

# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

## Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine

### SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan 'peer review' yöntemiyle çalışan hakemli dergidir.  
Bu dergi DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin, tarafından indekslenmektedir.  
This journal is indexed by DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin.

#### Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi Adına  
On Behalf of Suleyman Demirel University  
Prof. Dr. Alim KOŞAR  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı  
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

#### Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Yardımcı Editörler / Associate Editors

Prof. Dr. Rasih YAZKAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Tolga ATAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Sabriye ERCAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Emine Elif ÖZKAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Bölüm Editörleri / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. İnci Meltem ATAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Levent DUMAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Prof. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Akdeniz Üniversitesi, Antalya, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Özel Meddem Hastanesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Mehtap SAVRAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Doç. Dr. Zafer SABUNCUOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)  
Dr. Öğr. Üyesi Tuba BAYKAL (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Yazım ve Dil Editörü / Language Editor

Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### İstatistik Editörü / Statistics Editor

Prof. Dr. Hikmet ORHAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Sekretarya / Editorial Office

Dr. Öğr. Üyesi Vehbi Atahan TOĞAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

#### Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

#### Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı / 32260 ISPARTA  
Tel: 0 246 2113714 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165  
sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - http://dergipark.gov.tr/sdutfd





## **Uluslararası Danışma Kurulu / International Scientific Advisory Board** (Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

---

Prof. Dr. Arjan KORTHOLT (University of Groningen, Groningen, HOLLANDA)

Prof. Dr. Dariusz PATKOWSKI (Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Wrocław, POLONYA)

Dr. Edin KABIL (University of Sarajevo, Sarajevo, BOSNA HERSEK)

Prof. Dr. Emin ERGEN (Haliç Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE)

Prof. Dr. Figen SEVGİCAN PEDERSEN (Estetika Tannklinikk, Bergen, NORVEÇ)

Prof. Dr. Füsün OZER (University of Pennsylvania, Philadelphia, ABD)

Doç. Dr. Işıl ARAS (Jacksonville University, Jacksonville, ABD)

Dr. Lavorgna LUCA (Giorgio Leo Servidio, Rome, İTALYA)

Dr. Sherief ELZAHAR (Future University, Cairo, MISİR)

---



# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

## Hakkında

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi (SDÜ Tıp Fak Derg) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır. Bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişimli (Open Access), çevrimiçi/basılı bir dergidir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde; sağlık bilimleri alanındaki özgün klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir. Derginin dili Türkçe ve İngilizcedir.

**SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (DOAJ, EBSCO, Index Copernicus) ve ulusal (TR Dizin) hakemli dergi statüsündedir.**

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara veya üçüncü kişilere telif ücreti ödenmemektedir. Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelerine uyar ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

Bir yazının yayın için kabul edilmesinde en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve alıntı potansiyelinin varlığıdır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar organizasyonun adı, yeri ve tarihi belirtilmek şartı ile kabul edilebilir.

## Etik İlkeler

Deneysel, klinik ve ilaç çalışmaları ile bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurullar tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu "İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar için Etik İlkeler"ine göre, [www.wma.net](http://www.wma.net)) gereklidir. İlgili etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı dergipark sistemine yüklenmelidir.

**• Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama (bilgilendirilmiş onam) yazının içinde bulunmalıdır.**

**• Bilgilendirilmiş onam ve etik kurul onayı (etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler) makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ve makalenin en sonunda kaynaklardan önce ayrı alt başlıklar ile belirtilmelidir.**

**• Hastaların gizliliğini korumak, yazarların sorumluluğundadır. Hasta kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta ve/veya yasal temsilcileri tarafından imzalanan onayların alınması ve yazılı onay alındığının metin içerisinde belirtilmesi gereklidir.**

**• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir. İlgili etik kurullardan alınan onaylar makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ve makalenin en sonunda kaynaklardan önce ayrı alt başlıklar ile belirtilmelidir.**

Dergimize gönderilen tüm yazılar intihal tespit etme programı (iThenticate) ile değerlendirilmektedir. **Benzerlik oranının %25 ve altı olması gerekmektedir.**

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz

ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerekliğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlar, SDÜ Tıp Fakültesi Dergisine bir makale gönderirken makalelerinin telif hakkını dergiye vermeyi kabul etmiş sayılır. Eğer yazarın çalışmasının basılması reddedilirse, yazının telif hakkı yazarlara geri verilmiş sayılır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/22117>) ile birlikte dergi şablonuna (erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/24521>) uygun olarak gönderilmelidir. Gönderilmesi gereken zorunlu belgelere <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sduftd> adresinden ulaşılabilir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisinde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir. Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir.

## Makalenin Yayına Hazırlığı

Makaleler yalnızca çevrimiçi olarak <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sduftd> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez. Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, istenilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

## Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Tüm kısımlar eksiksiz ve detaylı olarak doldurulmalıdır)
- Ana belge (Şablona göre hazırlanmalıdır, bölümlendirilmiş türkçe ve ingilizce öz ile türkçe ve ingilizce başlıkları da içermelidir)
- Şekiller (JPEG formatında, en az 300 DPI, en fazla 6 adet)
- Tablolar (Microsoft word dosyası formatında, en fazla 6 tablo)
- Etik Kurul Kararları (Gerekliyse)
- Yazar Katkı Formu (CRediT sistemine göre, Bknz: Şablon)

## Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. **Özgün makaleler bölümlendirilmiş bir Öz (abstract) içermelidir (Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç, Anahtar Kelimeler).** Olgular sunumları ve derlemeler için bölümlendirilmiş öz gerekmez. Öz bölümü 300 kelime ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılmaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelerden yazı gönderen ve Türkçe bilmeyen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri parantez içinde verilmelidir.

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart kullanımlarına uygun olmalıdır.

Özgün araştırma yazıları **en fazla 4000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Olgu sunumları **en fazla 2000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Derleme yazıları **en fazla 5000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

Editöre Mektuplar **en fazla 1000 kelime** olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Editöre Mektup
- Beyanlar (Çıkar çatışması vb. Bknz: Şablon)
- Kaynaklar
- Şekil ve tablo açıklamaları (gerekirse)

#### Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
- Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
- Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
- Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
- Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
- Şekiller, basılı hali rahatça okunacak şekilde yüksek çözünürlükte olmalı ve en fazla 6 adet ile sınırlandırılmalıdır.

- Şekillerin açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
- Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir. Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

- Tablolar Microsoft Word dosyası formatındaayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı en fazla 6 adet olmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

#### Kaynaklar

**Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta bulunuldukları sırayla numaralandırılmalıdır.** Metin içinde ikiden fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir (örn; 2-6). Dergi isimleri Index Medicus'taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından 've ark. (et al.)' yazılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

##### Dergi için;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8.

##### Kitap için;

Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

##### Kitap bölümü için;

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

##### Web sitesi için;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

##### Bildiriler için;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

##### Tez için;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi. 2016.

#### Geri Çekme veya Reddetme

**Yazıyı Geri Çekme:** Gönderilen yazının değerlendirme sürecinde gecikme olması vb. gibi gerekçelerle yazıyı geri çekmek ve başka bir yerde yayınlamak isteyen yazarlar yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden geri çekebilirler.

**Yazı Reddi:** Yayınlanması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

#### Kabul Sonrası

Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu dergipark sistemi üzerinden sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir. Yazarlar, yazılarının basılmasından önce makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlamamalıdır.

# Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

## About Med J SDU

Medical Journal of Süleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Süleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December. Med J SDU is an international, scientific, open access, online/printed journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including original clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor. The journal's publication language is Turkish and English.

**Med J SDU is indexing in both international (DOAJ, EBSCO, Index Copernicus) and national (TRDizin) indexes.**

There is no charges for publishing or publishing process. No copyright price are payable to the authors or other third parties for the articles published in the journal. Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication. Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

## Ethical Principles

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. Ethics committee approvals or an equivalent official documents must be uploaded into the [dergipark](https://dergipark.org.tr) system.

• For manuscripts concerning experimental researches on humans, a "Written Informed Consent to Participate and Publish" statement should included in the text.

• **Written Informed Consent to Participate Publish statement and Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.**

• It is the authors responsibility to carefully protect the patients anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

• For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. **Ethics Committee approval details (name of the committee, date and number) should included in the Materials and Methods section and in the end of the article (before references) with separate sub-headings.**

All submissions are screened by a **similarity detection software (iThenticate) and the similarity limitation is 25%**. The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within

the scope of Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript is considered to be assign back to the authors. Each submission must be submitted in accordance with the journal template (available for download at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/24521>), together with a Copyright Transfer Form (available for download at: <https://dergipark.org.tr/tr/download/journal-file/22117>). Mandatory documents to be sent can be found at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd>.

When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s). Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Med J SDU reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors. Revisions should submit within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

## Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated. Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text. The editor reserves the right to reject the articles that do not meet the required conditions.

## Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, authors' name, title and institution, corresponding author's contact information, ORCID addresses, name of the organization supporting the research and ethical approvals)
- Main document (It should be prepared according to the template and should include a sectioned abstract.)
- Figures (Jpeg format, at least 300 DPI, up to 6 figures)
- Tables (Microsoft Word format, up to 6 table)
- Ethical Approvals (If applicable)
- Author Contributions (according to CRediT, please see Template)

## Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations. **Original articles should have a structured abstract (Objective, Material and Methods, Results, Conclusion, Keywords).** For case reports and reviews, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the Non-Turkish authors, submission of Turkish

title, Turkish abstracts and Turkish keywords are not required. All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition. When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company, should be provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively. The symbols used must be in nomenclature standards.

Original Research Articles should be **maximum of 4000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Case Reports should be **maximum of 2000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Reviews should be **maximum of 5000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Main text
- Conclusion
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

Letters to Editor should be **maximum of 1000 words** and include subheadings below;

- Title
- Abstract
- Keywords
- Letter to Editor
- Statements (Please See: Template)
- References
- Figure and Table Legends (if necessary)

#### Preparation of the Figures and Tables

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system.
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.

- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.
- Figures should be in high resolution so that the printed version can be read easily and should be limited to a maximum of 6 figures.
- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.
- Tables should be submitted as separate Microsoft Word files and are limited with six pieces. All tables should be numbered consecutively. Table legends should be listed at the end of the main document.

#### References

All references should be numbered consecutively in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified (for example; 2-6). Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al." The reference styles for different types of publications are presented in the following examples:

##### *For journals;*

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8. 555For books; Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

##### *For book section;*

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy (38th Ed)* London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

##### *For website;*

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

##### *For conference proceeding;*

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

##### *For Thesis;*

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

#### Retraction or Reject

*Manuscript Retraction:* For any reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration.

*Manuscript Reject:* The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations.

#### After Acceptance

If the manuscript is accepted, the acceptance letter and the last version of manuscript are sent to corresponding author through submission system. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed. Authors may publish their articles on their personal or corporate websites with the appropriate cite and library rules after publication.



## İçindekiler

### Araştırma Makaleleri

Suprakondiler Femur Kırıklarında Retrograd İntramedüller Çivileme ve Plak Vida ile Tespit Cerrahi Sonuçlarının Karşılaştırılması Eşref TERZİ, Süleyman Nafiz BİLSEL, Aybars KIVRAK, Recep DİNÇER	284
Çölyak Hastalığının Gebelik Sonuçları Üzerindeki Etkisi Ayşe KELEŞ, Gülşah DAĞDEVİREN, Özge YÜCEL ÇELİK, Gül ÖZGEN, Cantekin İSKENDER, Şevki ÇELEN	292
Covid-19 Pandemisinde Bir Üniversite Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniğinde Kanser Cerrahisi Deneyimi İsmail ZİHNİ, Mustafa TERCAN, Muhammed Selim BODUR, Mümtaz ERAKIN, İsa KARACA, Girayhan ÇELİK, İsa SÖZEN, Mehmet Zafer SABUNCUOĞLU, Recep ÇETİN	300
Covid-19 Hastalarında İşitme Kaybı Gökmen ÖZCEYLAN, Dilek TOPRAK	306
Sağlıklı Türk Nüfusunda Kan Grupları ile Pılateletkritin İlişkisi Demircan ÖZBALCI, Emine Güçhan ALANOĞLU, Funda YILDIRIM BAŞ, Nurbanu TATAR, Yavuz ÖZKAN, Hasan YASAN, Erşan KAYA	314
Ursodeoksikolik Asitin Sirolimus Uygulanan Yağ Dokusu Kökenli Mezenkimal Kök Hücreler Üzerine Etkilerinin İncelenmesi Esra ARISU NAGHAVI, Bakiye GOKER BAGCA, Senem TEKELİ, Gurkan YIGİTTURK, Burak GOKCE, Canberk TOMRUK, Turker CAVUSOĞLU, Cigir BIRAY AVCI, Cumhur GUNDUZ, Yigit UYANIKGIL	324
Öğretmenlerde Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları: Diyarbakır İli Silvan İlçesi Örneği Ayşe ÇELİK, Pınar ERSOY	336
Sağlıklı Genç Yetişkinlerde Basınç Ağrı Eşiği ile Uyku Kalitesi, Yaşam Doyumu ve Genel Psikolojik Sağlık Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi Pınar YAŞAR, Ahmet YILDIRIM, Ferdi BAŞKURT, Zeliha BAŞKURT, Tuba İNCE PARPUCU	346
Bipolar Bozukluk Tanılı Olgularda Hastalık Algısının Klinik Özellikler, Baş Etme ve Özyeterlilik ile İlişkinin İncelenmesi Gülün ÖZDAMAR ÜNAL, Gizem Çağla AKTAŞ, Gökçe İŞCAN, İnci Meltem ATAY	356
Sildenafil Sitrat ve Dekspantenolün Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması: Deneysel Çalışma Mushlu HAKSEVEN, Murat KAPAN, Ulaş ALABALIK, Gökhan AVŞAR	368
Tiroid İnce İğne Aspirasyonlarında İncelenen Preparat Sayısı ile Tanı Arasındaki İlişki Ayça TAN, Aydın İŞİSAĞ	378
Isparta Burdur Yöresindeki Kolon Kanseri Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri Erkan KAYIKÇIOĞLU	386
Covid-19 Pandemisini Takiben Kolorektal Karsinom Vakalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinde Meydana Gelen Değişiklikler Dursun Burak ÖZDEMİR, Ahmet KARAYIGIT, Hayrettin DİZEN, Bulent ÜNAL	390
Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Endotrakeal Aspirat Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Direnç Oranları Tuğba AYVALIK, Emel SESLİ ÇETİN, Mümtaz Cem ŞİRİN, Buket CİCIOĞLU ARIDOĞAN, Server YAĞCI	398
Sağlık Çalışanlarının Covid-19 Pandemisi Döneminde Uyku Kalitesinin Araştırılması Yücel KURT, Mustafa SAYGIN	406
10-20 Mm Alt Pol Böbrek Taşlarının Tedavisinde Retrograd İntrarenal Cerrahiye Karşı Mini Perkütan Nefrolitotomi: Eğilim Skoru Eşleştirmeli Bir Analiz Ahmet GÜZEL, Hakan ANIL, Ali YILDIZ, Kaan KARAMIK, Serkan AKDEMİR, Taylan OKSAY, Murat ARSLAN	414
Plantar Fasiitte Topuk FAT PAD Elastikiyetinin ve Kalınlığının Ultrason ile Değerlendirilmesi Ahmet Çağdaş BİÇEN, Utku Mahir YILDIRIM, Meriç ÜNAL	422
Multipl Sklerozda Analojik Akıl Yürütme Melike DOĞAN ÜNLÜ, Serpil DEMİRCI	430
Çocukluk Çağı Baş Ağrıları: Nörogörüntülemenin Tanıya Katkısı Var mı? Müjgan ARSLAN	438
Şizofreni Hastalarında Yapılandırılmış Egzersiz Programının Yaşam ve Uyku Kalitesine Etkisi Tuba KORKMAZ ASLAN, Mine EKİNCİ	446
Kasık Fıtıklarında Lichtenstein ve Desarda Onarımlarının Postoperatif Kronik Ağrı ve Nüks Yönünden Karşılaştırılması: Prospektif Randomize Bir Çalışma Ersin TURAN, Kemal ARSLAN, Bülent ERENOĞLU, Ramazan Saygın KERİMOĞLU, Süleyman Said KÖKÇAM, Hande KÖKSAL, Osman DOĞRU	454
Erken Cumhuriyet Dönemi Türkiye'sinde Futbol Yaralanmaları: Gazete Kupürlerinin Betimsel İçerik Analizi Ahmet Said UYAN, Ramazan Kürşat ERDAŞ, Aydan ÖRSÇELİK, Görkem KIYAK, Sabriye ERCAN, Fuat İNCE	462
Resveratrol Siçanlarda Oksidatif Stresi ve Apoptozu Baskılayarak Metotreksat Kaynaklı Yumurtalık Hasarını Hafifletir Kubra Kismet AKA, Cigdem AYDIN ACAR, Meltem ÖZGOCMEN, Rahime ASLANKOC, Sukriye YESİLOT	476
Gıda Katkı Maddesi Olarak Kullanılan Sitrik Asit, Askorbik Asit ve Sodyum Sitratın İnsan Lenfosit Hücrelerinde Genotoksitesinin Değerlendirilmesi Dilek AŞCI ÇELİK, Vehbi Atahan TOĞAY, Gülçin YAVUZ TÜREL, Nurten ÖZÇELİK	486
Atopik Dermatit Patogenezinde MİR-1910-3P, MİR-4649-3P, MİR-4296 ve MİR-210'un Olası Rolü: MİR-4296 Atopik Dermatit Gelişiminde Önemli Rol Oynayabilir Mi? Havva Hilal AYVAZ ÇELİK, Kuyuş HEKİMLER ÖZTÜRK, Emrah ATAY, İljal ERTURAN, Selma KORKMAZ, Mehmet YILDIRIM	494
Majör Depresif Bozuklukta Nötrofil Lenfosit Oranı, Trombosit Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacmi Değerlendirilmesi Süleyman KORKUT	504
<b>Olgu Sunumu</b> Ciddi Travmatik Beyin Hasarında Amantadin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Olgu Serisi ve Literatür Derlemesi Pınar KARABACAK, Özlem POLAT	510



## Contents

### Clinical Investigations

Comparison of Surgical Results of Retrograde Intramedullary Nailing and Fixing with Plate Screw in Supracondylar Femur Fractures Eşref TERZİ, Süleyman Nafiz BİLSEL, Aybars KIVRAK, Reçep DİNÇER	284
The Effect of Celiac Disease on Pregnancy Outcome Ayşe KELEŞ, Gülşah DAĞDEVİREN, Özge YÜCEL ÇELİK, Gül ÖZGEN, Cantekin İSKENDER, Şevki ÇELEN	292
Cancer Surgery Experience in a University Hospital Surgical Oncology Clinic in the Covid-19 Pandemic İsmail ZİHNİ, Mustafa TERCAN, Muhammed Selim BODUR, Mümtaz ERAKIN, İsa KARACA, Girayhan ÇELİK, İsa SÖZEN, Mehmet Zafer SABUNCUOĞLU, Recep ÇETİN	300
Hearing Loss in Patients with Covid-19 Gökmen ÖZCEYLAN, Dilek TOPRAK	306
The Relationship Between Blood Groups and Plateletcrit in Healthy Turkish Population Demircan ÖZBALCI, Emine Güçhan ALANOĞLU, Funda YILDIRIM BAŞ, Nurbanu TATAR, Yavuz ÖZKAN, Hasan YASAN, Erşan KAYA	314
Investigation of Ursodeoxycholic Acid Effects on Sirolimus Treated Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Esra ARISU NAGHAVI, Bakiye GOKER BAGCA, Senem TEKELI, Gurkan YIGITTURK, Burak GOKCE, Canberk TOMRUK, Turker CAVUSOGLU, Cigir BIRAY AVCI, Cumhur GUNDUZ, Yigit UYANIKGIL	324
Healthy Lifestyle Behaviors of Teachers: The Example of Silvan District of Diyarbakır Province Ayşe ÇELİK, Pınar ERSOY	336
Examining the Relationship Between Pressure Pain Threshold and Sleep Quality, Life Satisfaction and General Psychological Health in Healthy Young Adults Pınar YAŞAR, Ahmet YILDIRIM, Ferdi BAŞKURT, Zeliha BAŞKURT, Tuba İNCE PARPUCU	346
Investigation of The Relationship Between Illness Perception and Clinical Characteristics, Coping, Self-Efficacy in Cases Diagnosed with Bipolar Disorder Gülin ÖZDAMAR ÜNAL, Gizem Çağla AKTAŞ, Gökçe İŞCAN, İnci Meltem ATAY	356
Comparing the Effects of Sildenafil Citrate and Dexpanthenol on Wound Healing: An Experimental Study Musluh HAKSEVEN, Murat KAPAN, Ulaş ALABALIK, Gökhan AVŞAR	368
The Relationship Between the Number of Slides and The Diagnosis in Thyroid Fine Needle Aspirations Ayça TAN, Aydın İŞİSAĞ	378
Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Colon Cancer in Isparta-Burdur Region Erkan KAYIKÇIOĞLU	386
Changes in The Demographic and Clinical Features of Colorectal Carcinoma Cases Following the Covid-19 Pandemic Dursun Burak OZDEMİR, Ahmet KARAYIGIT, Hayretin DIZEN, Bulent UNAL	390
Antibiotic Resistance Rates of Bacteria Isolated from Endotracheal Aspirate Samples of Intensive Care Unit Patients Tuğba AYVALIK, Emel SESLİ ÇETİN, Mümtaz Cem ŞİRİN, Buket CICIOĞLU ARIDOĞAN, Server YAĞCI	398
Investigation of Sleep Quality of Healthcare Workers During the Covid-19 Pandemic Period Yücel KURT, Mustafa SAYGIN	406
Mini-Percutaneous Nephrolithotomy Vs Retrograde Intrarenal Surgery in the Management of 10-20 Mm Lower Pole Kidney Stones: A Propensity Matched Analysis Ahmet GÜZEL, Hakan ANIL, Ali YILDIZ, Kaan KARAMIK, Serkan AKDEMİR, Taylan OKSAY, Murat ARSLAN	414
Evaluation of the Elasticity and Thickness of the Heel FAT PAD with Ultrasound in Plantar Fasciitis Ahmet Çağdaş BİÇEN, Utku Mahir YILDIRIM, Meriç ÜNAL	422
Analogical Reasoning in Multiple Sclerosismelike Melike DOĞAN ÜNLÜ, Serpil DEMIRCI	430
Pediatric Headaches: Does Neuroimaging Contribute to Diagnosis? Müjgan ARSLAN	438
The Effect of Structured Exercise Program on Life and Sleep Quality in Patients with Schizophrenia Tuba KORKMAZ ASLAN, Mine EKİNÇİ	446
Comparison of Lichtenstein and Desarda Repairs in Inguinal Hernias in Terms of Postoperative Chronic Pain and Recurrence; A Prospective Randomized Trial Ersin TURAN, Kemal ARSLAN, Bülent ERENOĞLU, Ramazan Saygın KERİMOĞLU, Süleyman Said KÖKÇAM, Hande KÖKSAL, Osman DOĞRU	454
Football Injuries in Early Republic Era of Türkiye: A Detailed Content Analysis of Newspaper Copies Ahmet Said UYAN, Ramazan Kürşat ERDAŞ, Aydan ÖRSÇELİK, Gökem KIYAK, Sabriye ERCAN, Fuat İNCE	462
Resveratrol Alleviates Methotrexate-Induced Ovarian Injury Via Suppressing Oxidative Stress and Apoptosis in Rats Kubra Kismet AKA, Cigdem AYDIN ACAR, Meltem OZGOCMEN, Rahime ASLANKOC, Sukriye YESİLOT	476
Genotoxicity Evaluation of Citric Acid, Ascorbic Acid and Sodium Citrate Used as Food Additives in Human Lymphocytes Dilek AŞCI ÇELİK, Vehbi Atahan TOĞAY, Gülçin YAVUZ TÜREL, Nurten ÖZÇELİK	486
The Possible Role of MIR-1910-3P, MIR-4649-3P, MIR-4296, and MIR-210 in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis: May MIR-4296 Play Crucial Roles In The Development Of Atopic Dermatitis? Havva Hilal AYVAZ ÇELİK, Kuyuş HEKİMLER ÖZTÜRK, Emrah ATAY, İljal ERTURAN, Selma KORKMAZ, Mehmet YILDIRIM	494
Evaluation of Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Major Depressive Disorder Süleyman KORKUT	504
<b>Case Report</b> Effectiveness of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury: Case Series and Literature Review Pınar KARABACAK, Özlem POLAT	510



