



# Hitit Medical Journal

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

**VOLUME: 4 ISSUE: 2**

**JUNE 2022**

**E-ISSN: 2687-4717**





# HMJ

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi adına  
Derginin Sahibi  
(Owner on behalf of Hitit University  
Medical Faculty)

Prof. Dr. Mesut SEZİKLİ  
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekan Vekili

#### Editör /Editor

Doç. Dr. Abdulkerim Yıldız

#### Editöryal Kurul/Editorial Board

Doç. Dr. Selçuk KAYIR  
Doç. Dr. Sertaç ARSLAN  
Doç. Dr. Havva Nur PELTEKENDİRCİ  
Doç. Dr. İbrahim Tayfun ŞAHİNER  
Dr. Öğr. Üyesi Özgür KOÇAK

#### İstatistik Editöryal Kurul Üyesi / The member of Statistical Editorial Board

Doç. Dr. Emre DEMİR

#### Teknik Editörler (Technical Editors)

Dr. Öğr. Üyesi Gülce GÖKGÖZ ÖZİŞİK  
Dr. Öğr. Üyesi Sertan ÖZYALÇIN  
Dr. Öğr. Üyesi Güven AKÇAY

#### Tasarım / Design

Doç. Dr. Abdulkerim YILDIZ

#### Basım Tarihi / Date of Issue

29.06.2022

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi  
yılda üç sayı olarak (Şubat, Haziran ve  
Ekim) yayımlanan, çift-kör hakemlik  
değerlendirmesi yapan bir tıp dergisidir.  
Yazılar yayıncı kuruluştan izin  
alınmadan kısmen veya tamamen bir  
başka ortamda yayınlanamaz.

*Hitit Medical Journal is a double blind  
peer-reviewed medical journal which is  
published thrice per year (February,  
Jun, October). Manuscripts may not be  
published partially or totally on other  
media without permission from the  
publisher.*

#### İletişim Adresi / Contact info

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi 2. Kat.  
Çepni Mah. İnönü Caddesi No:176  
Merkez ÇORUM  
hmj@hitit.edu.tr

## Hitit Medical Journal

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

### DANIŞMA KURULU

Çağatay Evrim AFŞARLAR  
Atif AKSEKİLİ  
Pınar ALTIAYLIK ÖZER  
Ebru ARHAN  
Arif ARISOY  
Sevim ASLAN FELEK  
İhsan ATEŞ  
Ercan AYZAZ  
Oktay AYDIN  
Yılmaz BAŞ  
Fatmagül BAŞARSLAN  
Murat BAYKAM  
Nurcan BAYKAM  
Asuman BİRİNCİ  
Mehmet Ömer BOSTANCI  
Settar BOSTANOĞLU  
Betül BOZKURT  
Demet CANSARAN DUMAN  
İsmail CEYHAN  
Hasan Basri ÇAKMAK  
Murat ÇALBIYIK  
Nilay ÇÖPLÜ  
Bahar ÇUHADAR ÇAKIR  
Emre DEMİR  
Kürşat DERİCİ  
Emine DİBEK MISIRLIOĞLU  
Funda DOĞRUMAN AL  
Mete DOLAPÇI  
Feza EKİZ  
Özlem ERÇEN DİKEN  
Ali Kemal ERENLER  
Cesur EROĞLU  
Berrin ESEN  
Kibriya FIDAN  
Umur GAZİ  
Allister GIBBONS  
Zehra GÖLBAŞI  
Ümit GÖRKEM  
Meral GÜLHAN  
Burak GÜMÜŞ  
Ersin GÜNAY  
Ayşen GÜNEL ÖZCAN  
Muhammed Onur HANEDAN  
Moazzem HOSSAIN  
Arda IŞIK  
A. Cem İBİŞ  
İlker İLHANLI  
Yavuz SelimİNTEPE  
Melek KARAKURT  
Yusuf KARAVELİOĞLU  
Hüseyin KAYADİBİ  
Murat KEKİLLİ  
Murat KENDİRCİ  
Remzi KIZILTAN  
Esin KİBAR GÜL  
Aysel KOCAĞÜL ÇELİKBAŞ  
Sabri KÖSEOĞLU  
Rauf Oğuzhan KUM  
Ferit Kerim KÜÇÜKLER  
Sevda LAFÇI FAHRIOĞLU  
Lawrence Pui Leung LU  
Sanushka MOODLEY  
Kosta Y. MUMCUOĞLU  
Ümrhan MUSLU  
Ayşe Feyda NURSAL  
Oğuzhan ÖZCAN  
Talih ÖZDAŞ  
Halil ÖZDEMİR  
Fikri ÖZDEMİR  
Fatih ÖZDOĞAN  
Gülsüm ÖZKAN  
Adem ÖZKARA  
Abdullah ÖZKAYA  
Coşkun ÖZTEKİN  
Faruk PEHLİVANLI  
Emrah RUH  
Mesut SEZİKLİ  
İlker SOLMAZ  
Yaprak Dilber ŞİMAY  
Emel TÜMBAY  
Doğan UNCU  
Funda UYSAL TAN  
Şükran ÜLGER  
Sevim ÜNAL  
Özgür YAĞAN  
Adnan YALÇINKAYA  
Tekin YAŞAR  
Ece YAZLA ASAFÖV  
Akın YILMAZ  
Ayşe YILMAZ  
Nezih YILMAZ  
Cüneyt YÜCESOY  
Sinan ZEHİR

Çocuk Cerrahi  
Ortopedi  
Göz Hastalıkları  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)  
Kardiyoloji  
Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları  
İç Hastalıkları  
Histoloji ve Embriyoloji  
Genel Cerrahi  
Tıbbi Patoloji  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Üroloji  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Fizyoloji  
Genel Cerrahi  
Genel Cerrahi  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Göz Hastalıkları  
Ortopedi ve Travmatoloji  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Sosyal Pediatri)  
Biyostatistik  
Farmakoloji  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Alerji)  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Genel Cerrahi  
Genel Cerrahi  
Göğüs Hastalıkları  
Acil Tıp  
Dahiliye  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Nefroloji)  
Mikrobiyoloji  
Göz Hastalıkları  
Kardiyoloji  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Göğüs Hastalıkları  
Adli Tıp  
Göğüs Hastalıkları  
Tıbbi Biyoloji  
KVC  
İmmunoloji  
Genel Cerrahi  
Genel Cerrahi  
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon  
Göğüs Hastalıkları  
Onkoloji  
Kardiyoloji  
Biyokimya  
Gastroenteroloji  
Genel Cerrahi  
Genel Cerrahi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Kardiyoloji)  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları  
Endokrinoloji  
Anatomi  
Göz Hastalıkları  
Göz Hastalıkları  
Mikrobiyoloji  
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi  
Tıbbi Genetik  
Tıbbi Biyokimya  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları  
Anatomi  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları  
Nefroloji  
Aile Hekimliği  
Göz Hastalıkları  
Aile Hekimliği  
Genel Cerrahi  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Gastroenteroloji  
Beyin ve Sinir Cerrahisi  
Tıbbi Farmakoloji  
Tıbbi Mikrobiyoloji  
Onkoloji  
Nöroloji  
Radyasyon Onkolojisi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Yenidoğan)  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
Kalp ve Damar Cerrahisi  
Göz Hastalıkları  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Tıbbi Biyoloji  
Göğüs Hastalıkları  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Radyoloji  
Ortopedi ve Travmatoloji

ÇORUM  
ANKARA  
ANKARA  
ANKARA  
TOKAT  
ÇORUM  
ANKARA  
ÇORUM  
KIRIKKALE  
ÇORUM  
ÇORUM  
ÇORUM  
SAMSUN  
ÇORUM  
ANKARA  
ANKARA  
ANKARA  
BALIKESİR  
ÇORUM  
ÇORUM  
KASTAMONU  
ANKARA  
ÇORUM  
KIRIKKALE  
ANKARA  
ANKARA  
ANKARA  
İSTANBUL  
ADANA  
ÇORUM  
ALMANYA  
ANKARA  
ANKARA  
KIBRIS  
ABD  
ANKARA  
ÇORUM  
ANKARA  
ÇORUM  
AFYON  
ANKARA  
TRABZON  
BANGLADEŞ  
ERZİNCAN  
İSTANBUL  
SAMSUN  
YOZGAT  
KONYA  
ÇORUM  
ESKİŞEHİR  
ANKARA  
ÇORUM  
VAN  
ANKARA  
ÇORUM  
MUĞLA  
ANKARA  
İSTANBUL  
KIBRIS  
HONGKONG  
GÜNEY AFRIKA CUM.  
İSRAİL  
İSTANBUL  
ÇORUM  
HATAY  
ADANA  
AVUSTRALYA  
ÇORUM  
KOCAELİ  
TEKİRDAĞ  
ANKARA  
İSTANBUL  
ÇORUM  
KIRIKKALE  
KIBRIS  
ÇORUM  
DENİZLİ  
ÇORUM  
İZMİR  
ANKARA  
ÇORUM  
ÇORUM  
ANKARA  
ÇORUM  
ÇORUM  
İSTANBUL  
ÇORUM  
ÇORUM  
YOZGAT  
ANKARA  
ÇORUM

---

# Editörden

---

Kıymetli okuyucular;

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergimizin yeni sayısı ile karşınızdayız. Bu sayıda 3 adet orjinal/araştırma olmak üzere farklı alanlarda toplam 5 makale ile bilim dünyasına katkıda bulunmayı umuyoruz.

COVID 19 pandemisinin tüm dünyada ve özellikle ülkemizde de etkisini yitirmesi ile bilim dünyasının farklı alanlarda araştırmalara ve makalelere ayıracağı zamanın her geçen gün artacağını düşünüyoruz. Bir sonraki sayıda daha fazla makale ile karşınıza çıkmayı umuyor ve tüm okuyucularımıza keyifli ve yararlı okumalar diliyoruz.

Saygılar...

**Doç. Dr. Abdulkerim YILDIZ**  
HMJ Editöryal Kurul adına



## ORİJİNAL MAKALELER / ORIGINAL ARTICLES

---

### **Spor Bilimlerinde Yüzme Konusundaki Yayınların Bibliyometrik Analizi: Tıbbi Bir Bakış Açısı**

*Bibliometric Analysis of Swimming Publications in Sports Science: A Medical Perspective*  
Tuğrul Özkadı, Emre Demir, Turgut Yıldırım, Esin Çağla Çağlar,  
İsmet Alagöz, Gülçin Aydoğdu

39-48

---

### **Bir Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Diabetes Mellitus ve/veya Hipertansiyon Hastalarının Anksiyete ve Depresyon Açısından Değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma**

*Evaluation of Anxiety and Depression in Patients who Applied to a Family Health Center  
with Diabetes Mellitus and/or Hypertension: A Cross Sectional Study*  
Tuba Kayır, Coşkun Öztekin

49-55

---

### **Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) Nedenli Evde İzole Olan Bir Sağlık Kuruluşu Çalışanlarının Günlük Semptom Takibi**

*Daily Symptom Tracking Of A Healthcare Facility Employees With Home Isolation  
For Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*  
Bedia Özyıldırım, Ayşe Nur Balcı Yapalak, Sezanur Nazlı Türkoğlu

56-63

---

## DERLEME / REVIEW ARTICLE

---

### **İskemi Reperfüzyon Hasarında Stres ve Hücre Ölümü**

*Stress and Cell Death in Ischemia Reperfusion Damage*  
Ümmü Gülşen Bozok, Ayşegül Küçük, Mustafa Arslan

64-73

---

## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

---

### **Dabigatran Kullanımına Sekonder Nadir Görülen Ciddi Koagülopati**

*Rare Severe Coagulopathy Secondary Due to Dabigatran Use*

Sema Uçak Basat, Rıdvan Sivritepe, Damla Ortabo, Ecem Sevim

74-77

---

Hitit Medical Journal



HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

HAZİRAN - 2022

ELEKTRONİK DERGİ

## Spor Bilimlerinde Yüzme Konusundaki Yayınların Bibliyometrik Analizi: Tıbbi Bir Bakış Açısı

### Bibliometric Analysis of Swimming Publications in Sports Science: A Medical Perspective

**Tuğrul Özkadı<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0001-9336-6957, **Emre Demir<sup>2</sup>** ORCID No: 0000-0002-3834-3864, **Turgut Yıldırım<sup>3</sup>** ORCID No: 0000-0003-1391-6942, **Esin Çağla Çağlar<sup>3</sup>** ORCID No: 0000-0002-2538-3699, **İsmet Alagöz<sup>3</sup>** ORCID No: 0000-0002-2717-0830, **Gülçin Aydoğdu<sup>2</sup>** ORCID No: 0000-0002-4653-4767

<sup>1</sup>Hitit University, Department of Sport Management, Çorum, Turkey.

<sup>2</sup>Hitit University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Çorum, Turkey.

<sup>3</sup>Hitit University, Graduate Education Institute, Department of Physical Education and Sports, Turkey.

**Geliş Tarihi/Received:** 26.05.2022

**Kabul Tarihi/Accepted:** 13.06.2022

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Emre Demir

Hitit University,

Department of Biostatistics,

Çorum, Turkey

E-posta: emredemir82@gmail.com

#### Anahtar Sözcükler:

Bibliyometrik Analiz

Sağlık Spor

Tıp

Yüzme

Trend Konular

#### Key Words:

Health

Medicine

Sports

Swimming

Trends

#### ÖZ

**Amaç:** Yüzme ile ilgili küresel çalışmaların sayısı artmasına rağmen literatürde henüz bibliyometrik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, yüzme konusunda spor bilimleri alanında yayımlanmış bilimsel makaleleri istatistiksel yöntemlerle inceleyerek tıbbi bir bakış açısı sunmayı amaçladı.

**Gereç ve Yöntemler:** 1980-2021 yılları arasında yayımlanan yüzme ile ilgili makaleler Web of Science veri tabanından elde edildi. Korelasyon analizi için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Trend olan konuları belirlemek için ağ görselleştirme haritaları kullanıldı.

**Bulgular:** Toplam 21732 yayın bulundu. Bu yayınların 2392'si (%70,5) makale idi. Literatüre katkıda bulunan ilk 3 ülke Amerika Birleşik Devletleri (ABD) (462, %19,3), İngiltere (331, %10,4) ve Avustralya (298, %12,1) idi. En aktif 2 kurum Universidade Do Porto (n=93) ve Australian Institute of Sport (n=82) idi. En fazla makale yayımlayan aktif dergiler International Journal of Sports Medicine (n=171) ve Journal of Sports Sciences (n=150) idi. Makale başına ortalama atıf sayısına göre en etkili dergi Journal of Sport & Exercise Psychology (alınır: 51,8) idi.

**Sonuç:** Yüzme konusunda tıp ve sağlıkla ilişkili yaygın çalışılan konular kan laktat, kalp hızı, yorgunluk, omuz, vücut kompozisyonu, antropometri, oksijen alımı, oksidatif stres, sakatlık, enerji tüketimi, elektromiyografi, oksijen tüketimi, fizyoloji, motivasyon, fiziksel aktivite, yaşlanma, kas gücü, omuz ağrısı, testosteron, vücut sıcaklığı ve stres idi. Son yıllarda çalışılan genel konular ise atletik performans, fizyoloji, stres, güç, sakatlık, paralimpik, elektromiyografi, gençler, omuz ağrısı, spor, kuvvet, yarışma, kinetik, ergenlik, spor, yüzme antrenmanı ve yaşlanma idi.

#### ABSTRACT

**Objective:** Although the number of global studies on swimming has increased, there are still no bibliometric studies in the literature. This study aimed to present a medical perspective by examining scientific articles published in swimming sports with statistical methods.

**Material and Method:** Articles on swimming published between 1980 and 2021 were obtained from the Web of Science database. Spearman's correlation coefficient was used for correlation analysis. In addition, network visualization maps were used to identify trending topics.

**Results:** A total of 21732 publications were found. 2392 (70.5%) of these publications were articles. The top 3 contributing countries to the literature were the United States of America (USA) (462, 19.3%), the United Kingdom (UK) (331, 10.4%), and Australia (298, 12.1%). The top 2 most active institutions were Universidade Do Porto (n=93) and the Australian Institute of Sport (n=82). The most active journals with the highest number of

articles were the International Journal of Sports Medicine ( $n=171$ ) and the Journal of Sports Sciences ( $n=150$ ). According to the average number of citations per article, the top most influential journal was the Journal of Sport & Exercise Psychology (citation: 51.8).

**Conclusion:** The most studied subjects related to medicine and health in swimming were blood lactate, heart rate, fatigue, shoulder, body composition, anthropometry, oxygen uptake, oxidative stress, disability, energy cost, electromyography, oxygen consumption, physiology, motivation, physical activity, aging, muscle strength, shoulder pain, testosterone, core temperature, and stress. General topics studied in recent years were athletic performance, physiology, stress, strength, disability, paralympic, electromyography, youth, shoulder pain, sports, force, competition, kinetics, adolescence, sport, swimming training, and aging.

## Introduction

Swimming is a competitive or training sport performed on an individual or team level that requires an individual to move their entire body through the water without using elements other than arm and leg movements. This sport is practiced in swimming pools or open waters (such as the sea or lakes). Competitive swimming is one of the most popular sports at the Olympic Games. The competitions for breaststroke, backstroke, butterfly stroke, freestyle, and medley swimming styles are held individually. For team events, four swimmers can compete in the freestyle or medley swimming style (1).

Competitive swimming is a unique sport. Athletes have to push a liquid substance instead of a solid substance to push their bodies forward while competing in a fluid environment, almost in a "hanging" position. This creates two significant disadvantages compared to land sports. Firstly, water offers less resistance against swimmers' pushing efforts compared to the ground runners push when running. Another disadvantage is that the resistance that swimmers face is greater than the resistance that the air exerts against the advancement of land athletes as the water is denser. For the above and other reasons, the usual practice of the laws of motion does not apply to swimming as much as it does to land sports. Therefore, it has been challenging to determine the laws of physics that swimmers should utilize to push their bodies forward more efficiently in the water (1).

Physical activity reduces the risk of type 2 diabetes, obesity, cardiovascular disease, stroke, hypertension, colon cancer, breast cancer, osteoporosis, anxiety, and depression (2). In addition, studies have identified the effectiveness of physical exercise in reducing anxiety, stress, and depressive symptoms in adults and adolescents (3-5). One of these physical activities is swimming. There are many studies that swimming positively affects a person's heart, lung capacity, endurance, flexibility,

balance, muscle strength, and weight (6,7). Swimming is one of the lifelong physical activities for many people. The study by Chase et al. (2008) shows that swimming provides comparable health benefits to walking and running (2). While swimming helps normal physical and psychological development, regular swimming can increase lung volume and help develop good breathing techniques (8).

Bibliometrics analyzes scientific studies, such as articles and books, by using statistical methods (9,10). While bibliometric studies can reveal the countries, journals, institutions, and authors that are most active in a subject or a field, they can also present inter-author, inter-institutional and international cooperation (10,11). Thanks to bibliometric studies, researchers can master the literature in a short time by reading the abstracts obtained from the analyses of hundreds of articles from the past to the present (12,13). In line with the increasing number of publications in the literature, bibliometric studies have been carried out on many medical topics (10-14). In recent years, bibliometric studies have also started to be carried out in sports sciences (15,16).

Although the number of global studies on swimming, which have an essential place in sports sciences, has increased, there are still no bibliometric studies in the literature. Therefore, this study aimed to present a medical perspective by examining scientific articles published in swimming sports with statistical methods.

## Material and Method

Web of Science Core Collection (WoS by Clarivate Analytics) database was used for the literature review. The search process was 1980-2021 (access date: 1.04.2022). Swimming was used as the search keyword in WoS. The search was performed only on the titles of publications indexed in the sports science research field. Researchers can use these repeatability codes to obtain similar docu-

ments (search results may vary based on access dates): (Title=(swimming) Or Title=(swimmer\*)) Refined by: Web of Science Categories: (Sport Sciences) Timespan: 1980-2021. Indexes: SCI-Expanded, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI). Thanks to this search method, all articles published in the field of sports science research with the words swimming, swimmer, and swimmers in the title were found, and these articles were downloaded from the WoS database.

The website (<https://app.datawrapper.de>) was used for world map drawing. The exponential smoothing from the seasonal effect of the time series estimator was used in the Microsoft Office Excel software to estimate the number of articles that can be published for the next 5 years according to past publication trends. VOSviewer (Version 1.6.16, Leiden University's Center for Science and Technology Studies) software was used for bibliometric network visualizations and citation analysis (17). Statistical analysis was performed using the SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Correlation analysis was conducted between the number of articles produced by the countries and some economic development indicators of the countries (Gross Domestic Product (GDP) and GDP per capita, data obtained from the world bank (18)) in order to determine the effect of the economic power of the countries on the world publication productivity in swimming. The conformity of the data to the normal distribution was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Correlations were evaluated with the Spearman correlation coefficient as the data were not normally distributed.  $P < 0.05$  was considered as statistically significant.

## Results

As a result of the literature search, 21732 publications on swimming published between 1980 and 2021 were found in the WoS database. 3392 of these publications were published in the field of sports sciences. The distribution of these publications is Article (2392, 70.5%), Meeting Abstract (631, 18.6%), Proceedings Paper (195, 5.7%), Review (97, 2.8%), Early Access (69, 2%) and Editorial Materials (40, 1.1%). Bibliometric analysis was carried out with 2392 articles from a total of 3392 publications in the article publication category. 94.6% ( $n=2263$ ) of these articles are in English, and the rest were published in other languages (Portuguese ( $n=57$ ), Spanish (21), French (18), Japanese (13), Russian (9), German (6), Italian (5)).

### Development of Publications by Years

Figure 1 shows the distribution of the number of published articles by year. Figure 1 also shows the estimated values for the results of the exponential smoothing from the seasonal effect of time series estimation model, which was used to estimate the number of articles published in 2022 and beyond. According to the estimation model results, it was predicted that 174 (Confidence Interval CI: 95%: 153-196) articles on swimming would be published in 2022 and 213 (CI 95%: 161-266) articles in 2026 (Figure 1).

### Active Countries

The distribution of the number of articles according to the countries of the world is shown in Figure 2. The 25 most active countries that published articles on this subject were United States of America (USA) ( $n=462$ , 19.3%),

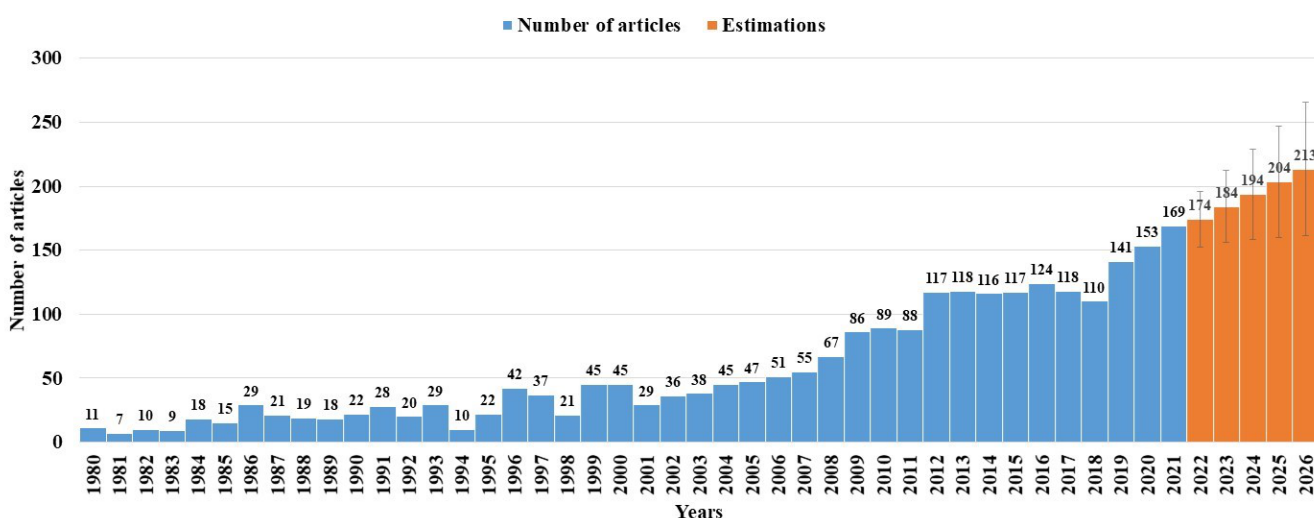
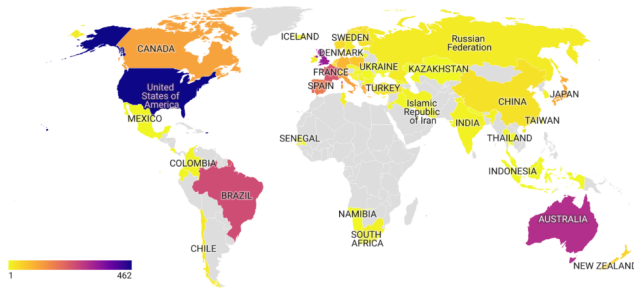


Figure 1. Distribution of articles published on swimming by years and estimated number of articles for next 5 years

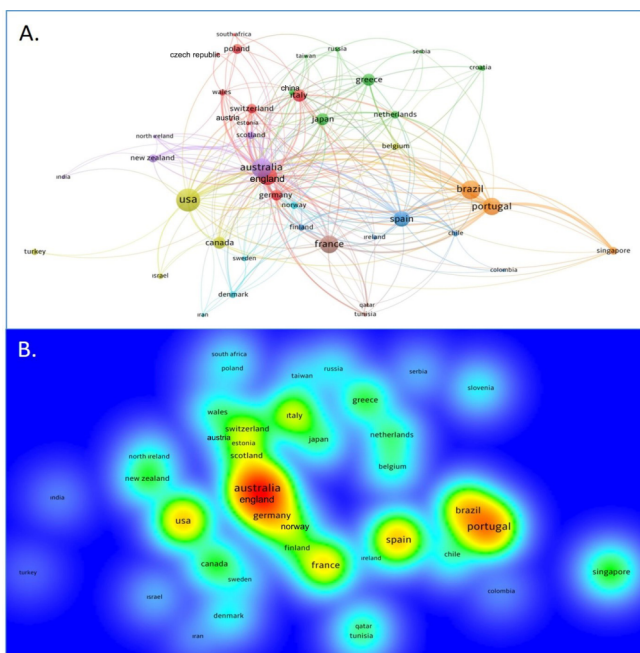




**Figure 2.** World map showing the distribution of articles published on swimming by countries.

United Kingdom (UK) (331, 10.4%), Australia (298, 12.1%), Brazil (250, 10.4%), France (234, 9.7%), Portugal (217, 9.0%), Spain (178, 7.4%), Italy (121, 5.0%), Canada (119, 4.9%), Japan (109, 4.5%), Greece (105, 4.3%), Germany (91, 3.5%), Poland (70, 2.9%), Switzerland (67, 2.8%), Netherlands (50, 2%), New Zealand (50, 2%), Singapore (41, 1.7%), Norway (38, 1.5%), Denmark (35, 1.4%), Belgium (33, 1.3%), Finland (31, 1.2%), China (31, 1.2%), Turkey (28, 1.1%), Israel (23, 0.9%) and Chile (20, 0.8%), respectively.

