between somatoform disorders and anxiety and depressive disorders: an update. *Psychosom Med* 2007;69:860-863. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815b0103>
17. Schmahl OC, Jeuring HW, Aprahamian I, et al. Impact of childhood trauma on multidimensional frailty in older patients with a unipolar depressive-, anxiety- or somatic symptom disorder. *Arch Gerontol Geriatr* 2021;96:104452. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104452>
18. Torres ME, Löwe B, Schmitz S, Pienta JN, Van Der Feltz Cornelis C, Fiedorowicz JG. Suicide and suicidality in somatic symptom and related disorders: a systematic review. *J Psychosom Res* 2021;140:110290. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110290>
19. Kämpfer N, Staufienbiel S, Wegener I, et al. Suicidality in patients with somatoform disorder - the speechless expression of anger? *Psychiatry Res* 2016;246:485-491. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.022>
20. Erdogan A, Hocaoglu Ç. Siberkondria: bir gözden geçirme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2020;12:435-443. <https://doi.org/10.18863/pgy.654648>
21. Sarter L, Heider J, Kirchner L, et al. Cognitive and emotional variables predicting treatment outcome of cognitive behavior therapies for patients with medically unexplained symptoms: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 2021;146:110486. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110486>
22. Fava M. Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2002;63:305-307. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0406>
23. Hirakawa H, Terao T, Ishii N. A case of facial pain in somatic symptom disorder responding to duloxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2020;40:512-513. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001247>
24. Jann MW, Slade JH. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy* 2007;27:1571-1587. <https://doi.org/10.1592/phco.27.11.1571>

Hasta onamı: Hastadan yazılı onam alındı.

Yazarların makaleye olan katkıları

Ç.H. ve B.A.T. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini Ç.H. ve B.A.T. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü B.A.T. tarafından yazılmış, Ç.H. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

A rare cause of upper gastrointestinal bleeding; giant lesion in esophagus!

Nadir bir üst gastrointestinal kanama nedeni; özofagusta dev lezyon!

Mehmet İbiş, Mustafa Ergin, Ali Çelik, Aydın Yavuz, Güner Kılıç, Kaan Talay

Gönderilme tarihi: 17.12.2021

Kabul tarihi: 16.05.2022

Abstract

Fibrovasküler polipler, nadir özofageal tümörler ve nadir gastrointestinal kanama nedenleridir. Genellikle proksimal özofagusda lokalizedir. Yutma ve nefes almada zorluk, yutma sırasında hissedilen kitle hissi ve ağrı, bulantı hissi, kilo kaybı, inatçı öksürük ve kanama gibi şikâyetlere neden olan kitlelerdir. Tedavi endoskopik rezeksiyon veya özofajektomidir. 60 yaşında erkek hasta melena şikâyeti ile başvurdu. Endoskopide ön kesici dişlerden itibaren 17. cm'den başlayarak kardiaya uzanan ve lümeni daraltan 15 cm uzunluğunda pedinküle polip görüldü. Endoskopik ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi incelemelerinin ardından lezyon, cerrahi ligasyon ve endoskopik knife ile çoklu kesi yapılarak rezeksiyon edildi. Lezyon büyük olduğu için özofagus lümeninden çıkarılamadı, kardiadan 3-4 cm'lik bir kesi yapıldı. Polip endoskop eşliğinde klemp ile kesi alanından çıkarıldı. Daha sonra mide onarıldı ve hemostazın ardından operasyon sonlandırıldı. Herhangi bir komplikasyon olmadı. Dev poliplerde endoskopik rezeksiyon, hastayı majör cerrahi ve operatif risklerden korur. Uygun hastalarda endoskopik rezeksiyon düşünülmelidir.

Key words: Gastrointestinal bleeding, fibrovasküler polip, endoskopik tedavi.

İbiş M, Ergin M, Çelik A, Yavuz A, Kılıç G, Talay K. A rare cause of upper gastrointestinal bleeding; giant lesion in esophagus! Pam Med J 2022;15:854-858.

Öz

Gastrointestinal kanamanın nadir nedenleri arasında yer alan ve benign özofagus tümörleri arasında bulunan fibrovasküler polipler çoğunlukla proksimal özofagustan köken alır. Yutma ve nefes almada zorluk, yutma sırasında hissedilen kitle hissi ve ağrı, bulantı hissi, kilo kaybı, inatçı öksürük ve kanama gibi şikâyetlere neden olan kitlelerdir. Tedavi endoskopik rezeksiyon veya özofajektomidir. 60 yaşında erkek hasta melena şikâyeti ile başvurdu. Endoskopide ön kesici dişlerden itibaren 17. cm'den başlayarak kardiaya uzanan ve lümeni daraltan 15 cm uzunluğunda pedinküle polip görüldü. Endoskopik ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi incelemelerinin ardından lezyon, cerrahi ligasyon ve endoskopik knife ile çoklu kesi yapılarak rezeksiyon edildi. Lezyon büyük olduğu için özofagus lümeninden çıkarılamadı, kardiadan 3-4 cm'lik bir kesi yapıldı. Polip endoskop eşliğinde klemp ile kesi alanından çıkarıldı. Daha sonra mide onarıldı ve hemostazın ardından operasyon sonlandırıldı. Herhangi bir komplikasyon olmadı. Dev poliplerde endoskopik rezeksiyon, hastayı majör cerrahi ve operatif risklerden korur. Uygun hastalarda endoskopik rezeksiyon düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal kanama, fibrovasküler polip, endoskopik tedavi.

İbiş M, Ergin M, Çelik A, Yavuz A, Kılıç G, Talay K. Nadir bir üst gastrointestinal kanama nedeni; özofagusta dev lezyon! Pam Tıp Derg 2022;15:854-858.

Mehmet İbiş, Prof. Gazi University Faculty of Medicine, Gastroenterology Department, Ankara, Turkey, e-mail: ibismehmet@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-0004-4893>)

Mustafa Ergin, M.D. Gazi University Faculty of Medicine, Gastroenterology Department Ankara, Turkey, e-mail: mstfergn@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9593-3705>) (Corresponding Author)

Ali Çelik, Prof. Gazi University Faculty of Medicine, Thoracic Surgery Department, Ankara, Turkey, e-mail: celikaligazi.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0001-5385-6492>)

Aydın Yavuz, Ass. Prof. Gazi University Faculty of Medicine, General Surgery Department, Ankara, Turkey, e-mail: aydinyavuz@gazi.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0003-0091-7997>)

Güner Kılıç, M.D. Van State Hospital, Gastroenterology Department, Van, Turkey, e-mail: gunerkilic@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-6799-3391>)

Kaan Talay, PhD. Gazi University Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Ankara, Turkey, e-mail: kaantalay54@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-3329-2551>)

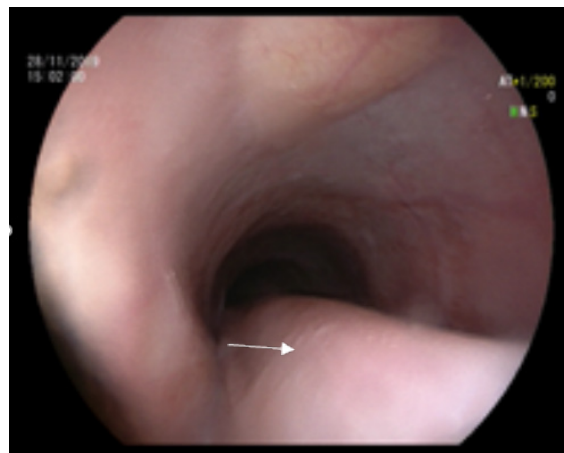
Introduction

Crest syndrome, Dieulafoy's lesion, aneurysm rupture, aortoenteric fistula, Crohn's disease, Behçet's disease, and other etiologies are all rare causes of upper gastrointestinal (GI) bleeding [1]. Fibrovascular polyps, one of the benign esophageal tumors, can cause upper GI bleeding in rare cases [2]. These masses are mostly located in the proximal esophagus and can cause symptoms such as difficulty swallowing and breathing, mass feelings and discomfort when swallowing, nausea, weight loss, and recurrent cough and bleeding [3]. Endoscopic polyp excision, cervical esophagotomy, transthoracic esophagotomy, and esophagectomy are all alternatives for treating fibrovascular polyps [4]. We report a case of a large fibrovascular polyp presenting with severe bleeding that was successfully removed using endoscopic resection.

Case

A 60-year-old male patient was admitted to our clinic for epigastric pain and melena for three days. In the upper GI endoscopic examination, a nearly 15 cm pedunculated polypoid lesion was detected in the esophagus, originating at the posterior wall, 17. cm from the anterior incisors and extending to the gastric cardia (Pictures 1, 2). The esophageal lumen was narrowing because of this lesion. Mucosal appearance showed no aberrant epithelium. With Magnifying-Narrow Band Image (M-NBI), the endoscopic appearance was covered with regular squamous epithelium, and the surface epithelium of the lesion did not comprise an adenomatous or aberrant structure. In an endoscopic ultrasonography (EUS) examination, we evaluated the mass parenchyma with a well-circumscribed hyperechogenic echo pattern and visible vascular structures (Pictures 3, 4). A hypodense mass in the esophagus was seen on thorax computed tomography (CT), which extended from proximal to distal, filling the lumen to a large extent and producing an increase in esophageal calibration. Endoscopic treatment was planned for the excision of the lesion, and the patient was intubated in the operating room. We began incision from proximal with an endoscopic knife, keeping the lesion's safety margin. Because of the difficulty taking a vertical cutting position on the lesion after a small incision, going forward to the

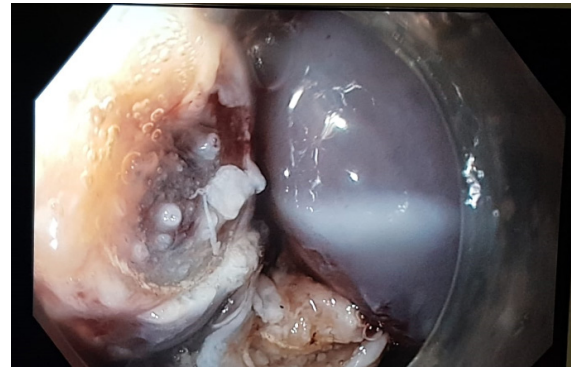
interior of the lesion was not possible. Therefore, the endoscope-guided surgical ligature was carefully advanced into the lesion's incision site. The lesion was vertically positioned with the endoscope from the bottom to capture the lesion with surgical ligature. The incision was then continued in this way. Using the ligature and knife, the lesion was completely resected (Pictures 5, 6). Endoscopic long clips were used to control the hemorrhages that occurred during the procedure. The lesion was too big to remove orally using endoscopy, so it had to be pushed down into the stomach lumen with difficulty. The lesion in the stomach was planned to cut into small pieces and to remove orally. However, it was filling the corpus and fundus and was impossible to remove. Because of the possibility of obstruction and possible tumor spillage, surgical removal was chosen. Nearly a 3-4 cm incision was made on the abdomen skin. The surgery was guided by intraoperative endoscopy, and the polyp was removed out from the incision (Picture 7). Following hemostasis, the stomach was reconstructed and the procedure was finished. There was no problem after the procedure. The diagnosis of giant fibrovascular polyp was confirmed on pathological examination ((CD34 was infrequently positive in immunohistochemistry testing). Negative for S-100, Desmin, SMA, EMA, MYO-D1, Myogenin, and CD117).



Picture 1. Endoscopic view of the lesion (thin arrow)



Picture 2. The head of the polyp is observed in the stomach (thin arrow)



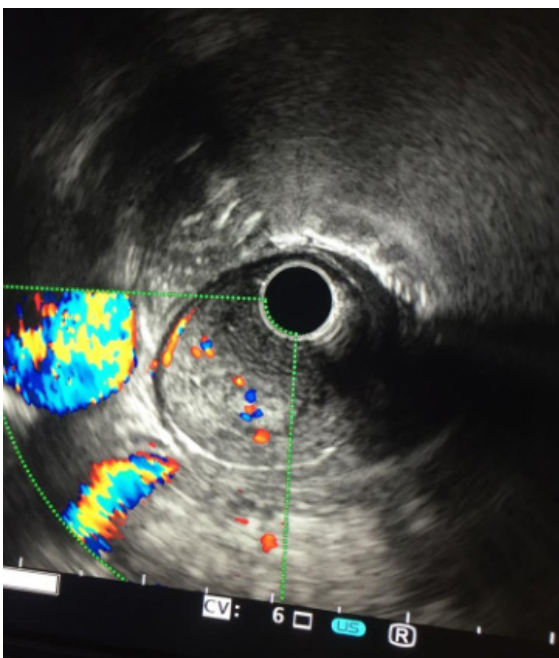
Picture 5. Floor view after polyp excision in the esophagus



Picture 3. EUS image of the lesion (thin arrow)



Picture 6. The appearance of the mass in the stomach after excision (thin arrow)



Picture 4. Doppler examination of the lesion with EUS



Picture 7. The mass was removed after excision

Discussion

Benign esophageal tumors account for 20% of all esophageal tumors, and fibrovascular tumors account for 1% to 2% [5]. 85-90% of fibrovascular polyps originate from the proximal esophagus and 10-15% from the hypopharynx [3]. Swallowing and breathing problems, mass feelings, discomfort when swallowing, nausea, weight loss, and a persistent cough are the most common symptoms [6]. Fibrovascular polyps of the esophagus are presented as large, pedunculated lesions. Symptoms are seen when the polyp is too large. When polyps obstruct the airway, it can cause respiratory discomfort. Individuals who are not treated may suffer asphyxia. Asphyxia, which can occur when the polyp closes the glottis, is the most severe complication [3]. Malignant degeneration in fibrovascular polyps is uncommon. However, sarcomatous alterations in lipomatous components, squamous carcinoma in squamous mucosa, and adenocarcinoma in small polyps have all been documented in the literature [7]. Endoscopy is the most effective diagnostic and therapeutic option, despite the fact that ultrasonography (USG), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) can be used to diagnosis. Fine needle aspiration biopsy under EUS guidance can be helpful for histological diagnosis. The vascular structure of the polyp can be evaluated with EUS [8]. Endoscopic polyp electrocautery, Nd: YAG laser ablation, cervical esophagotomy, transthoracic esophagotomy, and esophagectomy are all alternatives for treatment. Endoscopy is mostly used for the treatment of polyps that are less than 2 cm in diameter, have a small stem, and are less vascularized. Endoscopic treatment is difficult to control bleeding if the polyp is vascularly rich and/or big (greater than 8 cm in diameter). In these cases, open surgical treatments are required. Fibrovascular polyps are mostly in the upper third of the esophagus, and for their treatment, esophagotomy through a cervical incision is used. Distally located and large polyps need a thoracotomy [4]. Endoscopic diagnosis of a polyp at the cricopharyngo-esophageal junction can be difficult because of its location. Furthermore, because of the intact mucosa on the polyp, the difficulty of its location, and the polyp's mobile nature, endoscopic biopsy may be difficult to take [6, 7].