## SUPRAKONDİLER FEMUR KIRIKLARINDA RETROGRAD İNTRAMEDÜLLER ÇİVİLEME VE PLAK VİDA İLE TESPİT CERRAHİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF SURGICAL RESULTS OF RETROGRADE INTRAMEDULLARY NAILING AND FIXING WITH PLATE SCREW IN SUPRACONDYLAR FEMUR FRACTURES

Eşref TERZİ<sup>1</sup>, Süleyman Nafiz BİLSEL<sup>2</sup>, Aybars KIVRAK<sup>3</sup>, Reçep DİNÇER<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Haliç Üniversitesi, Özel Avcılar Hospital, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Cerrahpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Özel Adana Metro Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Adana, TÜRKİYE

<sup>4</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji ABD, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Terzi E, Bilsel SN, Kıvrak A, Dinçer R. Suprakondiler Femur Kırıklarında Retrograd İntramedüller Çivileme ve Plak Vida ile Tespit Cerrahi Sonuçlarının Karşılaştırılması. Med J SDU 2022; 29(3): 284-290.

### Öz

#### Amaç

Erişkinlerde görülen suprakondiler femur kırıkları eklem yüzeyini ilgilendiren veya ilgilendirmeyen kırıklar olup farklı cerrahi tespit seçenekleri bulunmasına rağmen, tedavisi kolay olmayan bir kırık çeşididir. Bu kırıklarda yapılan plak uygulamalarında geniş insizyonlar sebebiyle yumuşak doku ve periost canlılığı korunamayıp kaynamama gibi sonuçlarla karşılaşıldığından dolayı cerrahlar tarafından retrograd intrameduller çivileme metoduna bir yönelim meydana gelmiştir.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda retrograd intrameduller çivileme ve plak ile tespit edilen iki grup hastada karşılaştırma yapıldı. 2005-2016 tarihleri arasında kliniğimizde tedavi olan 20 hasta çalışmaya dahil edildi, bu hastaların 11'i plak ile 9'u ise retrograd çivi ile tedavi edildi. Bu hastalarda subjektif memnuniyet derecesi ameliyat sonrası VAS, HSS, Neer skorları, artroz gelişimi, kuadriseps kası gücü, uyluk atrofisi ve kısalık açısından araştırıldı ve karşılaştırıldı.

### Bulgular

Yapılan karşılaştırmalarda her iki tedavi grubu arasında memnuniyet derecesi postoperatif VAS, HSS, Neer skorları, artroz gelişimi, kuadriseps kası gücü, uyluk kas atrofisi ve kısalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

### Sonuç

Suprakondiler femur kırıklarında plak-vida ile tedavi ve retrograd çivileme yöntemleri güvenilir tedavi yöntemleridirler, her iki yöntemin avantaj ve dezavantajları mevcut olup uzun vadede değerlendirildiğinde her iki yönteminde suprakondiler femur kırıkları tedavisinde başarılı olduğunu söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Plak vida, Retrograd çivileme, Suprakondiler femur kırığı

### Abstract

#### Objective

Supracondylar femur fractures in adults are fractures that involve or do not involve the articular surface, and although there are different surgical fixation options,

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** A.K. / aybarskivrak@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 09.01.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.08.2022

**ORCID IDs of the authors:** E.T: 0000-0002-2933-7323; S.N.B: 0000-0003-2692-0350;

A.K: 0000-0003-0657-2213; R.D: 0000-0001-9088-3940

they are a type of fracture that is not easy to treat. Since the soft tissue and periosteum viability could not be preserved due to wide incisions in plate applications performed in these fractures, and results such as nonunion were encountered, surgeons preferred the retrograde intramedullary nailing method.

### Material and Method

In our study, two groups of patients who were fixed with retrograde intramedullary nailing and plate were compared. Twenty patients who were treated in our clinic between 2005 and 2016 were included in the study, 11 of these patients were treated with plate screws and 9 with retrograde nails. The subjective satisfaction level of these patients was investigated and compared in terms of postoperative VAS, HSS, Neer scores, development of arthrosis, quadriceps muscle strength, thigh atrophy, and shortness.

### Results

In comparison, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of subjective satisfaction level, postoperative VAS, HSS, Neer scores, development of arthrosis, quadriceps muscle strength, thigh atrophy, and shortness.

### Conclusion

Plate and screw treatment and retrograde nailing methods are reliable and good treatment methods in supracondylar femur fractures, both methods have advantages and disadvantages, but there is no major difference between the two methods in terms of the patient in the long run.

**Keywords:** Plate screw, Retrograde nailing, Supracondylar femur fracture

## Giriş

Tüm kırıkların %1 kadarı, femur kırıklarının ise %4-7 kadarı, suprakondiler femur kırıklarıdır. Proksimal femur kırıkları çıkarılırsa eğer bu oran %31 olmaktadır. Genellikle iki hasta grubunda görülme oranı daha fazladır. Bu hasta grupları; yüksek enerji travmalar sonucu kırığın olduğu genç ve genellikle erkekler ile düşük enerjili travma sonucu kırığın olduğu yaşlı ve genellikle kadınlardır [1, 2].

1900'lu yıllardan itibaren başta cerrahi dışı yöntemler olmak üzere pek çok tedavi şekli kullanılmıştır. Suprakondiler femur kırıkları modern tıbbın gelişiminden önce konservatif tedavi ile takip edilebilmekteydi. 1931 yılında RUSH, ilk intrameduller çiviyi denemiş olup, başarılı sonuçlar elde edememiştir, 1965'de Müller'in öncülük ettiği AO grubunun geliştirdiği, kompresyon yapan plaklarla açık redüksiyon ve internal tespit yöntemi günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [3, 4]. Günümüzde suprakondiler femur kırıklarının büyük çoğunluğu cerrahi tedavi ile takip edilmektedir. Cerrahi seçenekleri arasında intramedüller çiviler ve plak vida uygulamaları yer almaktadır. Özellikle son yıllarda yaşam beklentisinin artmasından dolayı osteoporoz gibi eşlik eden durumlar gerek ameliyat esnasında gerekse ameliyat sonrasında pek çok sorunu beraberinde getirmektedir. Çalışmamızda retrograd çivileme ve plak vida ile tespit yapılan hastaların sonuçları literatür ışığında tartışılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

2005 - 2016 tarihleri arasında suprakondiler femur kırığı

nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 36 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosyalardan hastaların adres ve telefon bilgileri elde edilerek hastalar kontrole çağırıldı. Hastaların 7'si ile irtibat kurulamadı. İrtibat kurulan 3 hastanın çeşitli sebeplerden dolayı ölmüş olduğu öğrenildi. 2 hasta çocuk yaş grubunda oldukları için çalışmadan çıkartıldı. 4 hastaya ulaşıldı ancak hastalar kontrole gelmediler. Çalışmaya 9 retrograd çivi ile tedavi edilen ve 11 plak ile tedavi edilen suprakondiler femur kırığı bulunan hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere bilgilendirilmiş onay formu imzlatılmış olup, çalışmamız Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uyularak gerçekleştirilmiştir. Retrospektif çalışmamızda etik kurul izni alınmıştır (İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 08.03.2017, 93560)

Opere olan hastalar yaş, cinsiyet, opere edilen taraf, kırık oluş etyolojisi, kırık tipi, tedavi şekli, hastanede kalış süresi, kullanılan tespit yöntemleri, komplikasyonlar, fonksiyonel ve radyolojik sonuçlar yönünden incelendi ve sonuçlar üzerindeki etkili faktörler araştırıldı.

Hastalara ait veriler bu çalışma için hazırlanan forma aktarıldı. Bu forma hastanın yaşı, cinsiyeti, kırık tarafı, dominant tarafı, travma tarihi, kırığın etyolojisi, kırık tipi, tedavi şekli, ameliyattan sonraki takip protokolü, hastanede yatış süresi, kullanılan fiksasyon yöntemleri, immobilizasyon ve rehabilitasyon süresi, ameliyat sonrası gelişen enfeksiyon, dizde sertlik, tekrar kırık, kaynamama gibi komplikasyonlar kaydedildi.

Hastaların kısıllık, deformite, hareket kısıtlılığı ve ağrı gibi şikayetlerinin varlığı sorgulandı. Ağrı değerlendirildi.

dirmesi için görsel analog skala kullanıldı. Hasta bu skalada yer alan şekillere göre ağrının şiddetini belirlerken, buna karşılık gelen 0-10 arasındaki sayılar hastanın ağrı skoru olarak değerlendirildi.

Hastaların fizik muayenesinde eklem hareket açıklığı, deformite, presyonla hassasiyet, uyluk kaslarında atrofi, ekstremitelerde kısıllığı, dizde instabilite, krepitasyon, effüzyon ve pateller öğütme testi açısından incelendi. Hareket açıklığı gonyometreyle ölçüldü. Uyluk atrofisi patella üst kenarın 15 cm. üzerinden ölçüm yapılarak belirlendi. Kısıllık; her iki taraf spina iliaka anterior superioru ve medial malleol arası ölçüm yapılarak kaydedildi. Diz instabilitesinin değerlendirmesinde varus-valgus stres testleri, ön çekmece-arka itmece testleri ve lachman testi uygulandı. Kuadriseps kas gücüne bakıldı ve (1-5) arası kas gücüne göre puan verildi. Klinik değerlendirmede skorlama sistemi olarak tüm diz çevresi patolojilerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan HSS (Hospital for Special Surgery) diz skorlama sistemi ve Neer değerlendirme sistemi kullanıldı. HSS skorlama sisteminde tam puan 100 olarak belirlenmiştir. Hasta yürürken ve dinlenme halinde ağrı hissederse 30 puan; yürüme, merdiven inip-çıkma ve transfer kapasitesine göre 22 puan; eklem hareket açıklığına göre 18 puan; kas kuvvetine göre 10 puan; fleksiyon deformitesine 10 puan ve instabilite mevcudiyetine göre 10 puan olmak üzere puanlar verilir. Hastanın baston veya koltuk değneği gibi yardımcı araçlar kullanması, ekstansiyon kısıtlılığı ve varus-valgus deformitesi olması halinde ise (-) puan verilir. Bu puanlar toplanarak skor belirlenir. Bu skorlamada 96-100 puan mükemmel, 91-95 puan iyi, 81-91 puan orta ve 81'in altındaki puanlar kötü sonuç olarak değerlendirilir [5].

Neer değerlendirme sisteminde fonksiyonel (70 puan) ve anatomik (30 puan) olmak üzere iki bölüm vardır.

Hastalar toplam 100 puan üzerinden değerlendirilirler. Kullanılan kriterler ağrı (20 puan), fonksiyon (20 puan), diz eklem hareket açıklığı (20 puan), çalışma kapasitesi (10 puan), gross anatomi (15 puan) ve radyografidir (15 puan). Bu skorlamada 85 ve üstü puan mükemmel, 70-84 puan iyi, 55-69 puan orta ve 55'in altındaki puanlar kötü sonuç olarak kabul edilir[6].

Geç takip radyografilerinde diz eklemdeki artrozun belirlenmesinde IKDC'nin (International Knee Documentation Committee) kriterleri kullanıldı (Tablo 1) [5]. Verilerin analizi konusunda; tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde değerleri ile sunulmuştur. Çalışma gruplarına göre kategorik değişkenlere göre farklılıklarının incelenmesi amacı ile ki-kare ( $\chi^2$ ) testi yapılmıştır. Çalışma gruplarına göre sürekli değişkenlere ait ölçümler arasında farklılıkları incelemek adına bağımsız t testi analizi uygulanmıştır. Çalışmada değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacı ile korelasyon analizi uygulanmıştır. Çalışmada 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile analiz edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın 8'i (%40) kadın, 12'si (%60) erkek olarak tespit edilmiştir. Ortalama yaş 62 (22-88)dir. Kırıklar hastaların 11'inde sağ, 9'unda sol tarafında olup tümünde dominant taraf sağ taraftır.

Kırıklar hastaların 8'inde (%40) trafik kazası, 6'sında (%30) düşme, 4'ünde (%20) diz üzerine ağır cisim düşmesi, 2'sinde (%10) ateşli silah yaralanması sonucu meydana gelmiştir.

Kırıkların 4'ü (%20) açık, 16'sı (%80) kapalı kırıktır. Açık kırıkların 2'si ateşli silah yaralanması, 1'i üzeri-

Tablo 1

IKDC (International knee documentation committee) kriterleri [5].

Artroz derecesi	Bulgular
<b>Hafif</b>	1. Minimal skleroz veya femur kondilinde düzleşme 2. Küçük osteofitler 3. Eklem aralığı 4 mm.den geniş
<b>Orta</b>	1. Belirgin skleroz ve femur kondilinde düzleşme 2. Osteofitler 3. Eklem aralığı 2-4 mm. genişliğinde
<b>Ağır</b>	1. Ciddi skleroz 2. Osteofitler 3. Eklem aralığı 2 mm'den dar

ne ağır cisim düşmesi, 1'i ise trafik kazası sonucunda meydana gelmiştir. Kırıklar AO-ASIF sınıflandırmasına göre sınıflandırıldığında 4'ü (%20) a1, 2'si (%10) a2, 3'ü (%15) a3, 2'si (%10) b1, 3'ü (%15) b2, 3'ü (%15) c1, 2'i (%10) c2, 1'i (%5) c3 tipi kırık olarak tespit edilmiş.

Hastalar travmadan ortalama 7 (2-21) gün sonra ameliyat edilmiş. Hastanede kalış süresi ortalama 19 (5-34) gündür. Postoperatif dönemde olgulara ortalama 3 (0-12) hafta yük verilmemiştir. Ameliyat sonrası 2. Günde izometrik kuadriseps egzersizlerine başlanmıştır. Hastaların 6'sı eşlik eden diğer kırıkları nedeniyle ortalama 8. Haftada mobilize edilebilmiştir. İki hasta ağrı ve genel durum bozukluğu nedeniyle ortalama 6. haftada, diğer hastalar ortalama 3. günde mobilize edilmiştir. Parsiyel yük vermeye ortalama 6. haftada başlanmıştır. Klinik ve radyolojik olarak kaynama görüldükten sonra tam yük vermeye izin verilmiştir.

Ameliyat sonrası 3 (%15) olguda yüzeysel enfeksiyon tablosu gelişmiştir. Bu olgularda ek bir cerrahi tedaviye gerek kalmadan parenteral antibiyotik tedavisiyle enfeksiyon iyileşmiştir. İki (%10) hastada fiksasyon kaybı ve kaynamama nedeniyle tekrar ameliyat edilmiştir; yeniden tespit uygulanarak iliak kemikten alınan otojen greftle kırık hattı greftlenmiş ve kırık kaynamıştır. Hastaların hiçbirinde refraktür görülmemiştir. 4 hastada ameliyat sonrası kronik ağrı gelişmiştir.

Hastaların ameliyat tiplerine göre cinsiyetleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı, çivi ve plak yöntemine göre opere edilen hastaların %66,7'nin erkek ve %33,3'nün kadın, plak yöntemine göre opere edilen hastaların % 54,5'inin erkek ve % 45,5'nin kadın gelişimi olduğu görülmüştür ( $\chi^2=0,67, p=0,45$ ).

Hastaların ameliyat tiplerine göre operasyon sonrası komplikasyon gelişimi oranları arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı, çivi ve plak yöntemlerine göre opere edilen hastaların benzer operasyon sonrası komplikasyon gelişimi olduğu görülmüştür ( $\chi^2=0,37, p=0,22$ ).

Çalışmaya alınan hastaların tümü subjektif olarak oldukları ameliyattan memnun kalmışlar. Hastaların ameliyat tiplerine göre memnuniyet dereceleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı, çivi ve plak yöntemlerine göre opere edilen hastaların benzer oranlarda çok memnun ve memnun oldukları görülmüştür ( $\chi^2=0,01, p=0,99$ ).

Yapılan ameliyatın tipine göre hastaların yaşı, yatış süresi, postop tam yük verilme süresi, Neer sınıflaması ve HSS sınıflamasına göre karşılaştırılması tablo-2' de verilmiştir.

Hastaların vas skor ortalamalarının çivi ve plak gruplarına göre istatistiksel olarak benzer olduğu, plak grubu vas skor ortalamasının  $1,64\pm 1,03$  olduğu ve çivi grubunun  $1,78\pm 1,09$  olduğu tespit edilmiştir ( $t=0,20, p=0,84$ ).

Hastaların kuadriseps kası güç ölçümü ortalamalarının çivi ve plak gruplarına göre istatistiksel olarak benzer olduğu, plak grubu q güç ölçümü ortalamasının  $3,55\pm 1,33$  olduğu ve çivi grubunun  $3,44\pm 1,13$  olduğu tespit edilmiştir ( $t=0,20, p=0,84$ ).

Hastaların kısalık (cm) ortalamalarının çivi ve plak gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı, plak grubu kısalık (cm) ortalamasının  $1,18\pm 1,40$  olduğu ve çivi grubunun  $1,89\pm 1,39$  olduğu tespit edilmiştir ( $t=-1,14, p=0,27$ ).

Tablo 2

Ameliyat tipine göre yaş, yatış süresi, postop tam yük, Neer ve HSS sınıflaması

Ameliyat tipi	Grup	N	Ortalama	S.s	T	P
Yaş	Plak	11	63,64	13,84	0,77	0,45
	Çivi	9	57,78	19,93		
Yatış süresi gün	Plak	11	14,36	9,50	-0,60	0,56
	Çivi	9	18,11	17,92		
Post op tam yük	Plak	11	55,64	23,10	-0,71	0,49
	Çivi	9	63,33	25,30		
Neer sınıflaması	Plak	11	86,00	7,33	0,82	0,42
	Çivi	9	82,78	10,28		
HSS sınıflaması	Plak	11	79,45	13,06	0,49	0,63



Hastaların kuadriseps kası atrofisi ölçümü ortalamalarının çivi ve plak gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı, plak grubu kuadriseps kası atrofisi ölçümü ortalamasının  $1,05 \pm 1,11$  olduğu ve çivi grubunun  $1,06 \pm 1,13$  olduğu tespit edilmiştir ( $t=-0,02$ ,  $p=0,98$ ).