Cluster analysis was carried out among 43 countries that produced at least 5 articles from 85 countries that published articles on swimming and had international cooperation among their authors. The network visualization map obtained regarding international cooperation is



**Figure 3(a).** Network visualization map of cluster analysis on international cooperation between countries on swimming. Footnote: Colors indicate clustering. The size of the circle indicates the large number of articles. **(b).** Density map for international collaboration of countries on swimming. Footnote: The strength of international cooperation score increases from blue to red (blue-green-yellow-red)

shown in Figure 3.a. According to the results of the clustering analysis, 8 different clusters related to international cooperation were formed (Cluster 1: Czech Republic, England, Estonia, Germany, Italy, Poland, South Africa, Switzerland, Wales (in the UK) Cluster 2: Croatia, Greece, Japan, Netherlands, China, Russia, Slovenia, Taiwan Cluster 3: Chile, Colombia, Finland, Ireland, Spain Cluster 4: Belgium, Canada, Israel, Turkey, USA Cluster 5: Australia, India, New Zealand, North Ireland, Scotland Cluster 6: Denmark, Iran, Norway, Sweden Cluster 7: Brazil, Portugal, Singapore Cluster 8: France, Qatar, Tunisia). In addition, the total link strength scores showing the cooperation strength of 85 countries were calculated (Top 15 countries with the highest score: Australia=246, Portugal=224, England (in UK)=201, Spain=143, USA=138, Brazil=133, France=115, Germany=89, Italy=62, Switzerland=60, Singapore=56, Scotland=54, Canada=51, Greece=49, Norway=46) and the International collaboration density map created according to these scores is shown in Figure 3.b.

### Correlation Analysis

A positive, moderate, statistically significant correlation was found between the number of articles published by countries on training and exercise and GDP and GDP per capita values ( $r=0.568$ ,  $p<0.001$ ;  $r=0.607$ ,  $p<0.001$ , respectively).

### Active Authors

The most active authors who published more than 30 articles on swimming were Vilas-boas JP. ( $n=78$ ), Marinho DA. (77), Fernandes RJ. (70), Barbosa TM. (64), Silva AJ. (55), Pyne DB. (48), Chollet D. (38), Seifert L. (35), Figueiredo P. (33), Burkett B. (30), Knechtel B. (30), respectively.

### Active Institutions

The first 10 institutions that produced the most articles on swimming were Universidade Do Porto ( $N=93$ ), Australian Institute of Sport (82), Universidade Da Beira Interior (78), University of Tras Os Montes Alto Douro (69), Instituto Politecnico De Braganca (51), Universidade Estadual Paulista (51), National Kapodistrian University of Athens (46), Normandie Universite (44), Universidade De Sao Paulo (43) and Universite De Rouen Normandie (41).

### Active Journals

Swimming was the subject of 2392 articles published in 132 different journals. Table 1 lists the first 54 most active journals that published 10 or more articles from these journals, as well as the total number of citations the journals received and the average number of citations per article.

**Table 1.** The 54 most active journals that have published more than 10 articles on Swimming.

Journals	RC	NC	AC	Journals	RC	NC	AC
International Journal of Sports Medicine	171	4436	25.9	Science & Sports	26	75	2.9
Journal of Sports Sciences	150	2851	19	Rbne-Revista Brasileira De Nutricao Esportiva	25	45	1.8
Journal of Strength and Conditioning Research	136	2219	16.3	Clinics in Sports Medicine	23	307	13.3
Medicine and Science in Sports and Exercise	119	5830	49	Applied Physiology Nutrition and Metabolism	21	425	20.2
Journal of Sports Medicine and Physical Fitness	112	956	8.5	Physical Therapy in Sport	20	231	11.6
European Journal of Applied Physiology	99	2964	29.9	Physician and Sports Medicine	20	203	10.2
International Journal of Sports Physiology and Performance	99	924	9.3	International Journal of Performance Analysis in Sport	20	58	2.9
Journal of Sports Science and Medicine	76	1054	13.9	International Journal of Sport Psychology	19	388	20.4
Journal of Human Kinetics	70	550	7.9	Clinical Journal of Sport Medicine	16	300	18.8
Sports Biomechanics	59	409	6.9	Medicina Dello Sport	16	20	1.3
Journal of Applied Physiology	50	2457	49.1	Qualitative Research in Sport Exercise and Health	15	189	12.6
European Journal of Sport Science	48	667	13.9	Baltic Journal of Health and Physical Activity	15	28	1.9
European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology	47	1461	31.1	Psychology of Sport and Exercise	14	397	28.4
Revista Brasileira De Medicina Do Esporte	47	163	3.5	Sport Psychologist	14	229	16.4
Journal of Applied Biomechanics	41	1025	25	Adapted Physical Activity Quarterly	14	220	15.7
Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	41	789	19.2	Journal of Athletic Training	14	213	15.2
Journal of Science and Medicine in Sport	41	690	16.8	Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine	14	21	1.5
Sports	35	123	3.5	International Journal of Applied Exercise Physiology	14	6	0.4
Journal of Human Movement Studies	34	161	4.7	BMC Sports Science Medicine and Rehabilitation	13	93	7.2
Pediatric Exercise Science	33	584	17.7	Journal of Sport Rehabilitation	12	223	18.6
Human Movement Science	31	623	20.1	Sports Engineering	12	137	11.4
Biology of Sport	30	141	4.7	Revista Internacional De Medicina Y Ciencias De La Actividad Fisica Y Del Deporte	11	23	2.1
Journal of Human Sport and Exercise	30	100	3.3	Journal of Sport & Exercise Psychology	10	518	51.8
American Journal of Sports Medicine	29	1328	45.8	Sport Education and Society	10	200	20
British Journal of Sports Medicine	29	996	34.3	Proceedings of The Instiitution of Mechanical Engineers Part P-Journal of Sports Engineering and Technology	10	29	2.9
Research Quarterly For Exercise and Sport	27	520	19.3	Frontiers in Sports and Active Living	10	5	0.5
International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism	27	416	15.4	Human Sport Medicine	10	2	0.2

RC: Record count, NC: Number of citation, AC: Average citation per document.

### Citation Analysis

Among the 2392 articles published on swimming, the first 25 articles with the highest number of citations according to the total number of citations are presented in Table 2. In the last column of Table 2, the average number of citations the articles received per year is given.

### Co-citation Analysis

There were 39273 studies cited in the references section of all 2392 articles published on swimming. Among these studies, the 6 most co-citations that received more than 100 citations were Costill et al. (1985) (Number of citation, NC:183), Craig & Pendergast (1979) (NC:135),

**Table 2.** The top 25 most cited articles on swimming by total number of citations.

No	Article	Author	Journal	PY	TC	AC
1	Energy-expenditure during front crawl swimming - predicting success in middle-distance events	Costill DL. et al.	International Journal of Sports Medicine	1985	287	7.55
2	Effects of repeated days of intensified training on muscle glycogen and swimming performance	Costill DL. et al.	Medicine and Science in Sports and Exercise	1988	229	6.54
3	Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers	Gleeson M. et al.	Medicine and Science in Sports and Exercise	1999	226	9.42
4	EMG patterns of rat ankle extensors and flexors during treadmill locomotion and swimming	Roy RR. et al.	Journal of Applied Physiology	1991	221	6.91
5	Mood disturbance following increased training in swimmers	Morgan WP. et al.	Medicine and Science in Sports and Exercise	1988	210	6
6	Velocity, stroke rate and distance per stroke during elite swimming competition	Craig AB. et al.	Medicine and Science in Sports and Exercise	1985	201	5.29
7	Do anxious swimmers swim slower - reexamining the elusive anxiety-performance relationship	Burton	Journal of Sport & Exercise Psychology	1988	198	5.66
8	Stress reduction and mood enhancement in 4 exercise modes - swimming, body conditioning, hatha yoga, and fencing	Berger, BG. et al.	Research Quarterly For Exercise and Sport	1988	153	4.37
9	Relationship between power and sprint freestyle swimming	Sharp RL. et al.	Medicine and Science in Sports and Exercise	1982	151	3.68
10	Sleep or swim? Early-morning training severely restricts the amount of sleep obtained by elite swimmers	Sargent C. et. al.	European Journal of Sport Science	2014	142	15.78
11	Anaerobic power and muscle strength characteristics of 11 years old elite and non-elite boys and girls from gymnastics, team handball, tennis and swimming	Bencke J. et. al.	Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sport	2002	141	6.71
12	The ecological validity and application of the session-rpe method for quantifying training loads in swimming	Wallace L. et. al.	Journal of Strength and Conditioning Research	2009	139	9.93
13	Recruitment patterns of the scapular rotator muscles in freestyle swimmers with subacromial impingement	Wadsworth DJS and Bullock-Saxton JE	International Journal of Sports Medicine	1997	139	5.35
14	Benefits of caffeine ingestion on sprint performance in trained and untrained swimmers	Collomp K. et al.	European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology	1992	139	4.48
15	Bone mineral density in elite 7- to 9-yr-old female gymnasts and swimmers	Cassell C. et al.	Medicine and Science in Sports and Exercise	1996	131	4.85
16	Spine injuries in gymnasts and swimmers - an epidemiologic investigation	Goldstein JD et al.	American Journal of Sports Medicine	1991	131	4.09
17	Adaptations to swimming training - influence of training volume	COSTILL DL. et al.	Medicine and Science in Sports and Exercise	1991	131	4.09
18	Energetics of swimming at maximal speeds in humans	Capelli C. et al.	European Journal of Applied Physiology	1998	130	5.2
19	Monitoring the lactate threshold in world-ranked swimmers	Pyne DB. et al.	Medicine and Science in Sports and Exercise	2001	128	5.82
20	Creatine supplementation does not improve sprint performance in competitive swimmers	Mujika I. et al.	Medicine and Science in Sports and Exercise	1996	125	4.63
21	Shoulder strength and range of motion in symptomatic and pain-free elite swimmers	Bak K and Magnusson SP	American Journal of Sports Medicine	1997	124	4.77
22	The painful shoulder during freestyle swimming - an electromyographic cinematographic analysis of 12 muscles	Scovazzo ML. et al.	American Journal of Sports Medicine	1991	123	3.84
23	Shoulder pain in elite swimmers: primarily due to swim-volume-induced supraspinatus tendinopathy	Sein ML. et. al.	British Journal of Sports Medicine	2010	122	9.38
24	Progression and variability of competitive performance of Olympic swimmers	Pyne DB. et. al.	Journal of Sports Sciences	2004	121	6.37
25	Relative contribution of arms and legs in humans to propulsion in 25-m sprint front-crawl swimming	Deschodt VJ et al.	European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology	1999	120	5

PY: Publication year, TC: Total citation, AC: Average citations per year.

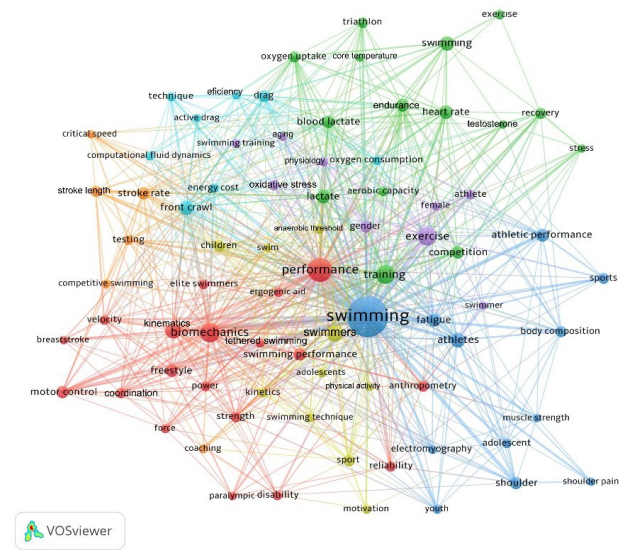
Maglischo (2003) (NC:130), Craig et al. (1985) (NC:113), Cohen (1988) (NC:111) and Chollet et al. (2000) (NC:110) (1,19,28-31).

### Trend Topics

4012 different keywords were used in all 2392 articles published on swimming. 77 different keywords were used at least 12 times in different articles; from these keywords are shown in Table 3. The cluster network visualization map showing the results of clustering analysis performed between these keywords is shown in Figure 4 (Cluster 1: 19 keywords, red color, Cluster 2: 15 keywords, green color, Cluster 3: 12 keywords, blue color, Cluster 4: 10 keywords, yellow color, Cluster 5: 9 keywords, purple color, Cluster 6: 8 keywords, turquoise color, Cluster 7: 6 keywords, orange color). Trend network visualization map performed to identify trend topics is shown in Figure 5, and a citation network visualization map performed to identify the most cited topics is shown in Figure 6.

### Discussion

Between 1980 and 2006, a minimum of 7 and a maximum of 51 (an average of 27 articles) were published on swimming. A minimum of 55 and a maximum of 141 (average of 104 articles) articles were published between 1997 and 2019. A minimum of 159 and a maximum of 169 (an average of 161 articles) were published between 2020 and



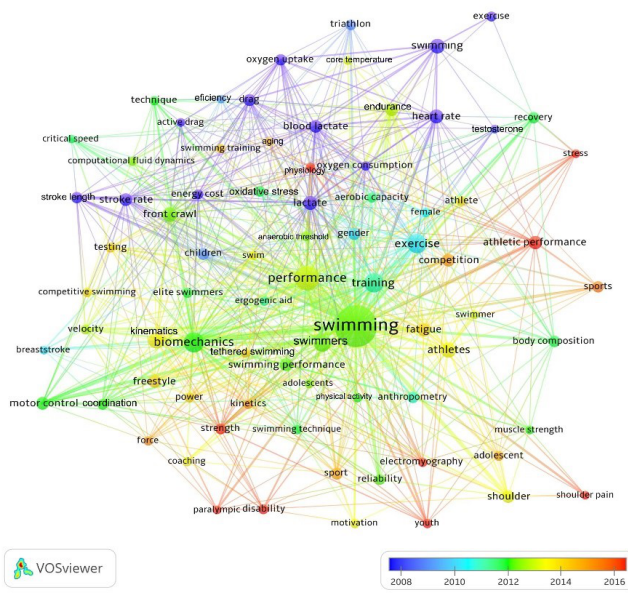
**Figure 4.** Network visualization map for cluster analysis based on keyword analysis on swimming. Footnote: Colors indicate clustering. Keywords in the same cluster are of the same color. The size of the circle indicates the number of uses of the keyword.

2021. A remarkable increasing trend was observed, especially in the number of articles published in 2020 and 2021. When the estimation results are considered, it can be concluded that the number of articles will continue to rise.

When the distribution of publications of the world countries was examined, it was seen that 21 of the 25 most active countries (USA, UK, Australia, France, Portugal,

**Table 3.** The 77 most frequently used keywords in articles on swimming

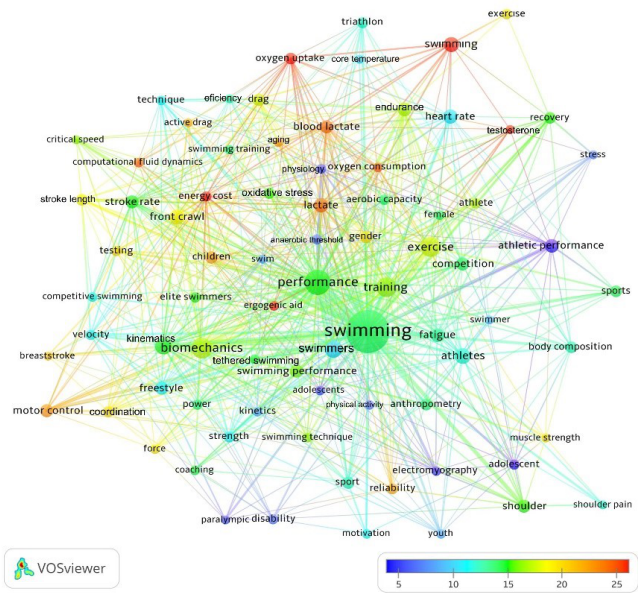
Keywords	Number of uses	Keywords	Number of uses	Keywords	Number of uses
Swimming	665	Sports	24	Competitive Swimming	15
Performance	178	Anthropometry	23	Ergogenic Aid	15
Biomechanics	106	Oxygen Uptake	23	Female	15
Exercise	92	Recovery	23	Force	15
Training	90	Stroke Length	23	Physiology	15
Swimmers	67	Coordination	22	Swimming Technique	15
Kinematics	58	Reliability	22	Swimming Training	15
Athletes	54	Strength	21	Youth	15
Front crawl	45	Triathlon	21	Computational Fluid Dynamics	14
Lactate	44	Oxidative Stress	20	Motivation	14
Heart Rate	40	Anaerobic Threshold	19	Physical Activity	14
Fatigue	38	Velocity	19	Tethered Swimming	14
Athletic Performance	37	Athlete	18	Aging	13
Endurance	37	Disability	18	Critical Speed	13
Blood Lactate	34	Energy Cost	18	Muscle Strength	13
Competition	34	Testing	18	Shoulder Pain	13
Freestyle	34	Adolescent	17	Swim	13
Shoulder	33	Aerobic Capacity	17	Testosterone	13
Stroke Rate	32	Elite Swimmers	17	Active Drag	12
Motor Control	31	Power	17	Breaststroke	12
Swimming Performance	31	Electromyography	16	Core Temperature	12
Children	28	Kinetics	16	Efficiency	12
Drag	28	Oxygen Consumption	16	Paralympic	12
Gender	28	Technique	16	Stress	12
Sport	28	Adolescents	15	Swimmer	12
Body Composition	26	Coaching	15		



**Figure 5.** Network visualization map for trends on swimming. Footnote: In the indicator given in the lower right corner of the figure, the topicality of the article increases from blue to red (blue-green-yellow-red). The size of the circle indicates the number of uses of the keyword

Spain, Italy, Canada, Japan, Greece, Germany, Poland, Switzerland, Netherlands, New Zealand, Singapore, Norway, Denmark, Belgium, Finland, Israel) in swimming were developed countries. The other four countries (Brazil, China, Turkey, Chile) were developing countries (developing countries) with large economies. According to the results of the correlation analysis (moderately significant correlation between article productivity and GDP per capita and GDP) performed in our study, it can be said that the economic size and development of the countries are an effective factors in the productivity of articles on swimming. In the bibliometric studies on some medical subjects in the literature, it was stated that economic development had an effect on the productivity of publications (12-14). When the density map created according to the total cooperation score between the countries was evaluated, it was determined that the top 10 countries with the most intense cooperation were Australia (international cooperation score: 244), Portugal (224), England (in the UK) (201), Spain (140), USA, (138), Brazil (133), France (115), Germany (87), Italy (62) and Switzerland (58), respectively.

The journals that published the most articles on swimming were determined as the International Journal of Sports Medicine, Journal of Sports Sciences, Journal of Strength and Conditioning Research, Medicine and Science in Sports and Exercise, Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, European Journal of Applied Physiology, International Journal of Sports Physiology and



**Figure 6.** Network visualization map of the most frequently cited topics on swimming. Footnote: In the indicator given in the lower right corner of the figure, the number of citations received by the topic increases from blue to red (blue-green-yellow-red). The size of the circle indicates the number of uses of the keyword.

Performance, Journal of Sports Science and Medicine, Journal of Human Kinetics, Sports Biomechanics and Journal of Applied Physiology, respectively. We suggest that authors who want to submit their studies on swimming should consider these journals first. When the citation analyses of the journals were evaluated, the most influential journals according to the average number of citations per article they published were Medicine and Science in Sports and Exercise, International Journal of Sports Medicine, European Journal of Applied Physiology, Journal of Sports Sciences, Journal of Applied Physiology, Journal of Strength and Conditioning Research, European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology, American Journal of Sports Medicine, Journal of Sports Science and Medicine and Journal of Applied Biomechanics, respectively. We recommend that researchers who want their articles to be cited more consider these journals first.

When the analysed articles were evaluated according to the total number of citations they received, it was determined that the most influential study with the highest number of citations was the study titled “Energy-expenditure during front crawl swimming - predicting success in middle-distance events” published in International Journal of Sports Medicine by Costill et al. (1985) (19). The second most influential study was the study titled “Effects of repeated days of intensified training on muscle glycogen and swimming performance,” published in Medicine and Science in Sports and Exercise by Costill et al. (1988) (20).

“Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers,” published in *Medicine and Science in Sports and Exercise* by Gleeson et al. (1999) (21). The fourth most influential study was the study titled “EMG patterns of rat ankle extensors and flexors during treadmill locomotion and swimming” published in *Journal of Applied Physiology* by Roy et al. (1991) (22). The fifth most influential study was the study titled “Mood disturbance following increased training in swimmers” published in *Medicine and Science in Sports and Exercise* by Morgan et al. (2014) (23). When the studies were evaluated according to the average number of citations per year, the most influential first article was the work of Sargent et al. (2014) (24). The second most influential article was the study of Wallace et al. (2009) (25). The third most influential article was the study of Gleeson et al. (1999) (21). The fourth most influential article was the study of Sein et al. (2010) (26). The fifth most influential article was the study of VanHeest et al. (2014) (27). According to the co-citation numbers of all analysed articles, Costill et al. (1985), Craig & Pendergast (1979), Maglischo (2003), Craig et al. (1985), Cohen (1988), Chollet. (2000) were determined as the most effective studies (1,19,28-31). We recommend that sports scientists and researchers interested in this topic read these publications first.

When the keyword analysis findings were evaluated, it was seen that the keywords used in swimming studies formed clusters in 7 different colors as a result of the clustering analysis. The most cited keywords were swimming, oxygen uptake, energy cost, ergogenic aid, testosterone, lactate, blood lactate, oxygen consumption, computational fluid dynamics, motor control, children and aging. According to the results of the analysis carried out to determine the trend topics, the keywords studied in recent years were athletic performance, physiology, stress, strength, disability, paralympic, electromyography, youth, shoulder pain, sports, force, competition, kinetics, adolescent, sport, swimming training and aging.

As a result of our literature review on swimming, we could not find any bibliometric study on this subject. This is the first bibliometric research on swimming, as far as we

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: ED, TÖ, TY Tasarım: TÖ, ED, TY, EÇÇ, İA, GA Veri Toplama/Veri işleme: ED, TÖ, GA, TY, Veri analizi: ED, TÖ, GA, Makalenin hazırlanması: ED, TÖ, TY, EÇÇ, İA, GA

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma türü için gerek yoktur.

**Hasta Onayı:** Gerek yoktur.

know. The fact that we conducted our literature review solely using the WoS database can be considered a research limitation. However, we did not prefer PubMed database because citation and co-citation analyses could not be performed. We did not prefer the Scopus database because of the indexing of low-impact journals. The WoS database indexes articles published in journals with a higher impact than other databases (9-11). In recent years, WoS has been widely preferred in bibliometric analysis (12-14).

## Conclusion

In this comprehensive bibliometric study on swimming, which has seen an increasing trend in published articles in recent years, we shared a summary of 2392 articles published between 1980-2021. Therefore, we can say that the number of articles on swimming will continue with an increasing trend. Contrary to the literature, the common effect of the geographical neighborhood on the international cooperation among the authors of the articles on swimming can be explained by the fact that developed countries invest more in swimming sports since swimming is more common in developed countries. The support and encouragement of developed countries to support developing and undeveloped countries to research swimming sports will increase the diversity of global research. The most studied subjects related to medicine and health in swimming were blood lactate, heart rate, fatigue, shoulder, body composition, anthropometry, oxygen uptake, oxidative stress, disability, energy cost, electromyography, oxygen consumption, physiology, motivation, physical activity, aging, muscle strength, shoulder pain, testosterone, core temperature and stress. General topics studied in recent years were athletic performance, physiology, stress, strength, disability, paralympic, electromyography, youth, shoulder pain, sports, force, competition, kinetics, adolescent, sport, swimming training and aging. Stress, electromyography, shoulder pain and aging draw attention on health-related subjects. In addition, the reason that scientific studies conducted in recent years have been widely focused on issues related to people's psychological states and stress levels are due to the positive effect of swimming on these issues.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadıkları bildirilmiştir.