Many cases of esophageal fibrovascular polyps have been documented in the literature. A 59-year-old male patient with a giant fibrovascular polyp and progressive dysphagia was reported in a case published in the Saudi Medical Journal in 2015. The 14x3x2 cm intraluminal esophageal mass originated from the cervical esophageal region and extended to the lower esophagus with no connection to the esophageal wall. That mass was surgically removed with a left cervical approach [9]. In another case published in 2008, the patient was presented with dysphagia and a polyp in the esophagus was detected on CT and diagnosed as a fibrovascular polyp after biopsy. It was treated surgically using a pharyngotomy and gastrostomy [10]. In another case, a 45-year-old female patient had a feeling of being stuck in the throat, having difficulty swallowing, especially solid foods, and respiratory distress for the previous 6 months. Endoscopy showed a large polyp with a diameter of 4 cm at the beginning of the upper esophagus. Because of the mass's large diameter and vascular density, surgical treatment was planned. After esophagotomy over the mass, the polyp below the cricopharyngeal muscle was removed after the left transverse cervical incision [11]. In other cases of fibrovascular polyps reported in the literature, the polyps were surgically resected. Our case is the largest fibrovascular polyp case ever documented in the literature. He was hospitalized for gastrointestinal bleeding and endoscopically resected and surgically removed from the incision region.

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

References

1. Zhang W, Manda E, Qiu M. Unusual causes of upper gastrointestinal bleeding: review of Chinese literature. *Intractable Rare Dis Res* 2021;1:18-22. <http://dx.doi.org/10.5582/irdr.2012.v1.1.18>
2. Drenth J, Wobbles T, Bonenkamp JJ, Nagengast FM. Recurrent esophageal fibrovascular polyps: case history and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2002;47:2598-2604. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1020592900552>
3. Lee SY, Chan WH, Sivanandan R, Hock Lim DT, Wong WK. Recurrent giant fibrovascular polyp of the esophagus. *World J Gastroenterol* 2009;15:3697-3700. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.3697>

4. Paul J, Scott N, Sarela AI. Two-stage removal of giant fibrovascular polyp of the oesophagus. *BMJ Case Reports* 2010 <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.05.2010.3011>
5. Trakal JJ, Sarquis GJ, Munoz JA, et al. Giant fibrovascular polyp of the esophagus: a novel technical approach. *Case reports in Gastrointestinal Medicine* 2012;3. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/562363>
6. Blacha MM, Sloots CE, Munster IPV, Wobbes T. Dysphagia caused by a fibrovascular polyp: a case report. *Cases J* 2008;1:334. <http://dx.doi.org/10.1186/1757-1626-1-334>
7. Jun W, De min H, Xin NI, Li jing MA, Jing ying YE, Yang XIAO. Fibrovascular polyp of the hypopharynx and esophagus. *Chinese Medical Journal* 2011;125:3182-3184. <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.19.041>
8. Hoseaok I, Kim JS, Shim YM. Giant fibrovascular polyp of the hypopharynx: surgical treatment with the biapproach. *J Korean Med Sci* 2006;21:749-751. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2006.21.4.749>
9. Hao Z, Nie RH. A rare case of giant fibrovascular polyp of the esophagus. *Saudi Med J* 2015;36:1348-1350. <http://dx.doi.org/10.15537/smj.2015.11.12531>
10. Chourmouzi D, Drevelegas A. Giant fibrovascular polyp of the oesophagus: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* 2008;2:337. <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-2-337>
11. Topal Y, Gönüllü D, Nihat Köksoy F. Bir özofageal fibrovasküler polip olgusu. *JARM* 2013;3:126-128. <http://dx.doi.org/10.5152/jarem.2013.250>

Informed consent: A written, informed consent was obtained from the patient.

Authors' contributions to the article

M.I., M.E., A.Y., and A.C. performed endoscopic tests and treatments on the patient who presented with upper gastrointestinal hemorrhage. M.I., G.K., and K.T. all contributed to the case report's preparation and writing. M.I. and M.E. researched the literature, and the case was prepared as a case report. M.I. and M.E. examined radiological imaging during the case's care. Furthermore, all authors discussed and approved the final version of the paper.

Acute migraine management in the emergency department

Acil serviste akut migren yönetimi

Reşad Beyoğlu

Gönderilme tarihi:09.12.2021

Kabul tarihi:09.05.2022

Abstract

Headache is one of the most common neurological complaints admitted to emergency department (ED). In different studies, the proportion of patients admitted to the emergency room due to nontraumatic headache is around 0.5-4.5%. Most of the patients with headache (22-55%) are benign primary headaches. Among primary headaches, migraine is the most common reason for admission to the emergency department. As can be seen in all ages, it usually occurs at a young age. The male to female ratio is 3: 1 and its prevalence is estimated to be 5% in men and 15-17% in women. According to WHO's list of common diseases, loss of functionality and disability, migraine attacks are in the fifth place in women and among the first twenty diseases in men. Therefore, it is very important to manage migraine attacks in the emergency room. When we look at the previous reviews on this subject, we can deduce that they are not always appropriate for emergency physicians, since most of the articles are quite long and detailed.

Our aim in this review is to give enough information in the light of current information about migraine headache that emergency physicians will need.

Key words: Migraine, attack treatment, migraine treatments.

Beyoğlu R. Acute migraine management in the emergency department. Pam Med J 2022;15:860-866.

Öz

Baş ağrısı, acil servise en sık başvuru nörolojik şikâyetlerden biridir. Farklı çalışmalara göre acil servise non-travmatik baş ağrısı şikâyeti ile başvuran hastaların oranı %0,5-4,5 arasındadır. Baş ağrısı ile başvuran hastaların çoğu (%22-55) benign primer baş ağrısıdır. Primer benign baş ağrılarının arasında en sık acil servise başvuru nedeni migren baş ağrısıdır. Migren, en fazla genç yaşlarda olmak üzere tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Erkek/ kadın oranı 1/3 olup prevalansının erkeklerde %5, kadınlarda ise %15-17 olduğu tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne göre, sık görülen ve işlevsellik kaybı açısından migren atakları kadınlarda beşinci, erkeklerde ise ilk yirmi hastalık arasında yer almaktadır. Bu nedenle acil serviste migren ataklarının yönetilmesi ve doğru bir şekilde tedavi edilmesi oldukça önemlidir. Bu konu ile ilgili daha önce yapılan derlemeler incelendiğinde, çoğunun oldukça uzun ve detaylı olması nedeniyle acil hekimleri için uygulanabilir olmayabileceği düşünülmüştür.

Bu derlemede acil serviste çalışan hekimlere son bilimsel kılavuzlara dayalı akut migren yönetimi ile ilgili yeterli bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Migren, atak tedavisi, migren tedavisi.

Beyoğlu R. Acil serviste akut migren yönetimi. Pam Tıp Derg 2022;15:860-866.

Introduction

Headache is one of the most common complaints in society. The rate of people who experience a headache at least once in their lifetime is over 90% in the general population, with 93% in men and 99% in women [1]. Life-threatening reasons lie behind only a small portion of headaches, which constitute 3-5% of all emergency department admissions. Primary headache causes such as tension-type headache and migraine constitute the majority of them [2, 3]. Although most of the patients presenting with this symptom are due to non-pathological conditions, some of them are due

to life-threatening intracranial related causes. Intracranial pathologies are the first to be ruled out in patients who apply to the emergency department with headache complaints.

Pathophysiology

Headache originates from intracranial or extracranial structures such as nasal sinuses. Almost the entire brain tissue is insensitive to pain. Stimulation of the cerebral cortex causes paresthesias such as tingling of the stimulated area. In other words, in patients with headache complaints, the headache is not caused by cerebral cortex damage. However, recession of the sinuses around the brain, damage to the

tentorium, or stretching of the dura mater at the base of the brain can cause severe headaches. In addition, traumatizing, crushing or stretching the blood vessels in the meninges also causes headache [1, 4].

Approach to the patient with headache

When evaluating the patients presenting with headache, the classification of the pain should be done first. With the International classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD-3) published by The International Headache Society in 2018, more than 200 types of headaches were categorized together with their diagnostic criteria [5]. This classification, as in the previous classifications, divides headaches into two groups as primary headaches and secondary headaches. Such a distinction, beyond identifying the characteristics of headaches, has enormous utility in clinical practice. Because if the patient's complaints are considered as one of the "primary headaches", it is understood that the headache itself is a disease and is not

life-threatening, that further investigations are not usually required for diagnosis, and that it is usually a headache that can be controlled with treatment and recommendations. However, if it is considered as one of the "secondary headaches", it is understood that the headache is a symptom, that there is another underlying disease, it can be life-threatening, therefore it should be treated promptly, and it should be diagnosed and treated as soon as possible with further investigations. The main headings of the classification of headaches organized by the International Headache Society (IHS) in 2004 are given in the table below [1, 3, 4] (Table 1).

Primary headaches constitute 90% of headaches. These pains occur unrelated to diseases of the central nervous system or other systems. Secondary headaches occur with diseases involving the nervous system or other systems. While primary headaches have unique pain characteristics, secondary headaches do not, and they can mimic any primary headache [1, 4, 6].

Table 1. The main headings of the classification of headaches organized by (IHS)-2004

Primary Headaches	Secondary Headaches	Cranial Neuralgias, Central and Primary Facial Pain and Other Headaches
Migraine	Due to head and/or neck trauma	Cranial neuralgias and central facial pain related Causes
tension-type	Due to cranial or cervical vascular disorders	Other headache, cranial neuralgia, central or primary facial pain
Cluster type and trigeminal autonomic causes	Due to non-vascular intracranial disorders	
Other causes	substance use or withdrawal	
	Due to Infection (nervous system or systemic)	
	Due to homeostasis disorder	
	Related to cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cranial structures or facial pain	
	Due to psychiatric disorders	

Migraine

Although "migraine", the prototype of primary headaches, has been known since ancient times, its exact cause is still unknown today. However, although the etiology is not fully known, serious studies have been carried out on the pathogenesis and important results have been obtained [1]. The most prominent

symptom of migraine is intermittent unilateral headaches. The duration of attacks in migraine headaches progressing with attacks is 4-72 hours. Although hemicrania is typical for migraine, the pain can also be bilateral. Their pain is usually of a throbbing type, increasing with unilateral physical activity. It is accompanied by nausea, vomiting and photophobia. Its cause

is a primary brain disease in which neural events cause vasodilation of blood vessels, first causing pain and then nerve activation. It is more common in women. There is a family history. Pain begins slowly and can last for 4-72 hours [1, 4, 6]. If the patient states that it is not the same as their previous pains, the underlying cause should be investigated. It has genetic and familial characteristics [1, 3, 7]. It is classified into 7 groups according to their clinical types:

- 1.1. Migraine without aura
- 1.2. Migraine with aura
- 1.3. Migraine precursor or accompanying childhood syndromes
- 1.4. Retinal migraine
- 1.5. Migraine complications
- 1.6. Possible migraine

Migraine without aura constitutes 80% of migraine patients. Unilateral, pulsatile headache may be accompanied by nausea, vomiting, photophobia and phonophobia.

Migraine with aura is preceded by a single or more successive aura symptom lasting 4-60 minutes, which is the expression of a focal neurological disorder. Migraines with aura are more visual. These are bright flashes of light, dark spots, and bright scotomas. The typical aura appears as lines and lights surrounding a scotoma and in one half of both eyes. These patients constitute 10% of patients with migraine. If it is non-visual, hemiparesis, hemiparesis and aphasia may be seen.

Migraine is more common in women and during the menstrual period. Oral contraceptives, starvation, and some foodstuffs can initiate a migraine attack (monosodium glutamate, chocolate, white cheese, red wine, and nitrites in some foodstuffs).