Plak grubu hastalarının kuadriseps kası güç ölçümü ile kısalık (cm) ölçümleri arasında negatif yönlü, oldukça güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $r=-,828$ ,  $p<0,01$ ). Hastaların kısalık (cm) ölçümleri arttıkça kuadriseps kası güç ölçümlerinin azaldığı görülmektedir.

Plak grubu hastalarının kuadriseps kası güç ölçümü ile kuadriseps kası atrofi ölçümleri arasında negatif yönlü, güçlü ve anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $r=-,743$ ,  $p<0,01$ ). Hastaların kuadriseps kası atrofi ölçümlerinin artmasının kuadriseps güç ölçümleri üzerinde azaltıcı etkiye neden olduğu görülmektedir. Plak grubu hastalarının kısalık (cm) ile kuadriseps kası atrofi ölçümleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde güçte ve anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ( $r=,639$ ,  $p<0,05$ ). Hastaların kuadriseps kası atrofi ölçümlerinin artmasının kısalık (cm) ölçümleri üzerinde yükseltici etkiye neden olduğu görülmektedir.

Çivi grubu hastalarının kuadriseps kası güç ölçümü ile kısalık (cm) ölçümleri arasında pozitif ilişki olmakla beraber anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $r=-,288$ ,  $p>0,05$ ).

Çivi grubu hastalarının kuadriseps kası güç ölçümü ile kuadriseps kas atrofisi ölçümleri arasında pozitif yönde etkilendiği ancak anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $r=-,511$ ,  $p>0,05$ ).

Çivi grubu hastalarının kısalık (cm) ölçümü ile kuadriseps kas atrofisi ölçümleri arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $r=,572$ ,  $p>0,05$ ).

Hastaların artroz düzeylerinin çalışma gruplarına göre farklı olmadığı tespit edilmiştir ( $X^2=0,15$ ,  $p>0,05$ ). Plak ve çivi grubunda diz eklemdeki artroz bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

## Tartışma

Suprakondiler femur kırıkları trafik kazalarının, iş kazalarının artmasına bağlı olarak, komplikasyonlarının tedavisi zor olan, bıraktıkları sekel nedeniyle en çok tartışma konusu olan kırıklardan biridir [7, 8]. Watson-Jones'un 1957'de söylediği "Sadece birkaç yarananma çeşidinde suprakondiler femur kırıklarından

daha ciddi bir problem mevcuttur" sözünü hatırlamakta fayda vardır[9-12]

Tüm femur kırıklarının %4-7 gibi az bir kısmını oluşturan bu kırıklar diz eklem yüzeyini içine alabilir. Bu kırıklar travma mekanizmaları dikkate alındığında dizde bağ zedelenmeleri ve patella kırıklarıyla birlikte olabilen, açık ve parçalı kırık görülme riski yüksek olan kompleks kırıklardır. Bu bölgede femurun medulla içi kanalının geniş, korteksinin ince ve trabeküler yapısının zayıf olması ve eşlik eden ek patolojiler nedeniyle tedavi yönteminin seçimi bu faktörlere bağlı olarak değerlendirilmelidir.

Tedavide eklem yüzeyinin mümkün olduğunca anatomik olarak restorasyonunun sağlanması, femur diafizinin uzunluğunun korunması, erken dönemde eklem hareket başlanması, kırık tespit süresinin kısa olması ve bunlara bağlı olarak maddi yükün azalması ve kas atrofisi, dekübit yaraları, tromboflebit gibi komplikasyonlardan korunmanın kolaylaşması nedeniyle cerrahi tedavi neredeyse tek seçenek haline gelmiştir[7, 8, 13-16]. Çalışmamızda buna paralel olarak cerrahi tedavi yapılmış, intramedüller çivileme ve plak vida ile tespit yöntemlerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonuçlara baktığımızda her iki tedavi grubu arasında memnuniyet derecesi postoperatif VAS, HSS, Neer skorları, artroz gelişimi, kuadriseps kası gücü, uyluk kas atrofisi ve kısalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki cerrahi tedavi metodu ile kemik diziliminin ve rijit bir fiksasyon sağlanması benzer iyi sonuçların elde edilmesinin en büyük nedenidir

Suprakondiler femur kırıklarına sahip hastalar incelendiğinde yüksek enerjili travmalarla oluşan kırıkların çoğunluğunun genç erkeklerde olduğu, düşük enerjili travmalarla oluşanların ise çoğunlukla yaşlı bayanlarda olduğu ve yaş ortalamalarının 40-60 arasında değiştiği dikkat çekmektedir [8, 10, 13, 16]. Çalışmamızda ortalama yaş 57.8 olup, erkeklerin ortalama yaşı 48.5 ve kadınlarınki ise 59.1 idi. Çalışmamızdaki düşük kadın sayısına rağmen kadınların oranı %40 idi.

Bu kırıklar genel olarak erkeklerde daha çok görülmektedir. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla benzer olarak hastaların %60'ı erkek, %40'ı kadın olarak tespit edilmiştir[6, 10, 13, 14, 17, 18].

Etyolojik neden olarak trafik kazası oranı literatürde %45 ile %76 arasında değişmektedir[6, 8, 14, 19-22]. Bu çalışmada etyolojik faktörler arasında ilk sırayı %40 ile trafik kazaları almakta, onu %30 ile düşmeler takip etmekte, iş kazaları %20, ve ateşli silah yaralanmaları %10 ile dördüncü sırada gelmekteydi.

Suprakondiler femur kırıkları için birden çok kırık sınıflama sistemleri vardır. Bu çalışmada da kullanılan AO sınıflama sistemi birçok araştırmacı tarafından tercih edilmektedir [23, 24]. Shahcheraghi ve arkadaşlarının serisinde [23] 13 olgu a2, 23 olgu a3, 1 olgu b1, 10 olgu b2, 8 olgu c2 ve 5 olgu c3 iken; Lucas ve arkadaşlarının [24] serisinde ise 4'ü a2, 2'si a3, 4'ü c1, 10'u c2 ve 5'i c3 tip kırıklardı. Çalışmamızda kırıkların 4'ü a1, 2'si a2, 3'ü a3, 2'si b1, 3'ü b2, 3'ü c1, 2'si c2, 1'i c3 olarak saptandı.

Hastaların ortalama hastanede kalış sürelerini Giles ve arkadaşları [14] 17 gün, Neer ve arkadaşları [6] 21 gün, Papagiannopolos [21] 16 gün, Dunlop ve Brenkel [25] ise 17 gün olarak bildirmektedir. Çalışmamızda olguların ortalama hastanede kalış süresi plak yapılan hasta grubu için 14.36 gün, çivi ile tedavi edilen hastalar içinse 18.11 gün olarak saptandı[16, 17, 26].

Ameliyat sonrası immobilizasyon ve tam yük verme süreleri hakkında literatürde çeşitli görüşler vardır [16, 17, 26]. Çoğunluk fiksasyonun stabil olması halinde, erken hareket ve basmadan mobilize olunması görüşündedir. Çalışmamızda plak ile tedavi edilen grup ortalama 55,64±23 gün sonra, çivi yapılan hastalarda ise 63,33±25,30 gün sonra tam yük vermeye başlamışlar. Eklem hareket açıklığının sağlanması ve özellikle eklem içi kırıklarda erken hareketle eklem yüzeyinin şekillenmesi ve kırıkta beslenmesinin artırılması gibi temel ortopedik prensipler göz önüne alınarak, suprakondiler femur kırığı ameliyatından sonra erken fizik tedaviye önem verilmeli ve sürekli pasif hareketlere erken dönemde başlanmalıdır[10, 21].

Suprakondiler femur kırıklarının cerrahi tedavilerinin değerlendirilmesinde çeşitli puanlama sistemleri kullanılmıştır. Bunlar hasta memnuniyetine, özellikle ağrı ve fonksiyona yönelik klinik skorlamalardır. Neer [6], Shelbourne [20] ve "The hospital society surgery" [27] skorlama sistemleri en fazla kullanılanlarıdır. Çalışmamızda Neer ve HSS skorlama sistemi kullanıldı. İki sistemin kullanılmasının nedeni olguların tümünde tek değerlendirme sisteminin yeterli olmayışıdır. Örneğin suprakondiler femur kırıklarından sonra bağ instabilitesi olan olgularda Neer değerlendirme sistemi yetersiz kalırken; radyolojik değerlendirme, çalışma kapasitesi ve kırık bölgesinin anatomisi de HSS skorlama sisteminde yoktur.

Çalışmamızda subjektif olarak hasta memnuniyeti %100 olarak saptandı. Tüm hastalar genel olarak oldukları ameliyattan memnundular. Vas (visual analogue scale) skorlarına göre plak yapılan hastaların ortalama puanı 1,64, çivi yapılan hastalarda ise ortalama 1,78 puan olarak saptandı.

Klinik skorlama için kullanılan HSS skorlamasında plak yapılan grup için ortalama puan 79,45 olarak bulundu. Çivi yapılan grup ortalaması ise 76,22 olarak saptandı. Neer değerlendirme sistemine göre plak yapılan grup için ortalama puan 86,00, çivi yapılan grup da ise ortalama puan 82,78 olarak bulundu. Hennricus ve ark.[7] 33 hastanın 14'ünde (%42) ortalama 1 cm. uyluk atrofisi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda plak yapılan hastaların 6'sında (%30) ortalama 1,05 cm. Çivi yapılan hastalarda ise ortalama 1,06 cm uyluk atrofisinin olduğu saptandı. Ameliyat sonrası kuadriceps kas gücü araştırıldı, plak yapılan grup ortalaması 3,55 olarak ve çivi yapılan hastalar da ise ortalama 3,44 olarak saptandı.

Çalışmamızda ameliyat tipine göre hastaların alt ekstremitelerinde oluşan kısıklık araştırıldı, plak yapılan olgularda ortalama kısıklık 1,18 cm. iken çivi yapılan olgularda ortalama 1,89 cm. olarak saptandı ve ameliyat tipiyle kısıklık arasında herhangi bir ilişki olmadığı sonucuna varıldı. Egund ve Kolmert'in [28] yaptığı çalışmada, tibiofemoral ve patellofemoral kompartmanlarda %4, sadece patellofemoral kompartmanda ise %17 artroz sıklığından bahsedilmektedir. Çalışmamızda plak yapılan olgularda 1 hastada ağır, iki hastada orta ve 9 hastada hafif, çivi yapılan olgularda ise 1 hastada ağır, 3 hastada orta ve 6 hastada hafif tibiofemoral ve/veya patellofemoral artroz bulguları saptandı. Bu kırıkların hepsi B2 ve C tipi kırıklardı. Eklemi ilgilendiren kırıklarda artrit gelişme şansının daha fazla olduğu görüldü. Ameliyat tipiyle artroz gelişimi arasında herhangi bir bağlantı olmadığı sonucuna varıldı.

Çalışmamızın belirli limitasyonları mevcuttur. Hasta sayısının düşük olması çalışmamızın en belirgin ve büyük limitasyonudur. Prospektif randomize ve geniş hasta grubunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak suprakondiler femur kırıkları en sık trafik kazaları sonrası görülmektedir. Genellikle yüksek enerjili travmalar sonrası görüldüğü için açık kırık görülme olasılığı daha yüksektir. Her iki ameliyat sonrasında da artroz gelişme sıklığı aynıdır. Her iki grup hastada ameliyattan memnun kaldığını ifade etmektedir. Suprakondiler femur kırıkları tedavisinde hem plak ve vida hem de retrograd intramedüller çivileme iyi ve güvenilir bir tedavi yöntemidir.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uyularak gerçekleştirilmiştir ve etik kurul izni İstanbul Üni-

versitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.03.2017 tarih ve 93560 sayı ile alınmıştır.

### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

### Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler üçüncü parti kısıtlamalar sebebi ile paylaşılmamaktadır.

### Yazar Katkıları

ET: Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı, Makalenin düzenlenmesi.

SNB: Çalışmanın planlanması, Metodoloji, Proje Yönetimi, Makalenin düzenlenmesi

AK: Verilerin İşlenmesi, Formal Analizler, Kaynakların Sağlanması, Makalenin Yazımı.

RD: Validasyon, Görselleştirme, Makalenin Yazımı, Makalenin düzenlenmesi.

### Kaynaklar

1. Çağlar, Ö. and C. Ilgar, Suprakondiler Femur Kırıkları Güncel Tedavisi. Türkiye Klinikleri Orthopaedics and Traumatology - Special Topics, 2015. 8(61): p. 5.
2. Schatzker, J., Fractures of the distal femur revisited. Clin Orthop Relat Res, 1998(347): p. 43-56.
3. EGE, R., in TRAVMATOLOJİ. 2003, kadioğlu matbaası: Ankara. p. 3197 3217/ 3366-3379.
4. Uhthoff, H.K., P. Poitras, and D.S. Backman, Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments. J Orthop Sci, 2006. 11(2): p. 118-26.
5. Leung, K.S., et al., Interlocking intramedullary nailing for supracondylar and intercondylar fractures of the distal part of the femur. J Bone Joint Surg Am, 1991. 73(3): p. 332-40.
6. Neer, C.S., 2nd, S.A. Grantham, and M.L. Shelton, Supracondylar fracture of the adult femur. A study of one hundred and ten cases. J Bone Joint Surg Am, 1967. 49(4): p. 591-613.
7. Helfet, D.L., Fracture of the Distal Femur, in Skeletal Trauma. 1992, WB Saunders. p. 1643-83.
8. DA, W., Supracondylar and intercondylar fractures of the femur, in Fracture in adults, G.D. Rockwood CA, Bucholz RW Editor. 1991, J.B. Lippincott Comp: Philadelphia. p. 1778-97.
9. Mize, R.D., R.W. Bucholz, and D.P. Grogan, Surgical treatment of displaced, comminuted fractures of the distal end of the femur. J Bone Joint Surg Am, 1982. 64(6): p. 871-9.
10. Olerud, S., Operative treatment of supracondylar-condylar fracture of the adult femur. J Bone Joint Surg, 1967: p. 591-613.
11. Yang, R.-S., H.-C. Liu, and T. Liu, Supracondylar fractures of the femur. The Journal of trauma, 1990. 30(3): p. 315-319.
12. Pritchett, J.W., Supracondylar fractures of the femur. Clinical orthopaedics and related research, 1984(184): p. 173-177.
13. Chiron, H.S., et al., Fractures of the distal third of the femur treated by internal fixation. Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007), 1974. 100: p. 160-170.
14. Giles, J.B., et al., Supracondylar-intercondylar fractures of the femur treated with a supracondylar plate and lag screw. J Bone Joint Surg Am, 1982. 64(6): p. 864-70.
15. Brown, A. and J.C. D'Arcy, Internal fixation for supracondylar fractures of the femur in the elderly patient. J Bone Joint Surg Br, 1971. 53(3): p. 420-4.
16. Chin, K.R., et al., Retrograde nailing of femur fractures in patients with myelopathy and who are nonambulatory. Clin Orthop Relat Res, 2000(373): p. 218-26.
17. Aglietti P., B.R., Fractures of the Femoral Condyles, in Surgery of the Knee. 1993, Churchill - Livingstone: New York. p. 983-1034.
18. AP, W., Fractures of the lower extremity, in Campbell's operative orthopaedics, C. ST, Editor. 1998, Mosby-YearBook Inc: St. Louis. p. 2042-179.
19. Kolmert, L. and K. Wulff, Epidemiology and treatment of distal femoral fractures in adults. Acta Orthopaedica Scandinavica, 1982. 53(6): p. 957-962.
20. Shelbourne, K.D. and F.R. Brueckmann, Rush-pin fixation of supracondylar and intercondylar fractures of the femur. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 1982. 64(2): p. 161-169.
21. Papagiannopoulos, G. and D. Clement, Treatment of fractures of the distal third of the femur. A prospective trial of the Derby intramedullary nail. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 1987. 69(1): p. 67-70.
22. Siliski, J.M., Fractures of the distal femur constitute a heterogeneous On an anterior view of the distal femur, the weight. Traumatic Disorders of the Knee, 1994: p. 105.
23. Shahcheraghi, G.H. and H.R. Doroodchi, Supracondylar fracture of the femur: closed or open reduction? The Journal of trauma, 1993. 34(4): p. 499-502.
24. Jeon, I.-H., et al., Minimally invasive percutaneous plating of distal femoral fractures using the dynamic condylar screw. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2004. 57(5): p. 1048-1052.
25. Dunlop, D. and I. Brenkel, The supracondylar intramedullary nail in elderly patients with distal femoral fractures. Injury, 1999. 30(7): p. 475-484.
26. Saw, A. and C. Lau, Supracondylar nailing for difficult distal femur fractures. Journal of Orthopaedic Surgery, 2003. 11(2): p. 141-147.
27. Leung, K., et al., Interlocking intramedullary nailing for supracondylar and intercondylar fractures of the distal part of the femur. JBJS, 1991. 73(3): p. 332-340.
28. Egund, N. and L. Kolmert, Deformities, gonarthrosis and function after distal femoral fractures. Acta Orthopaedica Scandinavica, 1982. 53(6): p. 963-974.



# ÇÖLYAK HASTALIĞININ GEBELİK SONUÇLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

## THE EFFECT OF CELIAC DISEASE ON PREGNANCY OUTCOME

Ayşe KELEŞ<sup>1</sup>, Gülşah DAĞDEVİREN<sup>1</sup>, Özge YÜCEL ÇELİK<sup>1</sup>, Gül ÖZGEN<sup>2</sup>, Cantekin İSKENDER<sup>1</sup>, Şevki ÇELEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Keleş A, Dağdeviren G, Yücel Çelik Ö, Özgen G, Iskender C, Çelen Ş. Çölyak Hastalığının Gebelik Sonuçları Üzerindeki Etkisi. Med J SDU 2022; 29(3): 292-298.

### Öz

#### Amaç

Genetik olarak yatkın kişilerde glutene bağlı otoimmün enteropati olarak tanımlanan Çölyak Hastalığının (ÇH) olumsuz gebelik ve yenidoğan sonuçları ile ilişkisini araştırmak ve glutensiz beslenmenin bu sonuçlar üzerindeki etkisini incelemektir.

#### Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışma, 2017-2022 yılları arasında hastanemizde doğum yapan ÇH olan gebeler ile aynı dönemde doğum yapan sağlıklı gebeler arasında gerçekleştirildi. Hastaların demografik verileri, gebelik komplikasyonları, doğum haftası, doğum kilosu ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı analiz edildi.

#### Bulgular

Çalışma süresince 30 ÇH olan gebe tespit edildi. Kontrol grubu 90 sağlıklı gebeden oluşturuldu. ÇH olan gebelerde maternal yaş daha yüksekti ( $p=0,020$ ). Gravide, parite, abortus ve fertilitate tedavisi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. ÇH grubunda çoğul gebelik ve plasenta previa olguları fazla görüldü ( $p=0,034$  ve  $p=0,003$ ). Erken doğum ÇH grubunda anlamlı derecede fazla bulundu ( $p=0,000$ ). Diğer gebelik komplikasyonları açısından fark saptanmadı. Glutensiz beslenme, ÇH varlığında gebelik ve yenidoğan sonuçlarını

iyileştirmekle birlikte erken doğum kontrol grubundan hala fazla tespit edildi ( $p=0,006$ ).

#### Sonuç

ÇH, gebelikte erken doğum ve olumsuz yenidoğan sonuçları ile ilişkilidir. Glutensiz beslenme olumsuz sonuçlarda azalma yapmakla birlikte ÇH'nin varlığı erken doğum açısından risk teşkil etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı, Gebelik, Olumsuz sonuç

#### Abstract

#### Objective

To investigate the association between celiac disease (CD), defined as gluten-induced autoimmune enteropathy in genetically susceptible individuals, and adverse pregnancy and neonatal outcomes and to investigate the effects of a gluten-free diet on these outcomes.

#### Material and Method

This retrospective study was conducted between pregnant women with CD, who delivered in our hospital between 2017-2022, and healthy pregnant women who delivered during the same period. Patient demographic characteristics, pregnancy

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** A.K. / ayseistekdr@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 11.01.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.04.2022

**ORCID IDs of the authors:** A.K: 0000-0002-0570-9014; G.D: 0000-0003-3426-033X;

Ö.Y.Ç: 0000-0002-7746-1943; G.Ö: 0000-0002-2664-4424; C.İ: 0000-0003-1376-5734;

Ş.Ç: 0000-0001-7033-3474

complications, gestational age at delivery, birth weight, and neonatal intensive care needs were analyzed.

### Results

During the study period, 30 pregnant women with CD were identified. The control group was formed by 90 healthy pregnant women. Maternal age was higher in pregnant women with CD ( $p=0.020$ ). There was no difference between groups in gravidity, parity, abortion, and fertility treatment. Multiple pregnancies and placenta previa occurred more frequently in the CD group ( $p=0.034$  and  $p=0.003$ , respectively). Preterm births were significantly more common in the CD group ( $p=0.000$ ). There were no differences

between groups in other pregnancy complications. The gluten-free diet improved pregnancy and neonatal outcomes in the CD group. However, the increase in preterm birth rate remained compared to the control group ( $p=0.006$ ).

### Conclusion

CD is associated with preterm birth in pregnancy and adverse neonatal outcomes. Although a gluten-free diet reduces adverse outcomes, the presence of CD continues to pose a risk for preterm birth.

**Keywords:** Adverse outcome, Celiac disease, Pregnancy

## Giriş

Çölyak Hastalığı (ÇH) buğday, çavdar ve arpa gibi yiyeceklerde bulunan bir protein kompleksi olan glutenin diyet ile alımını takiben gelişen otoimmün ince barsak enteropatidir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde görülen hastalığın dünya genelindeki sıklığı %0,6-1'dir. Buğdayın temel gıda olduğu topluluklarda daha fazla görülmektedir (1, 2).