## References

1. Maglischo, E. W. Swimming Even Faster. America: Human Kinetics, 2003; 1 Çeviri Ekin Grubu Çeviren: Muhlis Yararcan, İstanbul: 2012; 1
2. Chase NL, Sui X, Blair SN. Comparison of the health aspects of swimming with other types of physical activity and sedentary lifestyle habits. *Int J of Aquatic Res and Edu* 2008;2:7.
3. Josefsson T, Lindwall M, Archer T. Physical exercise intervention in depressive disorders: Meta-analysis and systematic review. *Scandinavian J of Med & Sci in Sports* 2014;24:259–272.
4. Gustafsson H, Sagar SS, Stenling A. Fear of failure, psychological stress and burnout among adolescent athletes competing in high level sport. *Scandinavian J of Med & Sci in Sports* 2017;27:2091–2102.
5. Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A metaanalysis. *J of Psychosomatic Res* 2004;57:35–43.
6. Garrido ND, Marinho DA, Barbosa TM et al. Relationships between dry land strenght, power variables and short sprint performance in young competitive swimmers. *J of Human Sport & Exerc* 2010;5:240-249.
7. Morouço PG, Marinho DA, Amaro NM, Perez-Turpin JA, Marques MC. Effects of dry-land strength training on swimming performance: a brief review. *J of Human Sport & Exerc* 2012;7:553-559.
8. Wang JS, Hung WP. The effects of a swimming intervention for children with asthma. *Respirology* 2009;14:838-842.
9. Golpinar M, Demir E. Global research output of the cerebellum: Yesterday, today and tomorrow. *J of the Anatomical Society of India* 2020;69:155.
10. Kayir S, Kisa A. The evolution of the regional anesthesia: a holistic investigation of global outputs with bibliometric analysis between 1980-2019. *The Korean Journal of Pain* 2021;34:82.
11. Yildirim E, Demir E. Comparative bibliometric analysis of fertility preservation. *Annals of Medical Research* 2019;26:1622-1628.
12. Kiraz S, Demir E. Global Scientific Outputs of Schizophrenia Publications From 1975 to 2020: a Bibliometric Analysis. *Psychiatr Q* 2021;92:1725-1744.
13. Muslu Ü, Demir E. Development of Rhinoplasty: Yesterday and Today. *Med Sci* 2019;23:294-301
14. Demir E, Akmeşe ÖF, Erbay H, Taylan-Özkan A, Mumcuoğlu KY. Bibliometric analysis of publications on house dust mites during 1980–2018. *Allergologia et Immunopathologia* 2020;48:374-383.
15. Clancy RB, Herring MP, Campbell MJ. Motivation measures in sport: A critical review and bibliometric analysis. *Frontiers in Psychol* 2017;8:348.
16. Khoo S, Ansari P, Morris T. Sport and exercise psychology research from the Asian and South Pacific region: A bibliometric analysis. *Asian J of Sport and Exerc Psychol* 2021;1:21-29.
17. Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics* 2010;84:523–538.
18. The World Bank <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.MKTP.CD>. 2022; (accessed 3 January 2022).
19. Costill DL, Kovaleski J, Porter D, Kirwan J, Fielding R, King D. Energy expenditure during front crawl swimming: predicting success in middle-distance events. *Int J of Sports Med* 1985;6: 266-270.
20. Costill DL, Flynn MG, Kirwan JP et al. Effects of repeated days of intensified training on muscle glycogen and swimming performance. *Med Sci Sports Exerc* 1988;20:249-254.
21. Gleeson M, McDonald WA, Pyne DB et al. Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers. *Med and Sci in Sports and Exerc* 1999;3:67-73.
22. Roy RR, Hutchison DL, Pierotti DJ, Hodgson JA, Edgerton VR. EMG patterns of rat ankle extensors and flexors during treadmill locomotion and swimming. *J of Applied Physiol* 1991;70:2522-2529.
23. Morgan WP, Costill DL, Flynn MG, Raglin JS, O'Connor PJ. Mood disturbance following increased training in swimmers. *Med & Sci in Sports & Exerc* 1988;20:408–414.
24. Sargent C, Halson S, Roach GD. Sleep or swim? Early-morning training severely restricts the amount of sleep obtained by elite swimmers. *Euro J of Sport Sci* 2014;14:310-S315.
25. Wallace LK, Slattery KM, Coutts AJ. The ecological validity and application of the session-RPE method for quantifying training loads in swimming. *The J of Stren & Conditioning Res* 2009;23: 33-38.
26. Sein ML, Walton J, Linklater J et al. Shoulder pain in elite swimmers: primarily due to swim-volume-induced supraspinatus tendinopathy. *British J of Sports Med* 2010;44:105-113.
27. VanHeest JL, Rodgers CD, Mahoney CE, De Souza MJ. Ovarian suppression impairs sport performance in junior elite female swimmers. *Med and Sci in Sports and Exerc* 2014;46:156-166.
28. Craig AB, Pendergast DR. Relationships of stroke rate, distance per stroke, and velocity in competitive swimming. *Med Sci Sports* 1979;11:278-283.
29. Craig AB, Skehan PL, Pawelczyk JA, Boomer WL. Velocity, stroke rate and distance per stroke during elite swimming competition. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:625-634.
30. Cohen J. Statistical power. *Analysis for the Behavioral Sci* 1988; 273-406.
31. Chollet D, Chabies S, Chatard JC. A new index of coordination for the crawl: description and usefulness. *Int J of Sports Med* 2000; 21:54-59.

## Bir Aile Sağlığı Merkezine Başvuran Diabetes Mellitus ve/veya Hipertansiyon Hastalarının Anksiyete ve Depresyon Açısından Değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma

Evaluation of Anxiety and Depression in Patients who Applied to a Family Health Center with Diabetes Mellitus and/or Hypertension: A Cross Sectional Study

Tuba Kayır<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0001-5190-549X, Coşkun Öztekin<sup>2</sup> ORCID No: 0000-0002-4490-7136

<sup>1</sup>Mimar Sinan Aile Sağlığı Merkezi, Çorum, Türkiye.

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, Çorum, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 31.05.2022

**Kabul Tarihi/Accepted:** 12.06.2022

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Tuba Kayır

Mimar Sinan, Mimar Sinan 5. Cd.

11 A, 19100 Merkez/Çorum

E-posta: tuba01043@hotmail.com

### Anahtar Sözcükler:

Diabetes Mellitus

Hipertansiyon

Depresyon

Aile Hekimliği

Anksiyete

### Key Words:

Diabetes Mellitus

Hypertension

Depression

Family Medicine

Anxiety

### ÖZ

**Amaç:** Diyabetes Mellitus (DM), Esansiyel hipertansiyon (HT) gibi kronik hastalıklar zaman içinde çeşitli organ fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Bu durum psikiyatrik hastalıkları beraberinde getirir. Bu çalışmada amacımız; bir aile sağlığı merkezine başvuran DM ve/veya HT hastalarının depresyon ve anksiyete riskini ve düzeyini belirleyerek, bazı bağımsız değişkenlerle olan ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma 01 Ekim 2018-01 Şubat 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran toplam 330 DM ve/veya HT hastasına sosyodemografik veri anketi ile birlikte Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Envanteri yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulandı. Hastalar sadece hipertansiyonu olanlar,sadece diyabeti olanlar ve hem hipertansiyon hem de diyabeti birlikte bulunanlar olarak üç gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 226'sının kadın,104'ün erkek olduğu saptandı. Yaş ortalaması 53,69±7,24 yıl olarak tespit edildi. Hastaların 66'sı DM,181'i HT ve 83'ü DM+HT hastası olduğu görüldü. DM grubunda %42,4, HT grubunda %32,5, hem DM hem de HT grubunda ise %40,9 oranında anksiyete bozukluğu saptanırken, depresyon oranlarına bakıldığında DM grubunda %31,8, HT grubunda %28,7, hem DM hem de HT grubunda ise %32,5 oranında gözlemlendi. Grupların yaş dağılımında, eğitim düzeylerinde, egzersiz sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<005$ ). DM hastalarında, HT hastalarına oranla anksiyete bozukluğu daha fazla gözlemlendi. Her üç grupta da kadın cinsiyette anksiyete oranları erkeklere göre daha yüksek bulundu ( $p<005$ ). Tüm gruplarda hastalık yılı açısından yapılan incelemede HT tanısı alınan ilk yıl ve on yıldan sonra depresyon skorlarının artmış olduğu gözlemlendi ( $p<005$ ).

**Sonuç:** Bu sonuçlar ışığında psikolojik, fiziksel ve sosyal işlevselliği bozması, hastalığa uyum ve iyileşme sürecine olumsuz etki göstermesi nedeniyle özellikle DM ve HT gibi kronik hastalığı bulunan bireylerde depresyon ve anksiyete bozukluğunun tanınması ve etkin tedavi edilmesi gerekmektedir.

### ABSTRACT

**Objective:** Chronic diseases such as diabetes mellitus (DM) and essential hypertension (HT) cause functional deterioration of various organs with time. Psychiatric illnesses also emerge during these processes. In this study, we aim to determine the risk and degree of anxiety and depression in patients who applied to a family health center with DM and/or HT and to seek associations of these entities with various independent variables.

**Material and Method:** This study was conducted between 01 October 2018 and 01 February 2019. Using face to face interviews, socioeconomic data questionnaires, Beck depression, and Beck anxiety inventory were applied to 330 patients with DM and/or HT



who were admitted to Family Health Center. Patients were divided into three groups as they had only DM, only HT, or both.

**Results:** Two-hundred and twenty-six of all patients included in the study were female, whereas 104 were male. The mean age was  $53.69 \pm 7.24$ . Sixty-six patients were diagnosed with DM, 181 had HT, and 83 had both. Anxiety disorder was detected in 42.4% of the DM group, 32.5% of the HT group, and 40.9% of the DM plus HT group whereas depression disorder was detected in 31.8% of the DM group and 28.7% of the group, and 32.5% of DM plus HT group. The distribution of age, level of education, and frequency of physical exercise were significantly different in all groups ( $p < 0.05$ ). Anxiety disorder was significantly more frequent in DM patients compared to those with HT. It was also more frequent in females compared to males in all groups ( $p < 0.05$ ). All of the groups' assessment regarding the disease duration showed that patients with HT had increased depression scores within the first year and after the tenth year of the disease ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** These results demonstrated that it is necessary to recognize and effectively treat depression and anxiety disorders, especially in individuals with chronic diseases such as DM and HT, since they impair psychological, physical, and social functioning and negatively affect the adaptation and recovery process to the disease.

## Giriş

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, protein ve yağlardan yeterince yararlanamadığı, devamlı tıbbi bakım gerektiren, geniş spektrumlu, kronik bir metabolizma bozukluğudur (1). Diyabet organik bulgularla seyreden bir hastalıktır. Fakat organik bulguların yanında psikiyatrik ve psikososyal boyutları olan ve bu nedenle hastaları psikolojik, sosyal ve biyolojik olarak çok yönlü etkileyen bir sorundur. Diyabeti olan hastalarda psikiyatrik hastalıkların sık görüldüğü ve metabolik kontroldeki değişimlerin diyabet hastalarının ruh sağlıklarını olumsuz yönde etkilediğine ilişkin çalışmalar mevcuttur (2). Hipertansiyon (HT), hekim tarafından yapılan standart ölçüm ile sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması olarak tanımlanmaktadır (3,4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre yüksek prevalansı sebebiyle HT, dünyada en önde gelen mortalite nedeni olarak görülmektedir (5).

Depresyon Türkiye'de ve dünya üzerinde, birinci basamakta en sık görülen psikiyatrik hastalıktır. Depresyon yol açtığı yeti yitimi, bireysel ve toplumsal maliyetleri, ekonomik kayıplara yol açması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (6,7). Aile hekimliği kendine özgü bir takım çekirdek yeterlilikleri içeren bir tıp disiplini. Bu bağlamda bireylere hasta merkezli ve bütüncül olarak yaklaşılmalı, kapsamlı bir bakım verilmelidir. Hasta sadece biyolojik değil, psikolojik ve sosyal açıdan da ele alınmalıdır (8,9).

Bu çalışmada amacımız; bir aile sağlığı merkezine başvuran diyabet ve/veya hipertansiyon hastalarının depresyon ve anksiyete riskini ve düzeyini belirleyerek,

aldıkları tıbbi tedavi, ilaç ve diyet uyumu ve diğer bağımsız değişkenlerle olan ilişkisini araştırmak ve bunun anksiyete ve depresyon riskine etkisini belirlemektir.

## Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma 01 Ekim 2018 - 01 Şubat 2019 tarihleri arasında birinci basamak sağlık merkezine başvuran DM ve/veya HT hastalarının onamı alınarak yapıldı. Araştırmayı yaptığımız birinci basamak sağlık merkezi 10.171 kişilik bir nüfusa hizmet vermektedir. Bu nüfus, araştırmamızın evrenini oluşturdu ve örneklem, evrendeki birey sayısının bilinmesine dayanan, örneklem büyüklüğünü hesaplama formülü kullanılarak belirlendi. Buna göre örneklem büyüklüğü 0.95 güvenirlilik ve 0.05 anlamlılık düzeyinde 330 olarak hesaplandı. Araştırma yüz yüze görüşme yöntemi ile yapıldı. Araştırmamız Araştırma ve Yayın Etiğine uyularak Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.09.2018 tarihinde 2018-148 sayılı kurul kararıyla onaylandı.

Araştırmada, araştırmacı ve uzman ekip tarafından hazırlanan anket formu, Beck Depresyon ve Beck Anksiyete Envanteri kullanıldı. Çalışmamızda hastalar 3 gruba ayrıldı. Grup 1: Sadece DM hastalığı olanlar, Grup 2: Sadece HT hastalığı olanlar, Grup 3: DM+HT hastalığı olanlar. Çalışmamızda kullanılan anket formunun soruları oluşturulurken ana hedef ölçütümüz; hipertansiyon ve/veya diyabetik hastaların anksiyete ve depresyon düzeyleri ve gruplar arasında anksiyete ve depresyon durumları açısından farklılık olup olmadığının belirlenmesidir. Belirlenen aile sağlığı merkezine başvuran HT ve/veya DM hastalığı olan kişilere; yaş, eğitim durumu, medeni durum, meslek ve ek hastalık varlığı gibi durumları da içeren sosyodemografik

veri anketi uygulandı. Ayrıca tüm hastalara Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Envanteri yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulandı.

Araştırmaya DM ve/veya HT tanısı almış, 18-65 yaş arası, eğitim düzeyi en az ilköğretim olan, herhangi bir ruhsal hastalık tanısı almamış olan ve gönüllü olur formunu imzalayan hastalar dahil edildi. Araştırmada dışlama kriterleri kapsamında; psikiyatrik hastalık tanısı ve tedavisi alan hastalar, malignite tedavisi gören, mental açıdan yeterli olmayan ve katılmaya gönüllü olur vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### İstatistiksel Yöntem

Belirlenen örneklemden anket yolu ile elde edilen verilerin analizi SPSS (Versiyon 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Lisans: Hitit Üniversitesi) paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra, değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Grupların kategorik değişkenler açısından farklı olup olmadığını saptamak amacıyla Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için ikiden daha fazla olan grupların karşılaştırmalarında, parametrik varsayımlar sağlanmadığı için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin post-hoc ikili karşılaştırmalarında, parametrik varsayımlara bağlı olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyete skorlarının her bir hastalık grubu arasındaki ilişki karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan gruplar için Pearson, normal dağılıma uymayan gruplar için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Gruplar arasındaki korelasyon ilişkisi korelasyon kat sayısı (r) ile belirtildi.  $p < 0.05$  olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 330 hastanın sosyodemografik özellikleri ve bazı değişkenlerin dağılımı Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir. Grupların yaş dağılımı incelendiğinde;

**Tablo 1.** Hastaların sosyodemografik özellikleri.

	DM (n=66)	HT (n=181)	DM + HT (n=83)	Toplam (n=330)
	Ort ± SS (Q1-Q3)	Ort ± SS (Q1-Q3)	Ort ± SS (Q1-Q3)	
Yaş	51,47±7,88 (48-57)	53,91±6,76 (48-59)	54,99±7,43 (50-61)	53,69±7,24
Boy (cm)	163±8 (158-170)	162±7 (157-168)	161±7 (155-167)	162±8
Kilo	79,6±10,45 (71,75-87,25)	79,9±11,98 (72-86)	83,5±12,35 (75-90)	80,76±11,87
VKİ	29,79±3,99 (26,96-31,42)	30,58±5,51 (26,98-33,7)	32,1±5,46 (29,29-35,15)	30,81±5,28

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, VKİ: Vücut kitle indeksi

**Tablo 2.** Hastaların bazı değişkenlerin dağılımı.

	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	104	31,5
	Kadın	226	68,5
Medeni hal	Bekar	3	0,9
	Evli	281	85,2
Eğitim	Dul	46	13,9
	İlkokul	210	63,6
	Ortaokul	58	17,6
	Lise	44	13,3
Meslek	Üniversite	18	5,5
	Serbest	25	7,6
	Ev hanımı	199	60,3
	Memur	22	6,7
	İşçi	8	2,4
	Emekli	63	19,1
Hastalık türü (Gruplar)	Diğer	13	3,9
	DM	66	20
	HT	181	54,8
Ek hastalık	DM+HT	83	25,2
	Yok	159	48,2
	Var	171	51,8

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon

Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.015$ ). DM grubu ile DM+HT grubunun Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile ikili karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.005$ ) (Tablo 3).

Çalışma gruplarının bazı sosyodemografik özellikleri karşılaştırıldığında eğitim düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.042$ ). Tüm gruplarda eğitim düzeyleri açısından ilköğretim mezunu sayısı yüksekliği mevcut idi. Ayrıca yapılan istatistiksel analizde DM+HT grubunda ilköğretim düzeyi, HT grubunda ise lise düzeyi kişi sayısının daha fazla olduğu belirlendi.

Çalışmamızda, hastaların anksiyete ve depresyon risk düzeyini belirlemek için kullanılan ölçek puanları incelendiğinde, sadece diyabeti olan hastaların anksiyete ölçeği ortalama puanı  $12,24 \pm 9,63$  olarak bulunurken, depresyon ölçeği ortalama puanı  $11,53 \pm 8,72$  olarak gözlemlendi. Sadece hipertansiyonu olanların anksiyete ölçeği ortalama puanı  $8,35 \pm 7,65$  olarak bulunurken, depresyon ölçeği ortalama puanı  $9,91 \pm 7,94$  olarak gözlemlendi. Hem hipertansiyon hem de diyabeti olan hastaların anksiyete ölçeği ortalama puanı  $10,84 \pm 9,07$  ve depresyon ölçeği ortalama puanı  $11,16 \pm 8,41$  olarak bulundu. Toplam Beck Anksiyete skorunda gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0.003$ ). Gruplar arası ikili karşılaştırmada DM grubu ile HT grubu arasında anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.002$ ). Toplam Beck Depresyon Skorlarında anlamlı fark görülmedi ( $p=0.383$ ) (Tablo 4).

**Tablo 3.** Grupların yaş dağılımı.

	DM (1) (n= 66) Medyan (Q1-Q3) (Ort ± SS)	HT (2) (n= 181) Medyan (Q1-Q3) (Ort ± SS)	DM + HT (3) (n= 83) Medyan (Q1-Q3) (Ort ± SS)	p	Post-hoc p
Yaş	52 (48-57) (51,47 ± 7,88)	55 (48-59) (53,91 ± 6,76)	56 (50-61) (54,99 ± 7,43)	0,015 <sup>a</sup>	1-3: 0,005 <sup>b</sup>

**a** : Kruskal Wallis testi, **b**: Post-hoc test (Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi)  
DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon

**Tablo 4.** Grupların toplam Beck Anksiyete ve Depresyon Skorları.

	DM (1) (n=66) Medyan (Q1-Q3) (Ort ± SS)	HT (2) (n=181) Medyan (Q1-Q3) (Ort ± SS)	DM + HT (3) (n=83) Medyan (Q1-Q3) (Ort ± SS)	p	Post-hoc p
Toplam Beck Anksiyete Skoru	11 (5-17) 12,24±9,63	6 (3-13) 8,35±7,65	9 (4-16) 10,84±9,07	0,003 <sup>a</sup>	1-2: 0,002 <sup>b</sup>
Toplam Beck Depresyon Skoru	9 (5-16) 11,53±8,72	9 (4-15) 9,91±7,94	10 (4-16) 11,16±8,41	0,383 <sup>a</sup>	–

**a** : Kruskal Wallis testi, **b**: Post-hoc test (Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi)  
DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon

**Tablo 5.** Vki ile grupların skorlar üzerine korelasyonu.

	Toplam Beck Anksiyete Puanı			Toplam Beck Depresyon Puanı		
	DM r (p)	HT r (p)	DM + HT r (p)	DM r (p)	HT r (p)	DM + HT r (p)
VKİ	0,217 (0,810)	0,303 (<0,001)	0,252 (0,022)	0,137 (0,273)	0,268 (<0,001)	0,020 (0,980)

r: Spearman korelasyon katsayısı, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, VKİ: Vücut kitle indeksi.

DM hasta grubunun sosyodemografik özellikleri ve bazı bağımsız değişkenler arasındaki Beck Depresyon ve Beck Anksiyete ilişkileri incelendiğinde, kadınlar ile erkekler arasından toplam Beck Anksiyete skoru istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p=0,001$ ).

HT hasta grubunun toplam Beck Anksiyete ve Beck Depresyon skoru ile bazı sosyodemografik özellikler ve diğer bazı bağımsız değişkenler arasındaki ilişki dağılımı incelendiğinde; kadınların erkeklere oranla hem toplam Beck Anksiyete hem de toplam Beck Depresyon skoru istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Medeni hal durumu incelendiğinde dul hastaların evli hastalara göre hem toplam Beck Anksiyete hem de toplam Beck Depresyon skoru istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Eğitim durumları incelendiğinde eğitim seviyeleri açısından hem toplam Beck Anksiyete hem de toplam Beck Depresyon skoru istatistiksel olarak farklı bulundu ( $p<0,001$ ). Eğitim seviyesi yükseldikçe hem Beck Anksiyete skorunun hem de Beck Depresyon skorunun giderek azaldığı gözlenmiştir. HT hastalık yılı açısından toplam Beck Anksiyete skoru incelendiğinde, yıllara göre skorlar açısından anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte ( $p=0,399$ ), bir yıldan az olan HT hastalarının toplam Beck

Anksiyete skoru daha yüksek olduğu gözlemlendi. HT hastalık yılı açısından toplam Beck Depresyon skoru incelendiğinde, yıllara göre gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur ( $p<0,001$ ). İlk yıl Beck Depresyon skoru yüksek iken hastalık süresi 1-5 yıl arasında olanların grubunda skor düşmüş ve 5 yıldan fazla süredir HT tanısı olan hastalarda ise skoryükselmiştir.

DM+HT hasta grubunun toplam Beck Anksiyete ve Beck Depresyon skoru ile bazı sosyodemografik özellikler ve diğer bazı bağımsız değişkenler arasındaki ilişki dağılımı incelendiğinde; kadınlar ile erkekler arasındaki toplam Beck Anksiyete skoru istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Beck Anksiyete skorları erkeklerde  $6,09 \pm 5,32$ , kadınlarda  $12,67 \pm 9,58$  olarak bulundu. DM+HT hasta grubunda hipertansiyon hastalık yılına göre Beck Depresyon skoru değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulundu ( $p=0,029$ ).

Vki ile grupların toplam Beck Depresyon ve Beck Anksiyete skorları incelendiğinde; DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmezken, HT grubunda hem Beck Anksiyete skoru hem de Beck Depresyon skurundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. DM+HT grubunda ise Beck Anksiyete skoru istatistiksel olarak

anlamli ilişki bulunurken Beck Depresyon skorunda istatistiksel olarak anlamli bir ilişki bulunmadı (Tablo 5).

## Tartışma

DM ve HT gibi kronik hastalıklarda baŝta depresyon ve anksiyete bozuklukları olmak üzere ruhsal bozuklukların, sağlıklı bireylere göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Depresyon ve anksiyete bozukluklarındaki bu artış hastanın tedaviye ve önerilere uyumunu, tedaviye cevabını ve sonuç olarak hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilenmesine sebep olmaktadır (10).

Dünya genelinde DSÖ'nün yaptığı bir çalışmada yüksek gelirli 10 ülkede depresyon yaygınlığı %5,5 olarak bulunurken düşük-orta gelirli 8 ülkede %5,9 olarak gözlenmiştir (11). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda depresyon yaygınlığı kırsal kesimde %9,2 oranında bulunurken, yarı kırsal kesimde %10,5 olarak belirtilmiştir (12). Hacıhasanoğlu ve arkadaşlarının birinci basamak sağlık kuruluşunda kronik hastalığı olan bireylerde anksiyete ve depresyon oranlarını araştırmak üzere yaptıkları çalışmada, hastaların anksiyete ölçeğinde %51,2'sinin eŝik üstü, depresyon ölçeğinde ise %81,5'inin eŝik üstü olduğu belirlenmiştir (13). Gülseren ve arkadaşlarının diyabetli hastalar üzerinde yapmış olduğu çalışmada hastaların %34,4'ünde depresyon skoru yüksek bulunurken, %21,1'inde anksiyete skorunun yüksek olduğu belirtilmiştir (14). Sertöz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bedensel hastalıklarda depresyonun araştırıldığı bir başka çalışmada, bedensel hastalığı olanların %41'inde olmayanlara göre daha fazla depresyon riski olduğu belirtilmiştir (15). Ackermann ve arkadaşlarının diyabet ve kalp yetmezliği olan hastalarda telefon görüşmesiyle yaptıkları çalışmada, hastaların %51'inde depresif belirtiler gözlenmiştir (16). Çalışmamızdaki bireylerde kadın cinsiyetin fazlalığı, eğitim düzeyinin düşüklüğü ve kronik hastalık varlığının, depresyon ve anksiyete oranları üzerine önemli etki gösterdiği düşünöldü.