According to the current theory in the pathogenesis of migraine, external stimuli create a spreading depression (spreading depression of leao) wave in the brain cells of individuals with genetic predisposition, resulting in oligemia and aura symptoms. Pain occurs as a result of a series of events such as stimulation of noradrenergic and serotonergic nerve fibers, vasodilation in intracranial vessels, activation of afferent fibers of the trigeminal nerve, release

of inflammatory neuropeptides, and sterile neurogenic inflammation [1, 8, 9].

When patients with a diagnosis of migraine apply to the emergency department, attention should be paid to whether the present pain is the same as the previous pain in the history, and whether there is a neurological deficit in the physical examination. Accordingly, further examination should be planned for the patient. Patients with migraine with aura should not be discharged before their aura has passed [10, 11]. Patients with a neurological deficit in their aura should be followed up until the neurological deficit subsides. Although there is no common consensus for the treatment of patients who present to the emergency department with migraine headaches, opiate use is common [8, 12].

Diagnostic criteria for migraine without aura

A. Having had at least 5 attacks meeting criteria B and D in the past (many new guidelines look for ≥ 4 attacks)

B. Headache attacks lasting 4-72 hours (no treatment or unsuccessful treatment attempt)
C. Accompanied by 2 or more of the following features

1. Unilateral location
2. Throbbing character
3. Moderate or severe pain
4. Pain exacerbated by routine physical activities and avoidance of activities

D. Accompanied by 1 or more of the following symptoms

1. Nausea and/or vomiting
2. Photophobia and phonophobia

E. Absence of another underlying condition or disease

Diagnostic criteria for migraine with aura

A. At least two attacks including criteria B and C

B. 1 or more of the following aura symptoms that fully resolve

1. Visual
2. Auditory

3 Speech and/or language

4. Motor

5. Brain stem

6. Retinal

C. Presence of at least 3 of the following 6 features" [13].

1. At least one aura symptom occurring within 5 minutes or longer

2. Two or more aura symptoms appearing one after the other

3. Each aura symptom terminating in 5-60 minutes.

4. At least one aura symptom been unilateral

5. At least one aura symptom includes a positive finding

6. Aura continues with the onset of headache within 60 minutes

D. It cannot be better explained by another diagnosis of ICHD-3.

Imaging

According to the American Academy of Neurology; In cases where there is no pathological finding in the neurological examination and the headache is typical, imaging is not required. However, when secondary headache is suspected, central imaging should be considered.

Treatment

According to the WHO ranking of loss of functionality and disability due to common diseases, migraine attacks are in the fifth place in women and in the first twenty diseases in men [8]. The main purpose of migraine pharmacotherapy is to reduce the effect and limitation of both attacks and their frequency. It is estimated that approximately 97% of people with migraine use medication for acute treatment, but 13% receive preventive treatment [10, 11].

A. Non-drug treatments

- Informing the patient about the disease
- Lifestyle regulation: regular sleep and nutrition, exercise, relaxation techniques

- Awareness and avoidance of triggers: diet (alcohol, nitrites, aspartame, cheese, sweetener), environmental factors (bright light, weather changes, altitude, odor), drugs, hormonal factors (menstruation, ovulation, oral contraceptives)

B. Pharmacological treatments

The treatment of attacks is mostly aimed at pain. Drugs used for this purpose;

● a) Simple and combined analgesics, Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Although various agents are recommended in the guidelines, the most commonly used agents are given in Table 2 (treatment doses may differ from source to source) [1,12-15]. In a study conducted in Pamukkale University emergency department, there was no significant difference between IV paracetamol, dexketoprofen and ibuprofen treatments in the treatment of migraine without aura, and that they were similarly safe drugs, Metoclopramide, which is applied in patients with nausea and vomiting, can be used in combination in the treatment of migraine, Ibuprofen may be preferred more than others due to its slightly faster metabolic effect according to the change in Δ VAS scores, although not significantly. When the effect of ibuprofen was examined, it has been shown that it responds more quickly to treatment than other NSAID-type drugs [16]. Turkcuer et al. [17] compared the efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen in patients admitted to the emergency department with acute migraine attack. They reported that IV paracetamol and dexketoprofen provided equal effectiveness in pain control in migraine attack in the emergency department. In addition, it has been mentioned that ibuprofen has similar and equal effects in pain control compared to other drugs. In a meta-analysis on the use of ibuprofen in the treatment of migraine-type headache, it was found that ibuprofen is a more dominant treatment method than the placebo effect [18, 19].

● b) Triptans [1, 12, 14, 15, 20]

It should be remembered that such agents should not be used in patients with high risk of coronary artery disease. Even if various agents are recommended in the guidelines, the most commonly used agents are given in Table 3.

Table 2. The most commonly used agents in acute migraine attack [1, 12-15]

Agents	Doses
Acetyl Salicylic Acid (ASA)	650-1000 mg oral
Acetaminophen	650-1000 mg oral
Diclofenac	50-1000 mg oral/IV
Flurbiprofen	100-300 mg
Ibuprofen	400-800 mg oral
Ketoprofen	50-100 mg oral
Ketorolac	30-60 mg IM
Metamizole	1000 mg oral/IV
Naproxen	550-1100 mg oral
Phenazon	1000 mg oral
Tolfenamic Acid	200-400 mg oral

Table 3. Triptans can be used for migraine relief

Agents	Doses mg/day (oral)
Frovatriptan	2.5
Naratriptan	2.5
Rizatriptan	5-10
Sumatriptan (oral spray, subcutaneous)	50-100
Zolmitriptan	2.5-5

• c) Ergotamine derivatives

Non-selective 5-HT is used in the treatment of moderate and severe attacks due to its alpha adrenergic and dopaminergic activities. Although they have many side effects, their effectiveness is mild-moderate [13].

• d) Antiemetics

Nausea and vomiting can be as irritating as pain during an attack. Stomach stasis and delayed emptying of gastric contents; reduces the effectiveness of oral medications. Antidopaminergic agents such as metoclopramide, prochlorperazine, chlorpromazine, and very rarely 5-HT₃ serotonin receptor antagonists such as ondansetron and granisetron are also used pro kinetically for the absorption of antiemetic and oral drugs [21].

• e) Opioids

It is used because the use of triptans and ergotamines is contraindicated in patients with a history of coronary artery disease. Its use in routine attack treatment is controversial, since treatment efficacy is low and the possibility of addiction is high [13].

• f) Prophylaxis [1, 7, 14, 15, 20]

Prophylactic treatment can be considered to prevent attacks or to reduce the frequency, severity and duration of attacks, to minimize acute attack treatments, to improve the quality of life with the disappearance of the disability, and to ensure that the patient is exposed to the least side effects. Especially ≥ 2 attacks per month, ≥ 4 painful days per month, rare but prolonged and/or disabling attacks, attacks that prevent daily activities despite attack treatment, contraindications to attack drugs, serious side effects or increasingly frequent attacks in excessive use of attack drugs and those at risk of developing headaches following drug overuse, the patient's request for prophylaxis and some special conditions (basilar migraine, complicated migraine) are the indications for prophylactic treatment. With this aim;

- beta-blockers (Propranolol, Metoprolol)
- Antidepressants (Amitriptyline, SSRI)
- Antiepileptic drugs (Valproic Acid, Topiramate, Gabapentin)

• Agents such as Calcium channel blockers (Flunarizine, Verapamil) can be used [1, 14, 15, 20].

Treatment of special conditions related to migraine [1, 13, 15]

Acetaminophen and NSAIDs in the second trimester can be preferred in the treatment of attacks during pregnancy. If NSAIDs are used in the third trimester, they are contraindicated as they may cause prolongation of labor and delivery, adverse effects on the kidney, premature closure of the ductus arteriosus (DA) and pulmonary hypertension. For similar reasons, triptans and ergotamines are contraindicated in pregnancy. They can be used in breastfeeding patients by interrupting breastfeeding for 24 hours.

It constitutes 1% of the applications to the emergency department in pediatric patients. 40% of these patients are diagnosed with primary headache and 75% of them are migraine [22]. Ibuprofen 10mg/kg, acetaminophen 15mg/kg can be used for children over 6 years old. Sumatriptan spray 5-20mg can be applied additionally over the age of 12. Domperidone can be used in children with nausea and vomiting. It has been shown that the use of low-dose propofol in children reduces the risk of relapse.

In the case of menstrual migraine, NSAIDs, triptans, and ergotamine derivatives can be preferred. In prophylaxis, transdermal estradiol short-term hormonal prophylaxis treatment can be applied.

A migraine attack that lasts longer than three days is called status migraine. In these patients, liquid electrolyte replacement, iv pharmacotherapy for pain control and migraine prophylaxis should be started when necessary.

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

References

1. Bıçakçı Ş, Öztürk M, Üçler S, Current approaches to diagnosis and treatment of headache, Turkish neurology society headache working group practices (10-388), Galenos Publishing, Istanbul. Available at: <https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/ba%C5%9F%20a%C4%9Fr%C4%B1s%C4%B1.pdf>. Accessed January 5, 2022

2. Cutrer FM, Wippold II FJ, FACR FJ. Evaluation of the adult with nontraumatic headache in the emergency department-Uptodate. Literature review current through. This topic last updated. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-nontraumatic-headache-in-the-emergency-department>. Accessed January 04, 2022
3. Swadron SP. Pitfalls in the management of headache in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2010;28:127-147. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2009.09.007>
4. Garza I, Schwedt TJ. Overview of chronic daily headache UpToDate. Literature review current through. This topic last updated. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/medication-overuse-headache-etiology-clinical-features-and-diagnosis>. Accessed January 01, 2022
5. The International Classification of Headache Disorders (IHS) classification ich-3. Available at: <https://ichd-3.org/classification-outline/>. Accessed January 03, 2022
6. Walls R, Hockberger R, Gausche Hill M. Headache. In: Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 9th ed. Saunders WB; 2017:153-159.
7. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267:64-69. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480010072027>
8. Headache classification of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:627-808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
9. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the american migraine prevalence and prevention study. *Headache* 2012;53:1456-1470. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x>
10. Silberstein S, Loder E, Diamond S, Reed ML, Bigal ME, Lipton RB, with the AMPP Advisory Group. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Cephalalgia* 2007;27:220-229. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01275.x>
11. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M, Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2007;47:355-363. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00631.x>
12. John MO, Cline D. Tintinalli emergency medicine a Comprehensive Study Guide (ed. Özmen M). 7th ed. Güneş medical publishing house 2013:1113-1118.

13. Diener H, Tassorelli C, Dodick D. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: fourth edition. *Cephalalgia* 2019;39:687-710. <https://doi.org/10.1177/0333102419828967>
14. Arsava M, Dericioğlu N, Elibol B. Neurology notes (ed. KANSU T). 3th ed. Hacettepe University publications 2013:26-28.
15. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1337-1345. <https://doi.org/10.1212/WNL>
16. Örnek Ş. Effectiveness of intravenous paracetamol, dexketoprofen and ibuprofen in the treatment of headache associated with acute migraine attack. unpublished master thesis. Pamukkale University Emergency Medicine Department, Denizli, 2020.
17. Turkcuer İ, Serinkan M, Eken C, et al. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen in acute migraine attack in the emergency department: a randomised clinical trial. 2014;31:182-185. <https://doi.org/10.1136/emermed-2013-203044>
18. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *The Journal of Headache and Pain* 2016;17:113. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0703-0>
19. Peck J, Urits I, Zeien J, et al. A comprehensive review of over-the-counter treatment for chronic migraine headaches. 2020;24:1-9. <https://doi.org/10.1007/s11916-020-00852-0>
20. Tfelt Hansen P, Pascual J, Ramadan N. International headache society clinical trials subcommittee members: Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia* 2012;32:6-38. <https://doi.org/10.1177/0333102411417901>
21. Gilmore B, Michael M. Treatment of acute migraine headache. *Am fam physician*. 2011;83:271-280. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2011/0201/afp20110201p271.pdf>. Accessed January 6, 2022
22. Sheridan DC, Spiro DM, Meckler GD. Pediatric migraine: abortive management in the emergency department. 2014;54:235-245. <https://doi.org/10.1111/head.12253>

Göçmen Uygur Türklerinin yas süreci

The mourning process of migrant Uyghur Turks

Ayşe Zeynep Akkoyun

Gönderilme tarihi: 18.01.2022

Kabul tarihi: 26.05.2022

Öz

Sayırsız zorlukları tanımında barındıran göç süreci; göçmenin ruhsal yapısında çeşitli etkileşime ve değişime neden olan karmaşık bir dönemdir. Bahsi geçen etkileşim ve değişimlerin ruhsal yapıda bazı intrapsişik tetiklenmelere aracılık etmesi; göçmende kimi olağan reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olur. Bu reaksiyonların başında yas tepkileri gelir. Göç ile yas ilişkiseliliği; göçün pek çok sevgi nesnesi kaybı demek olmasından kaynaklanır. Göç sürecini zorlaştıran faktörlerin artması; zaten zorlu bir dönem olan yas sürecini daha da zora sokar, süreç komplike yasa bile dönüşebilir. Zorunluluk sonucunda göç etme, geride kalanların zor şartlar altında yaşamına devam etmesi, hijyenik olmayan göç koşulları, dil sorunu; göçün neden olduğu yas sürecini olumsuz yönde etkileyen faktörlerden sadece bazılarıdır. Bu noktada anavatanından çeşitli nedenlerle göç etmek zorunda kalan ve süreci zorlaştırabilecek pek çok stresör etkene sahip olan Uygur Türkleri açısından yas sürecinin oldukça zor geçtiğini söylemek mümkündür. İlgili yazın ve psikiyatri literatürü derlenerek hazırlanan bu çalışmada; Uygur Türkleri özelinde göçmenlerin yas sürecini olumsuz yönde etkileyen faktörler hakkında toplumsal farkındalık oluşturmak amaçlanmaktadır. Çalışmanın, araştırmacıları konuyla ilgili iyi yapılandırılmış klinik çalışmalara teşvik etmesi beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: Ruh sağlığı, göç, yas, göçmen Uygur Türkleri, sosyal psikiyatri.