Glutenin besinlerle alınmasını takiben T hücre aracılığıyla uygunsuz otoimmün yanıt gelişir. İnce barsak mukozasında villöz atrofi ve lenfositik infiltrasyon oluşur, malabsorpsiyon ve yetersiz beslenme ile sonuçlanır. En sık görülen belirti ve bulgular kronik ishal, kilo kaybı ve abdominal distansiyondur (1, 3). Aynı zamanda, gastrointestinal sistemle ilgili olmayan geniş bir semptom spektrumuna sahiptir (4). Tanı, barsak biyopsisi veya serumda otoantikör (anti-transglutaminaz 2 otoantikörleri) tespiti ile yapılmaktadır. Hastalığın nonspesifik semptomları birçok vakaya tanı konamamasına neden olmaktadır (5, 6). ÇH'da kesin tedavi, glutenin beslenme programından çıkarılmasıdır. Barsaktaki enteropatinin tamamen düzelmesi 1-2 yıl sürmektedir (1).

Kadınlarda daha sık görülen ÇH'nın gebe popülasyonundaki tahmini prevalansı %1'dir. Reprodüktif dönemde fertilité bozuklukları, açıklanamayan infertilite, tekrarlayan düşük ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (1, 3, 7). Bazı araştırmalarda ise olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla ilişkisi gösterilememiştir (4, 8). Diyet tedavisinin tam olarak uygulandığı vakalarda gebelik komplikasyonlarını artırmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi tanı konmamış veya diyet tedavisi uygulanmamış vakaların intrauterin gelişme geriliği (İUGG), gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (DDA) ve erken doğum gibi gebelik komplikasyonlarını

artırdığını gösteren çalışmalar da vardır (9, 10).

Bu çalışmanın amacı, hastanemizde ÇH tanısı ile takip edilen gebelerin gebelik sonuçlarını ve beslenmenin bu sonuçlar üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Retrospektif vaka kontrol çalışması olarak tasarlanan bu çalışma Ocak 2017 – Ocak 2022 tarihleri arasında hastanemizde takip edilen ÇH tanılı gebeler arasında gerçekleştirildi. Çalışma için hastanemizin Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulundan 19.11.2021 tarihi 13/22 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Veriler, hastanenin elektronik sisteminden ve hasta dosyalarından çalışma için tasarlanan veri toplama formu kullanılarak elde edildi.

Vaka grubu, gebelikten önce barsak biyopsisi veya serum otoantikör testi (anti-transglutaminaz 2 otoantikörleri) aracılığıyla ÇH tanısı konan gebelerden oluşturuldu. Hastalar glütensiz beslenmelerine göre diyet yapan ve diyet yapmayan olarak iki alt gruba ayrıldı. Kontrol grubu benzer özelliklere sahip gebelerden oluşturuldu. Hastaların demografik özellikleri, gebelik komplikasyonları, doğum şekli, doğum haftası, doğum kilosu ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı (YYBİ) karşılaştırıldı. Gebelik komplikasyonları olarak erken doğum, İUGG, DDA (gebelik haftasına göre doğum ağırlığı <10persantil), gestasyonel diabetes mellitus (GDM), plasenta previa (PP), preterm prematür membran rüptürü (PPROM) ve preeklampsi (PE) kabul edildi. Gebelik komplikasyonlarının tanıları güncel kılavuzlara göre konuldu (11-15).

İstatistiksel analiz SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorow-Smirnov

testi ile değerlendirildi. Normal dağılan sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi ve t test kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılmayan sayısal veriler median (çeyrekler arası uzaklık) olarak ifade edildi ve Mann-Whitney test ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler, sayı (yüzde) olarak ifade edildi ve ki-kare veya Fisher's exact test kullanılarak karşılaştırıldı. Olumsuz yenidoğan sonuçlarının tahmin edilmesi için çok değişkenli logistic regresyon analizi yapıldı. Odds oranları (OR) ve %95 güven aralığı (CI) hesaplandı. İstatistiksel anlamlı p değeri  $<0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Bu çalışmada ÇH'sı olan 30 gebe ile sağlıklı 90 gebenin verileri karşılaştırıldı. Popülasyonun demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir Ortalama maternal yaş ÇH olan gebelerde daha yüksekti ( $p=0,020$ ). Çoğul gebelik, ÇH olgularında daha fazla saptandı ( $p=0,034$ ). Hastaların gebelik öncesi vücut kitle indeksleri (VKİ) benzerdi. Gravide, parite, abortus ve tekrarlayan düşük oranlarında farklılık saptanmadı. Vaka grubunda ÇH'nda ortalama hastalık süresi  $7,5\pm 3,8$  yıldır. ÇH'ı olan gebelerin 21 (%70) tanesi gebelik süresince gluten içeren yiyecekleri tüketmedi. Vaka grubundaki gebelerin 12 (%40) tanesinde gebelik esnasında en az bir gastrointestinal semptom izlendi.

Grupların gebelik ve yenidoğan sonuçlarının karşılaştırması Tablo 2'de verilmiştir. Erken doğum ve PP

vaka grubunda belirgin şekilde fazla izlendi ( $p=0,000$  ve  $p=0,003$ ). İUGG, PE, GDM ve PPRM oranları arasında fark gözlenmedi. ÇH grubunda 14 (%46,7) gebede en az bir gebelik komplikasyonu vardı. Doğum haftası ÇH'da daha düşük bulundu ( $p=0,012$ ). Doğum şekilleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ÇH olan gebelerin bebeklerinin ağırlığı daha düşük, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ise daha yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,000$  ve  $p=0,024$ ). Çalışmamızda, ÇH grubunda bir fetüste yarık dudak anomalisi saptanırken kontrol grubunda fetal anomali saptanmadı. Gruplar arasında farklılık gösteren maternal yaş, çoğul gebelik ve PP oranlarının olumsuz yenidoğan sonuçlarına etkisi göz önüne alınarak yapılan, olumsuz yenidoğan sonuçlarının tahmininde çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Bu tabloda ÇH'nın bu değişkenlerden bağımsız olarak olumsuz yenidoğan sonuçlarını 5,662 (%95 CI, 1,422-22,539) kat artırdığı görülmektedir.

ÇH'da glutensiz beslenmenin gebelik, doğum şekli ve yenidoğan sonuçları üzerindeki etkileri Tablo 4'te gösterilmektedir. Hastaların 21 (%70) tanesi gebelik süresince gluten içeren yiyecekleri tüketmedi. Glutensiz beslenen alt grupta erken doğum oranı daha az ( $p=0,042$ ), yenidoğanların doğum ağırlığı ise daha yüksekti ( $p=0,031$ ). Diğer gebelik komplikasyonları, doğum şekli ve yenidoğan sonuçları açısından farklılık saptanmadı.

Tablo 1

Çölyak hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	ÇH (n=30)	Kontrol (n=90)	p
Maternal yaş (yıl)	30.3 $\pm$ 4.9	28 $\pm$ 4.6	0.020 <sup>a</sup>
Vücut kitle indeksi	27.63 $\pm$ 3.39	26.03 $\pm$ 3.76	0.053 <sup>a</sup>
Gravide, median	2 (2)	2 (1)	0.937 <sup>b</sup>
Parite, median	1 (2)	1 (1)	0.443 <sup>b</sup>
Abortus, median	0 (1)	0 (0)	0.552 <sup>b</sup>
Abortus $\geq 2$ , sayı	3 (%10)	5 (%5.6)	0.411 <sup>c</sup>
İn vitro fertilizasyon	2 (%6.7)	1 (%1.1)	0.154 <sup>c</sup>
Çoğul gebelik	4 (%13.3)	2 (%2.2)	0.034 <sup>c</sup>
ÇH süresi	7,50 $\pm$ 3.87	-	-
Glutensiz beslenme	24 (%80)	-	-
Gebelikte sindirim sistemi şikayetlerinin varlığı	23 (%76.6)	-	-

ÇH: Çölyak hastalığı;

<sup>a</sup>independent t test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U test; <sup>c</sup>Fisher's exact test; <sup>d</sup>Pearson ki kare

Veriler sayı (%), ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi.

Tablo 2 Çölyak hastalarının ve kontrol grubunun gebelik ve yenidoğan sonuçları

	ÇH (n= 30)	Kontrol (n:90)	p
Gestational diabetes mellitus	1 (%3.3)	4 (%4.4)	1 <sup>c</sup>
Plasenta Previa	4(%13.3)	0	<b>0.003<sup>c</sup></b>
Preterm doğum	11 (%36.7)	3 (%3.3)	<b>0.000<sup>c</sup></b>
Preterm prematür membran rüptürü	1 (%3.3)	4 (%4.4)	1 <sup>c</sup>
İntrauterin gelişme geriliği	6 (%20)	8 (%8.9)	0.111
Preeklampsi	2 (%6.7)	2 (%2.2)	0.260 <sup>c</sup>
Gebelik komplikasyonu	14 (%46.7)	16 (%17.8)	<b>0.002<sup>d</sup></b>
Sezaryen doğum	21 (%70)	53 (%58.9)	0.278 <sup>d</sup>
Primer sezaryen doğum	9 (%30)	24 (%26.7)	0.723 <sup>d</sup>
Doğumdaki gebelik yaşı (hafta)	38.5 (3)	39 (2)	<b>0.012<sup>b</sup></b>
Doğum ağırlığı (gram)*	2740 ± 764	3224 ± 547	<b>0.000<sup>a</sup></b>
Düşük doğum ağırlığı*	13 (%38.2)	3 (%3.3)	<b>0.000<sup>c</sup></b>
Fetal anomali*	1 (%2.9)	0	0.270 <sup>c</sup>
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı*	9 (%26.5)	9 (%9.8)	<b>0.024<sup>c</sup></b>

ÇH: Çölyak hastalığı.

\*: 126 bebek analiz edildi.

<sup>a</sup>independent t test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U test; <sup>c</sup>Fisher's exact test; <sup>d</sup>Pearson ki kare

Veriler sayı (%), ortalama±standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi.

Tablo 3 Olumsuz yenidoğan sonuçlarının tahmin edilmesinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Beta	Odds oranı	95% CI alt - üst	p
Çölyak Hastalığı	1,734	5,662	1,422 – 22,539	0,014
Maternal yaş (yıl)	0,043	1,044	0,895 - 1,207	0,588
Çoğul gebelik	1,497	4,469	0,468 – 42,660	0,193
Plasenta Previa	1,566	4,787	0,288 – 79,519	0,275

CI: confidence interval (güven aralığı); İstatistiksel anlamlı p değeri < 0,05



Tablo 4

Gruplarda beslenme durumuna göre gebelik ve yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

	Diyet yapmayan ÇH (n:9)	Diyet yapan ÇH (n:21)	p	
Gestational diabetes mellitus	0	1 (%4.8)	1 <sup>c</sup>	
Plasenta Previa	3 (%33.3)	1 (%4.8)	0.069 <sup>c</sup>	
Preterm doğum	6 (%66.7)	5 (%23.8)	0.042 <sup>c</sup>	
Preterm prematür membran rüptürü	0	1 (%4.8)	1 <sup>c</sup>	
İntrauterin gelişme geriliği	3 (%33.3)	3 (%14.3)	0.329 <sup>c</sup>	
Preeklampsi	0	2 (%9.5)	1 <sup>c</sup>	
Gebelik komplikasyonu	6 (%66.7)	8 (%38.1)	0.236 <sup>c</sup>	
Sezaryen doğum	8 (%88.9)	13 (%61.9)	0.210 <sup>c</sup>	
Primer sezaryen doğum	4 (%44.4)	5 (%23.8)	0.389 <sup>c</sup>	
Doğumdaki gebelik yaşı (hafta)	37 (5)	39 (4)	0.094 <sup>b</sup>	
Doğum ağırlığı (gram)*	2435 ± 550	3017 ± 770	0.029 <sup>a</sup>	
Düşük doğum ağırlığı*	7 (%63.6)	6 (%26.1)	0.060 <sup>c</sup>	
Fetal anomali*	0	1 (%4.3)	1 <sup>c</sup>	
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı*	5 (%45.5)	4(%17.4)	0.111 <sup>c</sup>	
	Diyet yapmayan ÇH (n:9)	Diyet yapan ÇH (n:21)	Kontrol (n= 90)	p
Doğumdaki gebelik yaşı (hafta)	37 (5)	39 (4)	39 (2)	0.003 <sup>d</sup>
Doğum ağırlığı (gram)**	2435 ± 550	3017 ± 770	3230± 551	0.001 <sup>e</sup>

ÇH: Çölyak Hastalığı

<sup>a</sup>T test; <sup>b</sup>Mann Whitney U test; <sup>c</sup>Fischer's Exact Test; <sup>d</sup>Kruskal Wallis test; <sup>e</sup>Oneway Anova test

\*34 bebek analiz edildi.

\*\* 126 bebek analiz edildi.

Veriler sayı (%), ortalama±standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi.

## Tartışma

Çalışmamızın ana bulgusu ÇH'nin gebelerde erken doğum ve PP oranlarını artırmış ve yenidoğan ağırlığını azaltmış olmasıdır. Glutenli yiyeceklerin beslenme programından çıkarılması olumsuz sonuçlarda azalma yapmasına rağmen ÇH'nin varlığı tek başına erken doğum, PP ve yenidoğan ağırlığının az olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

ÇH, reproduktif dönemde fertilitte bozuklukları, açıklanamayan infertilite, tekrarlayan düşük ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilidir (1, 3, 7). Çalışmamızda, ÇH olan gebeler kontrol grubundaki gebelerden daha ileri yaşlardaydılar. Bu durum ÇH'nin doğurganlık üzerindeki olumsuz etkisi ile ilişkili olabilir. Literatürde ÇH'nin doğurganlıkta azalma yaptığı, infertilite tedavisi

gören kadınlarda ve açıklanamayan infertilite olgularında daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (16-19). Çalışma kohortumuzda, gruplar arasında İVF oranlarında farklılık saptanmamıştır. Hastalık, düşük ve tekrarlayan düşük olgularında artışla ilişkilendirilmiştir (20, 21). Çalışmamızda, katılımcıların düşük sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışma popülasyonumuzda, ÇH olan gebelerin %36,7'si erken doğum yapmış ve glutensiz beslenen alt grupta bu oran %23,7 olmuştur. Çalışmamız, ÇH'nin gebelikte beslenme programından bağımsız olarak erken doğum için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu bulguyla uyumlu olarak 2016 yılında Saccone ve ark tarafından yapılan sistematik review ve metaanaliz, ÇH olan gebelerde tedaviden bağımsız olarak preterm doğum riskini yüksek bul-

muşlardır (3). Yakın zamanda yapılan retrospektif bir kohort çalışması ÇH'nın preterm doğum riskini artırmadığını göstermiş ancak yazarlar bu durumu kohortun heterojenliğine ve veri tabanındaki yetersizliğe bağlamıştır (5).

Literatürde ÇH'nın gebelikte İUGR'ne neden olabileceği gösterilmiştir. Benzer şekilde intrauterin fetal ölüm ve SGA bebek riski bu gebelerde fazla bulunmuştur (3, 5). Bizim çalışmamızda ÇH olan gebelerde İUGR ve SGA oranları farklı bulunmamıştır. Ancak DDA'lı bebek oranlarında yükseklik saptanmıştır. ÇH'nın olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi iki mekanizmayla açıklanmaktadır. Bunlar enteropatiden kaynaklanan malabsorpsiyona bağlı mikrobese eksikliği ve hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkan otoantikörlerin (antitransglutamin) neden olduğu doku hasarıdır (3, 5). Glutenli yiyeceklerin beslenme programından çıkarılmasıyla bu olumsuz sonuçlarda azalma beklenmektedir. Ancak glutensiz diyetle rağmen semptomlar ve otoantikörler yavaş yavaş düzeler ve bağırsak hasarının iyileşmesi diyetin başlamasından 6-24 ay sonra gerçekleşir (1). Bu nedenle olumsuz gebelik sonuçlarının önlenmesi için prekonsepsiyonel dönemde sıkı bir beslenme programı uygulanmalıdır.

Çalışmamızda ÇH olan gebelerde PP prevalansı yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde 2019 yılında Elliot ve ark. 2755 ÇH tanılı gebeliği retrospektif olarak analiz etmiş PP riskininin 1,47 kat arttığını bulmuşlardır (5). ÇH'nın gebelik üzerindeki etkilerini araştıran diğer çalışmalarda böyle bir bulguya rastlanmamıştır (3, 4, 22). ÇH'ında, dolaşımda yer alan otoantikörler endometrial reseptiviteyi olumsuz etkilemekte, interstisyel trofoblast migrasyonunu ve desidual anjiyogenezini bozmakta ve sinsityotrofoblastların fonksiyonunu etkilemektedir (23-26). Bu otoantikörler bahsedilen mekanizmalar aracılığıyla PP oluşumunda rol oynamış olabilir. Bununla birlikte, PP için bilinen risk faktörlerinden olan ileri anne yaşı ve çoğul gebelik ÇH olan gebelerde kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür. Bu risk faktörleri ÇH'dan bağımsız olarak PP sıklığının artmasından sorumlu olabileceği gibi çalışma grubunda PP sıklığının fazla oluşu tamamen tesadüfi bir bulgu da olabilir. ÇH ile PP arasındaki ilişkinin daha fazla sayıda gebe ile prospektif tasarlanacak çalışmalarla araştırılmasını öneriyoruz.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı ve vaka sayısının azlığı önemli kısıtlılıklarıdır. Hastaların tedaviye uyumları kendi beyanlarına bağlıdır. Bu beyanların her zaman gerçeği yansıtmıyor olması olasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise diyetle uyum göstermenin süresinin olmamasıdır.

Sonuç olarak ÇH'nın, diyet tedavisi yapılıyor olsun veya olmasın gebelikte erken doğum riskini artırdığı görülmektedir. Glutenli yiyeceklerle beslenme, erken doğum oranlarını azaltmakta ve yenidoğan sonuçlarını iyileştirmektedir. Bu nedenle ÇH'ı olan kadınlar gebelik öncesinde ve gebelik esnasında beslenmenin önemi konusunda uyarılmalı ve diyetlerine bağlı kalmaları konusunda teşvik edilmelidir.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Çalışma için Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulundan 19.11.2021 tarihi 13/22 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

#### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler üçüncü parti kısıtlamalar sebebi ile paylaşılamamaktadır.

#### Yazar Katkıları

AK: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Makalenin yazımı  
GD: Çalışmanın planlanması; Formal analizler; Metodoloji; Makalenin yazımı  
ÖYÇ: Araştırma; Metodoloji; Makalenin yazımı; Kaynakların sağlanması  
GÖ: Verilerin işlenmesi; Formal Analizler; Araştırma  
Cİ: Araştırma; Validasyon; Denetim; Makalenin düzenlenmesi  
ŞÇ: Çalışmanın planlanması; Denetim; Makalenin düzenlenmesi

#### Kaynaklar

1. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(25):2419-26.
2. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Annals of medicine*. 2010;42(8):587-95.
3. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):225-34.
4. Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2006;129(1):41-5.
5. Elliott B, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Mishkin DS, Abenham HA. Effect of celiac disease on maternal and neonatal outcomes of pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal*

- Medicine. 2021;34(13):2117-23.
6. Dhalwani NN, West J, Sultan AA, Ban L, Tata LJ. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1267-74.e1; quiz e13-4.
  7. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Human reproduction update*. 2014;20(4):582-93.
  8. Greco L, Veneziano A, Di Donato L, Zampella C, Pecoraro M, Paladini D, et al. Undiagnosed coeliac disease does not appear to be associated with unfavourable outcome of pregnancy. *Gut*. 2004;53(1):149-51.
  9. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):454-63.
  10. Pope R, Sheiner E. Celiac disease during pregnancy: to screen or not to screen? : Springer; 2009. p. 1-3.
  11. Kuba K, Bernstein PS. ACOG practice bulletin no. 188: pre-labor rupture of membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(6):1163-4.
  12. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64.
  13. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2s):S790-S802.e1.
  14. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):1.
  15. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):654-68.
  16. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MV, et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. *J Reprod Med*. 2011;56(5-6):199-203.
  17. Kumar D. Prevalence of female infertility and its socio-economic factors in tribal communities of Central India. *Rural and remote health*. 2007;7(2):456.
  18. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1999;14(11):2759-61.
  19. Machado AP, Silva LR, Zausner B, Oliveira Jde A, Diniz DR, de Oliveira J. Undiagnosed celiac disease in women with infertility. *J Reprod Med*. 2013;58(1-2):61-6.
  20. Boers K, Vlasveld T, van der Waart R. Pregnancy and coeliac disease. *BMJ case reports*. 2019;12(12).
  21. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636-51.
  22. Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;128(4):849-55.
  23. Myrsky E, Kaukinen K, Syrjänen M, Korponay-Szabó IR, Mäki M, Lindfors K. Coeliac disease-specific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. *Clinical and experimental immunology*. 2008;152(1):111-9.
  24. Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, Aplin JD. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2009;7:16.
  25. Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Current opinion in immunology*. 2005;17(6):595-600.
  26. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(10):2254-61.