Sargin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diyabetik ve hipertansif hastalarda Well Being ölçeğinden faydalanılarak hastaların depresyon ve anksiyete durumları belirlenmiştir. Sadece HT hastalığı olanlar, sadece DM hastalığı olanlar ve hem HT hem de DM hastalığı olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamli sonuçlar elde etmişlerdir. Çalışmamızdan farklı olarak hem HT hem de DM olan hasta grubunun depresyon ve anksiyete oranlarını, diğer hasta gruplarına göre daha yüksek oranda bulmuşlardır (17). Sönmez ve arkadaşlarının DM hastalığı olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, DM ve HT hastalığı bulunanlarda depresyon görülme sıklığı, sadece

DM hastalığı bulunanlara oranla daha yüksek bulunmuştur (18). Aydoğan ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda Beck Anksiyete ölçeğini kullanarak yaptıkları çalışma sonuçlarına göre hastaların %38,5'inde anksiyete bozukluğu saptanmıştır. Hipertansiyona DM hastalığı da eklendiğinde bu oranın arttığı gösterilmiştir (19). Çalışmamızda diyabetli hasta grubunda elde edilen anksiyete bozukluğu oranlarının yüksek olmasının nedeninin, kan ŝekerlerini takip etmeyle ilişkili psikolojik stres ve hipoglisemi ya da hiperglisemi atakları korkusu olabileceğini düşündük.

Ülkemizde Keskin ve arkadaşlarının 2012 yılında Eskişehir ili merkezinde 1475 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada anksiyete bozukluğu tanısı cinsiyetlere göre incelendiğinde; kadınların %19,6'sında, erkeklerin ise %13'ünde anksiyete bozukluğu saptanmış ve istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur (20). Anksiyete bozukluğu tanısının kadınlarda daha yaygın gözlenmesi çalışmamızdaki her üç grup içinde uyumlu bulunmuştur. ABD'de yapılan Ulusal Eŝ tanı Araŝtırması sonuçlarına göre anksiyete bozukluklarının yaşam boyu sıklık oranları kadınlarda %30,5 olarak gözlenirken erkeklerde %19,2 bulunmuştur. Yine Lewinsohn ve arkadaşlarının, anksiyete bozuklukları ve belirtilerinde cinsiyet farklılıklarını araştırdığı çalışmada, kadınlarda erkeklere oranla belirgin yüksek anksiyete durumu gözlenmiştir (21).

Bahar ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda depresyon ve anksiyete düzeylerini belirlemek için yaptığı çalışmada medeni durumu dul olan hastaların anksiyete ve depresyon puanlarının, evli ve bekar olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (22). Maral ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada medeni durumu dul olanlarda depresyon düzeyi evli olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (23). Hacıhasanoğlu ve arkadaşlarının Erzinçan ilinde bir aile sağlığı merkezinde yaptıkları çalışmada medeni durumu dul olan hastaların, evli ve bekar hastalara göre depresyon ve anksiyete puan ortalamalarının daha yüksek olduğu, ancak istatistiksel açıdan anlamli bir fark bulunmadığı gösterilmiştir (13). Zhang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, kronik hastalıkları olan bireylerdeki medeni durumun depresyon puanı üzerinde anlamli bir etkiye sahip olmadığını belirtmişlerdir (24). Medeni durumu dul olan hastaların destek faktörlerinin azlığı, yalnızlık yaşamaları ve toplumun bakış açısı gibi faktörlerin anksiyete ve depresyon üzerine etkisi olduğu düşünölmektedir.

Khuwaja ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada eğitim seviyesi düşük olanlarda depresyon görülme oranı yüksekliği istatistiksel olarak anlamli fakat anksiyete bozukluğu için anlamli ilişki bulunmamıştır (25).

Hacıhasanoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada eğitim düzeyi arttıkça depresyon puan ortalamalarının anlamlı derecede azaldığı fakat anksiyete puan ortalamalarının önemli derecede etkilenmediği tespit edilmiştir (13). Ringoir ve arkadaşlarının birinci basamakta yaşlılarda yapmış olduğu çalışmada, düşük eğitim düzeyiyle anksiyete ve depresyon puanları açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır (26). Bahar ve arkadaşlarının yaptığı araştırma sonucunda eğitim düzeyi düştükçe anksiyete ve depresyon puanlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu gösterilmiştir (22). Çalışmamız sonuçları, HT hasta grubu için literatürle uyumlu bulunmuştur. HT hasta grubunda eğitim düzeyi farklı olanların sayısının diğer gruplara göre daha fazla olması gereken analizin yapılmasını sağlamış olabilir.

Oyekcin ve arkadaşlarının obezite hastalarında depresyon ve anksiyete düzeyini araştırdığı çalışmada, anksiyete ve depresyon skoru obez hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur (27). Karagöl ve arkadaşlarının yapmış olduğu VKİ'nin depresyon ve aleksitimi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, VKİ ile depresyon arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (28). Ringoir ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise VKİ ile depresyon ve anksiyete skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (26). VKİ yüksek bireylere uygulanan damgalama ve kilolu bireylerin değersizleştirilmeleri, bu kişilerde daha düşük benlik saygısı gelişmesine, toplumdaki diğer bireylerin kendilerini sevmediklerini düşünmelerine ve sonuç olarak depresyona yatkınlıklarının artmasına sebep olabilir.

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: TK, CÖ Tasarım: TK, CÖ Veri Toplama/Veri işleme: TK, CÖ, Veri analizi: TK, CÖ Makalenin hazırlanması: TK

**Etik Kurul Onayı:** Araştırmamız Araştırma ve Yayın Etiğine uyularak Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21.09.2018 tarihinde 2018-148 sayılı kurul kararıyla onay alındı.

**Hasta Onayı:** Çalışma anket çalışması olduğundan hastalardan gerekli onamlar alınmıştır.

DM ve/veya HT tanılı hastaların anksiyete ve depresyon düzeylerini belirlemek amacıyla yürütülen bu çalışmada, çalışmanın 01 Ekim 2018 - 01 Şubat 2019 tarihleri arasında yapılmış olması, sözü edilen tarihlerde kuruma başvuran hastalardan elde edilen verilere dayanan bulguları içermesi, örnekleme uyan bireylerin araştırma kapsamına alınması bu araştırmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

## Sonuç

Bu çalışmada DM hastalığı bulunan grupta anksiyete bozukluğunun, HT hastalık grubuna göre daha yüksek olduğunu, kadın cinsiyetin, medeni hal olarak dul olmanın, eğitim seviyesinin düşük olmasının ve VKİ'nin yüksek olmasının anksiyete ve depresyon durumlarını arttıran faktörler olduğunu belirledik.

Bu sonuçlar ışığında psikolojik, fiziksel ve sosyal işlevselliği bozması, hastalığa uyum ve iyileşme sürecine olumsuz etki göstermesi nedeniyle özellikle DM ve HT gibi kronik hastalığı bulunan bireylerde depresyon ve anksiyete bozukluğunun tanınması ve etkin tedavi edilmesi gerekmektedir. Bireyin akut ve kronik sorunlarını aynı anda yöneterek sağlık ve iyilik halini devam ettirmeyi amaçlayan kapsamlı bakım, biyopsikososyal yaklaşım ve tüm çekirdek yeterlilikler kapsamında; DM ve/veya HT hastalarına, hasta merkezli klinik yöntemle yaklaşılmalı, hasta bütüncül olarak ele alınmalı, yalnızca fiziksel rahatsızlık ve komplikasyonları ile değil, psikolojik ve sosyal açıdan da değerlendirilmelidir.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2018.
2. Bahar A, Tanrıverdi D. Psikiyatrik ve Psikososyal Açıdan Diyabet: Bir Gözden Geçirme. Yeni Symposium 20 17;55:13-18.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018.
4. Arıcı M, Birdane A, Güler K ve ark. Türk Hipertansiyon Uzlaşım Raporu. Türk Kardiyol Dern Arş 2015;43:402-409.
5. Doğaner YÇ, Aydoğan Ü, Sarı O. Birinci basamakta antihipertansif ilaç tedavisine yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2017;8:486-494.
6. Karamustafaloğlu O, Gül IG. Depresyon. Temel ve Klinik Psikiyatri Kitabı. Ed: Karamustafaloğlu O, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2018;313-338.
7. Erkmen H. Yaygın Anksiyete Bozukluğu. Temel ve Klinik Psikiyatri Kitabı. Ed: Karamustafaloğlu O, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2018;339-345
8. Akman M, Ünal PC. Biyopsikososyal Yaklaşım. Birinci Basamakta Tanı ve Tedavi. Ed: Bozdemir N, Kara İH, Nobel Kitabevi, Adana 2010;22-24.
9. Görpelioğlu S. Aile Hekimliğinde Tanımlar, Kavramlar ve Türkiye'ye Özgü Durumlar. Birinci Basamakta Tanı ve Tedavi. Ed: Bozdemir N, Kara İH, Nobel Kitabevi, Adana 201;2-8.
10. Mete HE. Kronik Hastalık ve Depresyon. Klinik Psikiyatri 2008; 11:3-18.
11. Ohayon MM. Epidemiology of depression and its treatment in the general population. J Psychiatr Res 2007;41:207-213.
12. Kaya B, Kaya M. 1960'lardan Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış. Klinik Psikiyatri 2007;10:3-10.
13. Hacıhasanoğlu R, Karakurt P, Yıldırım A, Uslu S. Bir Sağlık Ocağına Başvuran Kronik Hastalığı Olan Bireylerde Anksiyete ve Depresyon. TAF Preventive Medicine Bulletin 2010;9:209-216.
14. Gülseren L, Hekimsoy Z, Gülseren Ş, Bodur Z, Kültür S. Diyabetes Mellituslu Hastalarda Depresyon Anksiyete, Yaşam Kalitesi ve Yetiyitimi. Türk Psikiyatri Dergisi 2001;12:89-98.
15. Sertöz ÖÖ, Mete HE. Bedensel Hastalıklarda Depresyon. Klinik Psikiyatri 2004;7(2):63-69.
16. Ackermann RT, Rosenman MB, Downs SM et al. Telephonic case-finding of major depression in a Medicaid chronic disease management program for diabetes and heart failure. Gen Hosp Psychiatry 2005;27:338-343.
17. Sargın M, Sargın H, Şengül AM, Hezer Ö, Aydın G, Yayla A. Tip2 Diyabetli ve/veya Hipertansif Vakalarda Ruhsal İyilik Halini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2001;12:72-75.
18. Sönmez B, Kasım İ. Diyabetes mellitus'lu hastaların anksiyete, depresyon durumları ve yaşam kalitesi düzeyleri. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2013;17:119-124.
19. Aydoğan Ü, Mutlu S, Akbulut H, Taş G, Aydoğdu A, Sağlam K. Hipertansiyon Hastalarında Anksiyete Bozukluğu. Konuralp Tıp Dergisi 2012;4:1-5.
20. Keskin A, Ünlüoğlu İ, Bilge U, Yenilmez Ç. Ruhsal Bozuklukların Yaygınlığı, Cinsiyetlere Göre Dağılımı ve Psikiyatrik Destek Alma ile İlişkisi. Nöropsikiyatri Arşivi 2013;50:344-351.
21. Lewinsohn PM, Hops H, Roberts RE, Seeley JR, Andrews JA. Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students. J Abnorm Psychol 1993;102:133-144.
22. Bahar A, Sertbaş G, Sönmez A. Diyabetes mellituslu hastaların depresyon ve anksiyete düzeylerinin belirlenmesi Anatolian Journal of Psychiatry 2006;7:18-26.
23. Maral I, Aslan S, İlhan MN, Yıldırım A, Candansayar S, Bumin MA. Depresyon Yaygınlığı ve Risk Etkenleri: Huzurevinde ve Evde Yaşayan Yaşlılarda Karşılaştırmalı Bir Çalışma. Türk Psikiyatri Dergisi 2001;12:251-259.
24. Zhang J, Ye M, Huang H, Li L, Yang A. Depression of chronic medical inpatients in China Arch Psychiatr Nurs 2008;22:39-49.
25. Khuwaja AK, Lalani S, Dhanani R, Azam IS, Rafique G, White F. Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: A multi-centre study of prevalence and associated factors. Diabetol Metab Syndr 2010;2:72.
26. Ringoir L, Pedersen SS, Widdershoven JW, Pop VJ. Prevalence of psychological distress in elderly hypertension patients in primary care. Neth Heart J 2014;22:71-76.
27. Oyekcin DG, Yıldız D, Şahin EM, Gür S. Depression and Anxiety in Obese Patients. Turk Jem 2011;15:121-124.
28. Karagöl A, Özçürümez G, Taşkıntuna N, Nar A. Beden kitle indeksinin depresyon ve aleksitimi ile ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2014;15:207-213.

## Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) Nedenli Evde İzole Olan Bir Sağlık Kuruluşu Çalışanlarının Günlük Semptom Takibi

Daily Symptom Tracking Of A Healthcare Facility Employees With Home Isolation For Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

**Bedia Özyıldırım<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0001-9136-3891, **Ayşe Nur Balcı Yapalak<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0003-1323-4511, **Sezanur Nazlı Türkoğlu<sup>1</sup>** ORCID No: 0000-0003-4638-2596

<sup>1</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 21.10.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 03.06.2022

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Sezanur Nazlı Türkoğlu  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi  
Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı  
Topkapı, Adnan Menderes Blv.,  
34093 Fatih/İstanbul.  
E-posta: sturkoglu@bezmialem.edu.tr

### Anahtar Sözcükler:

COVID-19,  
Ev İzolasyonu  
İzolasyon  
Pandemi

### Key Words:

Covid-19  
Pandemic  
Isolation  
Home Isolation

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada COVID-19 sebebiyle ev izolasyonundaki kişilerin semptomlarını takip etmek ve dolayısıyla hastalık dönemini hastane dışında geçiren kişilerin klinik seyri hakkında bilgi sahibi olmak amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Bir sağlık kuruluşu personelinden 27 Mart 2020 - 27 Şubat 2021 tarihleri arasında ev izolasyonunda olan, COVID-19 hastası toplam 501 kişi ile bir araştırmacının her gün telefonla görüştüğü çalışma, longitudinal olarak planlandı. Kişilere Sağlık Bakanlığının COVID-19 Rehberi ve literatür doğrultusunda hazırlanan anket soruları yöneltildi. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı. Verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare, Mann-Whitney U, Spearman's korelasyon testleri kullanılmış, anlamlılık sınırı olarak 0,05 kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmadaki kişilerin (N=501) %65,7'si kadın, yaş ortalamaları  $34,9 \pm 9,1$  yıldır. 501 kişiden 201'i (%40,1) temas yerini bildiğini söylemiştir. 107 kişi (%53,2) kurum içi, 94 kişi (%46,8) kurum dışı olarak bildirmiştir. İzolasyon sürecinde hastaneye yatışın sigara kullanımı veya kronik hastalık varlığı ile farklılık göstermediği (sırasıyla  $p=0,101$  ve  $0,361$ ), ileri yaş ve erkek cinsiyet ile istatistiksel olarak arttığı bulunmuştur (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $<0,001$ ). Semptom görülen kişilerin ( $n=497$ ) ilk semptomu genelde kas-iskelet sistemi ağrısı (%37,2), takip boyunca en sık görülen semptom ise öksürük (%59,4) olmuştur.

**Sonuç:** Çalışma, yüz yüze iletişimin azaltılmasının gerektiği salgın veya yüz yüze iletişimin kurulamayabileceği afet durumlarında, telefon gibi bir teknolojiye dayanarak sağlık hizmetlerinin devamlılığının sağlanabileceğini gösteren bir tele-sağlık uygulaması olarak kabul edilebilir. Bu uygulamaların geliştirilmesine yönelik çalışmalar ile COVID-19 pandemisinin dezavantajları avantaja dönüştürülebilir.

### ABSTRACT

**Objective:** It was aimed to follow the symptoms of people at home isolated due to COVID-19 and thus to gain information about the clinical course of those who had their illness outside the hospital.

**Material and Method:** It was planned as a longitudinal study. A researcher had a phone interview every day with a total of 501 COVID-19 patients or contacts from Bezmialem Vakıf University employee who were in house isolation between 27 March 2020 and 27 February 2021. The interview questionnaire was prepared according to the Ministry of Health's COVID-19 Guides and the literature. Approval was obtained from Bezmialem Vakıf University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee. Chi-square, Mann-Whitney U, and Spearman's correlation tests were used, and the significance limit was accepted as 0,05.

**Results:** Of the 501 participants, 65.7% were women. The average age of the participants was  $34.9 \pm 9.1$  years. 201 (40.1%) of 501 participants said they knew the contact location. 107 people (53.2%) reported as in institution and 94 people (46.8%) as out of an institution. It was found that hospitalization during the isolation period did not differ with smoking or presence of chronic disease ( $p=0.101$  and  $0.361$ , respectively) but increased

statistically with advanced age and male gender ( $p<0.001$  and  $<0.001$ , respectively). The first symptom of people with symptoms ( $n=497$ ) was usually musculoskeletal pain (37.2%), and the most common symptom during follow-up was cough (59.4%).

**Conclusion:** The study can be considered a telehealth application that shows that the continuity of health services can be provided by using a technology such as telephone in epidemics where face-to-face communication needs to be reduced or in disasters where face-to-face communication is not possible. The disadvantages of the COVID-19 epidemic can be turned into an advantage with studies to develop these applications.

## Giriş

Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) Çin'in Hubei eyaletinde Aralık 2019'da ortaya çıkmıştır (1). Başlangıçta Çin ile sınırlı olan vaka ve ölümlerin hızla diğer ülkelere yayılması sebebiyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 30 Ocak 2020'de bu salgını Uluslararası Sağlık Tüzüğü kapsamındaki en yüksek uyarı seviyesi olan "Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu" olarak sınıflandırmış, 11 Mart 2020'de pandemi ilan etmiştir (2,3). 1 Ekim 2021 tarihli DSÖ verilerine göre dünyadaki toplam vaka sayısı 233.503.524, toplam ölen kişi sayısı ise 4.777.503'tür (4).

Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde görülmüş olup salgın yönetimi kapsamında enfeksiyon zincirine yönelik önlemler alınmaya başlanmıştır. Sağlık Bakanlığı salgın ile ilgili temel stratejinin "halk sağlığı önlemleri ile vaka görülme hızının düşürülmesi ve salgın eğrisindeki yükselişin yavaşlatılması ile sağlık hizmetine olabilecek yoğun talebin önüne geçilmesi" olduğunu belirtmiştir (3). 1 Ekim 2021 tarihli Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'deki toplam vaka sayısı 7.154.070, toplam ölen kişi sayısı 64.054'tür (5).

İtalya'da hastanelere başvuran hastaların virüsü sağlık çalışanlarına yaydığı, sağlık çalışanlarının da diğer hastaları ve sağlık çalışanlarını enfekte ederek virüsün yayılmasını arttırdığı belirlenmiştir (6). Görüldüğü gibi COVID-19 pandemisine müdahalede en ön saflarda bulunan sağlık çalışanları enfeksiyona yakalanma riski en yüksek olan gruptur. Enfekte sağlık çalışanlarının erken tespiti ve izolasyonu, hastanede enfeksiyonun yayılma riskini azaltmak için de çok önemlidir (7).

Türkiye'de en fazla COVID-19 vakasının görüldüğü İstanbul'un Avrupa yakasında bir vakıf üniversitesi tıp fakültesi hastanesi olan hastanemiz, COVID-19 tanısı almış vakaların tedavi sürecinin gerçekleştirildiği bir Pandemi Hastanesi olarak çalışmıştır. Bu nedenle enfekte olma ve enfekte etme riski yüksek olan personelden evde izole olan hasta kişilerin telefon görüşmesi yoluyla günlük takipleri yapılmıştır. Amacımız semptomlarının takibi, sorularının cevaplanması, gerekli yönlendirmelerde bulu-

nulması ile personelin hem beden hem ruh sağlığına olumlu katkı sağlamaktır. Böylece COVID-19'u ayakta geçiren kişilerin klinik seyri hakkında da bilgi sahibi olunacaktır.

## Gereç ve Yöntemler

### Çalışma Metodu

İstanbul'da Avrupa yakasında bir Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin personeli olup 27 Mart 2020 - 27 Şubat 2021 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı tarafından COVID-19 sebebiyle ev izolasyonunda olduğu bilgisi verilen toplam 544 kişi ile aynı araştırmacı her gün görüşmüştür. 10 Kasım 2020 tarihine kadar her birey telefon ile aranarak görüşülmüştür. Bu tarihten (10 Kasım 2020) sonra ise ev izolasyonundaki kişi sayısının artmasından dolayı her birey ile kısa mesaj veya online iletişim platformları da eklenerek görüşmelere devam edilmiştir. Rehberdeki izolasyonun sonlandırılmasına göre işe dönüşü uygun olan kişilerin günlük takibi sonlandırılmıştır.

Rehberdeki değişiklikler ve çalışma sürecinde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nın izolasyonun sonlandırılmasına dair değişiklikleri doğrultusunda yapılan uygulamalar 3'e ayrılmıştır (8):

1) 1. uygulama 27 Mart-11 Ekim 2020 arasında ilk kontrol numune negatif ise 24 saat, pozitif ise 48 saat sonra tekrar kontrol numune verilmesi ve 24 saat arayla alınan 2 testi negatif gelenin işbaşı yapması

2) 2. uygulama 12 Ekim-4 Kasım 2020 arasında ilk kontrol numune negatif ise 24 saat, pozitif ise 72 saat sonra tekrar kontrol numune verilmesi ve 24 saat arayla alınan 2 testi negatif gelenin işbaşı yapması

3) 3. uygulama 5 Kasım 2020-27 Şubat 2021 arasında 10 günü dolanın (şikayetlerinden dolayı raporu uzatılmadıysa veya hastaneye yatmadıysa) işbaşı yapması

1. uygulamada 131, 2. uygulamada 108, 3. uygulamada 262 olarak toplamda 501 kişi bulunmaktadır. Uygulama adı verilmeden sadece "izolasyon süresi" olarak yapılan adlandırma yukardaki gruplara ayırmadan genel (tüm katılımcıların) izolasyon süresini tarif etmektedir.



Katılımcıların 109'una Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmiştir. 28 Ağustos 2020 tarihinden itibaren Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi ile tanı konulan kişilere rutin olarak BT çekilmemiştir. 392 katılımcıya (%78,2) BT çekilmemesi ile ilgili farklı prosedür uygulanmış olmasının nedeni 2 Ağustos 2020 tarihli Rehberde "Ağır hastalık gösteren 4 kriterden (solunum sıkıntısı, oksijen saturasyonunun düşük olması ( $SpO_2 < \%90$ ), solunum dakika sayısının  $\geq 24$  olması, solunum sistemi muayenesinde diğer patolojik bulguların varlığı) biri yoksa BT çekilmesine gerek yoktur." şeklindeki değişiklikten kaynaklanmaktadır (9). Takibe alınan kişilere Rehber ve literatür doğrultusunda hazırlanan anket soruları yöneltilmiştir. Anketin birinci bölümünde demografik bilgileri, ikinci bölümünde sigara kullanma durumları ve kronik hastalıkları, üçüncü bölümde temas yeri ve tetkik sonuçları, dördüncü bölümde ilk semptom başlama tarihleri ve ilk semptomun ne olduğu, beşinci bölümde ise telefon edilen/kısa mesaj gönderilen günkü şikayetleri sorulmuştur. 1219 numaralı Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanununun Ek Madde 13'te geçen mesleklerden hekim ve hemşire dışındakiler yardımcı sağlık personeli olarak gruplandırılmıştır. İsmi geçmeyen meslekler sağlık dışı personel grubuna dahil edilmiştir.

Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi (BVÜ) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.06.2020 tarihli 08/173 karar numaralı etik kurul onayı, T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel İncelemeler Komisyonu'ndan da 28.05.2020 tarihinde uygunluk alınmıştır.

#### **Hasta popülasyonu**

Longitudinal özellikteki bu çalışmaya 501 kişi dahil edilmiştir.

#### **Dahil edilme ve dışlama kriterleri**

Semptomu olup tanı testlerinden biri (PCR veya Toraks BT) COVID-19 ile uyumlu olan ve semptomu olmayan temaslı kişilerden tanı testlerinden biri (PCR veya Toraks BT) COVID-19 ile uyumlu olan kişiler (N=501) ev izolasyonuna ayrılmıştır. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı bu şekilde tanısı konularak ev izolasyonuna ayrılan kişileri tarafımıza bildirmiştir.

#### **İstatistiksel Yöntem**

Nicel veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise frekans ve yüzdeleri ile tanımlanmıştır. Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov ile test edilmiştir. Kategorik verilerin iki grup arası karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan nicel verilerin iki grup arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılmayan iki nicel verinin korelasyonunun test edilme-

sinde ise Spearman's korelasyon testi kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı olarak 0,05 kabul edilmiş, verilerin analizi Excel 2013 ve SPSS 26.0 programları ile yapılmıştır.

### **Bulgular**

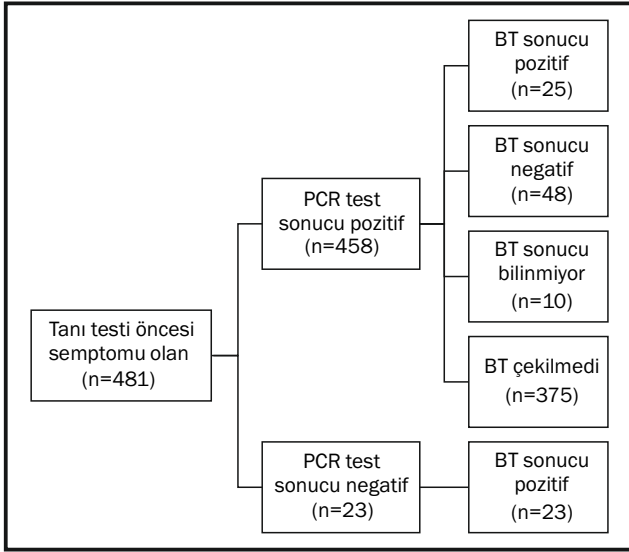
İstanbul'da Avrupa yakasında bir vakıf üniversitesi tıp fakültesi hastanesinde %61,7'si kadın olmak üzere toplam 2197 çalışan bulunmaktadır. Çalışanların yaş ortalamaları  $34,9 \pm 9,9$  yıldır. Takip edilen 501 kişinin ise %65,7'si kadın, %34,3'ü erkektir. Takip edilen kişilerin yaş ortalaması  $34,9 \pm 9,1$  yıldır. Yaş ortalaması erkeklerde  $36,2 \pm 10,0$  yıl, kadınlarda ise  $31,0 \pm 8,0$  yıl olup cinsiyetler arası yaş dağılımı farklıdır ( $p < 0,001$ ). Araştırmamıza dahil olan kişilerin cinsiyet dağılımı evrene benzemektedir, yaş dağılımı evrene benzememektedir (sırasıyla  $p = 0,096$  ve  $< 0,001$ ). Diğer demografik bilgiler tablo halinde verilmiştir (Tablo 1). 501 kişiden 201'i (%40,1) temas yerini bildiğini söylemiştir. 107 kişi (%53,2) kurum içi, 94 kişi (%46,8) kurum dışı olarak bildirmiştir. Katılımcıların temasları ile ilgili ayrıntılar Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Katılımcıların özellikleri.