Akkoyun AZ. Göçmen Uygur Türklerinin yas süreci. Pam Tıp Derg 2022;15:868-876.

Abstract

The migration process, which includes numerous difficulties in its definition; it is a complex period that causes various interactions and changes in the immigrant's mental structure. These interactions and changes mediate some internal triggers in the mental structure; causes some usual reactions in immigrants. At the beginning of these reactions are mourning reactions. The relationship between migration and mourning, this is because migration means the loss of many objects. Increasing factors complicating the migration process; it makes the grieving process even more difficult; the process can even turn into a complicated mourning. Forced migration, living under difficult conditions, unhygienic migration conditions, language problem; these are just some of the factors that negatively affect the grieving process caused by migration. At this point, it is possible to say that the mourning process is very difficult for the Uyghur Turks, who have to migrate from their homeland for various reasons and have many stressful factors that can complicate the process. In this study, which was prepared by compiling the relevant literature and psychiatry literature; it is aimed to create social awareness about the factors that negatively affect the mourning process of immigrants, especially for Uyghur Turks. The study is expected to encourage researchers to well-structured clinical studies on the subject.

Key words: Mental health, migration, mourning, immigrant Uyghur Turks, social psychiatry.

Akkoyun AZ. The mourning process of migrant Uyghur Turks. Pam Med J 2022;15:868-876.

Giriş

Göç dünya üzerindeki her toplumun gündeminde olan evrensel bir yaşam olayıdır. Bununla birlikte Türk toplumlarının gönüllü veya zorunlu olarak gerçekleşmesi fark etmeksizin göç olayına yabancı olmadığı bilinen bir gerçektir. Memleketlerini geride bırakmak zorunda kalan Türklere verilebilecek birçok örnekten biri de Uygur Türkleridir.

Sayırsız zorlukları tanımında barındıran göç süreci; göçmenin ruhsal yapısında çeşitli etkileşime ve değişime neden olan karmaşık bir

dönemdir. Bahsi geçen etkileşim ve değişimlerin göçmenin iç dünyasında bazı intrapsişik tetiklenmelere aracılık etmesi, göçmende başta yas belirtileri olmak üzere bir takım ruhsal yakınmaların ortaya çıkmasına neden olur. Dolayısıyla bir göç olayını değerlendirirken göç sürecinin göçmen ruh sağlığı üzerindeki etkilerine değinmeden ele alınması; göçün bireyler ve toplumlar üzerindeki etkilerinin tam anlamıyla anlaşılabilmesini engelleyecektir.

Literatür derleyerek hazırlanan bu niteliksel ve özgün çalışmada; Uygur Türkleri özelinde göçün kaynaklık ettiği yas sürecini etkileyen

faktörleri sosyal psikiyatri penceresinden değerlendirmek ve konuyla ilgili toplumsal farkındalık oluşturmak amaçlanmaktadır. Ayrıca çalışmanın, araştırmacıları göçmenin yas süreciyle ilgili geniş çaplı saha çalışmalarına teşvik edeceği düşünülmektedir.

Göç ve kaçınılmaz sonucu yas

Göç etme düşüncesinin zihinde belirdiği andan itibaren başlayıp, yeni yere adapte olma zamanına kadar devam eden göç süreci; sadece göç edenin değil, aynı zamanda gerek yerli toplumun gerekse memlekette kalan toplumun ruh sağlığı üzerinde bazı izler bırakır. Göçün ruh sağlığı üzerindeki etkilerini değiştiren pek çok faktör bulunmakta, bu faktörlerden bir kısmı göçmenin süreçten etkilenme oranını azaltmakta, diğer kısmı bu etkiyi belirgin olarak artırmaktadır. Göçün ruhsal etkilerini tetikleyen faktörlerin sayısı ve devam etme süresi arttıkça süreç göçmen için dramatik bir hale gelir. Bu bilgiler ile göçün ruhsal etkilerinin primer göçmenlerle sınırlı kalmayıp sekonder göçmenlerin (göç etmemiş sonraki kuşakların) de süreçten nasibini aldığı bilgisi [1-3] bir arada düşünüldüğünde; göçü, süreci zorlaştıran faktörlere yönelik önlemlerin alınmasını zorunlu kılan toplumsal bir yaşam olayı olarak nitelendirmek mümkündür.

Bir sebepten dolayı anavatanından ayrılmak demek olan göç; anavatanın yanında kültür, anadil, yöresel lezzetler, ata mezarları, hayaller, anılar ve alışkın olunan yaşam tarzı gibi sayısız sevgi nesnesi kaybına neden olur [4]. Dolayısıyla, göç sürecini; ruhsal sorunlar ile çevresel faktörler başlığı altında sınıflandırılan toplumsal, siyasal, sosyal, ekonomik ve kültürel etkenler arasındaki ilişkiye odaklanan sosyal psikiyatri alanından bağımsız değerlendirmek yanlıştır.

Göç olayının neden olduğu nesne kayıpları aslında bir tür değişimdir. Değişimi bünyesinde barındıran her yolculuk; ruhsal aygıtta bir takım psikodinamik süreçlerin tetiklenmesine neden olur. Yani; çeşitli değişimleri kapsayan göç olayı sadece nüfus hareketliliği gibi maddesel bir yolculuğu değil aynı zamanda ruhsal yapıda meydana gelen uzun bir psikolojik yolculuğu da başlatır.

Her kaybın yas sürecine neden olduğu bilgisi masaya yatırıldığında; göçün kaynaklık ettiği kayıplar silsilesiyle birlikte göçmenin

aniden yas sürecinin içine çekildiğini söylemek yanlıştır. Nitekim Volkan da [5] “yerinden yurdundan ayrılmış bireyler; sürekli yas tutan kişilerin özelliklerini sergilemektedir” derken bu durumun altını çizmektedir. Dolayısıyla herhangi bir göç olayını ele alırken yas tutma işine değinmek zaruriyet arz eder.

Yas tutma işi

Yas; sevilen birisinin vefatı sonrasında ortaya çıkabildiği gibi somut ya da soyut olması fark etmeksizin herhangi bir sevgi nesnesinin kaybının ardından da kendini belli edebilir. Sevgi nesnesinin yitiminin yasa neden olması çok doğaldır. Yani kişinin yas tutması ruhsal bir hastalığa işaret değildir. Yas sürecinde olan kişinin yaşadığı elem, acı, keder, hüznün, mutsuzluk gibi birtakım duygular yas tepkisi olarak bilinir. Bu tepkiler çoğu zaman sanki kişinin bir parçası ölmüş ya da yok olmuş hissine kapılmasına, artık yaşamının bir anlamı olmadığını düşünmesine neden olur. Öyle ki yas tutan kişi boşa yaşıyormuş gibi düşünebilir, hissettiği olumsuz duygularla ve sevgi nesnesinin hayatının geri kalanında yer almayacağı gerçeğiyle ilişkili olarak günlük yaşamında bazı aksaklıklar yaşamaya başlar. Kişinin yaşamına eski işlevselliğinde devam etmesinin tek şartı ise; kaybı ve hissettiği olumsuz duyguları kabul etmesi, onlarla baş etmeyi öğrenmesidir. Burada kastedilen şey; kaybettiği nesneyi unutmak ya da onu artık sevmemek değildir [6]. Aslında yas tutan kişiden beklenen, kaybettiği sevgi nesnesiyle ruhsal anlamda sağlıklı bir şekilde vedalaşabilmesidir.

İlgili literatür, ruhsal yapının kayıptan önceki dengesine tekrar dönmesi için yas süreci esnasında belli evrelerin yaşanmasına işaret eder [7]. Bahsi geçen evreler; şok ve hissizlik; kayba inanmama ve inkar etme; yalnızlık ve öfkenin eşlik ettiği kaybın geri gelmesini arzulama; çaresizlik; kaybı kabullenme ve hayatı yeniden düzenlemedir. Bazı kişisel faktörlere bağlı olarak bu evreler kişiden kişiye değişebilir ya da bazı evreler hiç yaşanmayabilir [6]. Worden [8] yas sürecinin belli evrelerden oluşmasından ziyade yas tutan kişinin bu süreçte aktif olduğunu ve yaşadığı kayba uyum sağlayabilmesi için bazı görevleri yerine getirmesi gerektiğini savunur. Worden'in [8] yas görevleri modeline göre kaybı yaşayan kişinin ilk görevi; kaybı kabul etmek, sevgi nesnesinin artık geri dönmeyeceği gerçeğiyle duygusal

anlamda yüzleşmek, kaybı içselleştirmektir. Yas sürecindeki kişinin diğer görevi kayıpla birlikte duyumsadığı acıyı kabullenip yaşamaktır. Zira bu acının ruhsal açıdan sağlıklı bir şekilde yaşanmaması yas sürecini uzatmaktadır. Kaybı yaşayan kişinin üçüncü görevi sevgi nesnesinin olmayacağı bir çevreye uyum sağlama, kaybın ruhsal yapıda meydana getirdiği değişikliklere adapte olmaktır. Yaşamdaki değişikliği anlamlandırma ve hayatın amacını yeniden saptamaya yönelik olan bu görev, yas sürecinin gidişatının belirlenmesi açısından çok önemlidir. Çünkü bu görevin hangi düzeyde yerine getirildiği yas sürecinin çözümlenmesiyle yakından ilişkilidir. Yas tutan kişinin son görevi ise; kaybettiği sevgi nesnesiyle ilişkilerini yeniden düzenleyerek hayatına devam edebilmektir. Tamamlanması en zor olan bu görevi başarıyla yerine getiren kişi; kaybettiği sevgi nesnesiyle ilişkilerini sonlandırmadan, o nesneyle ilgili duygu ve düşüncelerini ruhsal yapısında uygun bir yere konumlandırıp yaşamını sürdürmeye devam etmeye artık hazırdır.

Yas sürecinde olan kişinin yas belirtilerinin altı ile yirmi dört ay kadar sürmesi beklenir. Kayıptan sonra yas sürecinin ortaya çıkması doğal bir durum olsa da bu süre kişiyi oldukça zorlayan bir dönemdir. Böyle bir dönemden geçen kişi kaybını kabullenmek için zamana, içsel motivasyona ve sosyal desteğe ihtiyaç duyar. Kişinin yas süreci bir sebepten ötürü sekteye uğrar, yaşanması olağan yas evrelerinin birinde takılıp kalır yani ruhsal açıdan sağlıklı bir şekilde yasını tutamazsa; yas süreci uzar, hissedilen acı derinleşir ve beklenmedik, abartılmış, uzamış bazı patolojik tepkiler veya tepkisizlik hali gelişebilir [9-11]. Bu durum patolojik, maskelenmiş, çözümlenmemiş, kronik, gecikmiş ya da komplike yas olarak adlandırılır [10, 12, 13]. Komplike yas; çeşitli somatik yakınmalar ve ruhsal belirtilerle yakından ilişkili olan ve kişiyi yoran bir süreçtir [6].

Tüm bu bilgiler açıkça göstermektedir ki; yas, yaşanan kayıptan sonra, öncesine nazaran artık bazı eksiklikleri olan yeni yaşama uyum sürecinin göz ardı edilmemesi gereken bir parçasıdır. Zira bireyin yaşadığı kaybı yas tutarak iç dünyasında kabullenmesi ile yeni yaşama adaptasyonu birbirinden bağımsız değildir. Bu bilgiyi göçmenler üzerinden ele almak da mümkündür. Yani; göçmenin yas tutması, ruhsal yapısında birtakım değişimlere aracılık

ederek göçün neden olduğu kültür şokunun şiddetini azaltabilme ve yeni yaşamına daha kolay adapte olmayı artırabilme gücüne sahiptir. Yas sürecini ruhsal açıdan sağlıklı yaşayabilen göçmenler; yeni kültüre tam anlamıyla teslimiyet göstermediği gibi iki farklı kültürün toplamı olan yepyeni bir kimlik de oluşturmazlar, dolayısıyla yeni yaşamlarına daha hızlı adapte olabilirler [5]. Yas sürecinin ruhsal açıdan sağlıklı bir şekilde yaşanması tabiri caizse hayati öneme sahip olsa da göçmenin yasını sağlıklı bir şekilde tutması, yani çözümlenmesi çok da basit olmayan bir süreçtir.

Göç ve yas tutma işi

Yası olağan seyrinde devam eden göçmenlerin ruhsal destek almaları gerekli değildir. Ancak bireyin yası komplike hale geldiğinde; sürecin takılı kaldığı aşamadan devam edebilmesi, sevgi nesnesi kaybıyla ilişkili yaşanan iç çatışmaların çözümlenebilmesi, kaybın ruhsal yapıda içselleştirilebilmesi ve onsuz bir hayata adapte olunabilmesi için bir uzmandan yardım alınması şarttır.