## COVID-19 PANDEMİSİNDE BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ CERRAHİ ONKOLOJİ KLİNİĞİNDE KANSER CERRAHİSİ DENEYİMİ

CANCER SURGERY EXPERIENCE IN A UNIVERSITY HOSPITAL SURGICAL ONCOLOGY CLINIC IN THE COVID-19 PANDEMIC

İsmail ZİHNİ<sup>1</sup>, Mustafa TERCAN<sup>1</sup>, Muhammed Selim BODUR<sup>1</sup>, Mümtaz ERAKIN<sup>1</sup>, İsa KARACA<sup>2</sup>, Girayhan ÇELİK<sup>2</sup>, İsa SÖZEN<sup>2</sup>, Mehmet Zafer SABUNCUOĞLU<sup>2</sup>, Recep ÇETİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Zihni İ, Tercan M, Bodur MS, Erakin M, Karaca İ, Çelik G, Sözen İ, Sabuncuoğlu MZ, Çetin R. Covid-19 Pandemisinde Bir Üniversite Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniğinde Kanser Cerrahisi Deneyimi. Med J SDU 2022; 29(3): 300-304.

### Öz

#### Amaç

Çin Halk Cumhuriyeti'nde ortaya çıkan ve küresel olarak salgına dönüşen Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) bütün evrende olduğu gibi ülkemizde de kanser cerrahisini etkiledi. Salgının etkilediği birçok ülkede elektif ameliyatlara ertelendi. Çalışmamızda pandemide Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Kliniği'nde yaptığımız malignite operasyonlarının sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık.

#### Gereç ve Yöntem

SDÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran ve ameliyat edilmesi gerektiğine karar verilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hepsine preoperatif hazırlık sırasında Covid - 19 testi (PCR) uygulandı. Takiplerde Covid - 19' un genel bulguları, yara durumları ve cerrahi bulgular incelendi. Ameliyat öncesi tüm hastalar cerrahi maske kullandılar. Doktorlar ve diğer sağlık personelleri ziyaretleri esnasında ve muayeneleri esnasında cerrahi maske taktılar ve tek kullanımlık lateks eldivenler kullandılar.

### Bulgular

SDÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Kliniği' nde 10 Mart 2020 ve 31 Haziran 2021 tarihleri arasında 138 malignite tanısı konulan hasta ameliyat edildi. Ameliyat öncesi hastaların hiçbirinde Covid - 19 semptomları (ateş, öksürük veya yorgunluk) yoktu. 2 hastada (mide ve meme kanseri) Covid - 19 (PCR) testi pozitif geldi. Pozitif gelen hastalar izole edilerek operasyonu ertelendi. Postoperatif 15 günlük dönemde hiçbir hastada Covid - 19 semptomu görülmedi. Tüm hastalar komplikasyonsuz bir şekilde taburcu edildiler.

### Sonuç

Covid - 19 Pandemisi süresince kanser hastalarının cerrahi endikasyon dahilinde doğru yönetilmesi hem acil durumlara bağlı ölümlerin önüne geçilmesi, hem de doğru tedavi uygulanması açısından önemlidir. Cerrahi ekip ve hastalar için gerekli önlemlerin alınması şartıyla, kanser hastalarının pandemi döneminde güvenli şekilde ameliyat edilebileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid - 19, Kanser Cerrahisi, Koronavirüs, SARS – CoV - 2

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** İ.Z. / ismailzihni@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 12.02.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 15.03.2022

**ORCID IDs of the authors:** İ.Z: 0000-0002-2133-2106; M.T: 0000-0002-8834-2421; M.S.B: 0000-0002-8168-623X, M.E: 0000-0001-9558-6005, İ.K: 0000-0003-1813-9687, G.Ç: 0000-0002-1198-1233, İ.S: 0000-0001-7724-9750, M.Z.S: 0000-0002-5549-4023, R.Ç: 0000-0001-8274-7973

## Abstract

### Objective

The Coronavirus Disease (Covid-19), which emerged in the People's Republic of China and turned into a global epidemic, affected cancer surgery in our country as well as in the whole universe. Elective surgeries have been postponed in many countries affected by the epidemic. In our study, we aimed to reveal the results of the malignancy operations we performed in the Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Surgery Oncology Clinic during the pandemic.

### Material and Method

Patients who applied to SDU Faculty of Medicine Surgical Oncology Outpatient Clinic and were decided to be operated were included in the study. Covid-19 test (PCR) was applied to all of them during preop preparation. In the follow-ups, general findings of Covid-19, wound conditions and surgical findings were examined. All patients used surgical masks before surgery. Doctors and other healthcare professionals wore surgical masks and disposable latex gloves during their visits and examinations.

### Results

Between March 10, 2020 and June 31, 2021, 138 patients diagnosed with malignancy were operated at SDU Faculty of Medicine, Department of Surgical Oncology. None of the preoperative patients had Covid-19 symptoms (fever, cough or fatigue). Covid-19 (PCR) test was positive in 2 patients (stomach and breast cancer). The positive patients were isolated and the operation was postponed. No Covid-19 symptoms were observed in any patient in the postoperative 15-day period. All patients were discharged without complications.

### Conclusion

During the Covid-19 Pandemic, the correct management of cancer patients within the surgical indication is important in terms of both preventing deaths due to emergencies and applying the right treatment. It has been shown that cancer patients can be operated safely during the pandemic period, provided that the necessary precautions are taken for the surgical team and patients.

**Keywords:** Cancer Surgery, Coronavirus, Covid - 19, SARS - CoV - 2

## Giriş

COVID - 19 salgını, 31 Aralık 2019 tarihinde ilk vakanın bildirildiği Çin' in Wuhan şehrinde başladı [1,2]. 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bunu küresel bir salgın ve halk sağlığı için acil durumu olarak ilan etti [3]. Bu salgın küresel olarak sağlık hizmetleri üzerinde benzeri görülmemiş bir olumsuz etki yarattı. Tüm dünyadaki hastaneler, cerrahi hastalar için yeni kılavuzlar oluşturmak ve ayarlamak zorunda kaldı. Birçok hastane ve klinik elektif ameliyatları erteledi. Ancak bu hasta grubuna yapılacak müdahalelerde gecikmelerin morbidite ve mortalitede artışa neden olacağı ortadır. Kanser cerrahisi yapan doktorların karşılaştığı zorluklar aşikardır. Bu zorlukların üstesinden gelmek için bir dizi bilimsel topluluk ve kuruluş, cerrahi hastaların triajını tavsiye etmiş ve kanser ameliyatları için bekleyen hastaların ele alınması için kılavuzlar önermiştir. Bu kuruluşlar arasında Amerikan Cerrahlar Koleji, Cerrahi Onkoloji Derneği, Avrupa Cerrahi Onkoloji Derneği, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzlarını yayınlamışlardır [4]. Ülkemizde de ilk Covid - 19 vakası 10 Mart 2020' de tespit edildi. Bu tarihten kısa bir süre sonra hastanemiz 'pandemi hastanesi' olarak belirlendi ve birçok klinik Covid - 19 kliniğine dönüştürüldü. Klinik branşlar pandemi esnasında bölgelerindeki hastalığın yönetimi

için yeni kılavuzlar yayınladılar. Türk Cerrahi Derneği inisiyatifi ile hazırlanmış olan çalışmada operasyonu zorunlu olan hastalarda cerrahin nasıl davranması ve perioperatif neler yapılması gerektiğine dair kılavuz yayımlandı [5]. Cerrahi branşlarda planlı operasyonlar ertelendi. Sadece acil operasyonlar ve malignite operasyonları devam ettirildi. Bu zorlu süreçte kliniğimizde yapılan kanser cerrahilerinin sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık.

## Gereç Ve Yöntem

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 26.01.2021 tarih ve 45 sayılı kararı ile etik kurul onayından geçerek ve "Helsinki Deklarasyonu"na göre yapılmıştır. SDÜ Hastanesi Onkolojik Cerrahi polikliniğine başvurularda bulunan ve ameliyat edilmesi gerektiğine karar verilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamına preoperatif dönemde Covid-19 testi (PCR) uygulandı. PCR test sonucu pozitif gelenler izole edilerek gereken tedavi verildi ve ameliyat yapılmadı. PCR test sonucu pozitif olması nedeniyle ameliyatları ertelenen hastalar tedavileri ve izolasyon süreleri bitiminden 4 hafta sonra ameliyat edildi ve postoperatif dönemde Covid - 19' a bağlı gelişen her hangi bir komplikasyon izlenmediği görüldü. Ameliyat

öncesi takiplerde tüm hastalara cerrahi maske takıldı. Doktorlar ve sağlık personelleri hasta ziyaretleri esnasında ve muayene esnasında cerrahi maske taktılar, tek kullanımlık lateks eldivenler kullandılar. Aynı odada ikiden fazla hasta yatırılmadı. Ameliyathanede ve ameliyat sırasında odaya giriş çıkışlarda ek bir önlem alınmadı ve hastalarımız ameliyathaneye maske takarak sevk edildi. Ameliyatta cerrahi ekip üyelerinin tamamı koruyucu gözlük, steril cerrahi önlük ve N95 maske üzerine bir adet cerrahi maske taktı ve operasyon standart steril cerrahi eldiven kullanılarak yapıldı. Ameliyat sonrası takiplerde hiçbir hasta veya sağlık personeli Covid-19 için profilaksisi almadılar.

## Bulgular

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Kliniği'nde 10 Mart 2020 ve 31 Haziran 2021 tarihleri arasında 138 tane malignite tanısı konulan hasta ameliyat edildi. Hastaların 80 tanesi (% 58) kadın, 58 tanesi (% 42) erkek ve yaş ortalamaları 68 (38 - 78) idi. Hastaların 45' i (% 32) meme tümörü, 52' si (% 37) kolon- rektum tümörleri, 18' i (% 13) mide tümörü, 13' ü (% 9) hepatopankreatikobilyer tümör ve 11' i (% 8) tiroid tümörü nedeniyle ameliyat edildi. Preoperatif dönemde hastaların hiçbir tanesinde Covid - 19 belirtileri (ateş, öksürük veya yorgunluk) mevcut değildi ve 2 hastada (mide ve meme kanseri) Covid – 19 (PCR) testi pozitif geldi. PCR test sonucu pozitif saptanan hastalar için gerekli izolasyon önlemleri alındı ameliyatları ertelendi. Hasta takiplerinde Covid - 19'un genel semptomları, yara durumu ve cerrahi semptomlar incelendi. Ameliyat sonrası 15 günlük dönemde hiçbir hastada Covid-19 semptomları görülmedi. Hastaların tamamı herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edildi. Hastaların poliklinik kontrolleri maske ve mesafe kurallarına uygun olarak seyrek aralıklarla önceden randevu verilerek yapıldı. Hastaların postoperatif kemoterapi tedavileri mümkün olduğunca hasta yatırılmadan gününbirlik olarak planlandı.

## Tartışma

Kanser cerrahisinde, bir hastanede teşhis yöntemleri, kan ürünleri, yoğun bakım yatakları ve ventilatörler dahil olmak üzere önemli kaynaklar kullanılır. Bu nedenle, multidisipliner ekibi dahil ederek her hasta için tedavi planına dikkatlice karar vermek, hangilerinin güvenli bir şekilde bekleme listesinde tutulabileceğine veya ameliyata kadar herhangi bir köprü tedavisine başlanmasına karar vermek zorunludur. Pandeminin farklı ülkelerdeki ve sağlık sistemlerindeki etkisi dünya çapında birçok cerrahın ve kurumun klinik pratiğini, tedavi yaklaşımlarını etkiledi. Kanser hastalarına yönelik radikal cerrahi işlemlerle ilgili uygulama değişikliğinin başlıca nedenleri, yoğun bakım ve servis yataklarının olmaması, kan ürünlerinin eksikliği, personelin eksikliği, ulusal ve hastane politikaları ve hasta reddi olarak sıralanabilir. Özellikle ankete dayalı birçok çalışma, cerrahların kanser ameliyatlarını geciktirme eğiliminde olduğunu ve cerrahi prosedürleri mümkünse kemoterapi ve/veya radyoterapi ile değiştirme eğiliminde olduklarını bildirmiştir [6,7]. Kanser ameliyatlarının çoğu elektiftir, ancak hastalığın biyolojisi nedeniyle belirli bir zaman noktasından öteye ertelenemez ve cerrahi ertelenirse sağ kalımı olumsuz etkiler. Kurumumuzda hastane yöneticileri, enfeksiyon komitesi üyeleri, yoğun bakım temsilcileri, anestezi uzmanları ve cerrahlar arasında çeşitli toplantılar yapıldı. Nihai görüş birliği ile kanser hastalarının cerrahi tedavisinin tüm cerrahi bölümlerde yapılmasına karar verildi.

Koruyucu önlemlere rağmen, COVID - 19 pandemisi sırasında perioperatif dönem boyunca kapsamlı bir risk analizi zorunludur. Küçük bir retrospektif analizde, COVID - 19' un kuluçka evresinde elektif cerrahi prosedür uygulanan 34 hastada, operasyondan kısa süre sonra SARS – CoV 2 pnömonisi gelişti[8]. Bu hastalardan 15' inde (% 44, 1) hastalık nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatış gerektiği, 7 hastanın (% 20, 5) yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonra öldü-

Tablo 1

Olumsuz yenidoğan sonuçlarının tahmin edilmesinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Malignite	Sayı
Meme Kanseri	45
Kolon – Rektum Kanseri	52
Mide Kanseri	18
Hepatikopankreatikobilyer Kanseri	13
Tiroid Kanseri	11

ğü vurgulandı [8]. SARS - CoV 2 enfeksiyonlu 1128 kanser hastasının klinik sonuçlarını analiz eden çok merkezli başka bir uluslararası kohort çalışmasında, SARS - CoV 2 ile ilişkili postoperatif pulmoner komplikasyonlar rapor edildi. Hastaların yaklaşık yarısında (% 51, 2) görüldüğü ve bu hastalar arasında (n = 216) % 38' lik yüksek bir 30 günlük ölüm oranı bulundu[9]. SARS – CoV 2' nin neden olduğu pulmoner komplikasyonlara bağlı ölüm oranı tüm ölümlerin % 86.2' siydi [9]. Bununla birlikte, 39 perioperatif kanser hastasını kapsayan bir çalışma, yeterli koruyucu önlemlerle cerrahi prosedürlerden önce veya sonra herhangi bir SARS – CoV 2 enfeksiyonu göstermedi [10].

Çalışma süresi boyunca iki hastaya preoperatif COVID-19 enfeksiyonu teşhisi kondu. Bu hastaların cerrahi tedavisi ertelendi. Diğer hastalarımızda postoperatif on beş günlük dönemde herhangi bir enfektif durum gelişmedi.

Kanser hastalarında SARS – CoV 2' yi değerlendiren yeni bir küçük vaka serisi çalışmasında, kanserli hastaların SARS – CoV 2' den kanser olmayan diğer bireylere göre daha kötü sonuçlara sahip olduğunu bildirildi [11]. Toplam 1524 kanser hastası ile yapılan bir çalışmada, kanser hastalarının genel popülasyona göre iki kat daha fazla COVID - 19 enfeksiyonu riski olduğu bildirildi[12]. COVID - 19 ile enfekte kanser hastalarının sonuçları hakkında yayınlanmış Çin raporları, kanser olmayan hastalara kıyasla mekanik ventilasyon veya yoğun bakım ünitesine kabul edilme veya ölme riskinin 3,5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir[11]. Kanser hastaları arasında COVID - 19' a yakalanma riskinin artmasını ve bunun sonucunda ortaya çıkan komplikasyonları çeşitli sebepler; bağışıklığın baskılanması, ileri yaş ve zayıf fonksiyonel durum olarak açıklanabilir[12]. Bu nedenle, bir kanser hastasını ameliyata tabi tutmanın hasta için kendi riskleri vardır ve hastane kaynaklarına yük getirir. COVID - 19 pandemisi sırasında artan bakım ve kaynak kullanımına hazırlıklı olarak, özellikle hastalarda kanser tedavisinin kesintiye uğramasını en aza indirecek stratejiler uygulanmalıdır[13]. Bununla birlikte, kanser ameliyatlarını geciktirmenin, kanserin ilerlemesi durumunda cerrahinin kapsamının artması, perioperatif morbidite/mortalitenin artması ve ayrıca beklemenin neden olduğu hastalık yayılması nedeniyle tedavi şansının kaybolması gibi başka sonuçları da vardır. Kanser tedavisine başlama veya ameliyatları geciktirme süresinin kanser sağ kalımı üzerindeki etkisini ele alan çeşitli çalışmalar yapılmıştır [14]. Kanser popülasyonunda SARS – CoV 2 virolojisini ve epidemiyolojisini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Progresyon riski düşük kanser hastalarında elektif cerrahi veya kemoterapinin ertelenmesi vaka bazında değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, Covid - 19 pandemisi sırasında kanser cerrahisi klinik kararlar verirken hastalıkla ve hastayla ilgili faktörlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazı kanser ameliyatları bir süre güvenle ertelenebilirken, ameliyatları güvenli bir şekilde ne kadar geciktirebileceğimiz sorusu net değildir. Cerrahi ekip ve hastalar açısından gereken izolasyon önlemlerinin alınması koşuluyla, malignitesi olan hastalarının bu salgın döneminde de güvenli bir şekilde opere edilebileceğini gösterilmiştir. Uzman ve deneyimli multidisipliner bir ekip tarafından kapsamlı değerlendirme ve tartışma, ileriye dönük en etkili yol olarak görülmektedir. Pandemi süresince kanser hastalarının cerrahi endikasyon dahilinde doğru yönetilmesi hem acil durumlara bağlı ölümlerin önüne geçmek, hem de doğru tedavi uygulanması açısından önemlidir. Ayrıca tedavi planlaması yapılırken, kliniklerde multidisipliner bir yaklaşımla karar verilmesi hem kaynak yönetimi hem de kanser hastalarının yönetimi açısından daha uygun ortam sağlayacaktır.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.01.2021 tarih ve 45 sayılı kararı ile etik kurul onayından geçerek "Helsinki Deklarasyonu"na uygun şekilde yürütülmüştür.

#### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler üçüncü parti kısıtlamalar sebebi ile paylaşılamamaktadır.

#### Editöryal

Makalenin yazarlarından MZS derginin bölüm editörlerinden biri olarak görev almakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiç birinde görev almamıştır.

#### Kaynaklar

- [Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus - infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 323(11):1061–1069



2. Novel Coronavirus (2019 - nCoV) situation reports [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, March 11, 2020. Available at <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>.
4. ACS. 2020. COVID-19 Guidelines for Triage of Cancer Surgery Patients [Internet]. American College of Surgeons. [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/cancer-surgery>
5. Karaca, A. S., Ozmen, M. M., Uçar, A. D., Yasti, A. Ç., & Demirer, S. (2020). General surgery operating room practice in patients with COVID-19. *Turkish Journal of Surgery*, 36(1), i.
6. Balakrishnan, A., Lesurtel, M., Siriwardena, A. K., Heinrich, S., Serrablo, A., Besselink, M. G. et al. (2020). Delivery of hepato-pancreato-biliary surgery during the COVID-19 pandemic: an European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA) cross-sectional survey. *HPB*, 22(8), 1128-1134.
7. Nunoo-Mensah, J. W., Rizk, M., Caushaj, P. F., Giordano, P., Fortunato, R., Dulskas, A. et al. (2020). COVID-19 and the global impact on colorectal practice and surgery. *Clinical colorectal cancer*, 19(3), 178-190.
8. Lei, S., Jiang, F., Su, W., Chen, C., Chen, J., Mei, W. et al. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*, 21, 100331.
9. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative, Nepogodiev, D., Simoes, J. F., Li, E., Picciochi, M., Pellino, G. (2021). Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*, 76(6), 748-758.
10. Alimoglu, O., Erol, C. I., Kilic, F., Baysal, H. (2020). Cancer surgery during the Covid-19 pandemic in Turkey. *International Journal of Surgery*, 79, 54-55.
11. Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K. et al. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The lancet oncology*, 21(3), 335-337.
12. Yu, J., Ouyang, W., Chua, M. L., Xie, C. (2020). SARS-CoV-2 transmission in cancer patients of a tertiary hospital in Wuhan. *MedRxiv*.
13. The Cancer Letter . What to expect: Oncology's response to coronavirus in Italy: "It's like being in a war". Available at [https://cancerletter.Com/articles/20200311\\_1/](https://cancerletter.Com/articles/20200311_1/). Accessed March 13, 2020.
14. Stensland, K. D., Morgan, T. M., Moinszadeh, A., Lee, C. T., Briganti, A., Catto, J. W. et al. (2020). Considerations in the triage of urologic surgeries during the COVID-19 pandemic. *European urology*, 77(6), 663.



## HEARING LOSS IN PATIENTS WITH COVID-19

### COVID-19 HASTALARINDA İŞİTME KAYBI

Gökmen ÖZCEYLAN<sup>1</sup>, Dilek TOPRAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ DRİFC Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği, Tekirdağ, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği, İstanbul, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Özceylan G, Toprak D. Hearing Loss in Patients with COVID-19. Med J SDU 2022; 29(3): 306-312.

#### Öz

##### Amaç

Dünya çapında bilim insanları, COVID-19'dan iyileşen hastaları takip etmeye devam ediyorlar. Bu hastalarda gözlemlenen uzun süreli kalıcı semptomları ve kalıcı hasarları yayınlıyorlar. Bu çalışma, saf ses odyometri kullanılarak ölçülen saf ses ortalamaları temelinde COVID-19 hastalarında işitme kaybını değerlendirmeyi amaçladı.