	Sayı	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	329	65,7
Erkek	172	34,3
<i>Toplam</i>	501	100,0
<b>Meslek</b>		
Hekim	114	22,8
Hemşire	115	23,0
Yardımcı sağlık personeli	107	21,4
Sağlık dışı personel	165	32,9
<i>Toplam</i>	501	100,0
<b>Sigara</b>		
Kullanmıyor	381	76,0
Kullanıyor	120	24,0
<i>Toplam</i>	501	100,0
<b>Kronik hastalık</b>		
Yok	346	69,1
Var	155	30,9
<i>Toplam</i>	501	100,0
<b>Temas özellikleri</b>		
<b>Kurum içi</b>		
Personel	58	28,9
Hasta	49	24,4
<b>Kurum dışı</b>		
Aile/ akraba içi	84	41,8
Aile/ akraba dışı	10	5,0
<i>Toplam</i>	201	100,0

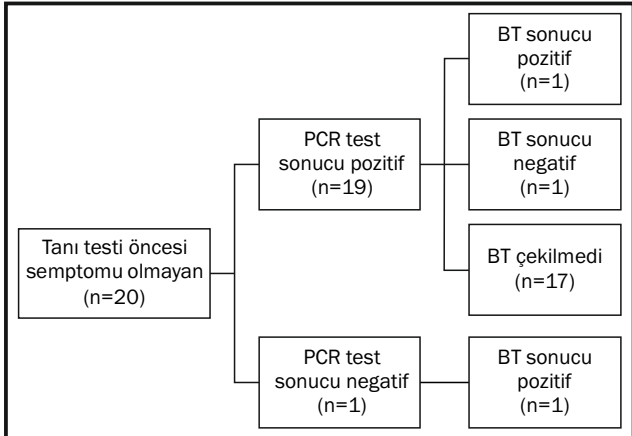
PCR testi yapılan 501 kişi (%100), BT çekilen ise 109 kişi (%21,8) bulunmaktadır. Tanı testi öncesi semptomu olan 481, olmayan 20 kişi bulunmaktadır. Tanı testi öncesi semptom olma/olmama ile tanı testi (PCR testi ve BT) yapılma durumu ve sonuçları Şekil 1 ve 2'de verilmiştir.

477 kişinin PCR testinin sonucu pozitifdir. 1 kişinin 4 PCR testi de negatif ama BT'si COVID-19 ile uyumludur. 23 kişinin pozitif PCR testi bulunmama ile beraber bu kişilerin BT'si de COVID-19 ile uyumludur. Katılımcıların tanı testleri ile ilgili diğer bilgiler şekil olarak verilmiştir (Şekil 1 ve 2).



**Şekil 1.** Tanı testi öncesi semptomu olan kişilerin tanı testi yapıma durumları ve sonuçları.

(PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, BT: Bilgisayarlı tomografi)



**Şekil 2.** Tanı testi öncesi semptomu olmayan kişilerin tanı testi yapıma durumları ve sonuçları.

(PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, BT: Bilgisayarlı tomografi)

Ev izolasyonu öncesi dönemde COVID-19 hastaneye yatış endikasyonlarına göre hastaneye yatışı yapılmış ve de izolasyon sürecinde kötüleştiğinden hastaneye yatışı yapılmış kişiler bulunmaktadır. 501 kişiden 19'u (%3,8) izolasyon öncesinde hastaneye yatmış olup bu kişilerden 4'ü hastaneden taburcu olup ev izolasyonuna devam ederken kötüleşerek tekrar hastaneye yatmıştır. İzolasyon öncesi hastaneye yatmayan 482 kişiden (%96,2) 22'si izolasyon sürecinde kötüleşerek hastaneye yatmıştır. İzolasyon öncesinde hastaneye yatan 19 kişinin 10'u (%52,6) erkektir. Bu dönemde hastanede yatışın cinsiyet

veya sigara kullanımı ile ilişkisi olmadığı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,960$  ve  $0,584$ ). İleri yaşı olanlarda ve kronik hastalığı bulunanlarda izolasyon öncesi dönemde hastanede yatış daha fazla olmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,004$  ve  $0,003$ ). İzolasyon sürecinde hastaneye yatan 26 kişinin 22'si (%84,6) erkektir. Bu dönemde hastaneye yatışın sigara kullanımı veya kronik hastalık varlığı ile farklılık göstermediği bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,101$  ve  $0,361$ ). İleri yaş ve erkek cinsiyetin izolasyon sürecinde hastaneye yatışı istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı bulunmuştur (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $<0,001$ ). Hem izolasyon öncesi hem izolasyon sürecinde hastaneye yatışı yapılan 4 kişi bulunmaktadır. 4 kişiden 3'ü erkektir. Bu 4 kişinin yaş ortalaması  $34,9 \pm 10,4$  yıldır. 4 kişiden 1'i sigara kullanmakta, 1'inin kronik hastalığı bulunmaktadır. Kişilerin ortalama izolasyonda kalma süreleri  $13,5 \pm 6,2$  gündür. Bu süre erkeklerde  $13,6 \pm 7,9$  gün, kadınlarda  $13,4 \pm 5,1$  gün olup cinsiyetler arası izolasyonda kalınan gün sayısı benzerdir ( $p=0,179$ ).

1., 2. ve 3. uygulamaya göre izolasyon süreleri Tablo 2'de verilmiştir. 1. uygulama döneminde izolasyon süresinin sigara kullanımı ya da kronik hastalık varlığı ile farklılık göstermediği bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,524$  ve  $0,592$ ). Yaş ile izolasyon süresi arasında korelasyon bulunmamıştır ( $p=0,058$ ,  $r=0,166$ ). 2. uygulama döneminde izolasyon süresinin sigara kullanımı ya da kronik hastalık varlığı ile farklılık göstermediği bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,862$  ve  $0,279$ ). Yaş ile izolasyon süresi arasında zayıf ama anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ( $p=0,008$ ,  $r=0,256$ ). 3. uygulama döneminde izolasyon süresinin sigara kullanımı ile farklılık gösterdiği ama kronik hastalık varlığı ile farklılık göstermediği bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,046$  ve  $0,073$ ). Yaş ile izolasyon süresi arasında korelasyon bulunmamıştır ( $p=0,976$ ,  $r=0,002$ ). 1., 2. ve 3. uygulamaya göre hastalık sürecinde hastaneye en az bir kere yatışı yapılmış olan kişilerin izolasyon süresi ile hastalık sürecini tamamen evde geçiren kişilerin izolasyon süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,874$ ,  $0,819$  ve  $0,643$ ).

**Tablo 2.** 1., 2. ve 3. uygulamaya göre izolasyon süreleri (gün).

Uygulama	İzolasyon süresi	İzolasyonda Semptomu olanların izolasyon süresi	İzolasyonda Semptomu olmayanların izolasyon süresi
1. uygulama	$16,3 \pm 7,6$	$16,4 \pm 7,7$	$13,8 \pm 3,7$
2. uygulama	$14,3 \pm 5,8$	$14,5 \pm 5,9$	$10,2 \pm 0,4$
3. uygulama	$11,8 \pm 5,0$	$11,9 \pm 5,0$	$10,5 \pm 0,7$

501 kişiden 481'inin (%96,0) tanı testi öncesi semptomu olmuşken bu kişilerden 464'ünde izolasyon sürecinde de semptom olmuştur. Tanı testi öncesi semptomu olmayan 20 kişiden (%4,0) 16'sında izolasyon sürecinde semptom gelişmiştir. İzolasyon sürecinde semptomu olan 481 kişinin 318'i (%66,1) kadın, yaş ortalaması  $32,2 \pm 9,0$  yıldır. Kişilerin izolasyon sürecinde semptom görülme göre cinsiyet ve yaş dağılımı benzer bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,200$  ve  $0,608$ ). Kişilerin ilk ortaya çıkan semptomlarının sıklığı ve takip boyunca en az bir kez görülen semptomları Tablo 3 ve 4'te verilmiştir. Kas iskelet sistemi ağrısı en sık görülen ilk semptom; öksürük, halsizlik/yorgunluk, kas iskelet sistemi ağrısı ve baş ağrısı takip süresince en sık görülen semptomlardır.

## Tartışma

Literatürde pandeminin ilk zamanlarında başlayan ve bir yıla yakın hastalarla görüşülen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. COVID-19 hastası çalışanların ev izolasyonları sürecinde her gün telefonla günlük semptom takibinin yapıldığı bu araştırma hem uygulanması hem de sonuçları itibarıyla önemli bir çalışmadır. Yaş ortalamasının diğer çalışmalara göre küçük olduğu çalışmamızda bulgularımız diğer çalışmalarla büyük oranda uyumludur.

Araştırmamızdaki 501 çalışanın yaş ortalaması, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'a bildirilen COVID-19 hastası sağlık çalışanlarından düşük olduğu görülmüştür (10). Hastalıklarda yaş dağılımı ülke-

rin demografik özelliklerine göre değişebilmektedir (11). Zira Türkiye'nin yaş ortalaması Amerika ve çoğu Avrupa ülkesine kıyasla daha küçüktür (12). Hem Türkiye'nin demografik özellikleri hem de BVÜ kurum çalışanlarının yaş ortalaması ( $34,9 \pm 9,9$ ) dikkate alındığında çalışmamızdaki yaş ortalamasının diğer ülkelere göre küçük olması beklenen bir bulgudur.

COVID-19 pandemisinde olduğu gibi Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve MERS salgınlarında da enfekte erkek oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir (13,14). Sağlık kuruluşlarında ise çalışan kadın oranının yüksek olmasından dolayı, enfekte olma eğilimlerinin de yüksek olduğu belirtilmiştir (13,15). BVÜ'de de daha fazla kadın (%61,7) çalışmakta ve beklendiği üzere takibi yapılan izole çalışanların çoğu da (%65,7) kadındır.

Çalışmamızda hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personeli arasında en yüksek oran %23,0 ile hemşirelere ait olup farklı çalışmalarda benzer sonuca ulaşılmıştır (16-18). COVID-19 hastalarıyla korunmasız teması olan sağlık çalışanlarıyla yapılan bir çalışmada hastaya en çok teması olan meslek grubunun hemşireler olduğu bulunmuştur (19). COVID-19 öncesi dönemde de hemşirelerin hastayla geçirdiği sürenin diğer sağlık çalışanlarının hastayla geçirdiği süreden daha fazla olduğu bilinmektedir (20). Temas süresinin daha uzun olmasının hemşireleri bulaş açısından diğer sağlık çalışanlarına göre daha riskli konuma getirdiği düşünülebilir. Sağlık dışı personel grubu ise çalışmamızdaki en yüksek orana (%32,9) sahiptir. Aynı

**Tablo 3.** Semptom görülen kişilerin (n=497) ilk semptomları\*.

İlk Semptom	Sayı	Yüzde (%)
Kas iskelet sistemi ağrısı	185	37,2
Halsizlik/yorgunluk	148	29,8
Ateş/üşüme/titre	137	27,6
Baş ağrısı	109	21,9
Öksürük	102	20,5
Boğaz ağrısı	90	18,1
Burun akıntısı/tıkanıklığı	62	12,5
Koku alamama	32	6,4
Tat alamama	23	4,6
İshal	20	4,0
Nefes darlığı	18	3,6
Mide bulantısı/kusma	18	3,6
Göğüste ağrı/batma	16	3,2
Geniz akıntısı	11	2,2
Terleme	9	1,8
Gözde kızarıklık/batma/ağrı	9	1,8
Ses kısıklığı	5	1,0
Baş dönmesi	5	1,0
İştahsızlık	3	0,6
Çarpıntı	1	0,2

\* Bir kişide başlangıçta birden fazla semptom görülebilmektedir.

**Tablo 4.** Semptom görülen kişilerde (n=497) takip boyunca en az bir kez görülen semptomlar\*.

Semptom	Sayı	Yüzde (%)
Öksürük	295	59,4
Halsizlik/yorgunluk	285	57,3
Kas iskelet sistemi ağrısı	267	53,7
Baş ağrısı	262	52,7
Burun akıntısı/tıkanıklığı	224	45,1
Koku alamama	152	30,6
Ateş/üşüme/titre	140	28,2
Boğaz ağrısı	123	24,7
Tat alamama	113	22,7
Nefes darlığı	103	20,7
İshal	93	18,7
Mide bulantısı/kusma	91	18,3
Göğüste ağrı/batma	74	14,9
Terleme	54	10,9
Baş dönmesi	34	6,8
Geniz akıntısı	31	6,2
Çarpıntı	23	4,6
Gözde kızarıklık/batma/ağrı	20	4,0
Ses kısıklığı	19	3,8
İştahsızlık	13	2,6

\* Bir kişide birden fazla semptom görülebilmektedir.

zamanda kurum dışı temas da en fazla (%48,1) bu gruptadır. Bu bulgular ön saflarda çalışanlar ve sağlık çalışanları arasında yüksek riskli temasın klinik bilimler dışındaki alanların ve hastane dışı ortamlarda temasın daha az yaygın olduğunu vurgulayan çalışma ile uyumludur (21). Aradaki fark sağlık personelinin enfeksiyon kontrol önlemleri açısından kendilerini sağlık dışı personele göre daha iyi koruduğu şeklinde yorumlanabilir.

Yüksek riskli temasın enfeksiyon kontrol önlemleri sebebiyle sağlık kuruluşunda toplumdaki daha az olduğu belirtilmiştir (22,23). Çalışmamızdaki kişilerden temas yerini bilen 201 kişinin çoğu (%40,1) enfeksiyonu kurumdaki kaptığını belirtmiştir, fakat tüm kişiler arasında azımsanmayacak (%59,9) bir grup temas yerlerini bilmediğini söylediğinden kurumun aldığı enfeksiyon kontrol önlemleriyle ilgili yorum yapmak doğru olmayacaktır. Çünkü hastalardan enfekte olanların oranının daha yüksek bulunduğu çalışmalar olsa da hastaların yanında önlemleri uygulama yüksek olduğundan sağlık çalışanlarının enfeksiyonu hastadan ziyade personelden kaptığı bilgisi bulgularımızla uyumaktadır (22,23). Çalışanların kurum dışında aile/akraba veya diğer sosyal ortamlarda, kurum içinde iş arkadaşlarıyla yemek veya toplantı gibi sosyal etkinliklerde sosyal mesafeye uyum ve maske kullanımının azalması ile virüse karşı savunmasız kaldıkları ve bulaşın arttığı bilinmektedir (24). Çalışmamızda temas yerini bildiren kişilerin çok büyük bir bölümü (%75,6) enfeksiyonu hastadan kapmadığını belirtmesi de bu bilgiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda da PCR sonucu pozitif olduğu halde BT sonucu negatif olan 49 kişi bulunmaktadır. Ağır hastalığı olmayan kişilerin de ağır hastalığı olan kişilerin de başvuru sırasında negatif BT sonucu olduğu dair çalışmalar mevcuttur (25,26). Böylece negatif BT sonucunun COVID-19 tanısını dışlamayacağı görülmüştür. Literatürde BT bulgularının hastalık şiddetinden etkilendiği gösterilmiştir (27). Araştırmamızdaki kişilerin çoğunun (%91,8) hastaneye yatışları gerekmeyen, hafif semptomlu kişilerden oluştuğu göz önünde bulundurulduğunda negatif BT sonuçları beklenen bir bulgudur. BT sonucu pozitif olduğu halde PCR sonucu negatif olan 24 kişi bulunmaktadır. Literatürde bu uyumsuzluktan uygun olmayan numune gibi yanlış negatif sonuçlar, BT'nin PCR'dan önce pozitifleşebilmesi veya COVID-19 dışında pulmoner enfeksiyonlar sorumlu tutulmuştur (7,28,29).

İzolasyon sürecinde hastaneye yatışı yapılan kişilerin %84,6'sı erkektir. COVID-19 ile ilgili yapılan çoğu çalışmada morbidite ve mortalite için erkekler daha riskli bulunmuş, bu durum kadın ve erkek arasındaki biyolojik,

davranışsal ve psikososyal farklılık ile açıklanmıştır (30, 31). Yaşın hem izolasyon öncesinde hem izolasyon sürecinde hastaneye yatışı yapılmış kişilerde daha ileri olduğu bulunmuştur. Bu bulgu CDC'nin belirttiği "yaş artışıyla COVID-19 sebepli ağır hastalık ve hastaneye yatış riskinin arttığı" savını desteklemektedir (32).

Çalışmamızdaki kişilerden en az bir kere hastaneye yatışı yapılanların, hiç hastaneye yatışı yapılmamışlara göre kronik hastalık varlığı ve sigara kullanımı farklı bulunmamıştır. DSÖ ve CDC ise kronik hastalık varlığının ve sigara kullanımının şiddetli hastalık riskini arttırdığını belirtmiştir (33-35). Bu farklılık örneklemimizin kısıtlılığından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca kişilerin kronik hastalığa sahip olma oranının (%30,9) ve sigara kullanımının (%24,0) düşük olması takip süremiz boyunca genel durumu kötüleştiğinden hastaneye yatışı gerçekleşen kişiler olsa da herkesin sağlıklı taburcu olması kurumdaki düşük fatalite hızını açıklayabilir.

Literatürde hafif ve orta şiddetteki COVID-19 hastaları için virüsün semptom başlangıcından önce 14 gün sonra 10 gün sonra bulaştırıcılığının bittiği gösterilmiştir (36). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde ve rehberine paralel olarak kişilerin evde izolasyon süresi giderek azalmıştır. Sağlık hizmetine talebin yüksek olduğu salgın zamanlarında eksik yönlendirmelerin sağlık çalışanları için uzun süreli ev izolasyonuna yol açabileceği belirtilmiştir (17). Bu sürenin uzamamasında telefonla günlük semptom takibi ile kişilerin kontrol PCR testinin geciktirilmemesinin ve kişilere izolasyon süreci ile ilgili bilgi verilmesinin önemli etkisi olduğu düşünülmektedir.

Hafif ve orta şiddetli COVID-19 hastalarıyla yapılan son çalışmalarda en sık görülen semptomlar çalışmamıza benzer şekilde öksürük, halsizlik/yorgunluk, kas iskelet sistemi ağrısı, baş ağrısı, burun akıntısı/tıkanıklığı ve koku alamama olmuştur. Ateş ise bunlardan sonra gelmektedir (37). Pandeminin erken döneminde yapılan çoğu çalışmada ateşin en sık görülen semptom olması, sonraki çalışmalarda ise bu oranın düşmesi, ilk çalışmaların genelde hastaneye yatanlarla yapılmış olmasına bağlanmıştır (11). Zira başvuru sırasında hastaların %44'ünde ateş görülürken, hastanede yatışları süresince %88'inde ateş görüldüğü bildirilmiştir (38). Ayrıca Çin'de COVID-19 vaka tanımındaki değişiklikleri analiz eden bir çalışmada vaka tanımının başlangıçta dar kapsamlı olduğu, 2020 Ocak ayı sonuna kadar ateşin kesin şart olarak arandığı, bilgi arttıkça tanımın daha fazla vakanın tespitine izin verecek şekilde genişletildiği belirtilmiştir (39).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Vaka tanımlarının ve evde izolasyon koşullarının salgının

başında sık değişmesi çalışanlarımızın aynı şekilde değerlendirilememesine, dolayısıyla takibe dahil olan kişilerin benzerliğini kaybetmesine neden olmuştur. Ayrıca kişilerin ev izolasyonuna ve takibe başlangıçları arasında teknik nedenlerle oluşan gecikmeler veri kaybına yol açmıştır.

## Sonuç

Ev izolasyonundaki çalışanların günlük semptomlarını takip ettiğimiz bu çalışmanın literatürde benzerine

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: BÖ, ANB, SNT Tasarım: BÖ, ANB, SNT Veri Toplama/Veri işleme: BÖ, ANB, SNT, Veri analizi: BÖ, ANB, SNT Makalenin hazırlanması: BÖ, ANB, SNT

**Etik Kurul Onayı:** Araştırmamız Araştırma ve Yayın Etiğine uyularak Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.06.2020 tarihinde 08/178 sayılı kurul kararıyla onay alındı.

## Kaynaklar

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020;109:102433.
2. Caetano R, Silva A, Guedes A, Paiva CCN, Ribeiro GDR, Santos DL, et al. Challenges and opportunities for telehealth during the COVID-19 pandemic: ideas on spaces and initiatives in the Brazilian context. *Cadernos de saude publica*. 2020;5:e00088920.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARSCoV2 enfeksiyonu) genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı 2020 [cited 2020 September, 26]. Available from: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19\\_REHBERI\\_GENEL\\_BILGILER\\_EPIDEMIOLOJI\\_VE\\_TANI.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJI_VE_TANI.pdf).
4. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2020 [Available from: <https://covid19.who.int/>].
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'deki Güncel Durum 2020 [Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>].
6. Chirico F, Nucera G, Magnavita N. COVID-19: Protecting healthcare workers is a priority. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;1-.
7. Bal A, Brengel-Pesce K, Gaymard A, Quéromès G, Guibert N, Frobert E, et al. Clinical and laboratory characteristics of symptomatic healthcare workers with suspected COVID-19: a prospective cohort study. *Scientific Reports*. 2021;1:14977.8. Nittas V, von Wyl V. COVID-19 and telehealth: a window of opportunity and its challenges. *Swiss Med Wkly*. 2020;150(1920).

rastlanmamıştır. Çalışmamızın her gün takip edilen kişilerde farkındalık artışı oluşturmasının yanında beden ve ruh sağlığına olumlu etkisinin yanında dolaylı olarak toplum sağlığına da olumlu etkisinin olduğu söylenebilir. Bu çalışma ileride yaşanabilecek benzer salgınlar veya iletişimin teknoloji vasıtasıyla kurulabileceği deprem, sel gibi afetlerde sağlık hizmetlerinin kesintisiz bir şekilde devam edebilmesi için örnek alınabilecek bir tele-sağlık çalışması olarak kabul edilebilir.

**Hasta Onayı:** Çalışma için hastalardan gerekli onamlar alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir

8. Uçar A, Arslan Ş, Manap H, Gürkan T, Çalışkan M, Dayoğlu A. An interactive web-based dashboard for COVID-19 pandemic real-time monitorization in Turkey: TURCO-VID19. *Anatolian Clinic Journal of Medical Sciences*. 2020;25(Suppl 1):154-155.
9. Worldometers. Daily New Cases in Turkey [Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/turkey/>].
10. (CDC) CfDcCaP. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 – United States, February 12–July 16, 2020 [Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6938a3.htm#suggestedcitation>].
11. Öztürk R. COVID-19'un erişkinde klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri COVID-19*. 2020;9:12-19.
12. Central Intelligence Agency (CIA). Country Comparison Ranking 2020 [Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/343.html>].
13. Rozenberg S, Vandromme J, Martin C. Are we equal in adversity? Does Covid-19 affect women and men differently? *Maturitas*. 2020;138:62-68.
14. World Health Organization (WHO). Gender and COVID-19 2020 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/gender-and-covid-19>].
15. Kluytmans-van den Bergh MFQ, Buiting AGM, Pas SD, Bentvelsen RG, van den Bijllaardt W, van Oudheusden AJG, et al. Prevalence and Clinical Presentation of Health Care Workers With Symptoms of Coronavirus Disease 2019 in 2 Dutch Hospitals During an Early Phase of the Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;5:e209673-e..