Yas sürecinin sağlıklı yaşanıp yaşanmaması intrapsişik faktörler ile dış faktörlerin etkileşiminden bağımsız değildir. Göçle birlikte birçok sevgi nesnesini kaybeden göçmen; hayatta kalmak ve psikolojik ihtiyaçlarını karşılayabilmek için sosyal çevreye olduğu gibi fiziki çevreye de bağımlıdır. Dolayısıyla doğup büyüdüğü yeri, sevdiklerini, hatıralarını, geleceğe dair hayallerini ardında bırakan göçmen bu süreçte narsistik bir yıkıma uğramakta, ruhsal gelişim basamaklarında analitik anlamda bir gerileme yaşamaktadır. Bu durum kişinin çocukluk yıllarındaki iç çatışmalarını yeniden canlandırmaktadır [14]. Dolayısıyla her göçmenin yas süreci; benzer dış faktörlere sahip olsa bile, intrapsişik faktörlere bağlı olarak herkesten daha farklı ve kendisine özgüdür. Ancak göçün neden olduğu yas sürecinin kendine haslığıyla birlikte bu sürecin ortak bazı yanlarının bulunduğu gerçeği de yadsınmamalıdır.

Göçmen Uygur Türklerinin yas süreci

1948 tarihli İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi'nin 13. maddesinde belirtildiği üzere; her insan, kendi ülkesi de dâhil olmak üzere, herhangi bir ülkeden ayrılma ve ülkesine yeniden dönme hakkına sahiptir [15]. Kişinin vazgeçilemez olan bu hakkı Volkan'a [5] göre;

günümüz dünyasında ülkesinden gönüllü olarak göç eden ya da bir şekilde göç etmek zorunda kalmış pek çok göçmenin elinden alınmış durumdadır. Uygur Türkleri de kendi memleketlerine geri dönme hakkı elinden alınmış göçmenlere verilebilecek örneklerden birisidir.

Uygur Türklerinin anavatanı Doğu Türkistan'dır. Türk Milleti'nin ata yurdu, gönül coğrafyamızın en mümtaz yerlerinden biri ve tarihin en eski dönemlerinden itibaren Dünya Türklüğü'nün beşiği olarak bilinen Doğu Türkistan; günümüzde Çin'in sınırları içerisindedir [16-18]. Uygur tarihiyle ilgili yazına bakıldığında net bir şekilde görülmektedir ki; Doğu Türkistan'da yaşayan çeşitli Türk boyları birçok kez göç etmek zorunda kalmıştır. Doğu Türkistan'da 1949 yılındaki Çin işgaliyle birlikte canlarını kurtarmak ve hür dünyada vatanlarının kurtuluşu için mücadele etmek amacıyla Uygur Türklerinin kafiler halinde göç ettikleri de bilinen bir durumdur [19]. Günümüzde de memleketlerini geride bırakmak zorunda kalan birçok Uygur Türkü olduğu bilinmektedir.

Göç kaynaklı yas sürecini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bahsi geçen faktörlerden ilki göçmenin göç etme nedenidir. Göçün gönüllü olarak tercih edilmesi ya da bir şekilde dayatılması sürecin ruhsal boyutunu belirgin şekilde değiştirmektedir. Nitekim kendisi de göçmen olan psikiyatrist Akhtar [20], "bireyin memleketinden ne düzeyde kendi seçimiyle ayrıldığı göçmenin yeni yaşamına adaptasyonunu etkileyen önemli bir durumdur" diyerek bu konuya vurgu yapmıştır. Gönüllü gerçekleştirilen göçün ruhsal etkileri genelde daha az olmakta, beraberinde gelen yas süreci daha kısa sürede atlatılmaktadır. Başka bir deyişle göç gönüllü olduğunda, eğer ki göçmenin ruhsal yapısı zorluk teşkil etmiyorsa, birey yeni yaşamına daha kolay alışmaktadır. Ancak göç gönüllü dahi olsa; çoğu zaman memleket, içine doğulan kültür ve dil gibi birçok kaybı bünyesinde barındırmakta, bireyi zorlu bir yas sürecinin içine sürüklemektedir. Nitekim güvenlik, aşinalık ve tarihsel devamlılık gibi hissel kayıplar; fiziksel bir tehdit ya da gerçek bir zarar söz konusu olmadığında bile kişiye bir hayli ağır gelmekte, göçmenin ruhsal yapısında bazı çağrışımları tetiklemektedir [21]. Bireylere göç etmekten başka bir şans verilmediğinde kayıpların zihinde anlamlandırılması daha farklı

olmakta, sürecin kabullenilmesi zorlaşmakta, yasin sağlıklı bir şekilde çözümlenme ihtimali azalmaktadır. Tıpkı Uygur Türkleri gibi göç etmekten başka bir ihtimal kalmadığında yani sevgi nesnelere gönüllü olarak geride bırakılmadığında; göçmen yaşamına kaldığı yerden kolayca devam edememektedir.

Göçmenin yas sürecini etkileyen bir diğer faktör; bireyin göçe yani memleketinden, sevdiklerinden, geçmişinden ayrılmaya kendisini ne kadar hazır hissettiği, kendisini bu duruma hazırlamak için ne kadar vaktinin olduğu ve göç olayından beklentisinin ne olduğudur [20]. Aslında bu faktör ile göç nedeni birbiriyle yakından ilişkili iki değişkendir. Eğer ki süreç aniden geliştirse veya sürgünlerde olduğu gibi bireye göç etmekten başka bir seçenek sunulmadıysa; göçün neden olduğu yas sürecinin daha karmaşık bir hal alacağı ortadadır. Bu noktada geride bıraktıklarını tekrar görme, memleketini ziyaret etme şansının olup olmaması da çok önemlidir. Uygur Türkleri örneğinde olduğu gibi eğer bireyin geriye dönme ihtimali zayıfsa ya da kendi elinde olmayan sebeplerden dolayı belirsiz süre boyunca geri dönüşü söz konusu bile değilse; göçün neden olduğu yas sürecinin çözümlenmesi çok kolay olmamaktadır.

İlgili yazın erişkinlerin göçe gönüllü olup olmamasından bağımsız olarak çocukların her zaman sürgün olduğunun altını çizer [22]. Çünkü ebeveynler göçü kendileri istese dahi bu karar alınırken çocuklara fikirleri genelde sorulmamakta veya fikirleri alınsa da sonuç çok değişmemektedir. Bu sebeptir ki; göç ettikten sonra çocukların ruhsal dengeleri erişkinlerden daha fazla sarsılmakta, yas süreçleri daha zorlu geçmektedir. Sevilen bir kişinin kaybı sonrasında ortaya çıkan yas sürecinde çocukların suçluluk hissine kapılması beklenen bir durumdur. Benzer şekilde göçmen çocukların göçle birlikte gelen kayıplardan kendisini sorumlu görmesi ihtimali de az değildir. Göçmen çocuğun göçü kendisiyle ilişkilendirmesi; elem, acı, keder gibi göçün neden olduğu olumsuz duygularla baş edebilmeyi zorlaştıracak bir durumdur. Günümüzde ülkemize göç etmek zorunda kalmış birçok Uygur Türkü çocuk olduğu bilinmektedir. İlgili yazında bu çocukların önemli bir kısmının anne ve/veya babasının anavatanda kaldığı, onlarla iletişime geçme imkânlarının yok denecek kadar kısıtlı olduğu belirtilmektedir [23,

24]. Ebeveynin çocuk gelişimindeki rolü göz önünde bulundurulduğunda; göç etmiş Uygur çocuklar için göçün yıkıcı ve olumsuz etkilerinin diğer gruplara nazaran çok daha fazla olduğu gerçeği göz ardı edilememektedir.

Akhtar [20]; anavatanından ayrılan göçmenin memleketiyle arasındaki intrapsişik bağlantısında bir takım dışsal takviyeye ihtiyacı olduğunu ifade etmiştir. Ona göre göçmenin dışsal takviye için iki kaynağı olup, bunlardan birincisi geride kalan yakınlarıyla telefon görüşmeleri yapmak ve memleketini ziyaret etmektir. Diğer ise kendisiyle birlikte göçmüş olan aile bireyleri ve aynı etnik topluluktan oluşan geniş bir sosyal ağıdır [20]. Uygur Türklerinin bahsi geçen kaynaklardan birincisinden neredeyse tamamen mahrum olduklarına, uzun süredir geride kalan ailelerinden, akrabalarından ve sevdiklerinden haber alamadıklarına dair haberler kitle iletişim araçlarında yer almaktadır. Göçmen Uygurların; geride kalan ailelerinden haber alamadıkları için onların hayatta olup olmadıkları gibi bazı endişeler duyumsamaları çok doğaldır. Bu endişelerin göçmen Uygurların ruhsal dengelerini tekrar kurmasına engel olacağı açıktır. Yani geride kalanlarla iletişime geçme imkânından yoksun olmanın beklenen sonucu yas süreçlerinin sekteye uğramasıdır.

Göçle birlikte başlayan psikolojik yolculuk geride bırakılanların stabil ve güvende olup olmamasıyla yakından ilişkilidir [25]. Geride kalan sevgi nesnelere çatışma, terörizm, soykırım gibi çeşitli insan hakları ihlalleri veya sosyopolitik istikrarsızlık gibi grup kimliğine yönelik tehditlerle karşı karşıya kalması; göç kaynaklı yas tutma işinin sağlıklı yaşanma ihtimalini çoğu zaman ortadan kaldırmakta, sürecin göçmen ruh sağlığı üzerindeki etkilerini belirginleştirmektedir.

Göçü zorlaştıran faktörler irdelenirken Niederland [26] tarafından tanımlanan “sağ kalanın suçluluğu” kavramı üzerinde durulması gerekir. Geride kalanlara göre nispeten daha iyi yaşam koşullarına sahip olmak; göçmenlerde sağ kalanın suçluluğu hissine kaynaklık eder. Çünkü yıkım, ölüm ya da kayıpların devam ettiği karmaşık bölgelerden göç edenler; pişmanlık, olanlardan kendini sorumlu tutma, sevdiklerinin kötü muameleye maruz kalmasına engel olamamaya ilişkili çaresizlik ve suçluluk hissediler [27]. Bu his; göçmenin yaşadığı stres oranını artıran önemli bir faktördür [28, 29].

Ayrıca sağ kalanın suçluluğunun siyasi anlamda henüz var olmamış uluslar için daha karmaşık bir hal aldığı düşünülmektedir. Akhtar [20] böyle milletlerden gelenler için resmi bir devlet olacağı umudunun göçmenlerin hem yas hem de adaptasyon sürecine engel olduğuna işaret etmektedir. Konunun Uygur Türkleri üzerinde ele alınması da mümkündür. Göçmen Uygurlara sorulduğunda; maddi sorunlarına ve çeşitli ruhsal yakınmalarına rağmen memleketlerinde olan olaylar nedeniyle, oradaki yakınlarının karşı karşıya kaldığı problemlere göre daha iyi yaşam koşullarına sahip olduklarını düşündüklerinden dolayı derin bir suçluluk hissettikleri sıkça işitilmektedir. Nitekim bir Uygur Türkünün şu cümleleri konuyu özetler niteliktedir: “Ben kızlarımı kendimle beraber getiremedim. Acaba beni hiç affedebilecekler mi? Bu düşünceler beni çok yoruyor.” [30]. Bu noktada Uygur Türklerinin hissettikleri sağ kalanın suçluluğunun göç kaynaklı yas sürecinin çözülmesini engellediği söylenebilir. Dolayısıyla bu suçluluğun göçmenin yas sürecini etkileyen faktörlerden biri olarak değerlendirmek yanlış değildir.

Göçmenin göç sırasında maruz kaldığı ek travmalar ile göç sonrası yaşanan içsel hesaplaşmanın seyri birbiriyle yakından ilişkili iki durumdur. Zira göç süreci boyunca yaşanan hukuki, kültürel, dini, idari ve siyasi travmalar; göçmenin güvenlik endişesini alevlendirmekte, göçün neden olduğu yas sürecinin zorluk düzeyini artırmaktadır [5]. Göçün konfor düzeyi ne kadar iyi ise; göçün başlattığı psikolojik yolculuk da o kadar kolay geçmekte, göçmen yeni hayata uyum sürecini daha kısa sürede tamamlamaktadır. Bu durumu tersten okumak da mümkündür. Zira göç ederken yaşanan ek travmaların sayısının ve şiddetinin artmasıyla birlikte göçün neden olduğu yas sürecinin daha dramatikleşmesi tahmin edilebilir bir durumdur.

Uygur Türklerinin göç süreçlerine bakıldığında göç boyunca pek çok travmayla karşı karşıya kaldıkları görülmektedir [23, 24]. Kendilerinden maddi anlamda faydalanmak isteyenlere rastlamaları, gittikleri yerde özellikle haklarının henüz tanımlanamadığı dönemde haksızlıklara maruz kalmaları, dil sorunu nedeniyle kandırılmaları, yerli toplum tarafından yadırganmaları ve önyargılı kimseler tarafından kendilerine kötü muamelede bulunulması; bahsi geçen travmalardan sadece bazılarıdır. Böyle

olumsuzluklar göçmenleri sosyal ilişkilerinde her zamankinden daha fazla çekingen ve öfkeli yapmakta, kendilerine olan güvenlerini zedelenmekte, kaygı, huzursuzluk ve iç sıkıntısı gibi olumsuz duygular hissetmelerine neden olmaktadır. Bu durumun doğal sonucu ise göçmenlerin yeni hayatlarına alışma süreçlerinin uzamasıdır.