##### Gereç ve Yöntem

Bu geriye dönük veri analizi çalışmasında, COVID-19'lu hastaneye yatırılmamış hastaların saf ses ortalamaları, COVID-19'a yakalanmadan 1 yıl önce ve sonra karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Tüm veriler normal dağılım gösterdi. Bu nedenle, ölçümler arasındaki anlamlı farklılıkları belirlemek için bir parametrik test türü olan eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır.

##### Bulgular

Sol ve sağ kulakların kemik ve hava yollarında ölçülen saf ses ortalamalarına göre, COVID-19 sonrası hastaların saf ses eşik değerlerinde anlamlı bir artış bulundu (tümü için  $p < 0,001$ ). COVID-19 öncesi ve sonrası sol kulak hava yolunun saf ton ortalamaları yaşlı erişkinlerde (41-64 yaş) genç yetişkinlere (18-40 yaş) göre daha yüksekti ( $p = 0,040$ ).

##### Sonuç

COVID-19 her iki kulağın kemik ve hava yollarını etkileyerek farklı frekanslarda farklı düzeylerde işitme kaybına neden olmaktadır. COVID-19'un komplikasyonları üzerine yapılan araştırmalar, işitme kaybı testlerini içermeli ve olası işitme kaybını önlemek için çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, İşitme kaybı, Pandemi

##### Abstract

##### Objective

Worldwide, scientists continue to follow-up on patients recovered from COVID-19 and have published the long-term persistent symptoms and permanent damage observed in various tissues. The present study aimed to evaluate hearing loss in patients with COVID-19 on the basis of pure tone averages measured using pure tone audiometry.

##### Material and Method

In this retrospective data analysis study, pure tone averages of non-hospitalised patients with COVID-19 were compared over 1 year before and after contracting COVID-19. Continuous variables were presented as mean  $\pm$  Standard deviation (SD) and categorical variables were presented as number (n) and percentage (%). All data showed normal distribution. Therefore, paired t-test, a type of

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** G.Ö./gokmenozceylan01@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 13.02.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 07.04.2022

**ORCID IDs of the authors:** G.Ö: 0000-0002-2388-4158; D.T: 0000-0001-5119-9089

parametric test, was used to identify the significant differences between the measurements.

### Results

The pure tone threshold values of patients increased significantly after COVID-19 ( $p < 0.001$  for all) based on puretone averages measured in the bones and airways of the left and right ears. Older adults (41–64 years old) had a greater difference in puretone averages of the left ear airway before and after COVID-19 ( $p = 0.040$ )

than younger adults (18–40 years old).

### Conclusion

COVID-19 affects both ears' bones and airways, causing varying degrees of hearing loss at different frequencies. Hearing loss tests should be included in COVID-19 complications research, and clinicians should be given advice on how to avoid hearing loss.

**Keywords:** COVID-19, Hearing loss, Pandemic

## Introduction

Nearly 2 years have passed since the beginning of the COVID-19 pandemic in the Chinese province of Wuhan. In the first few months of the pandemic, studies were focussed on investigating the structure of the SARS-CoV-2 virus, coronavirus disease symptoms, diagnostic tests and prognosis. Eventually, research on sequelae and disease complications were conducted. When COVID-19 was first identified, it was reported mainly as a respiratory disease that can cause damage to the lungs after recovery, leading to decreased respiratory capacity [1]. As our knowledge on the disease increased over time, it was understood that COVID-19 was primarily a disease causing endothelial damage. Although SARS-CoV-2 virus primarily affects the respiratory tract, it also had significant neurotropic effects [2]. This is why the virus affects and permanently damages many body systems. Various complications and permanent damage in different tissues in the cardiovascular, neurological and gastrointestinal systems have been reported. Several studies have since been published on the actual mechanisms underlying these damages [3–5].

Worldwide, scientists continue to follow-up on patients recovered from COVID-19 and have published the long-term persistent symptoms and permanent damage observed in various tissues. In Turkey, the isolation of patients with COVID-19 and follow-up of clinical signs and symptoms during this period are performed by family physicians in family health centres (FHCs). Although the patients diagnosed in hospitals are quarantined at home, family physicians at FHCs make daily calls to the patients they are responsible for and enquire about their general conditions and complaints. Patients whose condition worsen and need to be hospitalised are then included in this follow-up system again. Patients with various complaints and findings, especially after recovery, first visit FHCs

[6]. Among all the symptoms of COVID-19, hearing loss is a subjective symptom [7]. Initial screening of patients who present with this complaint is performed using pure tone audiometry; patient whose score below the hearing loss threshold values are referred to an otolaryngologist.

The aim of the present study was to determine the incidence and level of hearing loss in patients with COVID-19 based on pure tone averages (PTA) measured during pure tone audiometry.

## Material and Method

The FHC where this study was conducted is located in a region of Turkey predominantly populated by workers of the organised industrial zone. In Turkey, pure tone audiometry is routinely performed in organised industrial zones before recruiting workers. These tests are repeated for each worker at routine periodic inspections once a year or every 3 years, depending on the hazard group of the factory [8]. This study was conducted on workers in the same factory who were diagnosed with COVID-19 and had existing routine pure tone audiometry records of each year. None of these patients were hospitalised or admitted to the intensive care unit; all patients were treated as outpatients. The aim of the study was to determine the incidence and level of hearing loss in patients with COVID-19 based on PTA measured during pure tone audiometry.

This study was as a retrospective data analysis, and all patients with COVID-19 who visited the Reşadiye Family Health Center in the Çorlu district of Tekirdağ for treatment were included. This region is located in an organised industrial zone. The factory with the largest number of workers was selected. Regular ambient noise was measured in this factory every year. In the last 3 years, all measurements were below the legal exposure limit of (Lex8 hours) 80 decibel (dB) [8]. In

this study, PTA results from 1 year before contracting COVID-19 were compared with those within 1 year after recovering from COVID-19. The inclusion criteria for the patients were as follows:

1. History of COVID-19 infection
2. Aged  $18 \geq$  and  $\leq 65$  years
3. Patients with mild course of Covid-19 who did not require hospitalization.
4. Underwent pure tone audiometry in the last year before contracting COVID-19 (for annual routine periodic health examinations at the workplace)
5. Underwent pure tone audiometry within 1 year of recovering from COVID-19
6. Had pure tone audiometry results and consented to their use in the study
7. No history of change in working environment for the time span of these tests and during COVID-19
8. Positive result for COVID-19 on polymerase chain reaction
9. No history of a disease associated with hearing with in the specified period
10. Not using a hearing aid

The exclusion criteria were as follows:

1. Having a congenital or known chronic ear disease
2. History and diagnosis of ear disease in the last 3 years
3. History of chloroquine or hydroxychloroquine drug use for COVID-19 treatment
4. Not consenting to participate in the study despite meeting the inclusion criteria
5. Being hospitalised or receiving intensive care due to COVID-19

### Pure Tone Audiometry

All tests were performed in the sound-isolated audiology laboratory (Çorlu State Hospital audiology laboratory). Measurements were performed using Clinical Audiometer AC40 audiometry device (Inter acoustics Company, Assens, Denmark) and TDH-

39P Telephonic HB-7 headphones (Telephonics Co., Farmingdale, NY, USA). Pure tone audiometry measurement is a subjective test to determine hearing threshold by giving the patient pure tone sounds. During the pure tone audiometry, the measurement in airways was started at 1000Hz in the ear with good hearing. The test was then repeated at 2000, 4000, 8000, 500 and 250 Hz. If the patient was able to hear the first stimulus at 30 dB and 1000 Hz, the sound intensity was decreased to 25 dB and below. If not, the intensity was increased to 35 dB and further until a response was received. During the measurement, all increments and decrements were at 5 dB. The lowest sound intensity where the patient was able to hear the sound was determined with this method. This minimum sound intensity was taken as the threshold value for the relevant frequency. Bone conduction measurement was also performed between 250–8000 Hz. By placing a vibrator on the mastoid process of the temporal bone, the test was performed at 1000Hz and 30dB as was done for airway measurement. Sound frequency was then increased in the same manner as that during airway measurement. Evaluations were made in exactly the same manner. To calculate PTA, hearing thresholds at 500, 1000, 2000 and 4000 Hz were summed and their arithmetic average was calculated. This value was taken as the pure tone average.

### Data Collection and Analysis

Age, gender and audiometric test results of the individuals were recorded after all participants who met the inclusion criteria signed the required voluntary consent form. Pure tone audiometry results were photocopied and the original test results were returned to the participants. Test results obtained within 1 year before recovering from COVID-19 were entered in an Excel sheet separately for both ears of each participant. Then, test results obtained within 1 year after recovering from COVID-19 were entered in the sheet.

All statistical analyses were performed with IBM SPSS version 250 (SPSS Inc, Chicago, Illinois USA). Continuous variables were presented as mean  $\pm$  SD while categorical variables were presented as number (n) and percentage (%). It was found that all data were normally distributed. For this reason, paired sample t-test, one of the parametric tests, was used to identify significant differences between the measurements. Independent sample t-test, one of the parametric tests, was used to determine whether there was a significant difference in PTA with respect to gender and age groups.  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant in all analyses.

## Results

A total of 115 people, including 47 (40.9%) women and 68 (59.1%) men, were included in the study. Of these, 33.9% (n=39) were in the 18–40-year age group and 66.1% (n=76) were in the 41–64-year age group.

There was a statistically significant difference between the pre- and post-COVID-19 PTA measurements of the right ear airway, right ear bone canal, left ear airway and left ear bone canal. A statistically significant increase was detected PTA measurements in the airway and bone canal of the right ear and the airway

and bone canal of the left ear after recovering from COVID-19 (p<0.001 for all) (Table 1).

There was no statistically significant difference between genders in terms of PTA measurements in both the airways and bone canals in both ears before and after recovering from COVID-19 (Table 2).

The difference in PTA in the left ear airway before and after contracting COVID-19 was higher in older adults (41–64 years old) compared to young adults (18–40 years old) (p=0.040). No significant difference was found between the left ear bone canal and the right ear airway and bone canal (Table 3).

**Table 1**

Comparison of pure tone average values of the right and left ear airway and bone canals pre- and post-COVID-19

Pure tone average	n	Before COVID-19 Mean ±SD	After COVID-19 Mean ±SD	p values
Right ear airway	115	26,84 ± 20,35	32,62 ± 23,30	<0.001
Right ear bone canal	115	21,70 ± 16,49	24,38 ± 17,73	<0.001
Left ear airway	115	25,97 ± 20,34	31,17 ± 22,49	<0.001
Left ear bone canal	115	21,43 ± 15,98	24,00 ± 18,46	<0.001

Paired sample t-test, p < 0.05 statistically significant  
SD, standard deviation

**Table 2**

Comparison of the mean differences in right-left ear airway (AW) and bone canal (BC) values pre- and post-COVID-19 according to gender

Variables	Gender	n	Mean ±SD	p values
Right ear AW difference between pre- and post-COVID-19 measurement	Male	68	5,32 ± 10,95	0.589
	Female	47	6,45 ± 10,87	
Right ear BC difference between pre- and post-COVID-19 measurement	Male	68	2,25 ± 5,69	0.469
	Female	47	3,3 ± 9,75	
Left ear AW difference between pre- and post-COVID-19 measurement	Male	68	5,71 ± 9,87	0.474
	Female	47	4,47 ± 7,83	
Left ear BC difference between pre- and post-COVID-19 measurement	Male	68	2,85 ± 6,88	0.616
	Female	47	2,15 ± 8,06	

Independent sample t-test, p<0.05 indicates statistical significance  
SD, standard deviation

Table 3

Comparison of the mean difference in right-left ear airway (AW) and bone canal (BC) values pre- and post-COVID-19 according to age

Variables	Age	n	Mean $\pm$ SD	p values
Right ear AW difference between pre- and post-COVID-19 measurement	18–40	39	4,10 $\pm$ 8,86	0.237
	41–64	76	6,64 $\pm$ 11,75	
Right ear BC difference between pre- and post-COVID-19 measurement	18–40	39	1,46 $\pm$ 7,63	0.220
	41–64	76	3,30 $\pm$ 7,55	
Left ear AW difference between pre- and post-COVID-19 measurement	18–40	39	3,28 $\pm$ 4,18	<b>0.040</b>
	41–64	76	6,18 $\pm$ 10,65	
Left ear BC difference between pre- and post-COVID-19 measurement	18–40	39	1,13 $\pm$ 5,78	0.134
	41–64	76	3,30 $\pm$ 7,99	

Independent sample t-test,  $p < 0.05$  indicates statistical significance  
SD, standard deviation

## Discussion

In the present research, hearing loss was observed in patients recovering from COVID-19 in both the right and left ears based on PTA measurements in bone canals and airways of both ears. It was found that the level of hearing loss was not associated with gender and was similar between men and women. While hearing loss increased with age, it was also found that the increase in hearing loss after recovering from COVID-19 was higher in older adults compared to young adults.

In a previous study conducted on patients with COVID-19, it was shown that hearing, especially at high frequencies, was affected in a symptomatic cases where the virus load may be low. Moreover, the PTA threshold values decreased significantly. Another aspect of this study is that, in a study on 20 patients, hearing loss was significantly worse in patients with severe disease [9]. Machbooh et al. Published reports of vertigo and hearing loss they observed in patients with COVID-19. According to this previous study, although no otological findings and neurological deficits were found in the six patients that were followed up, Machbooh et al. Stated that hearing loss and vertigo developed in their cases over the course of COVID-19 infection, and hearing loss was sensorineural and unilateral [10].

In a case report, Koumpa et al. Stated that sudden onset neurosensory type hearing loss developed in a patient hospitalised due to COVID-19. In this study, the

authors reported that the hearing loss was unilateral (left ear) [11]. In another study conducted with 82 patients with COVID-19, neurosensory type hearing loss was detected in only one patient and hearing loss was bilateral [12]. In a case report published in Turkey, it was reported that a patient with COVID-19 developed unilateral neurosensory hearing loss during hospitalisation [13]. Although there limited reports in the literature, we detected hearing loss even in non-hospitalised individuals with a good prognosis in the present study, unlike previous studies. This loss was shown to be bilateral and occurred in both the bone canals and airways.

Hearing loss may occur due to Viral or vascular causes, cellular stress response or a mechanism mediated by the immune complex. Herpes virus and cytomegalovirus are the most important viruses associated with hearing loss. The most well-known Viral effect on the audiovestibular system is herpes zoster oticus, also known as Ramsey Hunt's disease, caused by varicella zoster. In this disease, mild to moderate sensorineural hearing loss at high frequencies develop due to retrocochlear involvement in addition to varying degrees of vestibular symptoms due to vestibular nerve involvement [14,15]. SARS-CoV-2 reaches the central nervous system via two important routes. First, SARS-CoV-2 damages the capillary endothelium with the help of slow flow and pass from the systemic circulation to the cerebral circulation. Direct passage through the cribriform wall and olfactory bulb is these condroute [16]. Many studies have shown that the critical target of SARS-CoV-2 is angiotensin-

converting enzyme-2 (ACE-2) [17]. The receptors for this enzyme are found in many organs in the body, including endothelial cells, enterocytes, kidney cells, hepatocytes, smooth muscles and nerve cells, which are also found in the central and peripheral nervous system [18]. There is abundant ACE-2 expression in the brain, medulla oblongata and temporal lobe. Therefore, it can be speculated that SARS-CoV-2 virus can easily affect the central auditory pathways in both the brain stem and the auditory cortex [19,13]. Another way SARS-CoV-2 virus reaches the nervous system is transneuronal transition to the nervous system along the olfactory epithelial axons by directly invading the olfactory receptors via inflammation in the nasal epithelium [20]. Some researchers claim that CoV-2, like other neurotropic viruses, causes viral damage in the organ of Corti and hair cells, which is demonstrated by the effect on otoacoustic emission results. Considering all these mechanisms, hearing loss caused by COVID-19 is expected. In the present research, however, the mechanisms by which this virus causes hearing loss were not investigated. Possible causes of hearing loss were excluded, and only people with mild COVID-19 were included in the study. Bilateral hearing loss in both bone canals and airways were demonstrated in these patients. Therefore, conducting further studies on the aetiology and mechanisms of hearing loss based on disease prognosis will shed more light on the subject.

Studies examining the relationship of hearing loss with age have been mostly performed in young patients and asymptomatic cases, trying to exclude age-related hearing loss from the samples [21,22]. Even though our results showed that hearing loss increased with age, patients from similar age groups were investigated since age-related hearing loss was not the focus of the study. Considering that the prognosis of the disease is quite severe over the age of 65 years and age-related hearing loss is more common over that age, further studies investigating the relationship between age and hearing loss due to COVID-19 are warranted.

Although there are no studies investigating the relationship between COVID-19 related hearing loss and gender, it is known that hearing loss is generally more common among men, independent of COVID-19 [23]. The results of the present study indicated that the rate of hearing loss was similar in terms of gender in patients with COVID-19. There are many studies in the literature reporting that the incidence of COVID-19 is higher in men compared to women and the course of the disease is more severe in men [24,25].

## Conclusions

Given that COVID-19 is a novel disease and its complications are yet to be revealed in detail, similar studies should be conducted on larger patient groups. We commend adding pure tone audiometry to the routine tests for COVID-19 in patient follow-up centres, regardless of disease severity. Furthermore, patients with hearing loss should be further evaluated with advanced hearing tests.

## Acknowledgment

We thank all our patients who volunteered to participate in this study. We also thank to Ersin Özceylan, Audiometrist of Çorlu state hospital for his contributions to our work.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

This study was approved by Tekirdağ Namık Kemal University Non-interventional Clinical Research Ethics Committee (No: 2021.172.06.02). All study participants provided informed consent in compliance with the Helsinki Declaration.

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Availability of Data and Materials

The authors undertake that all data of this article can be made accessible at any time by protecting the personal rights of the patients participating in the study.

## Authors Contributions

GÖ: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

DT: Conceptualization; Methodology; Writing-review & editing

## References

- Li K, Wu J, Wu F, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* 2020;55(6):327-31. doi:10.1097/RLI.0672
- Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and comp-



- lications of COVID-19: A Literature Review. *J ClinNeurosci*. 2020;13(5):667-73. doi: 10.1016/j.jjph.2020.03.019
3. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with COVID19: a review and a call for action. *J Neurol*. 2020;267(6):1573-6.
  4. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *ClinResCardiol*. 2020;109(5):531-8. doi:10.1007/s00392-020-01626-9
  5. Hunt RH, East JE, Lanas A, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig-Dis2021*;39:119-39. doi: 10.1159/000512152
  6. TR. Ministry of Health Covid-19 patients follow-up guide, 2021. Accessed from: [https://toraks.org.tr/site/sf/nmf/pre\\_migration/Ocd6655ae86e94eec61e88ab75cc757d8eaa1df39ce-43d3c871b3d715afde5b6.pdf](https://toraks.org.tr/site/sf/nmf/pre_migration/Ocd6655ae86e94eec61e88ab75cc757d8eaa1df39ce-43d3c871b3d715afde5b6.pdf). Accessed time: 05.06.2021
  7. Chen X, Fu YY, Zhang TY. Role of Viral infection in sudden hearing loss. *J IntMedRes*. 2019;47(7):2865–72. doi: 10.1177/0300060519847860.
  8. TR. Ministry of Family, Laborand Social Security. Health and surve illance guide in working life, 2018. Accessed from: <https://www.ailevecalisma.gov.tr/medias/4591rehber03.pdf>. Accessed time: 05.06.2021
  9. Mustafa MW. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(3) doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102483.
  10. Karimi-Galougahi M, Naeini AS, Raad N, et al. Vertigo and hearing loss during the COVID-19 pandemic - is there an association? *ActaOtorhinolaryngolItal*. 2020;40:463-5. doi: 10.14639/0392-100X-N0820
  11. Koumpa FS, Forde CT, Manjaly JG. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Reports CP* 2020;13,13(11):e238419 doi:10.1136/bcr-2020-238419.
  12. Sriwijitalai W, Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: A note. *AmericanJournal of Otolaryngology -HeadandNeckMedicineand Surgery*;2020;41(3). doi:10.1016/j.amjoto.2020.102473
  13. Han W, Quan B, Guo Y, et al. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. *Journal of Medical Virology*.2020;92(5):461-3. doi:10.1002/jmv.25711
  14. Kim J, Jung J, Moon IS, Lee HK, Lee WS. Statistical analysis of puretone audiometry and caloric test in herpes zosteroticus. *ClinExpOtorhinolaryngol*. 2008;1(1):15-9.
  15. Kim CH, Choi H, Shin JE. Characteristics of hearing loss in patients with herpes zosteroticus. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(46):e5438.
  16. Acharya A, Kevadiya BD, Gendelman HE, Byrareddy SN. SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction. *J Neuro-immunePharmacol*2020;15:167–73.
  17. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, vanGoor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
  18. Iroegbu JD, Ifenatuoha CW, Ijomone OM. Potential neurological impact of coronaviruses: implications for the novel SARS-CoV-2. *NeuroSci*. 2020;41(6):1329-37.
  19. Kalcioğlu MT, Cag Y, Kilic O, Tuysuz O. COVID-19 cause sudden sensorineural hearing loss? *Int J Infect Dis*.2020;101:205 doi:10.1016/j.ijid.2020.09.1468.
  20. Maharaj S, BelloAlvarez M, Mungul S, Hari K. Otologic dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. *LaryngoscopedInvestigOtolaryngol*. 2020;5(6):1192–6. doi: 10.1002/lio2.498.
  21. Saniasiaya J. Hearing loss in SARS-CoV-2: What do we know? *EarNoseThroat J*. 2020;100(2):152-4. doi: 10.1177/0145561320946902.
  22. Taneja MK. Deafness in COVID-19. *Indian J Otol*. 2020;26(2):68-70 doi:10.4103/indianjotol.INDIANJOTOL\_83\_20
  23. Yaseen N K, Al-Ani R M, Ali Rashid R. COVID-19-related sudden sensorineural hearing loss. *Qatar medical journal*, 2021(3), 58. <https://doi.org/10.5339/qmj.2021.58>
  24. Edwards M, Muzaffar J, Naik P, Coulson C. Catastrophic bilateral sudden sensorineural hearing loss following COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021 ;14(6):e243157. doi: 10.1136/bcr-2021-243157.
  25. Koumpa F S, Forde C T, Manjaly J G. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ case reports* 2020;13(11); e238419. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238419>



## THE RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD GROUPS AND PLATELETCRIT IN HEALTHY TURKISH POPULATION SAĞLIKLI TÜRK NÜFUSUNDA KAN GRUPLARI İLE PLATELETKRİTİN İLİŞKİSİ

Demircan ÖZBALCI<sup>1</sup>, Emine Güçhan ALANOĞLU<sup>1</sup>, Funda YILDIRIM BAŞ<sup>2</sup>, Nurbanu TATAR<sup>3</sup>, Yavuz ÖZKAN<sup>2</sup>, Hasan YASAN<sup>4</sup>, Erşan KAYA<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>4</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>5</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Kan Bankası, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Özbacı D, Alanoğlu EG, Yıldırım Baş F, Tatar N, Özkan Y, Yasan H, Kaya E. The Relationship between Blood Groups and Plateletcrit in Healthy Turkish Population. Med J SDU 2022; 29(3): 314-323.