16. Kang SK. COVID-19 and Middle East Respiratory Syndrome Infections in health-care workers in Korea. *Safety and health at work*. 2020.
17. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MC, Martínez-Diz S, Fernández-García MÁ, Martín-Romero DT, Maldonado-Rodríguez F, et al. Clinical factors, preventive behaviours and temporal outcomes associated with COVID-19 infection in health professionals at a Spanish hospital. *International journal of environmental research and public health*. 2020;12:4305.
18. Lai X, Wang M, Qin C, Tan L, Ran L, Chen D, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) infection among health care workers and implications for prevention measures in a tertiary hospital in Wuhan, China. *JAMA Network Open*. 2020;5:e209666-e.
19. Canova V, Lederer Schläpfer H, Piso RJ, Droll A, Fenner L, Hoffmann T, et al. Transmission risk of SARS-CoV-2 to healthcare workers—observational results of a primary care hospital contact tracing. *Swiss med wkly*. 2020;150(1718).
20. DeLucia P, Ott T, Palmieri P. Chapter 1 Performance in Nursing. 52009. p. 1-40.
21. HASUDER. HASUDER Yeni Koronavirüs (COVID-19) haber postası (06.07.2020) 2020 [Available from: <https://korona.hasuder.org.tr/hasuder-yeni-koronavirus-covid-19-haber-postasi-06-07-2020/>].
22. Durmaz S, Ata A, Özbay N, Aktuna A, Durusoy R. Bir üniversite hastanesinde sağlık çalışanlarının COVID-19 tanılılar ile yüksek riskli temasları: Kesitsel bir değerlendirme 2020.
23. Al Maskari Z, Al Blushi A, Khamis F, Al Tai A, Al Salmi I, Al Harthi H, et al. Characteristics of healthcare workers infected with COVID-19: A cross-sectional observational study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;102:32-36.
24. Wong LY, Tan AL, Leo YS, Lee VJM, Toh M. Healthcare workers in Singapore infected with COVID-19: 23 January-17 April 2020. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;2:218-226.
25. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;18:1708-1720.
26. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*. 2020;4:388-393.
27. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020;3:E145-E155.
28. Gietema HA, Zelis N, Nobel JM, Lambriks LJG, van Alphen LB, Oude Lashof AML, et al. CT in relation to RT-PCR in diagnosing COVID-19 in The Netherlands: A prospective study. *PLoS One*. 2020;7:e0235844-e.
29. Tanyeri A. RT-PCR Results and Chest CT Imaging Features in Patients Hospitalized to Yozgat City Hospital with COVID-19 Suspicion. *Ankara Med J*. 2021;1:99-114.
30. Griffith DM. Men and COVID-19: A biopsychosocial approach to understanding sex differences in mortality and recommendations for practice and policy interventions. *Prev Chronic Dis*. 2020;17.
31. Mallapaty S. The coronavirus is most deadly if you are older and male—new data reveal the risks. *Nature*. 585(7823):16-17.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Older adults and COVID-19 2020 [updated June 25, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html>].
33. World Health Organization. Regional Office for the Western P. Addressing noncommunicable diseases in the COVID-19 response. Manila : WHO Regional Office for the Western Pacific; 2020.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 associated hospitalization related to underlying medical conditions 2020 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-underlying-medical-conditions.html>].
35. World Health Organization. Regional Office for the Eastern M. Q&A on tobacco, waterpipe and e-cigarette use in the context of COVID-19. Cairo: World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean; 2020 2020-12.
36. (CDC) CfDcaP. Ending Isolation and Precautions for People with COVID-19: Interim Guidance 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>].
37. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Clinical characteristics of COVID-19 2020 [updated 17 Aug 2020; cited 2020 October, 7]. Available from: [https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical#:~:text=The%20latest%20International%20Severe%20Acute,25%20849\)%20%5B3%5D](https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical#:~:text=The%20latest%20International%20Severe%20Acute,25%20849)%20%5B3%5D).
38. Özhasenekler A, Tanrıverdi F. COVID-19 enfeksiyonlarında klinik değerlendirme. *Türkiye Klinikleri COVID-19*. 2020;3:24-27.
39. Tsang TK, Wu P, Lin Y, Lau EHY, Leung GM, Cowling BJ. Effect of changing case definitions for COVID-19 on the epidemic curve and transmission parameters in mainland China: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020;5:e289-e96.

## İskemi Reperfüzyon Hasarında Stres ve Hücre Ölümü

### Stress and Cell Death in Ischemia Reperfusion Damage

Ümmü Gülşen Bozok<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0002-2016-7305, Ayşegül Küçük<sup>1</sup> ORCID No: 0000-0001-9316-9574, Mustafa Arslan<sup>2</sup> ORCID No: 0000-0003-4882-5063

<sup>1</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye.

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

**Geliş Tarihi/Received:** 11.10.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 19.12.2021

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Ümmü Gülşen BOZOK  
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Evliya Çelebi Yerleşkesi  
Tavşanlı Yolu 10. Km  
Kütahya/Merkez  
E-posta: gulsenozsoy07@gmail.com

#### **Anahtar Sözcükler:**

Apoptoz  
İskemi-Reperfüzyon Hasarı  
Nekroz  
Otofaji  
Stres Mekanizmaları

#### **Key Words:**

Apoptosis  
Autophagy  
Ischemia-Reperfusion Injury  
Necrosis  
Stress Mechanisms

#### **ÖZ**

İskemi-reperfüzyon hasarı, miyokard enfarktüsü, iskemik inme, akut böbrek hasarı, periferik arter hastalığı, orak hücre anemisi dahil olmak üzere çok çeşitli patolojilerin morbidite ve mortalitesinde rol oynar. İskemide kan akımındaki azalmanın derecesine ve süresine bağlı olarak hücreler metabolik ihtiyaçlarını karşılayamaz. Hızlı reperfüzyon, oksijen açlığı çeken hücrelerin kurtarılması için gerekli olmasına rağmen, hücrede oluşan reaktif oksijen ürünleri (oksijen paradoksu) hücreleri strese sürükler. Reperfüzyon ile birlikte ortaya çıkan stres yanıtı sınırlandırılmazsa hücre ölüm programları aktive olarak hücre ölür. Bu derlemenin amacı iskemide reperfüzyon hasarında rol oynayan hücre stres mekanizmalarını ve ölüm programlarını tanımlamaktır.

#### **ABSTRACT**

Ischemia-reperfusion injury is the most common cause of morbidity and mortality in some diseases, such as myocardial infarction, stroke, sickle cell anemia, and peripheral vascular disease. The degree of blood flow reduction and the length of the ischemic period are associated with metabolite starvation and tissue damage. Therefore, it is expected that reperfusion protects oxygen-starved tissues. However, producing reactive oxygen species with reperfusion (oxygen paradox) causes stress. If stress cannot be limited, cell death programs begin, and the cell dies. This review aims to describe cellular stress mechanisms and death programs that play a role in ischemia-reperfusion injury.

#### **Giriş**

Bir organ veya doku kanlanmadığı zaman, geri dönüşü olmayan doku hasarını önlemek ve organ fonksiyonunun sürdürülmesini sağlamak için iskemik bölgeye kan akımının yeniden sağlanması gerekir. Kan akımının ilk inhibisyonu ile başlayan doku tepkisi, reperfüzyon ile oksijenasyonu takiben paradoksal hale gelebilir. Paradoksal oksijen tepkisi ile oluşan metabolitler hasarın daha da şiddetlenmesine ve hücrenin strese girmesine sebep olabilir. Bu stres yanıtını oluşturan metabolit ve organelere göre; oksidatif stres, nitrozatif stres, endoplazmik retikulum stresi ve mitokondriyal stres olarak sınıflandırmak mümkündür. Hücre kendisine zarar veren stres yanıtını antioksidan araçlarla durdurmaya çalışır. Eğer hücre bu stres mekanizmalarının önüne geçemezse hücre ölüm mekanizmaları devreye girer (1).

#### **1.1. İskemi Reperfüzyon Hasarında Oksidatif Stres**

Oksidatif stres, metabolik süreçler sırasında reaktif oksijen metabolitleri (ROS) aşırı üretimini veya azaltılmış temizleme kapasitesinin neden olduğu, oksidatif ve antioksidan sistemler arasında dengesizliğe neden olan patolojik doku hasarı sürecini ifade eder. İskemi reperfüzyon (İ/R) hasarında yaygın oksidatif stres oluşur (2). Stres ile hücre içinde artan ROS, lipidler, proteinler, şeker ve DNA gibi çevredeki biyolojik makromoleküllerle hücre fonksiyonunu etkileyen ve hatta hücre ölümüne neden olan bir dizi reaksiyona girer. Çoklu doymamış yağ asitleri üzerinde etki ederek mitokondriyal zarla lipid peroksidasyonuna neden olur (3). DNA, RNA, polisakkaritler ve amino asitler gibi makromoleküllere çapraz bağlanarak onların işlevlerini ve aktivitelerini kaybetmesine neden olur (4).

Oksitlenmiş lipidlere ve proteinlere karşı yüksek reaktiviteleri nedeniyle endotel hücrelerine zarar verir (5). Sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyararak, inflamasyon ve bağışıklık yanıtının oluşmasında rol oynar (6). Polisakkarit moleküllerinin polimerizasyonuna ve bozulmasına neden olur. Böylece, permeabilite, iyon transportu ve bariyer fonksiyonlarının ciddi şekilde bozularak hücre bütünlüğünün kaybolmasına sebep olur (7). Buna karşılık, anti-oksidasyon sistemi ROS oluşumu ve yıkımının denge halinde kalmasını sağlayarak hücrelerin yapısını ve işlevini korur. Vücudun antioksidan sistem yoluyla fazla serbest radikalleri yıkma yeteneğini, vücuttaki serbest radikal metabolizmasının durumunu ve vücudun antioksidan fonksiyonunu gösteren indekse total antioksidan kapasite (T-AOK) denir. T-AOK, enzimatik ve nonenzimatik sistemleri içerir. Başlıca enzimler süperoksit dismutaz (SOD), tioredoksin (Trx), paraoksonaz (PON), glutatyon peroksidaz (GSHPx), katalaz (CAT), glutatyon S-transferazdır (GST). Glutatyon (GSH), A vitamini, C vitamini, E vitamini ve karotenoidler ise nonenzimatik T-AOK elemanlarıdır (8). İskemik inme hastalarında yüksek serum T-AOK seviyeleri ile mortalitenin ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Bu sebeple, İ/R hasarında T-AOK biyobelirteç olarak kullanılabilirliği gibi İ/R hasarının önlenmesinde de kullanılabilir (8, 10, 11).

### 1.2. İskemi Reperfüzyon Hasarında Nitrozatif Stres

Hücre fizyolojisinde önemli araçlar olan reaktif nitrojen türleri (RNT), nitrik oksit (NO) seviyesinde anormal artış ile üretilen radikallerdir. Oluşumları için yüksek konsantrasyonlarda süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ) da gereklidir. Yarılma ömrü uzundur ve reaksiyonlarda  $O_2^-$ ye göre üç kat daha hızlı tepki verir. Fizyolojik şartlarda nonspesifik bağışıklık tepkisinin bir parçasını oluşturur ve sinyal iletim yollarına ikincil haberciler olarak katılır. Düşük konsantrasyonlarda hücreleri pro-apoptotik etkilerden korur (12). Yüksek konsantrasyonlarda ise hücrelerde oksidatif stresin oluşumunu önlemede kritik role sahip albumin, glutatyon, homosistein gibi sülfidril (-SH) grubu içeren tiyollerin redoks devrelerinin düzensizliğine sebep olur. RNT varlığında protein oksidasyonunun en erken belirtisi tiyol gruplarının oksitlenerek reversibl disülfid bağlarına dönüşmesidir. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına indirilebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür. Tiyol-disülfid dengesi, antioksidan savunma, inflamasyon, immün yanıt, apoptoz ve hücre içi sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (1). RNT'lerin artması sonucu bu dengenin bozulması hücre hasarına sebep olur. Diğer taraftan RNT, hücre içi organellere kolayca yayılan ve son derece yüksek hızda reaksiyona giren stabil maddeler oldukları

için, hücre zarlarında, proteinlerde, mitokondride, endoplazmik retikulumda, nükleik asitlerde ve enzimlerde geri dönüşü olmayan hasar sonucu nekroza ve hücre ölümüne yol açar (2). RNT'nin oluşturduğu hücre hasarından ölümüne kadar olaylar bütününe nitrozatif stres denir. Peroksinitrit ( $ONOO^-$ ), nitrojen dioksit ( $NO_2$ ), peroksinitroz asit ( $HNO_3$ ), dinitrojen trioksit ( $N_2O_3$ ), nitroksil (HNO), peroksinitroz asit ( $ONOOH$ ), peroksinitrat ( $O_2NOO^-$ ), peroksinitrik asit ( $O_2NOOH$ ), nitrozonyum katyon ( $NO^+$ ), nitrat ( $NO_3^-$ ), nitrit ( $NO_2^-$ ) ve nitroksil anyon ( $NO^-$ ) başlıca RNT'dir (13, 14). NO, RNT'nin ana öncüsüdür. L- arjinin'den nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS) NO sentazlar (NOS) aracılığıyla ve nitrit havuzlarının nitrit redüktazlar aracılığıyla indirgenmesiyle üretilebilir. Reaksiyonun kofaktörleri moleküler  $O_2$ , flavin adenin dinükleotit, flavin mononükleotit,  $Ca^{+2}$ , kalmodulin, 5, 6, 7, 8 tetrahidro-L-biopterin (BH4) ve NADPH'dir (15). Gerekli olan  $O_2^-$  mitokondrideki elektron taşıma zincirinden, peroksisomlardan, NADPH oksidazlardan, ksantin oksidazlardan (KO), sitokrom p450 ve/veya siklooksijenaz (COX) yollarından elde edilir (16). NO üretim oranına bağlı olarak hem doğrudan, hem de dolaylı etkiler gösterir. Doğrudan etkileri, düşük konsantrasyonlarda üretildiğinde ortaya çıkar. Düşük konsantrasyonlarda pro-apoptotik etkileri önleyici görev yapar. Yüksek konsantrasyonları ise apoptotiktir (16). NO düşük dozlarda demirle koordineli hem parçalarına sahip proteinlerle nitrosil komplekslerini oluşturur (17). Damar sisteminde vazodilatör olarak görev yapar. Trombosit agregasyonunu ve adezyonunu, lökosit/trombosit ile endotel arasında adeziv etkileşimleri önler ve anjiyogenezi düzenler (18). Dolaylı etkileri ise, NO'nun  $O_2$  veya  $O_2^-$  ile etkileşimi sonucu, sırasıyla dinitrojen trioksit ( $N_2O_3$ ) veya peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) oluşumudur. İ/R sırasında yüksek oranlarda  $N_2O_3$  ve  $ONOO^-$  üretildiğinde, nitrozatif stres ortaya çıkar (1). Makrofajlar ve diğer hücre tiplerinde kalsiyum bağımlı nNOS aktivasyonu ve kalsiyumdan bağımsız iNOS aktivasyonundan üretilen yüksek NO konsantrasyonlarının iskemik beyin hasarını şiddetlendirdiği gösterilmiştir (19). eNOS'a üretilen az miktarda NO, sinir sistemini koruyucu etkiler gösterir. Serebral iskemide eNOS nakavt farelerde yabancı tiplere göre daha büyük enfarktüs hacimleri görülür (20). Selektif NOS inhibitörleri de iskemik inmeye karşı koruyucu etkiler gösterir (21, 22). NO bu etkilerini solubl guanilat siklaz (sGC) aracılı sinyalizasyon yoluyla oluşturur. Ama çoğu işlevini klasik yolak üzerinden gerçekleştirilmektedir. sGC'den bağımsız NO sinyalinin etkilendiği başlıca yol proteinlerin S-nitrozasyonudur (23). S-nitrozilasyon, düşük moleküler ağırlıklı S-nitrozoglutatyon ve S-nitrozile edilmiş proteinleri içeren S-nitrozotiyollerini oluşturmak için NO'nun reaktif bir sistein kalıntısına kovalent



bağlanmasından oluşan enzimatik olmayan geri dönüşümlü bir reaksiyondur. S-nitrosilasyon, bir alıcı tiyol ve S-nitrosoglutatyon içeren transnitrosilasyon yoluyla meydana gelebilir. S-nitrozoglutatyon en bol bulunan endojen S-nitrozotiyollerdir ve stabil bir hücre içi NO rezervuarı olarak hizmet eder (16). Protein ve lipid nitrozilasyonu tiyol bağımlı redoks kontrolü ile hücre fonksiyonlarını değiştirebilir (1). Artan NOS aktivitesi kaspazların S-nitrozilasyonunu artırır. Artan kaspaz S-nitrosilasyonu, bir apoptotik uyarıcı ile sunulduğunda kaspaz aktivasyonunu antagonize eder ve böylece apoptotik sinyalleme bastırılır (23). Protein S-nitrosilasyonu genellikle NFκB, IκB kinaz, PKC, Bcl-2, kaspazlar, PTS, MnSOD, hücre iskeleti aktin, mitokondriyal kompleks I ve çeşitli hücre yüzeyi reseptörlerini hedef alır ve hücre hasara karşı koruyucu etki gösterir (24, 25). Diğer taraftan, S-nitrozotiyoller, endotel hücrelerini redoks döngüsü işlev bozukluğuna karşı duyarlı hale getirir ve hücrel S-nitrozotiyol düzeylerinin yükselmesiyle de hücre ölümü kolaylaşır (23). Tüm RNT'den en çok bulunan ONOO<sup>-</sup> dir. NO, O<sub>2</sub><sup>-</sup> varlığında tüm RNT'yi oluşturur fakat hakim olan molekül en sitotoksik olan ONOO<sup>-</sup> dur (26). ONOO<sup>-</sup>, NO ve ROS üretiminin artması ile oluşur. Süperoksit anyonlarından yaklaşık 400 kat daha yüksek lipid katmanlarına nüfuz etme kapasitesine sahiptir (27). Sitotoksik etkilerini protein tirozin nitrozasyonu, lipid membran peroksidasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve DNA kırılması yoluyla uygular (28). ONOO<sup>-</sup>, proteinlerin sistein kalıntılarında S-nitrozilasyon sonucu fonksiyonlarını değiştirerek hasara sebep olur. NO<sub>2</sub><sup>-</sup> ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) varlığında miyeloperoksidaz, laktoperoksidaz ve prostaglandin H sentaz ve hem peroksidaz enzimlerinde nitrosasyonuna sebep olur (31). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve NO<sub>2</sub><sup>-</sup> arasındaki reaksiyon fenolik hidroksil grubunun orto-pozisyonunda bir tirozin kalıntısı ile 3-nitrotirozin oluşumu ile sonuçlanır. 3-nitrotirozin protein hasarına ve inaktif protein oluşumuna neden olur. Nitrotirozin, RNT oluşumunun göstergesidir (32). ONOO<sup>-</sup>'nin serebral İ/R modelinde miyelin lipidlerini oksitleyebildiği ve inflamasyon sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (29). Yine bir başka çalışmada iskemik inemeli hastalardan 24-48 saat sonra alınan kan örneklerinde ONOO<sup>-</sup> düzeylerinde artış görülmüştür (30). İ/R'de GSH ve/veya SOD gibi hücre içi antioksidan mekanizmalar ile ONOO<sup>-</sup> oluşumu önlenerek hücre hasarının önüne geçilebilir (16).

### 1.3. İskemi Reperfüzyon Hasarında Endoplazmik Retikulum Stresi

Endoplazmik retikulum (ER), protein katlanması, işlenmesi, taşınması ve parçalanması dahil olmak üzere protein homeostazında anahtar rol oynayan hücre içi bir organeldir. İ/R sebep olduğu patolojik olaylar nedeniyle

ER'de çok sayıda katlanmış protein üretimine sebep olur. ER protein katlama kapasitesini aştığında, ER lümeni içinde biriken katlanmamış/yanlış katlanmış proteinlerle karakterize, ER stresi oluşur. Hücreler bu sürecin üstesinden gelmek ve ER homeostazını yeniden kurmak için katlanmamış protein cevabı (UPR) adı verilen sinyal iletim yolunu başlatır. UPR, inozitol gerektiren enzim 1α (IRE1α), pankreatik endoplazmik retikulum kinaz (PERK) ve aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF 6) olmak üzere üç adet ER-transmembran stres sensörü tarafından kontrol edilir. Yanlış katlanmış/katlanmamış proteinler biriktikçe, bu transmembran reseptörleri UPR'yi indüklemek için aktive olur. UPR, ER şaperon glukoz ilişkili protein 78 (GRP 78)'i aktive eder. ER stresi sırasında GRP78, bu üç stres sensörü tarafından salınarak katlanmamış ve yanlış katlanmış proteinlerle interaksiyona geçer (33). UPR, proteinlerin parçalanmalarını hızlandırır, ER'de şaperonların ekspresyonunu artırarak katlanmamış protein miktarını azaltır ve yeni proteinlerin oluşumunu uyarır. ER stresinin erken evrelerinde UPR sinyal aktivasyonu stresi ortadan kaldırmazsa, proksimal efektörlerin (PRR, ATF6 ve IRE1) sürekli aktivasyonu farklı sinyal aracılı UPR kaynaklı protein üretimi ile hücre ölümüne sebep olur. Ayrıca, uzun süreli veya sürekli ER stres koşulları altında UPR programı, ER homeostazını geri getiremeyebilir. Bu nedenle UPR aracılı apoptoz ile hücre ölümü gerçekleşir (34, 35). Transgenik farelerin kalplerinde ATF6'nın ön aktivasyonu İ/R hasarına karşı koruyucu etki gösterir (36). İskemik ön koşullandırma GRP78'in up regülasyonu, kültür ortamında kardiyomiyositleri iskemik hasara karşı korur (37). Kalpte UPR'nin iskemi veya İ/R sırasında aktivasyonu miyokardiyal hücrelerde stres yanıtına karşı koruyucu etkiler gösterir. Fakat, birkaç çalışma UPR'nin kalpte İ/R hasarına yol açabileceğini göstermiştir. ER stres yanıt proteini, p53 upregüle apoptoz modülatörünün (PUMA) artmış ifadesi UPR yoluyla kültür ortamında kardiyomiyositlerde apoptozu artırır (38). Aynı zamanda, UPR aktivasyonu kardiyomiyosit apoptozuna katkıda bulunan kaspaz-3, JNK ve p53 aktivasyonuna da sebep olur (39). Kardiyomiyositlerde, UPR iskeminin erken evrelerinde iskemi aktivasyonuna karşı koruyucu etkiler gösterirken, sonraki evrelerde apoptotik özellikler göstermiştir (40). UPR'nin farklı işlevleri, ATF6, PERK ve IRE-1 aktivasyonu ve ER stres derecesine bağlı olabilir. ATF6, çoğunlukla koruyucu proteinlerin aktivasyonuna aracılık eder fakat PERK, apoptotik genlerin aktivasyonunu indükleyebilir (36). Bu nedenle, kısa iskemik stres, koruyucu etkileri teşvik etmek için UPR'nin regülasyonu altındaki proteomda değişikliklere yol açabilirken, uzun süreli iskemi proteomda hücrel hasara yol açabilir (41). Patolojik ER stresi UPR yanında bozulmuş Ca<sup>+2</sup> homeostazı,

artmış apoptotik sinyaller gibi fizyolojik mekanizmalarla ilişkilidir (42). ER stresi sırasında, sitozole inositol trifosfat reseptör aracılı  $Ca^{+2}$  salınımını aktive eden ve apoptozu indüklemek için kalsiyum kalmodulin bağımlı kinaz II'yi (CaMKII) aktive eden ER oksidaz 1 ekspresyonu indüklenir (43). İ/R'de ER stresi sırasında ATP konsantrasyonu azalır, bu da ER'de depolanan hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyelerini azaltır (38). Hücre içi  $Ca^{+2}$  aşırı artışı, Xbp1 ve ATF6'yı indükleyerek miyokardiyal hücre nekrozunu azaltan GRP94'ün artmış ifadesine aracılık eder (44). Miyokardiyal İ/R modelinde ER stresinin inhibisyonu  $Ca^{+2}$  bağımlı proteaz kalpain aracılı apoptozu engelleyerek, miyokardiyal fonksiyonun iyileşmesini sağlar (45). UPR, membran potansiyeli ve sitokrom c salınım derecesi dahil olmak üzere bir dizi mitokondriyal fonksiyonu düzenleyebilir (46). UPR ayrıca bağışıklık fonksiyonunda da rol oynayabilir. Katepsin ile uyarılan ER stresi IFN düzenleyici faktör 3 ve cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB/CBP) /p300'ün interferon beta 1'e (IFNB1) promotörüne bağlanmasını artırır. ER stresi, miyokardiyal İ/R hasarını destekleyebilen NF- $\kappa$ B sinyal yolunu aktive ederek nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptör protein 1'i (NLRP1) aktive edebilir (47). NLRP'ler, NLRP1 ve NLRP3 inflamatuvar cisimlerini içeren tipik inflamasyonlar olarak sınıflandırılır. Kaspaz-1'i aktive edebilirler, bu da proinflamatuvar sitokinler IL-1 $\beta$  ve IL-18 oluşumu ve salgılanması ile sonuçlanır (48). ATF6, Xbp1, ATF4, CHOP ve IRE1 dahil olmak üzere ER stresi tarafından aktive edilen birkaç önemli protein vardır. ATF6 normal olarak adaptif UPR'de hücre fizyolojinin yeniden şekillenmesini, akut fizyolojik ve patolojik hasarı takiben iyileşmesini sağlar (49). ATF6, S1P/S2P'ye bağlı proteoliz yoluyla Xbp1 gibi UPR tarafından düzenlenen temel l $\sigma$ sin fermuar transkripsiyon faktörleri ile dimerize olabilir veya mTOR sinyali gibi diğer strese duyarlı sinyal yollarıyla ilişkilendirilir (50). ATF6'nın,  $Ca^{+2}$  pompası SERCA2a ve birkaç antioksidan genin ekspresyonunu indüklediği de rapor edilmiştir (51). Xbp1'in artmış ifadesi oksijen glukoz yoksunluğu/reoksijenasyonu (OGD/R) tarafından indüklenen hücre ölümünü engeller, kalpte ve beyinde İ/R hasarına karşı koruyucu etkiler gösterir (49, 52). Xbp1 aktivasyonunun inhibe edilmesi, beyin İ/R hasarında nöronal hücre ölümünü hızlandırabilir. ER stresi beyin İ/R hasarının patolojisi ile ilişkilidir. OGD/R stresi, Xbp1 genini geçici olarak etkisiz hale getirerek, ER işlev bozukluğu nedeniyle hızlanmış nöron ölümüyle sonuçlanır. Xbp1 reaktivasyonu, OGD/R stresine karşı nöroprotektif olabilir (53). ATF4, hafif ER stresi altında C/EBP Homolog Protein (CHOP) ifadesini indükler. Bununla birlikte, kronik ER stresi altında PERK, CHOP ekspresyonunu önemli ölçüde artırır ve hücre ölümünü artırmak için Bcl-2 ekspresyonunu baskılar (54).

CHOP'un ayrıca PUMA ve proapoptotik protein Bim'in ekspresyonunu arttırdığı ve böylece mitokondriyal bağımlı apoptozu indüklediği bildirilmiştir (55). IRE1, hipertrofi ve İ/R'u da içine alan kardiyak patolojilere karşı önemli bir savunma mekanizması olan otofaji aktivasyonu ile ilişkilidir (56).