Göç süreci boyunca maruz kalınan travmatik yaşamlar; göçmenlerin gerek kendi, gerek dünya, gerekse gelecek hakkındaki düşüncelerini etkilemekte, onlarda “değersizim”, “önemsizim”, “kıymetsizim”, “dünya çok güvensiz bir yer”, “gelecek benim için kapkaranlık” gibi akılcı olmayan düşüncelerin gelişmesine neden olmaktadır. Yaşanmaması gereken bir olay gibi deneyimlenen zorunlu göçe eklenen her travma; bu düşünceleri daha da derinleştirir. Böyle bir dönemden geçen göçmen; olası bir felakette kimsenin kendisine yardım etmeyeceğine, kendisinin yardıma layık birisi olmadığına, dünyanın kötü bir yer olduğuna dair bir takım olumsuz otomatik düşünceler geliştirdiği için başta sosyal hayat olmak üzere işlevselliğin her alanında önemli kayıplar yaşar. Benzer durumun Uygur Türkleri için de geçerli olduğunu söylemek yanlış değildir. Ancak bu konuda daha net veriler ortaya koyabilmek için kendileriyle yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Göçmenin yas süreci ele alınırken göç olayının hukuki boyutu da göz ardı edilmemesi gereken konulardandır. Bu noktada göçmenlerin anavatanından yasal yollarla ayrılıp ayrılmaması gündeme gelir. Yasadışı göç eden bireyler çoğu zaman tekin olmayan yollara başvurarak sağlıksız koşullarda yolculuk yaparlar. Öyle ki son yıllarda bu yolları tercih eden göçmenlerin göç sürecini tamamlamadan hayatlarını kaybettiğine sıkça şahit olunmaktadır. Kaçak göçmen bu zorlu yolculuğu tamamlasa bile hukuki anlamda bir takım haklardan belirsiz bir süre yoksun kalmaktadır. Diğer insanların sahip olduğu haklardan yoksun olmak; değersizlik, çaresizlik, özgüvende azalma, duygusal hassasiyet, utanç gibi bazı hislere kaynaklık eder. Bu durum göçmenleri gerek iş yaşamında gerekse günlük yaşamda hem maddi hem de manevi açıdan sömürülmeye açık hale getirir. Sömürülmek göçmenlerin kendilerine güvenlerini daha çok kırarak yeni çevrelerine uyumlarını zorlaştırır. Benzer durum Uygur Türkleri için de geçerlidir. Zira günümüzde göçmen Uygurların önemli bir

kısımının oturma izni gibi bazı yasal haklardan yararlanma konusunda zorluklar yaşayabildiği bilinmektedir. Bu noktada göçmen Uygurların vatandaşlık hakkı ve oturma izni gibi yasal haklarının tanımlanması önündeki hukuksal ya da bürokratik problemlerin vakit kaybedilmeden çözüme kavuşması; yeni yaşama alışmaları ve toplumsal işlevselliklerinin artması bağlamında çok önemlidir.

Ekonomik problemler, dil sorunu ve sosyal güvencenin olmaması; göçmenin sağlık hizmetlerinden yararlanabilmesinin önünde duran engellerden bazılarıdır [31]. Benzer sorunlara Uygur Türkleri de maruz kalabilmektedir. Göçmen Uygurlar ihtiyacı olan sağlık hizmetlerinden yararlanamadıklarında rahatsızlıklarının tedavileri geciktiğinden dolayı işlevselliği etkilenmekte, ilerleyen hastalıkları sebebiyle tedavi masrafları artmaktadır. Bu durum Uygurların sadece fiziksel sağlığını olumsuz etkilemekle kalmayıp aynı zamanda yas tutma işine ket vurmakta, yeni yaşamlarına adapte olmalarına engel olmaktadır.

Göçmenler ile yerel halk arasındaki kültürel farklılıkların boyutu; göçmenin yas sürecini değiştirebilen diğer bir faktördür. Burada kültürel derken aslında; damak tadı, dil, müzik, mizah, kıyafet, alışkanlıklar, toplum tarafından kabul gören kendini ifade ediş biçimi, gelenek, görenek, töre gibi daha birçok noktaya atıfta bulunmaktadır. Göçmenin kültürüyle yerel halkın kültürü ne kadar birbirine benziyorsa bireyin yeni yere adaptasyon süreci de o kadar kolay olmaktadır [14]. Konu ülkemize göç etmiş Uygur Türkleri açısından ele alındığında, kültürel benzerliklerin ve lehçeler farklı olsa da aynı dili paylaşmanın; ülkemizdeki Uygur Türklerinin adaptasyon sürecinin, kültürel farklılıkları belirgin olan diğer ülkelerdeki Uygur Türklerine göre daha kolay olduğu sonucuna varılabilir. Nitekim benzer ifadeleri ülkemize gelmeden önce farklı ülkelerde yaşamış Uygur Türklerinden de duymak mümkündür. Ancak her iki toplumun kültürel benzerliklerine rağmen göçmen Uygurların kendilerini “göçmen”, “misafir”, “öteki” veya “farklı” gibi hissetmelerinin önüne geçemedikleri de dikkatlerden kaçmamaktadır. Zira göçmenler; algıda seçiciliğin etkisiyle günlük yaşamda dışarıdan bakıldığında ufak veya önemsiz gibi görünen farklılıklara hemen dikkat kesilmekte, “diğeri” olma hissini aklından çıkaramamaktadır. Dolayısıyla her ne kadar

kültürler benzer, etnik köken, dini inançlar ve anadil aynı olsa da bu ortak payda ülkemizde yaşayan Uygurları ruhsal anlamda belli bir düzeye kadar destekleyebilmektedir. Yani, ülkemizdeki Uygurlar gurbetliklerini bir an olsun unutamamaktadırlar. Tüm bunlar göçün neden olduğu yas sürecini kolaylaştıran faktörlere rağmen zorunlu göçün ne kadar da dramatik bir süreç olduğunun altını bir kez daha çizmektedir.

Dil sorunu göç sürecinin neden olduğu yasin tutulmasını zorlaştıran diğer bir değişkendir. Öyle ki göçmen dil sorunu nedeniyle kendisini ifade etmekte zorlandıkça içe kapanmakta, günlük yaşamdaki ilişkilerinde çekingen davranmakta ve yeni yaşamında yeterince sosyal ilişki kuramamaktadır. Yetersiz sosyal ilişki; göçmenin sosyal desteğini azaltmakta, göç sürecinin ruhsal etkilerini dolaylı yoldan artırmakta ve göçmeni kısır bir döngüye sokmaktadır. İlgili yazına bakıldığında; yetersiz sosyal desteğin göçmenleri riskli sağlık davranışlarına ve çeşitli ruhsal sorunlara sevk ettiğine işaret edildiği dikkati çekmektedir [32]. Bu noktada Türkiye'ye göç etmiş Uygur Türklerinin de lehçe farklılığından dolayı dil problemi yaşadığı, dil probleminin onlar için de yası zorlaştıran faktörler arasında yer alması gerektiğini söylemek mümkündür.

Göçmenler çoğu zaman göç ettikleri yerde eski sosyal statülerine sahip olamamakta, yeni yaşam yerlerinde eski mesleklerini icra edememektedirler. Öyle ki genellikle herhangi bir iş dahi bulamamakta, bulabilseler bile ağır işlerde uzun çalışma saatleri, yetersiz izin süreleri, kötü muamele gibi sağlıksız koşullar altında çalıştırılmakta, emeklerinin karşılığını alamamaktadırlar. Böyle koşullar göçmenlerin hem ruhsal hem de fiziksel olarak tükenmelerine zemin hazırlamaktadır [33]. Bahsi geçen zorlu iş hayatının göçmen Uygur Türkleri için de geçerli olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. Ülkemize gelebilen Uygurlarla görüşüldüğünde çoğunun anavatanında değerli bir sosyal statüye, çok iyi maddi imkânlarla ve saygı değer bir mesleğe sahip oldukları ancak göç sonrasında iş bulmakta zorlandıkları, bulabildikleri işlerin çok ağır ve sağlıksız koşullarda olduğu işitilmektedir. Bu koşulların göçmen Uygurların motivasyonunu olumsuz yönde etkileyeceği, yas süreçlerini uzatacağı ve onları derin bir ruhsal acı içine sürükleyeceği açıktır.

İlgili yazında ruhsal acı; "sözle ifade edilemeyen ruhsal çaresizlik, parçalanma, dağılma ve zulmedilme kaygılarının baskın olduğu; çoğu zaman birey için kıymetli bir içsel nesne kaybının ya da yoksunluğunun dayanılmazlık hissi; bir anlamda bilinçdışı süreçlerde benliğin bir parçasının adeta kopması; bu kopuşun neden olduğu benliğin bir kısmının kaybediliyor hissiyle birlikte gelen dehşet" olarak tanımlanmaktadır [34]. Tanımından da anlaşılacağı üzere bu acı benliğin bir nevi parçası haline gelmiş olan sevgi nesnelere kaybıyla ilişkilidir. Ruhsal acı kişiyi sıkışmışlık hissine iten ve şiddetiyle ilişkili olarak intihar düşüncesine dahi sürükleyebilen bir duygudur. Bireyin iç dünyasında yaşadığı ruhsal acıyla baş etme yöntemlerini öğrenme bağlamında analitik rehabilitasyon önemli bir yere sahiptir. Dolayısıyla göç süreciyle birlikte gelen böylesine derin hisler yaşayan göçmen Uygurların sosyal rehabilitasyonların yanında analitik rehabilitasyon imkanlarına da ulaşabilmesi çok önemlidir. Zira böyle bir rehabilitasyonun; göçmenlerin (Uygurların) yeni yaşamlarına uyumunu kolaylaştırarak hem bireysel hem de toplumsal işlevselliklerini artıracığı ortadadır.

Sonuç olarak, birçok sevgi nesnesi kaybı anlamına gelen göç; göçmenin ruh sağlığı üzerinde derin izler bırakan bir dönemdir. Her kayıp bir yas sürecinin haberdarı olduğundan dolayı her göçmenin yas sürecinden geçtiğini ya da geçmiş olduğunu söylemek mümkündür. Zaten zorlu bir süreç olan yas; stresör faktörlerinin etkisiyle daha da karmaşık hale bürünebilmektedir. Bahsi geçen faktörlerden bazıları; bireyin göçe hazır olmaması, göçün gönüllü olmaması, erken yaşta göç etmek, dışsal takviye ihtiyacının karşılanamaması, anavatanındaki istikrarsız sosyopolitik durum, göç sırasında yaşanan ek travmalar, hukuksal sorunlar, sağlık hizmetlerinden yararlanamama, göç edilen yerdeki toplum ile yerli toplum arasında kültürel farklılığın fazla olması, dil sorunu, maddi imkânsızlıklar, sosyal destek yetersizliği ve yeni yerdeki zorlu çalışma koşullarıdır. Bu faktörlerle baş etmek zorunda kalan göçmenlere verilebilecek en uygun örneklerden biri de Uygur Türkleridir. Ülkemizdeki Uygur Türklerinin kültürel benzerliklerden ötürü adaptasyonları farklı ülkelerdeki Uygurlara göre daha kolay olsa bile, değinilen faktörlerin etkisiyle yaslarını ruhsal açıdan sağlıklı bir şekilde tutup, bu süreci

çözümlemekte zorlandıklarını söylemek yanlış olmayacaktır. Bahsi geçen durumun Uygur Türklerinin ruh sağlığını derinden etkilediği ve onlarda birçok ruhsal yakınmaya neden olabileceği de aşikârdır. Ancak konuyla ilgili daha net veriler sunabilmek için göçmen Uygur Türkleriyle yapılacak iyi yapılandırılmış geniş çaplı klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Göçmen Uygur Türklerinin yas süreçlerini zorlaştıran faktörlerin ayrıntısıyla ortaya konması ve bu faktörlere yönelik gerekli önlemlerin alınması; yas sürecinin ruhsal açıdan sağlıklı olarak yaşanmaması sonucunda görülmesi beklenen psikososyal sorunları engelleyebilmek adına üzerinde durulması gereken bir konudur. Literatür, bu hususta göç sürecinin iyi yönetilmesine ve göç politikalarının titizlikle hazırlanmasına vurgu yapmaktadır [35]. Bunun için öncelikle göç süreci boyunca maruz kalınan travmaların tespit edilmesi ve göçün ruh sağlığı üzerindeki etkilerinin ayrıntısıyla araştırılması gerekmektedir. Daha sonra tespit edilen travmalara ve ruhsal yakınmalara yönelik, göçmenlerin potansiyel güçlerini belirleyip problemle başa çıkma mekanizmalarını güçlendirecek müdahaleleri de içeren, psikososyal yaklaşımlar planlanmalı; kriz müdahale programlarında kadınlar, çocuklar ve yaşlılar gibi özellikli göçmen gruplarına öncelik tanınmalıdır [36-38]. Ayrıca, yerli topluma adaptasyonlarını kolaylaştırmak amacıyla dil kursları düzenlemek; maddi sıkıntılarını azaltacak ve toplumsal işlevselliklerini artıracak iş imkânları sunmak; sağlık hizmetlerinden yararlanabilmelerini sağlamak da göçmelerin göç sürecine uyumlarını artıracak önlemler arasındadır [31]. Bahsi geçen önlemlerin; göçmen Uygur Türklerinin ülkemize adaptasyonlarını artırmak için kullanılması önem arz etmektedir. Nitekim bu önlemlerin; göçmen Uygurların yas süreçlerini kolaylaştırarak yeni yaşamlarına adapte olma sürelerini kısaltmasının yanında toplumsal kalkınmamıza katkı sağlayacağı da açıktır.