### Öz

#### Amaç

Plateletkrit (PCT) ve ortalama trombosit hacmi (MPV), çeşitli sistemik ve inflamatuvar bozukluklarla ilişkili önemli trombosit göstergeleridir. Bu çalışmanın amacı, öncelikle sağlıklı popülasyonda normal PCT aralıklarının belirlenmesi ve ikincil olarak kan grupları ile PCT ve MPV arasındaki olası bağlantının değerlendirilmesidir.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışma için, 2011'den 2021'e kadar, retrospektif olarak, bin beş yüz sağlıklı birey seçildi. Hemoglobün, hematokrit, ortalama alyuvar hacmi, lökosit sayısı, lökosit farklılıkları, MPV, PCT ve trombosit sayıları analiz edildi.

#### Bulgular

1082 denekte ortalama PCT 0,20±0,04 % (min 0,11-maks 0,46 %) ve ortalama MPV 8,41±0,92 fL (min 6,20-maks 11,90 fL) idi. Çalışma grubunun ortalama PCT, MPV ve trombosit düzeyleri kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001). PCT ve trombosit sayıları yaşla ters orantılıydı ve or-

talama PCT 18-40 yaş grubunda, 41-60 yaş grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p=0,021). ABO grupları ile trombosit indeksleri arasında ilişki yoktu. Kan grupları Rh durumlarına göre ayrıldığında; Rh pozitif olan deneklerin ortalama PCT ve trombosit sayısının Rh negatif olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p=0,003 ve p=0,006).

#### Sonuç

Ortalama PCT 0,20 % idi. Kadınlarda PCT ve trombosit sayıları erkeklere göre anlamlı derecede yüksekti ve bu değerler, ülkemizdeki diğer çalışmalara göre anlamlı derecede düşüktü. ABO grupları ile trombosit indeksleri arasında ilişki yoktu. PCT ve trombosit sayıları, Rh negatif olanlara kıyasla Rh pozitif çalışma deneklerinde önemli ölçüde daha yüksekti.

**Anahtar Kelimeler:** Kan Grupları, MPV, Plateletkrit, Rh faktörü

#### Abstract

#### Objective

Plateletcrit (PCT) and mean platelet volume (MPV) are important platelet indices that are associated

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** D.Ö. / demircanozbalci@sdu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 15.02.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.05.2022

**ORCID IDs of the authors:** D.Ö: 0000-0002-9635-3091; E.G.A: 0000-0002-8089-9401;

F.Y.B: 0000-0001-6852-3180; N.T: 0000-0002-4119-5938; Y.Ö: 0000-0002-6608-4732;

H.Y: 0000-0002-5470-6784; E.K: 0000-0002-7612-9367

with various systemic and inflammatory disorders. The aims of this study are, first to determine normal ranges of PCT in a healthy population and second, evaluation of the possible link between blood groups and two platelet indices, PCT and MPV.

### Material and Method

One thousand five hundred healthy subjects were chosen for the study from 2011 to 2021 retrospectively. Hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, leukocyte count, leukocyte differentials, MPV, PCT and platelet counts were analysed.

### Results

In 1082 subjects, the mean PCT count was  $0.20 \pm 0.04$  % (min 0.11-max 0.46 %) and mean MPV was  $8.41 \pm 0.92$  fL (min 6.20-max 11.90 fL). The mean PCT, MPV and platelet counts of the study group were found to be significantly higher in women than in men ( $p < 0.001$ ). PCT and platelet counts were inversely

related to age and mean PCT was significantly higher in 18-40 than 41-60 age group ( $p = 0.021$ ). There was no association between ABO groups and platelet indices. When blood groups were separated according to their Rh status; it was found that subjects who were Rh positive had a significantly higher mean PCT and platelet count than Rh negatives ( $p = 0.003$  and  $p = 0.006$ ).

### Conclusion

Mean PCT was 0.20 %. Women had significantly higher PCT, and platelet counts compared to men and these counts were significantly lower compared to other studies in our country. There was no association between ABO groups and platelet indices. PCT and platelet counts were significantly higher in Rh positive study subjects compared to Rh negatives.

**Keywords:** Blood Groups, MPV, Plateletcrit, Rh factor

## Introduction

Complete blood cell count is an effective tool in screening for various hematologic disorders. Platelet count is a part of complete blood count and platelets which are originated from megakaryocytes delivered from bone marrow to circulation and have various roles on normal physiology including coagulation and inflammation. Mean platelet volume (MPV) which reflects the size of platelets, is a marker of platelet activation and has been used to discriminate bone marrow hyperproduction and/or peripheral destruction of platelets from primary production anomalies or insufficiencies such as aplastic anemia (1, 2). Plateletcrit (PCT) is a MPV plus platelet count bound platelet index, which is usually linked to inflammatory disorders and malignancies (3-5). Normal reference values of plateletcrit have been subject to change from country to country since racial as well as regional factors such as platelet disorders that are linked to a specific race or altitude changes (2, 6-8). So, it is important for every country to study and report normal ranges for PCT levels to reach better conclusions about studies about PCT.

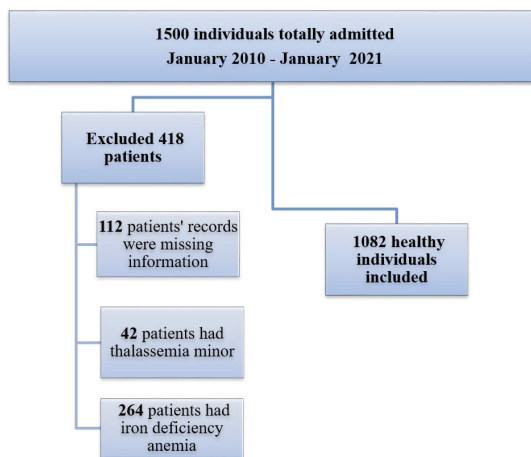
ABO and Rh blood groups are the most widely used grouping system that discriminates blood groups from each other, and compatibility tests usually uses these two systems worldwide. ABO grouping system differs erythrocytes whether they contain A, B, both A and B or none of these proteins (O) whereas, Rh grouping

system defines erythrocytes which express Rh factor on membrane as Rh positive and erythrocytes that do not express the protein as Rh negative. Rh factor is a protein which is found at first on membrane of Rhesus Maccacus monkey erythrocytes and it has been estimated that approximately 87.3% of humans are Rh positive in Türkiye (9). ABO and Rh groups have been linked to various inflammatory, infectious, and malignant disorders (10-12). PCT and MPV have also been linked to inflammatory state but there have been few studies evaluating the relationship between blood groups and platelet indices (13). The aims of this study are, first determining normal ranges of PCT in healthy population and second evaluation of possible link between blood groups and two platelet indices, PCT and MPV.

### Material and Method

The complete blood count data, blood groups, age, and gender of one thousand five hundred healthy subjects were retrospectively recorded from data-processing unit of Hospital of Süleyman Demirel University. The healthy study group was collected from blood donors who were admitted to Blood Centre of Süleyman Demirel University Hospital from 2011 to 2021 and individuals who had no health problems and were admitted to Department of Family Medicine outpatient clinic for routine control from 2019 to 2021. The individuals who had no systemic disease and drug usage were included in this study. All the data of

study subjects were checked for any health problems and those who had systemic diseases, drug usage or had insufficient personal health data for evaluating his/her state of health were excluded from the study. Individuals who had nutritional (iron deficiency anemia, megaloblastic anemia), clonal anemia (hematological malignancy) or hemoglobinopathy (thalassemia minor) were also excluded from the study (Figure 1). Hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, leukocyte count, leukocyte differentials, platelet count and MPV count were recorded from complete blood count. PCT was calculated by using  $MPV \times Platelet\ count / 10000$  formula. ABO and Rh blood groups of the study group were recorded. Our research is a cross-sectional analytical study and was completed in 6 months.



**Figure 1**

Number of individuals admitted

Conformity of continuous variables to normal distribution was examined using visual (histogram and probability graphs) and analytical methods (Kolmogorov - Smirnov / Shapiro - Wilk tests). Descriptive statistics were given with number, percentage, mean, median, standard deviation and 95% confidence interval. ANOVA test was used to compare independent groups with more than two normal distributions. Student's t-Test was used for the comparison of normally distributed variables between two independent groups. Canonical Correlation Analysis was performed in order to determine the relationship between PCT, PLT and MPV values of the whole group and other hemogram parameters, to determine whether there is a correlation and to determine the variables that affect this correlation at the highest level. The first data set contains independent variables (WBC, RBC, MCV, RDW, RDW.SD, HCT and HGB), while the second data set

includes dependent variables (PCT, PLT, MPV). The relationship between the variables was determined by Pearson correlation analysis. SPSS for Windows version 26.0 package program was used for statistical analysis and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

Informed consent was taken from all volunteers. The approval of the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Süleyman Demirel University dated 27.05.2021 and numbered 213 was obtained for the study.

## Results

The data of 1500 subjects were analysed retrospectively and after evaluation and retraction of 418 patients due to insufficient data, iron deficiency anemia and thalassemia minor, 1082 patients were included in the study. The mean age of the study group was  $35.9 \pm 10.1$  (min 18-max 76) and 28.6% of the patients were female. The mean, median, standard deviation and expected values of the hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), mean corpuscular volume (MCV), leukocyte count (WBC), leukocyte distribution (neutrophil, lymphocyte, monocytes, eosinophil absolute values), mean platelet volume (MPV), red cell distribution width (RDW) values at the 95% confidence interval were presented in Table 1. The mean PCT count was  $0.20 \pm 0.04\%$  (min 0.11-max 0.46 %) and the mean MPV was  $8.41 \pm 0.92$  fL (min 6.20-max 11.90 fL).

In the second phase of the study, it was examined whether there were any variations of PCT, platelet counts and MPV related to blood group, age, and gender. The mean PCT, MPV and platelet counts were found to be significantly higher in women than in men ( $p < 0.001$ ). The patients were grouped according to age as 18-40 years old, 41-60 years old and 61-76 years old. When the PCT, MPV and platelet counts of the research group were examined according to age, it was observed that the PCT and platelet counts were inversely related to age. PCT averages were found to be significantly higher in the 18-40 age group than in the 41-60 age group ( $p = 0.021$ ; Table 2).

The blood group of 833 subjects were retrospectively collected and then changes in MPV and PCT count according to the blood groups of the study subjects were analysed. There was no difference of MPV and PCT according to blood groups. When blood groups were separated according to their Rh status it was found that subjects who were Rh positive had a significantly higher mean PCT and platelet count than Rh negatives ( $p = 0.003$  and  $p = 0.006$ , Table 3).

Table 1 Descriptive Statistics of Hemogram Data

Parameters	Min	Max	Mean	Median	SD	95 % CI
Age (year)	18.0	76.0	35.9	36.0	10.1	35.27-36.47
PCT (%)	0.1139	0.4592	0.2029	0.1980	0.0370	0.2007-0.2051
PLT (%)	142.00	656.00	243.22	237.00	48.51	240.33-246.11
MPV (fL)	6.20	11.90	8.41	8.30	0.92	8.36-8.46
HCT (%)	34.30	54.10	44.60	44.30	3.50	44.39-44.81
HGB (g/dl)	12.00	18.40	15.27	15.20	1.33	15.20-15.35
MCV (fL)	62.10	98.50	86.09	85.80	4.43	85.83-86.35
MCH (pg)	19.30	36.70	29.49	29.50	1.83	29.38-29.60
MCHC(g/dl)	28.80	39.20	34.26	34.20	0.89	34.20-34.31
RDW (%)	11.80	21.10	13.54	13.50	0.83	13.49-13.59
RDW-SD (fL)	32.40	53.80	40.47	40.58	2.27	40.34-40.61
WBC ( $\mu\text{mm}^3$ )	4.00	10.70	7.33	7.30	1.45	7.24-7.42
NE ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0.60	43.00	4.26	4.20	1.61	4.17-4.36
LY ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0.50	5.30	2.33	2.31	0.60	2.29-2.36
MO( $10^3/\text{mm}^3$ )	0.10	5.10	0.57	0.57	0.22	0.55-0.58
E0 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	0.00	1.40	0.17	0.17	0.12	0.17-0.18
NRBC (%)	0.00	0.25	0.008	0.010	0.015	0.007-0.009
RBC ( $\mu\text{mm}^3$ )	0.00	6.71	1.72	0.10	2.21	1.59-1.85

PCT: Plateletcrit, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volume, HCT: Hematocrit, HGB: Hemoglobin, MCV: Mean Corpuscular Volume, MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, RDW: Red Cell Distribution Width, RDW-SD: Red Cell Distribution Width-Standard Derivation, WBC: White Blood Cell, Ne: Neutrophil, LY: Lymphocyte, Mo: Monocyte, Eo: Eosinophil, RBC: Red Blood Cell, NRBC: Nucleated Red Blood Cell

Table 2 Distribution of PCT, PLT and MPV by Age and Gender

		PCT			PLT		MPV	
		N (%)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Gender*	F	310 (%28.6)	0.2224	0.0410	259.27	58.93	8.69	0.98
	M	772 (%71.4)	0.1951	0.0321	236.78	41.98	8.30	0.80
p			<0.001		<0.001		<0.001	
Age **	18-40	743(%68.6)	0.2045	0.0375	245.88	49.69	8.39	0.87
	41-60	324 (%29.9)	0.1999	0.0357	237.80	45.60	8.47	0.88
	61-76	15 (%1.5)	0.1889	0.0309	228.40	39.55	8.34	1.03
p			0.061		0.021***		0.302	
TOTAL		1082 (%100)						

In the analysis of variables; \*independent groups T-test; \*\* Anova test performed.

\*\*\*The difference in post-hoc tests is between 18-49 and 41-60 groups. F:female ; M:Male; PCT: Plateletcrit ; PLT: Platelet; MPV: Mean Platelet Volume

**Table 3** Distribution of PCT, PLT and MPV by Blood Type

		PCT		PLT		MPV		
		N (%)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
<b>Blood group**</b>	0	256 (%30.7)	0.2018	0.0381	242.75	51.74	8.38	0.83
	A	392 (%47.1)	0.2025	0.0347	245.63	45.11	8.30	0.78
	AB	75 (%9.0)	0.2076	0.0339	251.21	45.76	8.34	0.93
	B	110 (%13.2)	0.1951	0.0359	235.63	43.20	8.33	0.89
p			0.113		0.118		0.692	
<b>Rh group*</b>	RH-	128 (%15.4)	0.1931	0.0327	233.38	45.53	8.34	0.78
	RH+	705 (%84.6)	0.2034	0.0363	245.84	47.22	8.33	0.84
p			0.003		0.006		0.866	
<b>TOTAL</b>		833 (%100)						

In the analysis of variables; \*independent groups T-test; \*\* Anova test performed. PCT: Plateletcrit, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volume

**Table 4** Canonical Correlation Coefficients and Significance Tests

Root No	Correlation	Eigenvalue	Wilks L.	F	p
1	0.416	0.209	0.781	13.199	<0.001
2	0.223	0.052	0.944	5.254	<0.001
3	0.083	0.007	0.993	1.480	0.194

**Table 5** Correlations Between Dependent Independent Variables

	PCT(r)	PLT(r)	MPV(r)
<b>WBC</b>	0.20***	0.19***	-0.03
<b>RBC</b>	0.07*	-0.02	0.18***
<b>MCV</b>	-0.07*	-0.05	-0.02
<b>RDW</b>	0.15***	0.10**	0.07**
<b>RDW.SD</b>	0.11**	0.06*	0.09***
<b>HCT</b>	-0.28***	-0.19***	-0.14***
<b>HGB</b>	-0.29***	-0.19***	-0.16***

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001. r:Pearson correlation coefficient.

As a result of Canonical Correlation and Wilk's Lambda analysis, three canonical function correlations were obtained, model one and two were found to be statistically significant. Wilk's Lambda ( $\lambda$ ) value indicates the variance that the model does not explain, while  $1-\lambda$  value indicates the degree of

influence of the model (14). It was found that the first model proposed in this study explained 22% of the relationships between the two sets (Table 4).

When the correlation values and significance between the dependent and independent variables are

examined; were observed to have weak correlation values, the results are shown in Table 5.

Standardized Canonical coefficients showing the contribution of the original variables in the related variable set in the formation of canonical variables are shown in Table 6. The variables that contributed the most to the first canonical variable were MPV and HGB. The variables that contributed the most to the

second canonical variable were PCT and RDW.SD.

When the canonical loads in the independent set (Set 1) were examined, HGB made the greatest contribution to the first independent canonical variable, followed by HCT. RBC made the largest contribution to the second independent canonical variant. When the canonical loads in the dependent set (Set 2) were examined, PCT made the greatest contribution to the

**Table 6** Standardized Canonical Coefficients for Variables

	Variable	1	2	3
Set 1	WBC	-0.566	-0.542	-0.027
	RBC	-0.212	0.653	0.172
	MCV	0.533	-0.922	2.519
	RDW	0.527	-1.239	2.773
	RDW.SD	-0.707	1.281	-2.120
	HGB	0.805	-1.265	0.312
	HCT	-0.025	1.426	-0.353
	Set 2	PCT	-0.406	-2.924
PLT		-0.527	2.662	8.504
MPV		-0.608	2.274	4.078

PCT: Plateletcrit, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volume, HCT: Hematocrit, HGB: Hemoglobin, MCV: Mean Corpuscular Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, RDW-SD: Red Cell Distribution Width-Standard Derivation, WBC: White Blood Cell, RBC: Red Blood Cell

**Table 7** Canonical Loadings for Variables

	Variable	1	2	3
Set 1	WBC	0.403	0.556	0.080
	RBC	0.305	-0.672	-0.172
	MCV	-0.163	-0.127	-0.379
	RDW	0.373	-0.016	-0.314
	RDW.SD	0.321	-0.220	-0.395
	HGB	-0.756	0.116	0.122
	HCT	-0.727	0.022	0.055
	Set 2	PCT	0.941	0.335
PLT		0.639	0.708	-0.300
MPV		0.461	-0.838	0.291

PCT: Plateletcrit, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volume, HCT: Hematocrit, HGB: Hemoglobin, MCV: Mean Corpuscular Volume, RDW: Red Cell Distribution Width, RDW-SD: Red Cell Distribution Width-Standard Derivation, WBC: White Blood Cell, RBC: Red Blood Cell



**Table 8** Proportion of Variance Explained

	Set 1 by self	Set 1 by set 2	Set 2 by self	Set 2 by set 1
<b>1</b>	0.232	0.040	0.503	0.087
<b>2</b>	0.120	0.006	0.439	0.022
<b>3</b>	0.065	0.000	0.059	0.000

first independent canonical variable, while MPV made the greatest contribution to the second independent canonical variable (Table 7)

The lastly examined redundancy index is presented in Table 8. The portion explained by the first independent canonical variables in the dependent set was found to be 8.7%.

### Discussion

Reference levels for hematologic indices were usually referred from western countries, but it is important for every nation to evaluate the normal ranges for whole blood count indices as genetic, biologic, and environmental differences were observed in many studies. For example, it was found that platelet counts of African populations were significantly lower than western values and an Iranian study showed that platelet counts of subjects were slightly higher than Africans but also; slightly lower than Europeans (8, 15). Environmental factors directly affect blood indices; low platelet count was thought to be related to chronic malaria parasitemia which was a common infestation in Africa. PCT, a platelet bound index, could also be affected by platelet count changes. Age and gender also affected PCT counts. Giovanetti et al had found that PCT counts were elevated in women and PCT was significantly affected by age (6). This was explained by high platelet counts in women compared to men. Also, a slightly positive correlation was also found between age and PCT. PCT has been slightly increased till age 50 in women (6).