#### 1.4. İskemi Reperfüzyon Hasarında Mitokondriyal Stres

Mitokondri, normal hücre fonksiyonu ve canlılığı için gerekli olan aerobik koşullar altında ATP üretiminin ana kaynağıdır. ATP sentezine ek olarak, mitokondri hücrede çok çeşitli metabolik süreçleri ve sinyal yollarını düzenler. Farklı metabolitleri sentezlerler, hücre redoks potansiyelini düzenlerler ve iyon düzenlemesinde, özellikle  $Ca^{+2}$  homeostazında, termogeneizde ve apoptozda önemli rol oynar (57). İskemi sırasında, oksijen eksikliği mitokondriyal solunum zinciri boyunca elektron akışını engeller. Sonuç olarak, F1FO ATPaz tarafından ADP'nin fosforillenerek ATP'ye dönüşmesi gerçekleşemez. Aslında, inhibe edilmiş elektron transferi altında, ATP sentaz ters modda (ATP hidrolaz) çalışır ve proton elektrokimyasal gradientini ( $\Delta\psi_m$ ) korumak için kalan küçük ATP'yi hidroliz eder (58). Bu iki olayın bir sonucu olarak, ATP seviyeleri iskemi sırasında çok hızlı bir şekilde düşer. Mitokondriyal F1FO ATPaz'ın seçici inhibisyonu, iskemi sırasında ATP kaybı oranını yavaşlatır ve reperfüzyonla hücre ATP seviyelerini iyileştirir ve enfarktüs boyutunu sınırlar (59). İskeminin neden olduğu bozulmuş oksidatif fosforilasyon ayrıca yağ asitlerinin parçalanmasını ve/veya oksidasyonunu da engeller (60). Toksik yağ asitleri etkilenen hücrelerde biriktikçe, inflamatuvar araşidonik asit metabolit oluşumunu tetikler ve mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneklerinin (mitochondrial permeability transition pores: mPTP) açılmasını kolaylaştırır (61). Daha önce bahsedildiği gibi mitokondri, İ/R'de önemli oksidatif stres kaynağıdır. Aşırı ROS, elektron taşıma zinciri ve mitokondriyal dış zar proteinleri p66Shc ve MAO'lar ve mitokondriyal NOX4 tarafından üretilir. Fizyolojik koşullar altında elektron taşıma zincirinin I ve III kompleksleri aracılığıyla üretilen süperoksit, süperoksit dismutaz (SOD) ile nötralize edilir. Fakat, iskemi sırasında özellikle kompleks I'de artan süperoksit sızıntısı, hücre antioksidan savunmalarını bastırır. Reperfüzyonla birlikte, kan akımı yeniden sağlandığında bu hasar daha da artar (62). İ/R ile mPTP'nin açılması hücre ölümüne gitmeden önceki son basamaktır. Bu gözenek, iske mi sırasında asidoz sebebiyle hareketsizdir. Reperfüzyonla birlikte, mitokondriyal  $Ca^{+2}$  aşırı yükü ve moleküler oksijenin sağlanmasıyla ROS üretimindeki artış, mPTP'nin açılmasına neden olur. Açık mPTP'nin çapı büyük olduğundan,

1,5 kD boyutuna kadar moleküller kanalı rahatça geçebilir. Ayrıca, mPTP'nin açılmasıyla mitokondriyal matrikse H<sup>+</sup> iyon akışı sonucu, Δψm bozulur, elektron taşıma zincirini ayırır ve ATP sentezini inhibe eder. Aynı zamanda su ozmotik olarak organel içerisine girerek, aşırı şişme sonucu hücre patlamasına sebep olur (58). Mitokondriyal DNA, İ/R'deki başka bir hedeftir. Mitokondri, hücre iskeletine bağlanan ve bir membran temas bölgesi ağı aracılığıyla endoplazmik retikuluma bağlı olan, birbiriyle iletişim kuran tübüler ağlar oluşturur. Bu mitokondriyal tübüler ağlar, hücre içindeki enerji dağılımı için proton hareketine yönelik iletken bir yol sağlar (63). ER, mitokondriyal yüzey alanının yaklaşık %2-%5'ini kaplar. ER ile mitokondriyal membranlar arasındaki 6-15 nm boşluk organeller arasındaki sinyallerin veya metabolitlerin (Ca<sup>2+</sup> ve lipidler) akışını kolaylaştırır. Mitokondri oldukça dinamik bir organdır. Patolojik durumlarda mitokondriyal morfoloji ve işlevde değişiklik oluşturmak için dengesiz fisyon (bölünme) ve füzyon (birleşme) döngüleri oluşur (64). Füzyon, hasar görmüş mitokondri içeriğini karıştırarak stresi azaltmaya yardımcı olur. Fisyon, hasarlı mitokondrinin çıkarılmasını sağlar ve yeni mitokondri oluşumu için gereklidir. Fisyon kaybı ile büyük mitokondri ağları oluşur. Yüksek düzeyde hücresel strese aşırı bölünme sonucu, apoptotik hücre ölümünü kolaylaştıran küçük, parçalanmış mitokondriler meydana gelir. ATP

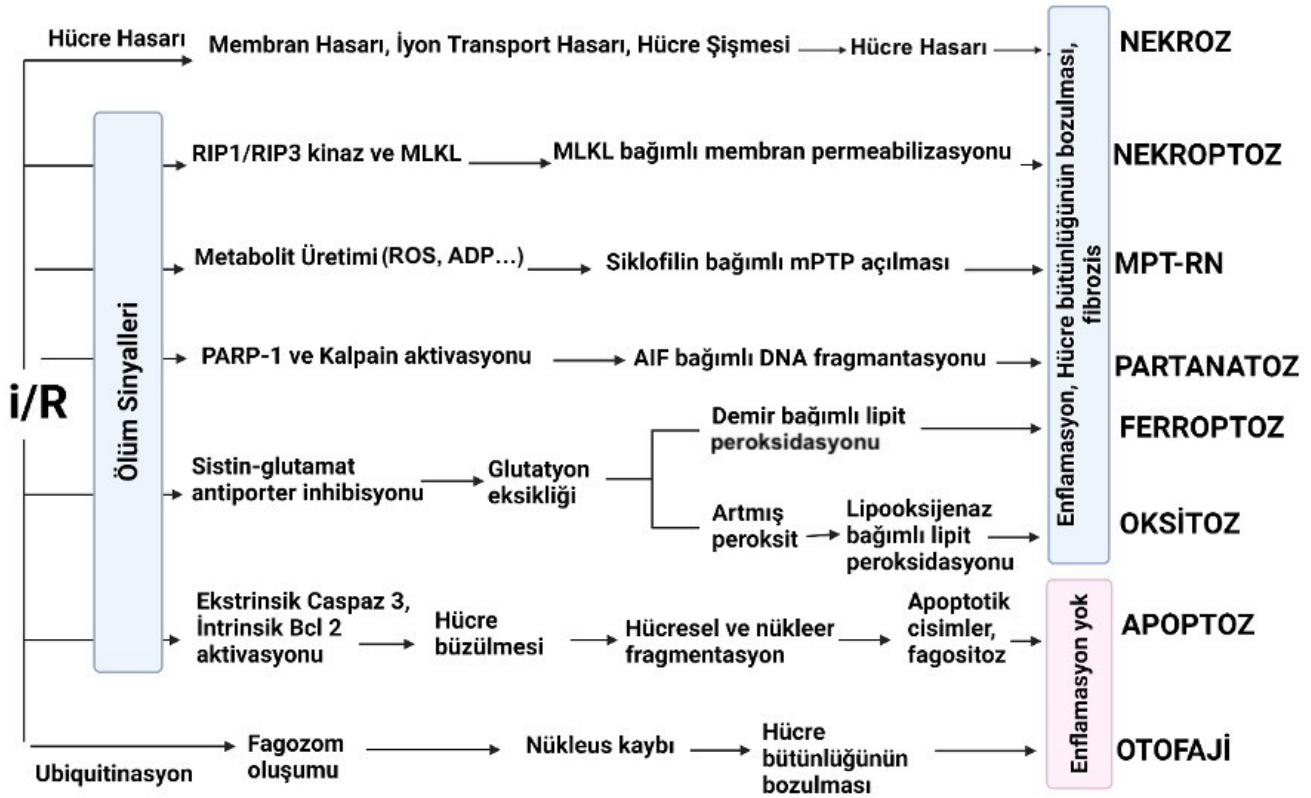
seviyelerinde iskemiye bağlı azalmalar ve artan mitokondriyal ROS üretimi bu organellerin bölünmesini teşvik ederek, apoptotik hücre ölümüne katkıda bulunur. Mitokondriyal fisyonun inhibisyonu, İ/R kaynaklı mPTP'nin açılmasını önler (65). Füzyon işlemleri optik atrofi proteini, mitofusin 1 ve 2 tarafından gerçekleştirilir. Fisyon işlemlerinde ise dynamin ilişkili protein 1 (Drp1) ve Drp hedefi molekül fisyon 1 (Fis1) görev alır (66).

## 2. İskemi Reperfüzyonda Hücre Ölüm Modelleri

İ/R sürecinde hücre, meydana gelen stres ile baş edemez ise hücrede ölüm meydana gelir. Hücreyi ölüme sürükleyen temel mekanizmalar apoptoz, otofaji ve nekrozdur (Şekil 1).

### 2.1. Apoptoz

Morfolojik olarak membran kabarması, hücre küçülmesi, sitozol ve çekirdeğin yoğunlaşması sonucu hücrenin parçalara ayrılarak apoptotik cisimlerin olduğu hücre ölümü şeklidir (Şekil 1) (1,67). Apoptotik cisimler, hücre zarlarıyla çevrili olduklarından inflamatuvar bir tepkiye neden olmadan fagositler tarafından sindirilmesi sonucu hücre ölümü gerçekleşir. Apoptotik hücre ölümünün altında yatan hücre sinyal mekanizmaları, ekstrinsik ve



**Şekil 1.** İ/R'de hücre ölüm yolları: İ/R'da ölüm sinyalleri bir taraftan hücreyi enflamasyon aracılı nekroz, nekroptoz, MPT-RN, partanatoz, ferroptoz ve oksitoza sürüklerken, diğer taraftan enflamasyonun görülmediği apoptoz ve otofajiye neden olur. Şekil Biorender.com isimli web sitesinden alınmıştır

intrinsik yollar aracılığıyla gerçekleşir (Şekil 1). Her iki yolak arasında birçok biyokimyasal ve fonksiyonel bağlantı vardır (68). Ekstrinsik veya ölüm reseptör yolu, proinflatuar reseptörlere bağlanan Fas, (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) ve tümör nekroz faktör (TNF)-alfa gibi ligandların trimerizasyonuna sebep olarak, Fas-associated death-domain protein (FADD) ve TNF-receptor-associated death-domain protein (TRADD) gibi ölüme neden olan sinyal iletim kompleksini aktive eder. Bu reseptör kompleksi de kaspaz-8 üzerinden kaspaz-3'ü aktive eder. Bunun sonucunda, kaspaz-3 apoptoz oluşturmak için birçok hücre proteinini hidroliz eder (1,68,69). Oksidatif stres gibi sitotoksik uyarılara yanıt olarak, intrinsik veya mitokondriyal yol aktive olur (Şekil 1). Bu yol, iskemik hücrelerde, prodeath Bcl-2 proteinlerinin (Bax, Bak, Bid, BNIP3 ve Puma) aktivasyonu, artışı, translokasyonu ve mitokondriyal membranla bütünleşmesiyle gerçekleşir (1,67,68). Bununla birlikte, iskemik kendi başına Bcl-2 proteinlerinin aktivasyonu için yeterli değildir. Çünkü bu proteinlerin çoğu redoksa duyarlıdır ve reperfüzyon ile tetiklenen oksidatif strese ihtiyacı vardır (1). Prodeath proteinlerin membranla bütünleşmesiyle dış zar geçirgen hale gelerek, zarlar arası boşluktan pro-apoptotik proteinler sitokrom c, Smac/DIABLO, Omi/HtrA2 ve endonükleaz-G salınır. Sitokrom c, kaspaz 9 ve kaspaz 3 proteaz sistemini aktive eden ve hücre protein bölünmesine neden olan apoptozomun birleşmesini uyarmak için sitozolik protein APAF1'e bağlanır. Kaspaz aktivasyonu aynı zamanda Smac/DIABLO ve Omi/HtrA2'ye bağlı mekanizmalar tarafından da meydana gelir, ancak bu prodeath proteinler bu olayı kaspaz inhibitör proteinlerini ayırarak veya sindirerek yapar. Bu apoptoz formunun DNA fragmentasyonuna endonükleaz-G aracılık eder (68). Jeremis ve arkadaşları yapmış olduğu kardiyak İ/R modelinde, Fas, TNF reseptörü 1 veya TNF receptor-associated factor 1 (TRAF1)'den yoksun farelerin, yabancı tip farelere göre daha küçük enfarktüs boyutları sergilediğini göstererek, apoptozun ölüm reseptör yolu üzerinden gerçekleştiğini açıklamışlardır (69). Hochhauser ve arkadaşları da, küçük bir Omi/Htr2 inhibitörü ile tedavi edilen Bax nakavt kardiyak İ/R modeli farelerde daha küçük boyutlu enfarktüsler kaydederek, apoptozun mitokondriyal yol aracılığıyla gerçekleştiğini göstermiştir (70).

## 2.2. Otofaji

Hasar görmüş veya yaşlanmış protein kümelerini ve organelleri otofagozomlara paketleyerek, genellikle bir inflamatuvar tepkiye neden olmadan, lizozomlarla yıkma işlemidir. Hücrede bu temizlik süreci sürekli devam eder. İ/R sürecinde ATP eksikliği, oksidatif stres ve ER stresi gibi durumlar otofajiyi tetikler (Şekil 1). Otofaji, iskemik süre-

since besinden ve oksijenden yoksun olan hücrelere enerji seviyelerini korumak için substrat sağlayarak, hücre hayatta kalmayı kolaylaştırır (1,71,72). İskemi süresi uzarsa, kritik hücre bileşenlerin otofajik bozunma derecesi artar ve postiskemik hasar sonucu hücre ölür. Otofaji, esas olarak süreci inhibe eden rapamisin (mTOR) tarafından düzenlenir. Bununla birlikte, bu negatif düzenleme, besin yokluğu veya oksidatif stres gibi İ/R ile ilişkili koşullar altında inhibe edilir yani mTOR inaktive edilir (73,74). Bu, sırayla Vps150, Atg14 ve beclin-1'e bağlanan bir sınıf III fosfatidil inozitol 3 kinaz olan Vps34'ün aktivasyonu ile fagozor oluşumunu başlatan birkaç kinazı (Atg1, Atg13 ve Atg17) azaltır. Bu kompleks, izolasyon zarının olgun veziküller otofagozomu oluşturmak üzere genişlemesi için gerekli olan diğer düzenleyici proteinleri görevlendirir. Otofagozomun bir lizozomla füzyonu, küçük GTPaz Rab7 ve lizozomal membran proteinini lysosome-associated membrane protein-2 (LAMP2)'ye bağlı bir mekanizma ile gerçekleşir (73-75). Mitofaji, mitokondrinin otofaji olmasıdır. Yani yıpranan mitokondrinin zar ile çevrilerek, lizozom enzimleriyle parçalanmasıdır. Hasarlı mitokondrinin otofagozomlara ayrılmasını kolaylaştıran parkin ve PTEN-induced kinase 1 (PINK1) içeren hücre sinyal mekanizmaları ile otofajiden farklılaşır. İ/R, parkin protein düzeyindeki azalmalarla ilişkilidir. Bu da azalmış mitofaji sonucu hasarlı mitokondri birikimine ve ardından hücre ölümüne sebep olur (1,76).

## 2.3. Nekroz

Morfolojik olarak hücrelerin ve onları oluşturan organellerin nükleer fragmentasyon olmadan şişmesi, mitokondriyal hasar, plazma zarı yırtılması ve intraselüler içeriğin sızmasıyla oluşan hücre ölümüdür (Şekil 1). Doku homeostazisini korumak için fizyolojik programlanmış nekroz embriyonik dönemde, patolojik durumlarda meydana gelen düzenlenmiş nekroz ise İ/R gibi patolojik şartlarda oluşur. Hücreler, nekroptoz, mitokondriyal geçirgenliğe bağlı düzenlenmiş nekroz (MPT-RN) ve partanatoz terimleri ile tanımlanan en az üç ayrı sinyal yolunun aktivasyonu ile İ/R tarafından düzenlenmiş nekroza yönlendirilebilir (Şekil 1) (77-79). Nekroptoz, hücre stresi veya TNF reseptörü 1, Fas reseptörü gibi ölüm reseptörlerinin ligasyonu ile aktive edilir ve reseptör etkileşimli protein kinazlar (RIPK) adı verilen bir grup serin/treonin kinazın aktivasyonuna yol açar (Şekil 1). RIPK1 ve RIPK3, hücre ölümüyle sonuçlanan karmaşık bir sinyal yolu aracılığıyla NADPH oksidazlar veya mitokondriyal oksidan üretiminin uyarılması yoluyla oksidatif stresi artırır. Ayrıca, RIP3 psödokinaz benzeri proteini (MLKL) fosforile ederek nekroptozu neden olur (80). Nekrostatin-1, RIP1 kinaz aktivitesini inhibe ederek İ/R ile

indüklenen hücre ölümünü azaltır. RIP aracılı nekrozun diğer hedefi mPTP'dir (80,81). Daha önce bahsettiğimiz gibi, iç mitokondriyal membrandaki bu büyük, spesifik olmayan kanal normalde kapalıdır, ancak İ/R sırasında aşırı ROS üretimine ve mitokondriyal matriks  $Ca^{+2}$  seviyelerindeki aşırı artışlara yanıt olarak açılır (67). İç zarın permeabilitesi aniden artar ve bu da  $\Delta\Psi_m$ 'ni bozar. Bu olay, ATP tükenmesi, daha fazla ROS üretimi ve nihayetinde mitokondride şişme ve yırtılma ile sonuçlanır. Bu ölüm siklofilin D'ye bağlıdır ve MPT-RN olarak adlandırılan ikinci bir düzenlenmiş nekroz formunu oluşturur (Şekil 1) (67, 78,81). Partanatoz olarak adlandırılan hücre ölüm modeli, üçüncü bir düzenlenmiş nekroz formunu temsil eder (Şekil 1). Partanatoz, oksidanlar, alkilleyici ajanlar, İ/R gibi genotoksik stresler ile aktive edilir ve bu da DNA onarım enzimi poli (ADP-riboz) polimeraz-1'in (PARP1) aşırı uyarılmasına yol açar (82). PARP1, kalpainini aktive ederek, apoptoz indükleyici faktörün (AIF) mitokondriden salınmasına sebep olur. AIF daha sonra çekirdeğe hareket eder ve DNA'yı bozar (83). Ferroptoz ve oksitoz, İ/R'de apoptotik olmayan hücre ölümünün iki formudur (Şekil 1). Her iki tip de sistin-glutamat antiporter sistemi ve lipid peroksidasyonu mekanizmalarını paylaşır, ancak oksitoza katılan lipoksijenazlar ile birbirinden ayrılır. Ferroptoz, demire bağlı lipid peroksidasyonu ile karakterize edilen bir hücre ölüm

yöntemidir (79). Oksitoz, 12- ve 15-lipoksijenazların hücre membranlarına translokasyonu ile ilişkili peroksit artışı sonucu mitokondride lipid bileşenlerinin peroksidasyonudur. Programlanmış hücre ölümünün bu formunun, inme ve miyokard enfarktüsünde, lipoksijenaz inhibitörlerinin kullanımı veya 15-lipoksijenazın genetik ablasyonu yoluyla meydana geldiği gösterilmiştir (84, 85).

İ/R'da apoptoz, otofaji ve beş düzenlenmiş nekroz formu (nekroptoz, MPT-RN, partanatoz, ferroptoz ve oksitoz) hücreleri ölüme sürüklemektedir (Şekil 1). Nekrozla ölen hücre sayısı, apoptozla ölen hücreye göre daha fazla olmakla birlikte, her bir ölüm mekanizmasına hangi dokuların daha fazla duyarlı olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir (1). Hücrel stres tepkileri, hücrenin hayatta kalmasını sağlamak ve hasarlı-istenmeyen hücreleri ortadan kaldırma noktasında fizyolojinin önemli bir parçasıdır. Stresin hücre ölümünü veya hücre hayatta kalma programlarını tetikleyip tetiklemediği hücre tipine ve maruz kalınan İ/R'un süresine bağlıdır. Bu süreçte alta yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması hücre ölümünü engelleyerek hayatta kalma programlarına olanak sağlamaktadır. Stres tepkilerinin mekanik temeline ilişkin olaylar dizisi moleküler hedefli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için yeni perspektifler açacak ve hücre ölüm mekanizmalarını önlemek için yeni ajanların keşfine olanak sağlayacaktır.

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: ÜGB, AK, MA Tasarım: ÜGB, AK, MA Veri toplama/Veri işleme: ÜGB Veri analizi: ÜGB Makalenin hazırlanması: ÜGB Makalenin kontrolü: AK, MA

**Etik Kurul Onayı:** Gerekli değildir.

**Hasta Onayı:** Gerekli değildir.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Kalogeris T, Baines PC, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Comprehensive Physiology* 2016;7:113-170.
2. Wu L, Xiong X, Wu X et al. Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2020;13:1-34.
3. Mukherjee A, Sarkar S, Jana S, Swarnakar S, Das N. Neuroprotective role of nanocapsulated curcumin against cerebral ischemia-reperfusion induced oxidative injury. *Brain Research* 2019;1704:164-173.
4. Shiyong L, Dawei J, Zachary TR et al. Aptamer-Conjugated Framework Nucleic Acids for the Repair of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Nano Letters* 2019;19:7334-7341.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

5. Wang Y, Luo J, Li SY. Nano-Curcumin Simultaneously Protects the Blood-Brain Barrier and Reduces M1 Microglial Activation During Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *ACS Appl Mater Interfaces* 2019;11:3763-3770.
6. Xu X, Zhang L, Ye X et al. Nrf2/ARE pathway inhibits ROS-induced NLRP3 inflammasome activation in BV2 cells after cerebral ischemia reperfusion. *Inflammation Research* 2018; 67:57-65.
7. Xing P, Ma K, Wu J, Long W, Wang D. Protective effect of polysaccharide peptide on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Molecular Medicine Reports* 2018;18:5371-5378.

8. Kryl'skii ED, Popova TN, Safonova OA, Stolyarova AO, Razuvaev GA, Carvalho MAP. Transcriptional Regulation of Antioxidant Enzymes Activity and Modulation of Oxidative Stress by Melatonin in Rats Under Cerebral Ischemia/Reperfusion Conditions. *Neuroscience* 2019;406:653-666.
9. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A et al. Association between total antioxidant capacity and mortality in ischemic stroke patients. *Annals of Intensive Care* 2016;6:39.
10. Deng H, Zuo X, Zhang J et al. A-lipoic acid protects against cerebral ischemia/reperfusion-induced injury in rats. *Molecular Medicine Reports* 2015;11:3659-3665.
11. Lin HC, Narasimhan P, Liu SY, Chan PH, Lai I. Postconditioning mitigates cell death following oxygen and glucose deprivation in PC12 cells and forebrain reperfusion injury in rats. *Journal of Neuroscience Research* 2015;93:140-148.
12. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004;44:248-252.
13. Pérez-Torres I, Guarner-Lans V, Rubio-Ruiz ME. Reductive Stress in Inflammation-Associated Diseases and the Pro-Oxidant Effect of Antioxidant Agents. *International Journal of Molecular Science* 2017;8:2098.
14. Alp N, Channon KM. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004;24:413-420.
15. Vallance P. Endothelial regulation of vascular tone. *Postgraduate Medical Journal* 1992;68:697-701.
16. Pérez-Torres I, Manzano-Pech L, Rubio-Ruiz ME, Soto ME, Guarner-Lans V. Nitrosative Stress and Its Association with Cardiometabolic Disorders. *Molecules* 2020;25:2555.
17. Shiva S, Sack MN, Greer JJ et al. Nitrite augments tolerance to ischemia/reperfusion injury via the modulation of mitochondrial electron transfer. *Journal of Experimental Medicine* 2007;204:2089-2102.
18. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews* 2007;87:315-424.
19. Samdani AF, Dawson TD, Dawson VL. Nitric Oxide Synthase in Models of Focal Ischemia. *Stroke* 1997;28:1283-1288.
20. Huang Z, Huang PL, Ma J et al. Enlarged Infarcts in Endothelial Nitric Oxide Synthase Knockout Mice are Attenuated by Nitro-L-Arginine. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1996;16:981-987.
21. Chabrier P, Auguet M, Spinnewyn B et al. BN 80933, a dual inhibitor of neuronal nitric oxide synthase and lipid peroxidation: A promising neuroprotective strategy. *PNAS* 1999;96:10824-10829.
22. Parmentier S, Böhme GA, Lerouet D et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents ischaemic brain injury. *British Journal of Pharmacology* 2009;127:546-552.
23. Benhar M, Forrester M, Stamler JS. Protein denitrosylation: enzymatic mechanisms and cellular functions. *Nature reviews molecular cell biology* 2009;10:721-732.
24. Lima B, Forrester TM, Hess TD, Stamler JS. S-Nitrosylation in Cardiovascular Signaling. *Circulation Research* 2011;106:633-646.
25. Sun J, Murphy E. Protein S-nitrosylation and cardioprotection. *Circulation Research* 2010;106:285-296.
26. Greenacre SAB, Ischiropoulos H. Tyrosine nitration: Localisation, quantification, consequences for protein function and signal transduction. *Free radical research* 2001;34:541-581.
27. Zielonka J, Sikora A, Joseph J, Kalyanaraman B. Peroxynitrite is the major species formed from different flux ratios of co-generated nitric oxide and superoxide: direct reaction with boronate-based fluorescent probe. *The Journal of Biological Chemistry* 2010;285:14210-14216.
28. Moroa MA, Almeida A, Bolaños JP, Lizasoain I. Mitochondrial respiratory chain and free radical generation in stroke. *Free Radical Biology and Medicine* 2005;39:1291-1304.
29. Shi H, Noguchi N, Xu Y, Niki E. Formation of Phospholipid Hydroperoxides and Its Inhibition by  $\alpha$ -Tocopherol in Rat Brain Synaptosomes Induced by Peroxynitrite. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999;257:651-656.
30. Nanetti L, Taffi R, Vignini A et al. Reactive oxygen species plasmatic levels in ischemic stroke. *Molecular and cellular biochemistry* 2007;303:19-25.
31. Paolucci N, Ekelund U, Isoda T et al. cGMP-independent inotropic effects of nitric oxide and peroxynitrite donors: potential role for nitrosylation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2000;279:1982-1988.
32. Ischiropoulos H. Biological selectivity and functional aspects of protein tyrosine nitration. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003;305:776-783.
33. Fajardo NMP, Meijer C, Kruyt FAE. The endoplasmic reticulum stress/unfolded protein response in gliomagenesis, tumor progression and as a therapeutic target in glioblastoma. *Biochemical Pharmacology* 2016;118:1-8.
34. Urano F, Wang X, Bertolotti A et al. Coupling of Stress in the ER to Activation of JNK Protein Kinases by Transmembrane Protein Kinase IRE1. *Science* 2000;287:664-666.
35. Yoneda T, Imaizumi K, Oono K et al. Activation of Caspase-12, an Endoplasmic Reticulum (ER) Resident Caspase, through Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor 2-dependent Mechanism in Response to the ER Stress. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:3935-13940.
36. Martindale JJ, Fernandez R, Thuerauf D et al. Endoplasmic Reticulum Stress Gene Induction and Protection From Ischemia/Reperfusion Injury in the Hearts of Transgenic Mice With a Tamoxifen-Regulated Form of ATF6. *Circulation Research* 2006;98:1186-1193.
37. Ishida KS, Nakajima M, Uemura K, Yoshida K. Ischemic preconditioning protects cardiomyocytes against ischemic injury by inducing GRP78. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006;345:1600-1605.
38. Weigand K, Brost S, Steinebrunner N, Büchler M, Schemmer P, Müller M. Ischemia/Reperfusion Injury in Liver Surgery and Transplantation: Pathophysiology. *Hepato-Pancreato-Biliary (HPB) Surgery* 2012;176723:1-8.
39. Hartley T, Siva M, Lai E, Teodoro T, Zhang L, Volchuk A. Endoplasmic reticulum stress response in an INS-1 pancreatic beta-cell line with inducible expression of a folding-deficient proinsulin. *BMC Molecular and Cell Biology* 2010;11:1-18.