Çıkar ilişkisi: Yazar bu makalede herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. LesWiesel R. Intergenerational transmission of trauma across three generations: a preliminary study. *Qualitative Social Work* 2007;6:75-94. <https://doi.org/10.1177/1473325007074167>

2. Volkan VD, Ast G, Greer WF. The third reich in the unconscious: transgenerational transmission and its consequences, New York: Brunner-Routledge, *Psychotherapy and Politics International* 2002:211. <https://doi.org/10.1002/ppi.1257>
3. Volkan VD. Trauma, identity and search for a solution in Cyprus. *Insight Turkey* 2008;10:95-110. Available at: <https://www.jstor.org/stable/26330813>. Accessed November 22, 2021
4. Oral G, Dabalioğlu S, Demircan T. "Yerinden olmak", "kimliğinden olmak" mı? Göçün kimlik üzerine etkileri, "nesilden nesile intikal" ve mülteciler hukuku üzerine. Editörler: Koç S, Can M, Arıcan N. 5. Tıp Hukuku Günleri Bildiriler Kitabı. 1. baskı. İstanbul: Adli Tıp Uzmanları Yayınları 2016;83-91.
5. Volkan VD. Göçmenler ve mülteciler: travma, sürekli yas, önyargı ve sınır psikolojisi. 1. baskı. Ankara: Pusula Yayınevi, 2017:30-33,54,93.
6. Zara A. Kayıplar, yas tepkileri ve yas süreci. Yaşadıkça: psikolojik sorunlar ve başa çıkma yolları. İstanbul: İmge Yayınları, 2011;73-90.
7. Lindemann E. Symptomatology and management of acute grief. *Am J Psychiatr* 1994;151:155-160. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.6.155>
8. Worden JW. Grief counselling and grief therapy, fourth edition: a handbook for the mental health practitioner. New York: Brunner-Routledge, 2001.
9. Bonanno GA, Kaltman S. The varieties of grief experience. *Clin Psychol Rev* 2001;21:705-734. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(00\)00062-3](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(00)00062-3)
10. Çevik A, Öncü B. Normal ve patolojik yas kliniğinin çok boyutlu incelenmesi ve tedavi ilkeleri. *Psikiyatri Bülteni* 1995;3:109-114.
11. Horowitz MJ, Wilner N, Marmar C, Krupnick J. Pathological grief and the activation of latent self images. *Am J Psychiatry* 1980;137:1157-1162. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.10.1157>
12. Bildik T. Ölüm, kayıp, yas ve patolojik yas. *Ege Tıp Dergisi* 2013;52:223-229.
13. Demi AS, Miles MS. Parameters of normal grief: a delphi study. *Deat Stud* 1987;2:397-412. <https://doi.org/10.1080/07481188708252206>
14. Coster ND. Öteki dil: göç, kültür ve dilin kaybı üzerine birkaç psikanalitik düşünce. Derleyen: Kesinöz Bilin N. *Psikanaliz ve göç: gitmek mi kalmak mı? Konferanslar-Sempozyumlar*. 1. baskı. İstanbul: İthaki Yayınları, 2018;180-190.
15. İnsan Hakları Evrensel Beyanamesi, 1948. Erişim adresi: <https://www.hsk.gov.tr/Eklentiler/Dosyalar/9a3bfe74-cdc4-4ae4-b876-8cb1d7eeae05.pdf>. Erişim tarihi 22 Kasım 2021
16. Kul Ö. Esir Doğu Türkistan için 1: İsa Yusuf Alptekin'in milli mücadele hatıraları. Ankara: Berikan Elektronik Basım Yayın, 2010.

17. Kul Ö. Ana hatlarıyla Doğu Türkistan siyasi tarihi ve ilk Çinli genel vali Yang Zen-Xin (1912-1928) dönemi üzerine bir tetkik. Hazırlayan: Aksoy M, Yorulmaz O. Mehmet Eröz Armağanı. İstanbul: Ötüken Neşriyat, 2011;486-504.
18. Kul Ö. Modern İpek Yolu coğrafyasında uluslararası ilişkiler bağlamında Doğu Türkistan sorunu. Uluslararası İpek Yolu Sempozyumu Bildiri Kitabı. İstanbul, 2018;110-127.
19. Kul Ö. Hariçte Türkistan davasında dönüm noktası: 15 Mart 1952 tarihli Ankara toplantısı. Hazırlayan: Uydu Yücel MM, Dıngıl Ilgın A. Geçmişten günümüze Türkistan tarihinin bilinmeyenleri: tarih bilincine adanan bir ömür Prof. Dr. Abdülkadir Donuk armağanı. İstanbul: Ötüken Neşriyat, 2017;380.
20. Akhtar S. Göç ve kimlik: kargaşa, sağaltım ve dönüşüm. 1. baskı. İstanbul: Sfenks Kitap, 2018;4,8,14-15. <https://doi.org/10.33182/gd.v6i2.653>
21. Howell AWN. The poisoning of nostalgia: commentary. Journal of Applied Psychoanalytic Studies 1999;1:163-167. <https://doi.org/10.1023/A:1023085105475>
22. Grinberg L, Grinberg R, Kernberg OF. Psychoanalytic perspectives on migration and exile. New Haven, CT: Yale University Press, 1989.
23. Kul Ö. 100 soruda Doğu Türkistan. İstanbul: Rumuz Yayınları, 2017.
24. Emet E. 21. yüzyıl Uygur dramı: Göç. Ankara: Akçağ Yayınları, 2018.
25. Keskinöz Bilen N. Psikanaliz ve göç: gitmek mi kalmak mı?1. baskı. İstanbul: İthaki Yayınları, 2018. <https://doi.org/10.33182/gd.v7i1.684>
26. Niederland WG. Clinical observations on the 'survivor syndrome'. Int J Psychoanal 1968;49:313-315.
27. Awad G. Discussion of "a third individuation: immigrant identity and the psychoanalytic process" by S. Akhtar sunumu. Michigan Psychoanalytic Society Detroit: Michigan, 1995.
28. Hyman I. Setting the stage: reviewing current knowledge on the health of Canadian immigrants. Can J Public Health 2004;95:4-8. <https://doi.org/10.1007/BF03403658>
29. Şahin C. Yurtdışı göçün bireyin psikolojik sağlığı üzerindeki etkisine ilişkin kuramsal bir inceleme. GÜ Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi 2001;21:57-67.
30. Akkoyun AZ. Göç sürecini zorlaştıran faktörler: Uygur Türkleri örneği. Sözel bildiri: 17. Uluslararası Türk Dünyası Sosyal Bilimler Kongresi 30 Ekim-01 Aralık 2019; İstanbul, Türkiye.
31. Tuzcu A, Ilgaz A. Göçün kadın ruh sağlığı üzerine etkileri. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2015;7:56-66. <https://doi.org/10.5455/cap.20140503020915>
32. Beşer A. Göç, kültür ve sağlık ilişkisi. Editörler: Seviğ Ü, Tanrıverdi G. Kültürlerarası hemşirelik. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2012;57-74.
33. Etiler N, Lordoğlu K. Göçmenlerin sağlık sorunları: ev hizmetlerinde bir alan araştırması. Pamukkale Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Çalışma Ekonomisi ve Endüstri İlişkileri Bölümü, Denizli, Sosyal Haklar Ulusal Sempozyumu II Bildiriler Kitabı, Petrol-İş Yayını, 2010;93-118.
34. Özer PN. Bir zorunlu göç olarak "ruhsal inziva". Derleyen: Keskinöz Bilen N. Psikanaliz ve göç: gitmek mi kalmak mı? Konferanslar-Sempozyumlar. 1. baskı. İstanbul: İthaki Yayınları, 2018;92-104.
35. Ekici S, Tuncel G. Göç ve insan. Birey ve Toplum Sosyal Bilimler Dergisi 2015;5:9-22. <https://doi.org/10.20493/bt.71783>
36. Solgun C, Durat G. Göç ve ruh sağlığı. Journal of human Rhythm 2017;3:137-144.
37. Devrim Başterzi A. Mülteci, sığınmacı ve göçmen kadınların ruh sağlığı. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2017;9:379-387. <https://doi.org/10.18863/pgy.280392>
38. Akdeniz E, Öz F. Koruyucu ruh sağlığı açısından göç ve kadın. Kriz Dergisi 2009;17:27-36. https://doi.org/10.1501/Kriz_0000000290

YAZAR İNDEKSİ (Cilt 15, 2022)

YAZAR İSMİ

SAYFA NO

Abdullah Erdoğan	87-94
Abdurrahman Şimşek	587-593
Adem Bora	780-787
Afig Hüseyinov Berdeli	539-546
Ahmet Baltalarlı	555-562
Ahmet Büber	77-85, 345-354
Ahmet Çalışkan	187-189, 804-812
Ahmet Gürhan Gürçay	205-212
Ahmet Güzel	640-646
Ahmet Türkeli	475-483
Ali Çelik	854-858
Ali Kemal Taşkın	738-744
Ali Özdamar	285-301
Ali Yıldız	640-646
Alper Yılmaz	319-330
Alten Oskay	587-593
Anıl Türköz	491-498
Argün Kış	69-76
Arif Bolaca	631-639
Aslı Altınordu Atcı	682-692
Aslıhan Kurt Kızıldoğan	547-554
Aşan Önder	772-778
Atakan Yılmaz	29-36
Atike Atalay	101-106
Atilla Kazancı	205-212
Aydın Yavuz	854-858
Ayhan Atıgan	603-609
Aykut Başer	648-655
Ayla Açıkgöz	319-330
Ayla Yenigün	229-237
Aylin Köseler	29-36
Aynur Atilla	95-100, 499-512
Aynur Ayşe Karaduman	425-431
Aysimin Akçakaya	223-227
Aysun Ata	467-473
Aysun Yahşi	595-602, 788-795
Ayşe Çelik	1-13
Ayşe Demet Karaman	662-673
Ayşe Sakallı Kani	619-626
Ayşe Zeynep Akkoyun	868-876
Ayşen Til	491-498
Bahattin Avcı	499-512
Banu Çelikel Acar	595-602

Banuhan Şahin	367-374
Başak Ünver Koluman	391-394
Begüm Aydın Taslı	846-852
Bekir Aras	337-343
Bengü Yücens	345-354
Berçem Afşar Karatepe	15-22
Berfin Can Gök	603-609
Beste Yıldırım	319-330
Betül Güngör	461-466
Bora Tetik	547-554
Buğra Şahin	367-374, 485-490
Buket Er Urgancı	836-844
Burçak Kılıckıran Avcı	619-626
Büşra Dönmez	804-812
Büşra Gedik Toprak	331-336
Büşra Şirin	201-204
Can Ateş	15-22
Cem Çetin	117-123
Cemal Kaya	694-701
Ceren Yıldız	319-330
Cihan İlyas Sevgican	239-250
Cüneyt Karagöl	595-602
Çağrı Ergin	23-28, 804-812
Çiçek Hoccoğlu	846-852
Çiğdem Akış	461-466
Çiğdem Tanrıverdi	77-85
Damla Geçkalan Soysal	475-483
Defne Gürbüz	133-139
Deniz Uysal Sönmez	87-94
Derya Gökmen	547-554
Derya Hoşgün	15-22
Dicle Şener Okur	531-538
Dilek Güvenç	499-512
Dilek Kaçar	433-440
Dilek Yılmaz	309-317
Dursun Dursunoğlu	267-275
Duygu Baykal	656-660
Duygu Mert	229-237
Duygu Tuncel	461-466
Duygu Yalınbaş Yeter	780-787
Ebru Atike Ongun	101-106
Ebru Birtük Bozkurt	627-629
Ebru Tekin	521-529
Ece Sezer	662-673
Ece Ünlü Akyüz	746-755
Ekrem Akdeniz	563-569
Elif Çelikel	595-602
Elif Sağsak	399-406
Emine Gülçeri Güleç Peker	712-719
Emine Kılıç Toprak	285-301, 521-529, 756-771
Emine Polat	433-440
Emrah Çeltikçi	213-222, 583-586
Emrah Keskin	451-459
Emre Bozkurt	694-701
Emre Özoran	694-701