40. Szegezdi E, Duffy A, O'Mahoney ME et al. ER stress contributes to ischemia-induced cardiomyocyte apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2006;349:1406-1411.
41. Ruan Y, Zeng J, Jin Q et al. Endoplasmic reticulum stress serves an important role in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020;20:268.
42. Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiological Reviews* 2008;88:581-609.
43. Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nature Cell Biology* 2011;13:184-190.
44. Vitadello M, Penzo D, Petronilli V et al. Overexpression of the stress protein Grp94 reduces cardiomyocyte necrosis due to calcium overload and simulated ischemia. *The FASEB Journal* 2003;17:923-925.
45. Zheng D, Wang G, Li S, Fan G, Peng T. Calpain-1 induces endoplasmic reticulum stress in promoting cardiomyocyte apoptosis following hypoxia/reoxygenation. *Biochimica et Biophysica Acta* 2015;1852:882-892.
46. Muñoz JP, Ivanova S, Sánchez-Wandelmer J et al. Mfn2 modulates the UPR and mitochondrial function via repression of PERK. *The EMBO Journal* 2013;32:2348-2361.
47. Cao L, Chen Y, Zhang Z, Li Y, Zhao P. Endoplasmic Reticulum Stress-Induced NLRP1 Inflammasome Activation Contributes to Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Shock* 2019;51:511-518.
48. Yi Y. Role of inflammasomes in inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology* 2018;22:1-15.
49. Zhang G, Wang X, Gillette TG, Deng Y, Wang Z. Unfolded Protein Response as a Therapeutic Target in Cardiovascular Disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2019;19:1902-1917.
50. Asada R, Kanemoto S, Kondo S, Saito A, Imaizumi K. The signalling from endoplasmic reticulum-resident bZIP transcription factors involved in diverse cellular physiology. *Journal of Biochemistry* 2011;149:507-518.
51. Jin JK, Blackwood EA, Azizi K et al. ATF6 Decreases Myocardial Ischemia/Reperfusion Damage and Links ER Stress and Oxidative Stress Signaling Pathways in the Heart. *Circulation Research* 2017;120:862-875.
52. Zhang C, Tang Y, Li Y et al. Unfolded protein response plays a critical role in heart damage after myocardial ischemia/reperfusion in rats. *PLoS One* 2017;12:e0179042.
53. Ibuki T, Yamasaki Y, Mizuguchi H, Sokabe M. Protective effects of XBP1 against oxygen and glucose deprivation/reoxygenation injury in rat primary hippocampal neurons. *Neuroscience* 2012;518:45-48.
54. McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, Aw TY, Holbrook NJ. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Molecular and Cellular Biology* 2001;21:1249-12559.
55. Ghosh AP, Klocke BJ, Ballestas ME, Roth KA. CHOP potentially co-operates with FOXO3a in neuronal cells to regulate PUMA and BIM expression in response to ER stress. *PLoS One* 2012;7:e39586.
56. Meyer G, Martinet W. Autophagy in the cardiovascular system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 2009;1793:1485-1495.
57. Newmeyer DD, Ferguson-Miller S. Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell* 2003;112:481-490.
58. Di Lisa F, Canton M, Menabò R, Kaludercic N, Bernardi P. Mitochondria and cardioprotection. *Heart Failure Reviews* 2007;12:249-260.
59. Grover GJ, Atwal KS, Sleph PG et al. Excessive ATP hydrolysis in ischemic myocardium by mitochondrial F1FO-ATPase: effect of selective pharmacological inhibition of mitochondrial ATPase hydrolase activity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory* 2004;287:1747-1755.
60. Sesti C, Simkhovich BZ, Kalvinsh I, Kloner RA. Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2006;47:493-499.
61. Lisa FD, Kaludercic N, Carpi A, Menabo R, Giorgio M. Mitochondrial pathways for ROS formation and myocardial injury: the relevance of p66(Shc) and monoamine oxidase. *Basic Research in Cardiology* 2009;104:131-139.
62. Dunn JD, Alvarez LA, Zhang X, Soldati T. Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis. *Redox Biology* 2015;6:472-485.
63. Giedt RJ, Yang C, Zweier JL, Matzavinos A, Alevriadou BR. Mitochondrial fission in endothelial cells after simulated ischemia/reperfusion: role of nitric oxide and reactive oxygen species. *Free Radical Biology Medicine* 2012;52:348-356.
64. Chen L, Knowlton AA. Mitochondria and heart failure: new insights into an energetic problem. *Minerva Cardioangiologica* 2010;8:213-229.
65. Ong SB, Subrayan S, Lim SY, Yellon DM, Davidson SM, Hausenloy DJ. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2010;121:2012-2022.
66. Lejay A, Meyer A, Schlagowski AI et al. Mitochondria: mitochondrial participation in ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle. *International Journal of Biochemistry Cell Biology* 2014;50:101-105.
67. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiological Reviews* 2007;87:99-163.
68. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke* 2009;40:e331-339.
69. Galle PR, Hofmann WJ, Walczak H et al. Involvement of the CD95 (APO-1/Fas) receptor and ligand in liver damage. *The Journal of Experimental Medicine* 1995;182:1223-1230.
70. Hochhauser E, Cheporko Y, Yasovich N et al. Bax deficiency reduces infarct size and improves long-term function after myocardial infarction. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2007;47:11-20.

71. Sciarretta S, Yee D, Ammann P et al. Role of NADPH oxidase in the regulation of autophagy in cardiomyocytes. *Clinical Science (Lond)* 2015;128:387-403.
72. Cardinal J, Pan P, Tsung A. Protective role of cisplatin in ischemic liver injury through induction of autophagy. *Autophagy* 2009;5:1211-1212.
73. Gottlieb RA, Gustafsson AB. Mitochondrial turnover in the heart. *Biochimica Biophysica Acta* 2011;1813:1295-1301.
74. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008;132:27-42.
75. He B, Xiao J, Ren AJ et al. Role of miR-1 and miR-133a in myocardial ischemic postconditioning. *Journal of Biomedical Science* 2011;18:22.
76. Mengesdorf T, Jensen PH, Mies G, Aufenberg J, Paschen W. Down-regulation of parkin protein in transient focal cerebral ischemia: A link between stroke and degenerative disease? *PNAS* 2002;99:15042-15047.
77. Andrabi SA, Dawson TM, Dawson VL. Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos. *Annals Of The New York Academy Of Sciences* 2008;1147:233-241.
78. Halestrap AP. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. *Biochemical Society Transactions* 2010;38:841-860.
79. Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis. *Cellular and Molecular Life Science* 2016;73:2195-2209.
80. Smith CC, Yellon DM. Necroptosis, necrostatins and tissue injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2011;15:1797-1806.
81. Ong SB, Samangouei P, Kalkhoran SB, Hausenloy D. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *Journal of Cellular and Molecular Cardiology* 2015;78:23-34.
82. Fasanaro P, Greco S, Ivan M, Capogrossi MC, Martelli F. microRNA: emerging therapeutic targets in acute ischemic diseases. *Pharmacology Therapeutics* 2010;125:92-104.
83. Wang Y, Dawson VL, Dawson TM. Poly(ADP-ribose) signals to mitochondrial AIF: a key event in parthanatos. *Experimental Neurology* 2009;218:193-202.
84. Pallast S, Arai K, Pekcec A et al. Increased nuclear apoptosis-inducing factor after transient focal ischemia: a 12/15-lipoxygenase-dependent organelle damage pathway. *Journal Of Cerebral Blood Flow And Metabolism* 2010;30:1157-1167.
85. Conrad M, Angeli JP, Vandenabeele P, Stockwell BR. Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery* 2016;15:348-366.



## Dabigatran Kullanımına Sekonder Nadir Görülen Ciddi Koagülopati

### Rare Severe Coagulopathy Secondary Due to Dabigatran Use

**Sema Uçak Basat<sup>1</sup>** ORCID NO: 0000-0002-6479-1644, **Rıdvan Sivritepe<sup>2</sup>** ORCID NO: 0000-0003-0547-1883, **Damla Ortaboz<sup>1</sup>** ORCID NO: 0000-0002-9767-7709, **Ecem Sevim<sup>1</sup>** ORCID NO: 0000-0001-6458-9844

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

<sup>2</sup>İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

**Geliş Tarihi/Received:** 24.07.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 03.10.2021

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Rıdvan Sivritepe

Bahçelievler Mahallesi,

Adnan Menderes Bulvarı

No:31-33 Pendik İstanbul/Türkiye.

E-mail: dr.ridvansivritepe@gmail.com

**Anahtar Sözcükler:**

Antikoagülan İlaçlar

Atriyal Fibrilasyon

Böbrek Yetmezliği

Dabigatran

Kanama

**Key Words:**

Anticoagulants

Atrial Fibrillation

Dabigatran

Hemorrhage

Renal Insufficiency

International Congress of Internal Medicine (9-11 March 2017/ Athens/Greece) kongresinde EPP098 numarasıyla poster olarak sunulmuştur.

### ÖZ

Dabigatran atriyal fibrilasyon varlığında oluşabilecek inemelerin önlenmesinde kullanılan oral direkt trombin inhibitörüdür. Vitamin K antagonistleri ve varfarin kullanımına kıyasla kanama yan etkilerinin daha az görülmesi ve laboratuvar takibi gerektirmemesi açısından güvenle tercih edilebileceği savunulmaktadır. Bu yazıda dabigatran kullanımına bağlı ciddi kanama bozukluğu gelişen 83 yaşındaki bilinen kronik renal hasar, epilepsi ve atriyal fibrilasyon tanıları olan bayan hasta sunuldu. Oral antikoagülan ilaçlar atriyal fibrilasyon olgularında sistemik tromboemboliler ve iskemik inemelerin önlenmesinde önem arz etmektedir fakat vakamızda olduğu gibi ciddi kanamalara yol açabilmektedir. Renal yetmezlik gibi hastalığı olan yaşlı hastalarda antikoagülan ilaçların doz ayarlanması dikkatlice yapılması gerekmektedir. Vakamız dabigatran kullanımına bağlı kanama ile protrombin zamanı ve aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanında belirgin uzamanın görüldüğü nadir vakalar arasında yer alması nedeniyle ilginçtir.

### ABSTRACT

Dabigatran is an oral direct thrombin inhibitor used to prevent strokes that may occur in the presence of atrial fibrillation. Compared to using vitamin K antagonists and warfarin, it is argued that it can be safely preferred in terms of fewer bleeding side effects and not requiring laboratory follow-up. This case report presents an 83-year-old female patient with known chronic renal failure, epilepsy, and atrial fibrillation who developed severe bleeding disorder due to dabigatran use. Oral anticoagulant drugs are essential in the prevention of thromboembolism, but they can cause severe bleeding, as in our case. In cases such as renal insufficiency, the dose of anticoagulant drugs should be carefully adjusted. Our case is interesting because it is among the rare cases in which a significant prolongation of prothrombin time and activated partial thromboplastin time are observed with bleeding due to dabigatran use.

### Giriş

GirişDabigatran, valvüler olmayan atriyal fibrilasyonlu (AF) hastalarda inme önlenmesinde onaylanmış yeni nesil bir oral direkt trombin inhibitörüdür (1). Antikoagülasyon derecesinin sıkça izlenmemesi ve gıda-ilaç etkileşimleri çok az olduğu için, varfarine kıyasla kullanım kolaylığı sağlar (1). Yine varfarin kullanımına kıyasla kanama yan etkisinin daha az görülmesi nedeniyle güvenle tercih edilebileceği savunulmaktadır (1). Ancak dabigatran direkt trombin inhibisyonunun yanı sıra faktör Xa inhibisyonu da yaparak Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve Uluslararası Düzeltme Oranında (INR) uzama ve bunun yanında vakamızda da olduğu gibi ciddi kanama bozukluklarına yol açabilmektedir.

### Olgu Sunumu

Hastamız ve yakını bilgilendirilmiş olup, yakınından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Bilinen kronik böbrek yetmezliği, epilepsi, AF tanıları olan ve rutin hemodiyaliz (HD) programındaki 83 yaşında bayan hasta HD sonrasında gelişen bilinç bulanıklığı ve siyah renkte dışkılama şikayeti ile acil servisimize getirildi. Gastrointestinal kanama ve acil hemodiyaliz endikasyonlarıyla dahiliye kliniğimize yatırıldı. 2 ay önce AF nedeniyle varfarin kullanımına bağlı subaraknoid kanama ve yeni başlayan dabigatran 110 mg 1x1 peroral kullanım öyküsü olan hastanın muayenesinde genel durumu kötü bilinci konfüze, kalpte S1+ ve S2+ aritmik ve 2/6 üfürümü, akciğerler dinlemekle bilateral orta zonda kreptan ralleri, batında hafif hassa-

siyeti, rektal tuşesinde melenası, sol kol arteriyovenöz fistül skarı (2 yıldır inaktif), sol femoral bölgede kalıcı hemodiyaliz kateteri, bilateral pretibial 2+ ödemi mevcut idi. Vitallerinde kanbasıncı 100/60 mmHg, nabız:98 atım/dk, satürasyon: %92 ateş:36,9 °C. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Acil hemodiyaliz planlanan ve INR düzeyi 8,08 saptanan hastaya 2 ünite taze donmuş plazma (TDP) ve 2 ünite eritrosit süspansiyonu (ES) replase edildi. Replasman sonrasında bakılan kontrol hemogloblin 9,3 gr/dl' den 9,1 gr/dl' ye düşmesi üzerine hastaya 70 mL koagülasyon faktör kompleksi verildi. Takibinde hematokezyası gelişen hastanın yapılan gastroskopisinde bulbusta hemorajik ülseri tespit edilip skleroterapi uygulandı. Replasmanlar sonrasında ciddi yüklenme bulguları olan anürik hasta HD'ye alınması planlandı. Ancak diyaliz esnasında kalıcı kateteri çalışmayan hasta genel durumu kötüleşmesi üzerine yoğun bakım ünitesine alındı, yeni kateter açılması nedeniyle anestezi ve reanimasyon bölümü ile konsulte edildi. 7 gündür dabigatran kullanılmamasına rağmen bakılan INR düzeyi: 2,1 ve aPTT: 117 sn gelmesi üzerine işlem yapılamadı. 3 ünite TDP replasmanı yapıp intravenöz 10 mg K1 vitamini yapıldı. Kontrol INR düzeyi 1,55 ve aPTT düzeyi 46 sn gelen hastaya 2 kez sağ femoral venden girişim denendi fakat başarılı olunamadı. İşlemin sonuna doğru femoral ven yerine femoral artere girildiği düşünülen hastada ciddi fışkırır tarzda kanama olması nedeniyle tekrar girişim yapılmadı. 11 saat kompresyon yapılan ve 6 ünite ES, 5 ünite TDP replase edilen ve kanaması devam eden hasta kalp ve damar cerrahisi (KDC) kliniği ile konsulte edildi. Ancak koagülopatisi olan hastaya girişim yapılamadı. Traneksamik asit infüzyonu ve kompresyon haricinde ek bir önerileri olmadı. Dabigatran antidotu olan idarucizumab ülkemizde olmadığından dolayı verilemedi. Totalde 18 saatlik kompresyona rağmen kanaması durdurulamayan hasta için KDC ile tekrar görüşüldü. Yüzeysel suture atıldı ve kompresyona devam

edildi. Suture edilen hastanın iki saatlik kompresyon sonrasında kanaması durdurulabildi. INR'si düşürülemediğinden dolayı diyalize alınamayan anürik ve sıvı yüklenmesi olan hastaya yeni kateter girişimi denenemedi. Hastada ortak yolu etkileyebilecek hem Protrombin zamanı (PT) hem aPTT'yi uzatabilecek karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler koagülasyon ve varfarin kullanımı gibi bir durum olmadığından dolayı mevcut koagülopatisi dabigatran kullanımına sekonder olduğu düşünüldü. Takip ve tedaviler sonrasında INR'si 1,26 ve aPTT: 36 sn gelen hastaya görüntüleme eşliğinde kalıcı kateter takıldı. Totalde 41 günlük yoğun bakım takip ve tedavileri sonrası klinik stabilizasyon sağlanan hasta kalıcı kateteriyle haftada 3 gün HD programına devam edilerek ve poliklinik kontrolleri önerilerek eksterne edildi. Hastadan yakınından olgu sunumu için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

### Tartışma

Dabigatran nonvalvüler AF tanısı olan hastalarda embolik inmenin önlenmesi amacıyla kullanılan bir kompetatif direkt thrombin inhibitörüdür (1). Dabigatran kullanımına bağlı olası kanamada kullanılacak ajan ve kanama komplikasyonları ile ilgili çok fazla tecrübeye sahip olmayışımız bu konudaki en büyük endişe kaynağıdır. Dabigatran, CYP 450 metabolizmasına girmeyen, ilaç-gıda etkileşimi olmayan ve pıhtılaşma parametrelerinin laboratuvar takibi gerektirmeyen bir farmakokinetik profile sahiptir (1). Dabigatran, Amerikan Kalp Derneği tarafından 2011 yılında varfarine alternatif olarak kullanıma girmiştir (2). Dabigatranın etki mekanizması klasik antikoagülanlardan farklıdır (1,2). Yarılanma ömrü yaklaşık 15 saat olan dabigatran intravenöz uygulamadan sonra büyük bir kısmı idrar ile atılır (3). Bu süre renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda 34 saate kadar çıkabilir (4).

Atriyal fibrilasyonu olan 18113 hasta üzerinde yapılan ve dabigatran ile varfarinin karşılaştırıldığı RE-LY çalışma-

**Tablo 1.** Hastanın başvuru anındaki laboratuvar değerleri

Parametre	Referans aralığı	Parametre	Referans aralığı
Kreatinin: 8,67 mg/dl	0,7-1,4	International Normalized Rate (INR): 8,08	0,8-1,3
Potasyum: 7,1 mmol/l	3,5- 5,5	APTT:113,4 sn	25-40
Sodyum:134 mEq/l	135- 148	Prothrombin zamanı:52,6 sn	11-16
Kan üre azotu: 258 mg/dl	5-23	Aktivasyon: %14	70-130
Prokalsitonin:9,79 ng/ml	<0,1	pH: 7,28	7,35 – 7,45
İndirekt bilirubin: 0,52 mg/dl	0,2-0,7	Karbondioksit Basıncı: 23,2 mmHg	35 -45
Total bilirubin: 0,63 mg/dl	0,2-1,2	Bikarbonat: 13,6 mmol/L	22-26
Kalsiyum: 9,8 mg/dl	8,5-10,5	Oksijen Basıncı: 73,2 mmHg	83-108
Alanin aminotransferaz:10 U/L	<31	Laktat:1,2mol/L	0,3-1,3
Aspartat aminotransaminaz:31 U/L	<31	Lökosit: 7,54 K/uL	4,0- 11,0
Gamma glutamil transferaz: 12 U/L	<32	Hemogloblin: 9,3 gr/dl	11,5- 16,0
Alkalen fosfataz: 49 U/l	25-100	C Reaktif Protein: 3,1 mg/dl	<0,8
Fosfat: 7,7 mg/dl	2,4-4,4	Albumin: 3,2 g/dl	3,5-5

sında, dabigatran kolunda inme ve sistemik emboli oranı daha düşükken majör kanama oranları her iki grupta benzerdi (5). Dabigatrana bağlı majör kanama geçiren ve kanaması kontrol altına alınan hastaların %57'sinde dabigatrana devam edilmiş (5). Ancak bizim hastamızda renal fonksiyon bozukluğu olduğu ve ciddi advers olay yaşandığından dolayı ilaca devam edilmedi. Aynı çalışmanın subanalizinde renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kanama komplikasyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (6). İlaç başlanmadan önce hastaların glomerüler filtrasyon hızları hesaplanıp bizim hastamızda olduğu gibi 15 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altında olan durumlarda ilacın başlanmaması gerekir. Dabigatran kullanan hastalarda doz ayarı ve antikoagülasyon derecesini ölçmeye yarayan biyokimyasal parametrelerin kullanımı yaygın değildir. Trombin zamanı ve ekarin pıhtılaşma zamanı dabigatran kullanımında antikoagülasyonun derecesini ölçmekte kullanılan parametrelerdir (7). Dabigatran tedavisinin protombin zamanı ve INR düzeyini etkilemediği belirtilmektedir (3). Ancak bizim hastamızda hem INR (8,08) hem aPTT (113,4 sn) hem de PT (52,6 sn) uzamıştır.

Dabigatran ile ilişkili kanama yönetiminde güncel kılavuzlar TDP veya paketlenmiş alyuvar hücrelerinin replase edilmesini önermektedirler (8). Bunun yanında kanamayı kontrol etmek için girişimsel işlemler de kullanılabilir (9).

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: SUB, RS Tasarım: RS Veri toplama/Veri işleme: RS, DO, ES Makalenin hazırlanması: SUB, RS, DO, ES

**Etik Kurul Onayı:** Gerekli değildir.

**Hasta Onayı:** Olgu sunumu için hastanın yakınlarından alınmıştır.

## Kaynaklar

- 1- Antonijevic NM, Zivkovic ID, Jovanovic LM et al. Dabigatran- Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab* 2017;18:622-635.
- 2- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1330-1337.
- 3- Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47:47-59.

Ancak, bizim vakamızda TDP kullanımı hastamıza pek fayda sağlamadı. Dabigatranın en korkulan komplikasyonu, intrakraniyal, spinal, perikardiyal ve gastrointestinal sistem kanamalarıdır (8,9). Yapılan çalışmalarda varfarine göre bu kanamalar dabigatranda daha az görülmesine rağmen dabigatranın antidotunun kullanımının kısıtlı olması bu kanamaları daha komplike hale getirmektedir (5). TDP veya paketlenmiş alyuvar transfüzyonuna rağmen durdurulamayan kanamalarda acil hemodiyaliz düşünülebilir (8,9). Ancak bizim hastamızda olduğu gibi koagülasyon parametrelerinde bozukluk olan hastalarda bu çok mümkün olmayabilir. Yine acil durumlarda dabigatran inhibitörü olan idarucizumab kullanılabilir (10).

Sonuç olarak dabigatran kullanımı AF olgularında sistemik tromboemboliler önlenmesinin uzun dönem tedavisinde önem arz etmektedir fakat böbrek yetmezliği gibi kronik hastalık tanısı olan yaşlı hastalarda antikoagulan ilaçların doz ayarlanması dikkatli yapılması gerekmektedir. Antikoagulan tedavi başlanmadan önce inme için bakılan risk skorlarının tek başına yeterli olmayacağı, karşıt skordardan en az bir tanesinin hesaplanması ve kanamaya meyil durumu dikkatlice değerlendirilmesi kanaatindeyiz. Vakamız kanama ile beraber PT ve aPTT değerlerinde belirgin uzamanın görüldüğü nadir vakalar arasında yer alması nedeniyle ilginçtir.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

- 4- Hu A, Niu J, Winkelmayr WC. Oral Anticoagulation in Patients With End-Stage Kidney Disease on Dialysis and Atrial Fibrillation. *Semin Nephrol* 2018;38:618-628.
- 5- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
- 6- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-970.

- 7- Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest* 2017;151:127-138.
- 8- Kaide CG, Gulseth MP. Current Strategies for the Management of Bleeding Associated with Direct Oral Anticoagulants and a Review of Investigational Reversal Agents. *J Emerg Med* 2020; 58:217-233.
- 9- Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3042-3067.
- 10- Gottlieb M, Khishfe B. Idarucizumab for the Reversal of Dabigatran. *Ann Emerg Med* 2017;69:554-558.