Enver Arpacı	331-336
Ercan Akşit	571-582
Erdem Çomut	383-389
Ergun Mete	804-812
Erhan Uğurlu	391-394
Erman Bozali	780-787
Ersin Uskun	1-13
Esen Sayın Gülensoy	15-22
Esmâ Arslan	117-123
Esra Tanyel	95-100
Evrîm Eylem Akpınar	15-22
Eyüp Bayatlı	547-554
Ezgi İnce Guliyev	619-626
Fadime Gök	824-834
Fahri Ovalı	223-227
Fatih Akkuş	682-692
Fatih Temoçin	95-100, 499-512
Fatma Aydın	595-602
Fatma Aytul Çakıcı	746-755
Fatma Nur Kesiktaş	201-204
Fatma Ünver	521-529
Ferda Bir	69-76
Filiz Taşpınar	547-554
Firuze Soyak	191-196
Gıyas Ayberk	205-212
Gizem Cura Şahin	367-374, 485-490
Gökhan Kurt	45-58
Gökhan Önem	555-562
Gökhan Sönmez	267-275
Göknur Yapar Toros	229-237
Göksel Altınışik Ergur	391-394
Göksemin Demir	197-200
Gönül Dinç Horasan	539-546
Görkem Kıyak	117-123
Gülay Hacıoğlu Dervişoğlu	712-719
Gülçin Aydın	395-398
Gülçin Güler Şimşek	702-710
Güler Berkiten	133-139
Güllü Aydın Yağcıoğlu	425-431
Gülşen İskender	229-237
Güner Kılıç	854-858
Habip Eser Akkaya	756-771
Hacer Ergin	674-681
Hacı Bolat	277-284
Hakan Anıl	640-646
Halil Aydar	379-382
Halil Tanrıverdi	149-157, 513-520
Halil Yılmaz	627-629
Hamit Hakan Armağan	587-593
Hande Şenol	37-44, 77-85, 285-301
Hasan Ali Aydın	451-459
Hasan Çağlar Uğur	547-554
Hasan Öksüzöğlu	229-237
Hasan Serdar Kıhtır	101-106
Hasanali Durmaz	213-222

Hatice ağla zdamar	285-301, 756-771
Hatice Keser	712-719
Hilmiye Pakyürek	285-301
Hlyla Cenk	383-389
Hlyla etin	69-76
Hlyla Dirol	87-94
Hümeyra Kulluku Albayrak	205-212
Hüseyin Tolga Acar	117-123
Işık Conkbayır	213-222
Işıl Göğem İmren	836-844
İ. Veysel Fenkci	141-147
İbrahim Açıkbaş	836-844
İbrahim Balcıoğlu	619-626
İbrahim Güven Kartal	337-343
İbrahim Halil zata	694-701
İbrahim Trkuer	29-36
İlknur Girişgen	169-174
İlknur Hatice Akbudak	728-737
İlknur Kaleli	804-812
İncinur Genişol	361-366
İpek Gürbüz	425-431
İpek Bber	239-250, 491-498, 513-520
İshak Abdurrahman Işık	101-106
Kaan Karamık	640-646
Kaan Talay	854-858
Kadri Gökçe	29-36
Kamil Fatih Türker	37-44
Kemal ztrk	563-569
Kıvanç Karaman	587-593
Levent ztrk	441-450
Levent şensoy	95-100
Levent Yeşilyurt	309-317
Leyla Yıldız	319-330
Lütfiye Akkurt	425-431
M. Babür Kaleli	141-147
M. Özgür Taşkapılıoğlu	656-660
Mehmet Akif stner	738-744
Mehmet Ali Atıcı	213-222
Mehmet Aykulteli	159-167
Mehmet Demirci	175-185
Mehmet Helvacı	467-473
Mehmet İbiş	854-858
Mehmet Koray Adalı	267-275, 491-498
Mehmet Kurtaran	441-450
Mehmet zgr zateş	205-212
Mehmet Sevim	337-343
Mehmet Taşpınar	547-554
Melek Demir	804-812
Melek Tunç Ata	285-301
Melike Mehveş Kaplan	595-602
Melis Koşar Tunç	133-139
Mert Bozdağ	37-44
Mert Can Kaya	37-44
Mert Tanal	694-701
Merve Aktaş Terzioğlu	77-85
Merve Cansu Polat	595-602

Merve ifti	780-787
Merve Koç	461-466
Mesut Berkan Duran	611-618
Mete Tunahan Peker	23-28
Metin Deniz Karakoç	720-727
Metin Gr	563-569
Muhammet Bahaettin Ulu	563-569
Mukaddes Mergen Dalyanolu	521-529
Murat Alparslan	395-398
Murat Anıl	467-473
Murat Arslan	640-646
Murat Kutlu	191-196
Murat Taer	251-266
Mustafa am	571-582
Mustafa elik	627-629
Mustafa Ergin	854-858
Mustafa Ertek	229-237
Mustafa Kaçmaz	277-284
Mustafa zdamar	285-301
Mustafa Timurkaan	303-308
Mustafa Yılmaz	627-629
Mücahit Seçme	796-803
Müge Sezer	595-602
Nalan Nee	539-546
Nalan Ogan	15-22
Neslihan Gürcan Kaya	772-778
Neslihan Tezcan	379-382
Neslihan Yılmaz	187-189
Nee allı Demirkan	383-389
Nevzat Atalay Çelikyürek	37-44
Nezihe Bilge Yılmaz	539-546
Nihan Turhan	309-317
Nilüfer Tekgöz	595-602
Nilüfer Yiğit	391-394
Nimet ner	595-602
Numan Bulut	425-431
Nurcan Baykam	814-823
Nurcan Erdoğan Kurtaran	441-450
Nurhan Meydan Acımı	107-115
Nursinem Alkan	383-389
Okan Alkı	337-343
Okan Yavuz	37-44
Oktay Gürcan	205-212
Olcaı Güngör	531-538
Onur Akan	133-139
Onur Ergün	213-222
Osman İsmail zdel	555-562
Osman Uzunlu	361-366
Osman Zülkif Topak	555-562
Ömer Hakan Emmez	59-68
nder Eraslan	213-222
Özden Aslan	728-737
Özden zer	720-727
Özer ztekin	251-266
Özge zden Tok	619-626

Özgen Kılıç Erkek	285-301, 756-771
Özgül Bulut	223-227
Özgür Öcal	45-58
Özgür Taşköylü	149-157
Özlem Koşar Can	125-131
Özmert M.A. Özdemir	407-424, 674-681
Öznur Kutluk	746-755
Öznur Tunca Yılmaz	425-431
Pelin Ertan	539-546
Pelin Zorlu	433-440
Perihan Özlem Doğan Ulutaş	702-710
Pınar Çeltikçi	213-222
Ramazan Sabırlı	29-36
Reşad Beyoğlu	860-866
Rüya Mutluay	379-382
S.Erkan Alataş	141-147
Saadet Avunduk	513-520
Sabriye Ercan	117-123
Safanur Üstündağ	674-681
Samet Şenel	611-618
Samime Şarlı Gündüz	441-450
Savaş Sarı	475-483
Sedat Gökmen	499-512
Sedef Ersoy	201-204
Sedef Zeliha Öner	531-538, 804-812
Sefa Alperen Öztürk	117-123
Selcen Abidin	712-719
Selçuk Yüksel	169-174, 187-189, 539-546, 674-681
Selda Demircan Sezer	603-609
Selin Betaş	197-200
Selma Cırrık	712-719
Semih Karakter	133-139
Semra Acer	355-360
Semra Çetinkaya	772-778
Serdar Toksöz	611-618
Serhat Emeksiz	595-602
Serkan Akdemir	640-646
Serkan Coşkun	595-602
Sertaç Arslanoğlu	223-227
Sevgi Bakarış	702-710
Sevgi Özan	191-196
Sevil Arslan Toptaş	205-212
Sevin Başer Öncel	69-76
Sibel Öner Yalçın	37-44, 175-185
Sibel Şeker	662-673
Sinan Ömeroğlu	694-701
Soner Gök	141-147, 603-609
Suna Seçil Öztürk Deniz	191-196, 814-823
Süleyman Tümer Çalışkan	563-569
Süleyman Tümkaya	285-301
Şule Subaşı Gökşin	191-196, 836-844
Şükran Doğru	682-692
Taha Numan Yıkılmaz	611-618

Taner Değirmenci	149-157, 159-167, 375-378
Tuba Kurt	595-602
Tuba Kuruoğlu	95-100, 499-512
Tuğba İzci Duran	611-618
Tuncer Bahęeci	648-655
Tülay Becerir	169-174, 187-189
Tülin Şaylı	788-795
Ulaş Emre Akbulut	101-106
Umut Yıldırım	319-330
Ümit Akın Dere	59-68
Ümran Pota	531-538
Ünal Açıkel	159-167
Vedide Rezan Uslu	499-512
Vefa Çakmak	461-466
Veysel Yüksek	547-554
Yahya Efe Güner	547-554
Yahya Fatih Koçak	395-398
Yasevil Fulya Tan	107-115
Yasin Özdemir	521-529
Yasin Yılmaz	619-626
Yaşar Enli	69-76, 141-147
Yavuz Dodurga	796-803
Yıldırım Erdoğan	631-639
Z. Melek Bor Küçükataı	285-301, 521-529, 756-771
Zahide Ekici Tekin	595-602
Zehra Aycan	399-406, 772-778
Zeki Öngen	619-626
Zerrin Yiğit	619-626

2022 yılı içerisinde Pamukkale Tıp Dergisi'ne gönderilen makaleleri değerlendiren hakemlerimiz

Abdullah Barış Akcan
Abdullah Fahri Şahin
Adem Köse
Ahmet Doğucem Marangoz
Ahmet Ergin
Ahmet Güzel
Ahmet Kokurcan
Ahmet Seyda Yılmaz
Ali Bağcı
Ali Çağdaş Yörükoğlu
Ali Vefa Özcan
Alparslan Ünsal
Altay Kandemir
Aslı Kavaz Tufan
Aslı Mete
Atakan Yılmaz
Ayça Tan
Aykut Başer
Aylin Karalezli
Aylin Kılınç Uğurlu
Aysel Özdemir
Aysun Özşahin
Ayşe Anık
Ayşe Kalkancı
Ayşe Sarsan
Ayşegül Çört
Aytekin Tokmak
Bahadır Dede
Bahadır Geniş
Bahar Arslan
Banu Acar
Banu Lebe
Banuhan Şahin
Bengü Yücens
Birnur Yılmaz
Burak Karaaslan
Burcu Göker
Burcu Kasap
Burcu Yapar Taşköylü
Burcu Yücekul
Burçak Evren Taşdoğan
Can Cimilli
Canan Eroğlu

Cevdet Yardımcı
Cüneyt Orhan Kara
Derya Kılıç
Dicle Şener Okur
Dilek Yeşim Metin
Dursun Dursunoğlu
Dursun Hakan Delibaş
Duygu Herek
Ebru Nevin Çetin
Eda Köksal
Emel Işıktaş Sayılar
Emine Kılıç Toprak
Emir Çapkinoğlu
Emrah Egemen
Emrah Keskin
Emre Karslı
Erhan Çetin Çetinoğlu
Erkan Alataş
Erkan Çakmak
Esra Öz
Fatih Aksoy
Fatih Aydın
Fatih Yakar
Fatma Kaya Narter
Fatma Ünver
Fazlı Erdoğan
Filiz Çimen
Gamze Gököz Doğu
Görkem Derin
Gülay Can Yılmaz
Gülbahar Saraç
Gülsüm Akgün Çağlıyan
Gülbüz Akçay
Hakan Alkan
Halil Kocamaz
Halil Serdar Aslan
Hande Şenol
Harun Güngör
Hasan Durmuş
Hasan Erbay
Havva Nur Peltek Kendirci
Hülya Cenk
Hüseyin Bozkurt

Hüseyin Karayılmaz
Hüseyin Turgut
İ. Ebru Çakır
İbrahim Türkçüer
İlhan Delibaş
İlim Irmak
İlker Toker
İlknur Girişgen
İpek Büber
İsa Yıldız
İsmail Doğu Kılıç
İsmail Taşkıran
Kadir Oktay
Kürşat Küçük
Levent Görenek
Mehmet Koray Adalı
Mehmet Yücens
Melikşah Keskin
Meltem Işıkgöz Taşbakan
Meral Torun Bayram
Mert Özen
Meryem Demirelli
Meryem Karaca
Mine Taşkın
Muhammed Fatih Doğan
Muhammed Raşid Aykota
Musa Yılmaz
Mustafa Çetiner
Mustafa Soner Özcan
Naile Alankaya
Nazan Yurtcu
Nazlı Çil
Neslihan Gürcan Kaya
Nesrin Ergin
Nevin İnce
Nihal Büker
Nilay İldiz
Nilgün Gürbüz
Nilüfer Emre
Nur Selvi Günel
Nuray Akkaya
Olçay Güngör

Onur Birsen
Orkide Palabıyık
Osman Özdel
Osman Zülkif Topak
Ömer Kılıç
Ömer Tolga Güler
Özden Clark
Özge Gizli Çoban
Özgür Önal
Özgür Sevinç
Özlem Kirişci
Özlem Sinan
Sacide Yıldızeli Topçu
Safiye Özkan
Sait Karaman
Samet Yılmaz
Savaş Gegin
Seçil Conkar
Sedat Akdeniz
Sefa Türkoğlu
Selami Günal
Selçuk Yüksel
Selda Ayça Altıncık
Selim Tümkaya
Selma Korkmaz
Selma Tekin
Semiha Bahçeci
Semra Işık
Semra Şen
Serap Öztürkcan
Sevda Yılmaz
Sibel Öner Yalçın
Sinan Çelen
Sultan Çağırıcı
Suzan Şahin
Şenay Topsakal
Şirin Menekşe
Taner Durak
Tansu Yamazhan
Tayfun Doğan
Tuba Çatak
Tuğçe Toker Uğurlu
Türkan Tüzün
Ufuk Kutluana
Utku Cenikli
Utku Özgen
Ümit Akın Dere
Vefa Çakmak
Vildan Caner
Yahya Güvenç
Yavuz Tokgöz
Yeliz Arman Karakaya
Yetiş Işıldar
Yılmaz Ay

Yusuf Özlülerden
Z. Birsin Özçakar
Zeynep Ünlütürk
Zümrüt Şahbudak Bal