Based on these variations, studies focused on reference ranges for PCT in many countries. Mean PCT was found as 0.24% in Thailand, 0.23% in India 0.22% in Iran and 0.27% in Egypt (2, 7, 8, 16). Also, in some studies, significant differences were found for PCT which was calculated for men and women separately. Boshnak NH, Ali et al and Adibi et al had found PCT as 0.26%, 0.21%, 0.26% and 0.28%, 0.23%, 0.28% for men and women respectively (8, 16, 17). Giovanetti et al had showed more remarkable

results; PCT was 0.24% and 0.28% for men and women respectively (6). A Korean study also showed significant differences in PCT of all genders (18). Mean PCT in our study was 0.20% and we also found significant differences between genders; mean PCT was 0.19% for men; whereas PCT count for women was 0.22%. These counts were much lower compared to literature and it also showed the need for data from every country. Only PCT data we could reach so far in our country showed that mean PCT was 0.24% for men and 0.22% for women (19). These counts were also higher than our results.

In our study we also found that, besides from PCT; MPV and platelet counts of women were significantly higher than males. Also, PCT levels fell as age increased in women, albeit insignificantly. Boshnak et al showed significantly lower PCT over age 52 (16). Ali et al, did not find significant MPV changes between gender (17). In contrast, Boshnak et al and Kim et al found a significant increase in platelet counts, MPV and PCT in women (16, 18). Our findings were compatible with literature; minor differences might be due to racial or environmental changes.

There are few studies evaluating the normal range of complete blood count intervals in Turkey. Kabasakal et al had found that PCT and platelet counts were significantly higher in women compared to men, MPV was also found to be significantly higher in women in our study (19). Alper et al evaluated whether there was any difference in MPV, and platelet counts of patients with previous acute coronary syndrome and found that MPV counts of patients who lived in Erzurum (altitude 1890 meters) were higher than patients living in Istanbul (altitude 40 meters) (8, 9, 20). Therefore, MPV (and PCT) counts could also be affected in Isparta, a city at 1080 meters above sea level. Tekkesin et al found significant differences most notably in platelets and leukocyte counts in city of Istanbul which was 40 meters above sea level compared to other studies in Turkey (21). In contrast, Kaya et al, evaluated the normal hematologic

reference intervals in city of Erzurum with an altitude of 1890 meters and they did not find significant difference related to high altitude compared to studies based on sea level findings (22). Of note, none of these two studies had evaluated MPV counts. The only multi-centre study to the reference intervals of hemogram values in Turkey found no altitude related significant changes in platelet count and MPV (23). In our study, MPV count was found to be 8.44 fL, similar to levels in Istanbul. Based on these studies, it can be concluded that, the altitude in Isparta might have no effect on MPV and PCT. In any way, our study may add valuable information about reference intervals for MPV and PCT in Turkey.

We evaluated and found that although there was no association between ABO groups and PCT, a definite and significant high PCT was shown in Rh positive study subjects. This could be attributable to many reasons. We showed that, Rh positive subjects had also significantly higher platelet counts compared to Rh negatives. PCT is a platelet bound index; changes in platelet counts should directly affect PCT. Second, the major difference between the Rh positive and negative subjects was the expression of D antigen on erythrocyte surface of positive ones (24). Only 4-7% of human platelets express ABO group antigens and normally, platelets do not express RhD antigen but, it was shown that platelets could carry small fragments of red blood cells (24, 25). Thiabault et al, have shown that platelet concentrates had carried significant amount of red blood cells and their particles (26). ABO groups were found to be significantly related to platelet function; O group were found to have significant fewer thrombotic attacks and lower expression of von Willebrand Factor antigen compared to other blood groups (27). Although we did not find any relationship between MPV-PCT and ABO groups in this study, we could speculate that, RhD antigen expression could somehow be related to increased platelet reactivity and/or count in association with ABO blood group as PCT was associated with platelet reactivity (28). A third possibility was that the naturally low number of Rh-negative study groups affected the results; in fact, at about 0.5-15% of humans do not express RhD antigen on red blood cells (29, 30). Salduz et al found that 85.8% of blood donors were Rh positive and 14.2% were Rh negative in Istanbul, Turkey (31). We found that 15.3% of our study group were Rh negative and this finding was compatible with literature.

We could only reach one study evaluating the association of ABO groups and MPV. Celik et al found that study subjects with blood group O and A had significantly low MPV and platelet distribution

width counts compared to group B and AB (13). With a much larger study group (833 versus 301 healthy subjects) we did not reach the same conclusion in our study.

Our study group was small compared to some larger ones in literature and also retrospective design of the study was another limitation of the study. The advantages of this study were the evaluation of the blood groups and PCT for the first time in literature and the significant relationship between PCT and Rh blood group was also shown for the first time so, the study should add valuable information to literature.

In conclusion, we found that mean PCT was 0.20% and women had significantly high PCT, and platelet counts compared to men and these counts were significantly lower compared to other studies in our country. PCT and platelet counts were significantly higher in Rh positive study subjects compared to Rh negatives. There was no association between ABO groups and platelet indices. More studies are needed to evaluate the possible association of Rh blood group and platelet indices.

#### **Conflict of Interest Statement**

The authors have no conflicts of interest to declare.

#### **Ethical Approval**

The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration. The approval of the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Süleyman Demirel University dated 27.05.2021 and numbered 213 was obtained for the study.

#### **Consent to Participate and Publish**

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

#### **Funding**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### **Acknowledgments**

The authors appreciate the efforts of Dr. Hande Nur Eroglu for the article.

#### **Availability of Data and Materials**

Veriler üçüncü parti kısıtlamalar sebebi ile paylaşılamamaktadır.

#### **Authors Contributions**

DO: Conceptualization; Data curation; Formal

analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft  
 EGA: Conceptualization; Supervision; Writing-review & editing  
 FYB: Supervision; Writing-review & editing  
 NT: Investigation; Data Curation  
 YO: Investigation; Data Curation  
 HY: Supervision; Writing-review & editing  
 EK: Investigation; Data Curation

## References

- Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):47-58. doi: 10.2174/138161211795049804. PMID: 21247392.
- Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004 Apr;10(2):175-8. doi: 10.1177/107602960401000208. PMID: 15094938.
- Hur JY, Lee HY, Chang HJ, Choi CW, Kim DH, Eo WK. Preoperative plateletcrit is a Prognostic Biomarker for Survival in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Cancer.* 2020 Feb 25;11(10):2800-2807. doi: 10.7150/jca.41122. PMID: 32226498; PMCID: PMC7086273.
- Ustaoglu G, Erdal E, Inanir M. Does periodontitis affect mean platelet volume (MPV) and plateletcrit (PCT) levels in healthy adults? *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 May 15;66(2):133-138. doi: 10.1590/1806-9282.66.2.133. PMID: 32428146.
- Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Akdi A, Aras D, Topaloglu S, Temizhan A, et al. Platelet distribution width and plateletcrit: novel biomarkers of ST elevation myocardial infarction in young patients. *Kardiol Pol.* 2017;75(10):1005-1012. doi: 10.5603/KP.a2017.0135. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28715073.
- Giovanetti TV, do Nascimento AJ, de Paula JP. Platelet indices: laboratory and clinical applications. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(2):164-5. doi: 10.5581/1516-8484.20110040. PMID: 23284267; PMCID: PMC3520644.
- Chandrashekar V. Plateletcrit as a Screening Tool for Detection of Platelet Quantitative Disorders. *J Hematol* • 2013;2(1):22-26. doi: http://dx.doi.org/10.4021/jh70w
- Adibi P, Faghhi Imani E, Talaei M, Ghanei M. Population-based platelet reference values for an Iranian population. *Int J Lab Hematol.* 2007 Jun;29(3):195-9. doi: 10.1111/j.1751-553X.2006.00843.x. PMID: 17474897.
- Kumas LT. [Kan grup antijenleri ve antikorları]. In: [HematoLog. Kan Bankacılığı, Transfüzyon Tıbbi ve Aferez]. Soysal T, Bayık B, Demir AM, Tiftik EC, (eds). *Türk Hematoloji Derneği Ankara, Mart 2015 Cilt 5, Sayı 1.* (In Turkish)
- Oral A, Sahin T. Prognostic role of ABO blood group and Rhesus factor in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2019 Dec 13;9(1):19087. doi: 10.1038/s41598-019-55685-8. PMID: 31836844; PMCID: PMC6910915.
- Solmaz I, Araç S. ABO blood groups in COVID-19 patients; Cross-sectional study. *Int J Clin Pract.* 2021 Apr;75(4): e13927. doi: 10.1111/ijcp.13927. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33296536; PMCID: PMC7883261.
- Cildag S, Kara Y, Senturk T. ABO blood groups and rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol.* 2017 Dec;4(4):250-253. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.17044. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29308278; PMCID: PMC5741336.
- Celik H, Duzenli U, Aslan M, Altıparmak IH, Kirmıt A, Kara E, et al. The relationship between platelet indices and ABO blood groups in healthy adults. *J Clin Lab Anal.* 2019 Mar;33(3): e22720. doi: 10.1002/jcla.22720. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30461052; PMCID: PMC6818600.
- Sherry A, Henson RK. Conducting and interpreting canonical correlation analysis in personality research: a user-friendly primer. *J Pers Assess.* 2005 Feb;84(1):37-48. doi: 10.1207/s15327752jpa8401\_09. PMID: 15639766.
- Gill GV, England A, Marshal C. Low platelet counts in Zambians. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1979;73(1):111-2. doi: 10.1016/0035-9203(79)90142-1. PMID: 442169.
- Boshnak NH. Reference intervals for platelet indices using Sysmex XT-1800i in Egyptian population. *Hematol., Transfus. Cell Ther.* 41 (2) • Apr-Jun 2019https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.09.005
- Ali U, Gibbs R, Knight G, Tsitsikas D. Sex-divided reference intervals for mean platelet volume, platelet large cell ratio and plateletcrit using the Sysmex XN-10 automated haematology analyzer in a UK population. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Apr-Jun;41(2):153-157. doi: 10.1016/j.htct.2018.09.005. Epub 2018 Dec 31. PMID: 31079661; PMCID: PMC6517618.
- Kim MJ, Park PW, Seo YH, Kim KH, Seo JY, Jeong JH, et al. Reference intervals for platelet parameters in Korean adults using ADVIA 2120. *Ann Lab Med.* 2013 Sep;33(5):364-6. doi: 10.3343/alm.2013.33.5.364. Epub 2013 Aug 8. PMID: 24003429; PMCID: PMC3756243.
- Kabasakal EA, Ergene U, Ozlu C. Normal complete blood count reference intervals in the Turkish population: a prospective study. *Hematol Transfus Int J.* 2018;6(4):135-139. DOI: 10.15406/htij.2018.06.00169
- Alper AT, Sevimli S, Hasdemir H, Nurkalem Z, Guvenc TS, Akyol A, et al. Effects of high altitude and sea level on mean platelet volume and platelet count in patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2009 Feb;27(2):130-4. doi: 10.1007/s11239-007-0159-9. Epub 2007 Nov 4. PMID: 17978877.
- Tekkesin, N, Bekoz, H. and Tukenmez, F. The largest reference range study for hematological parameters from Turkey: A case control study. *Journal of Clinical and Experimental Investigations,* 5(4), 548-552. https:// dx.doi.org/ 10.5799/ahinjs.01.2014.04.0455
- Kaya H, Kiki I, Akarsu E, Gundogdu M, Basol Tekin S, Inandı T. Hematological Values of Healthy Adult Population Living at Moderate Altitude (1869 m, Erzurum, Turkey). *Turk J Haematol.* 2000 Sep 5;17(3):123-8. PMID: 27263502.
- Ozarda Y, Ichihara K, Bakan E, Polat H, Ozturk N, Baygutalp NK, et al. A nationwide multicentre study in Turkey for establishing reference intervals of haematological parameters with novel use of a panel of whole blood. *Biochem Med (Zagreb).* 2017 Jun 15;27(2):350-377. doi: 10.11613/BM.2017.038. PMID: 28694726; PMCID: PMC5493180.
- Dunbar NM. Does ABO and RhD matching matter for platelet transfusion? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 Dec 4;2020(1):512-517. doi: 10.1182/hematology.2020000135. PMID: 33275681; PMCID: PMC7727583.
- Curtis BR, Edwards JT, Hessner MJ, Klein JP, Aster RH. Blood group A and B antigens are strongly expressed on platelets of some individuals. *Blood.* 2000 Aug 15;96(4):1574-81. PMID: 10942408.
- Thibault L, de Grandmont MJ, Cayer MP, Dussault N, Jacques A, Ducas E, et al. Rhesus D Antigenic Determinants on Residual Red Blood Cells in Apheresis and Buffy Coat Platelet Concentrates. *Transfus Med Hemother.* 2020 Apr;47(2):129-134. doi: 10.1159/000501106. Epub 2019 Jun 27. PMID: 32355472; PMCID: PMC7184823.
- Ward SE, O'Sullivan JM, O'Donnell JS. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis. *Blood.* 2020 Dec 17;136(25):2864-2874. doi: 10.1182/blood.2020005843. PMID: 32785650; PMCID: PMC7751360.
- Karolczak K, Soltysik B, Kostka T, Witala PJ, Watala C. Platelet and Red Blood Cell Counts, as well as the Concentrations of Uric Acid, but Not Homocysteinaemia or Oxidative Stress, Contribute Mostly to Platelet Reactivity in Older

- Adults. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jan 16; 2019:9467562. doi: 10.1155/2019/9467562. PMID: 30800213; PMCID: PMC6360040.
29. Yanasik M, Oguz FS, Besisik SK, Huslu M, Ozturk G, Temurhan S, et al. Frequency of RHD variants in serologically weak D Turkish blood donors. *Transfus Apher Sci*. 2021 Apr;60(2):103024. doi: 10.1016/j.transci.2020.103024. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33308979.
30. Daniels G. Variants of RhD--current testing and clinical consequences. *Br J Haematol*. 2013 May;161(4):461-70. doi: 10.1111/bjh.12275. Epub 2013 Feb 25. PMID: 23432139.
31. Salduz ZIY, Cetin G, Karatoprak C, Ozder A, Bilginc M, Gultepe I, et al. ABO and Rh Blood Group Distribution in Istanbul Province (Turkey). *Istanbul Med J* 2015; 16: 98-100. DOI: 10.5152/imj.2015.14890

# INVESTIGATION OF URSODEOXYCHOLIC ACID EFFECTS ON SIROLIMUS TREATED ADIPOSE TISSUE-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS

## URSODEOKSİKOLİK ASİTİN SİROLİMUS UYGULANAN YAĞ DOKUSU KÖKENLİ MEZENKİMAL KÖK HÜCRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Esra ARISU NAGHAVI<sup>1</sup>, Bakiye GOKER BAGCA<sup>2</sup>, Senem TEKELİ<sup>1</sup>, Gurkan YIGITTURK<sup>3</sup>, Burak GOKCE<sup>4</sup>, Canberk TOMRUK<sup>5</sup>, Turker CAVUSOGLU<sup>6</sup>, Cigir BIRAY AVCI<sup>7</sup>, Cumhur GUNDUZ<sup>7</sup>, Yigit UYANIKGIL<sup>1,5,8</sup>

<sup>1</sup> Ege University, Health Science Institute, Department of Stem Cell, Izmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Aydın, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Mugla Sitki Kocman University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Mugla, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Ege University, Faculty of Science, Division of Biology, Izmir, TÜRKİYE

<sup>5</sup> Ege University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Izmir, TÜRKİYE

<sup>6</sup> İzmir Bakırçay University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Izmir, TÜRKİYE

<sup>7</sup> Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Izmir, TÜRKİYE

<sup>8</sup> Ege University, Cord Blood, Cell and Tissue Research and Application Centre, Izmir, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Arisu Naghavi E, Goker Bagca B, Tekeli S, Yigitturk G, Gokce B, Tomruk C, Cavusoglu T, Biray Avcı C, Gunduz C, Uyanikgil Y. Investigation of Ursodeoxycholic Acid Effects on Sirolimus Treated Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells. Med J SDU 2022; 29(3): 324-334.

### Öz

#### Amaç

Organ nakli sonrası mezenkimal kök hücrelerin (MKH) immünosupresif ilaçlarla birlikte kullanımı klinik uygulamalarda dikkat çekici hale gelmektedir. Bununla birlikte, ilaçlar MKH'leri olumsuz yönde etkilemektedir. Antioksidan bir molekül olan ursodeoksikolik asit (UDKA) bu etkileri tersine çevirebilecektir. Bu çalışmanın amacı, sirolimus ve UDKA'nın bireysel ve kombinasyon olarak uygulanmasının insan yağ dokusu kaynaklı MKH'ler (YDKMKH) üzerindeki etkilerinin incelenmesidir.

#### Gereç ve Yöntem

Etken maddelerin sitotoksik etkileri zamana ve doza bağlı WST-1 testi ile değerlendirildi. Kombinasyon etkileri, izoblogram analizi kullanılarak belirlendi. Apoptoz ve hücre döngüsünün değerlendirilmesi için Muse hücre analizörü kullanıldı. Oksidatif stress belirteçlerinin değişimi biyokimyasal yöntemle ölçüldü.

#### Bulgular

Sirolimusun IC50 dozu 48. saatte 18.58µM olarak belirlendi. UDKA uygulanan doz aralığında sitotoksik etki belirlenmediği için apoptoz, hücre döngüsü ve oksidatif stres indikatör analizlerine 100 µM güvenli doz ile devam edildi. Sirolimusun, apoptozu teşvik ettiği ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiği belirlendi. UDKA'nın antioksidan özelliği ile sirolimusun YDKMKH'ler üzerindeki apoptotik ve antiproliferatif etkilerini azalttığı belirlendi.

#### Sonuç

Organ ve doku transplantasyonu sonrası immünosupresif tedavi ile kombinasyon halinde UDKA tedavisinin YDKMKH'ler üzerinde olumlu etkileri olabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsan yağ dokusu kaynaklı mezenkimal kök hücreler; Oksidatif stres; Sirolimus; Ursodeoksikolik asit

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** B.G.B. / goker.bb@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 27.02.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.07.2022

**ORCID IDs of the authors:** E.A.N: 0000-0003-1663-6970; B.G.B: 0000-0002-5714-7455;

S.T: 0000-0002-9586-341X; G.Y: 0000-0002-5315-253X; B.G: 0000-0002-7038-6434;

C.T: 0000-0002-3810-3705; T.C: 0000-0003-2008-7513; C.B.A: 0000-0001-8251-4520;

C.G: 0000-0002-6593-3237 Y.U: 0000-0002-4016-0522

## Abstract

### Objective

The usage of mesenchymal stem cells (MSC) with immunosuppressive drugs after organ transplantation is becoming remarkable in clinical applications. However, the drugs negatively affect MSCs. Ursodeoxycholic acid (UDCA), which is an antioxidant molecule, may reverse these effects. The study aims that to determine the effects of sirolimus and UDCA on human adipose tissue-derived MSCs (ADMSCs) individually and in combination.

### Material and Method

The cytotoxicity of the agents was evaluated by WST-1 test in time and dose-dependent manner. The combinational effects were determined using isobologram analysis. Muse cell analyzer was used for the evaluation of apoptosis and cell cycle. Oxidative stress markers were measured by biochemical methods.

### Results

IC50 dose of sirolimus was determined as 18.58 $\mu$ M in the 48th hour. Because no cytotoxic effect was observed at the studied doses of UDCA, the apoptosis, cell cycle, and oxidative stress indicator analyses were continued with a safe dose of 100  $\mu$ M. Sirolimus promoted apoptosis and inhibited cell proliferation. It was determined that UDCA reduced the apoptotic and anti-proliferative effects of sirolimus on ADMSCs with its anti-oxidant property.

### Conclusion

The UDCA treatment in combination with immunosuppressive therapy after organ and tissue transplantation may have positive effects on ADMSCs.

**Keywords:** Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells; Oxidative stress; Sirolimus; Ursodeoxycholic acid

## Introduction

Organ failure that needs transplantation is one of the most important health problems. Although not in autologous transplantation, allogenic grafts may be rejected by the immune system after transplantation (1, 2). Immunosuppressive agents are used to prevent organ rejection in the allogenic transplantation process (3). Sirolimus (rapamycin) which is a macrolide lactone produced by *Streptomyces hygroscopicus*, is an immunosuppressive agent. It demonstrates its immunosuppressive effect by blocking the IL2 which plays a key role in immune response, synthesized from T cells. Sirolimus binds to the specific intracellular receptor, FKBP1A, and inhibits the function of the mTOR pathway (3, 4). MSCs are used in regenerative medicine and tissue repair and they synthesize a large number of cytokines, chemokines, enzymes, and extracellular matrix proteins, to regulate the immune system. The combined usage of mesenchymal stem cells (MSCs) with the immunosuppressive agents to reduce the side effects of the drugs is one of the novel promising strategies (5 – 7). Ursodeoxycholic acid (UDCA) which is a macro cyclic lactone obtained by drying the bile acid of the Chinese Black Bear, is used for the treatment of diseases of liver, kidney, and gallstones. It is also used to prevent hepatic complications in allogenic stem cell transplants (8). UDCA has anti-inflammatory and immunomodulatory properties and it provides resistance against oxidative stress in vitro and in vivo (9). There is no study that

includes the effects of UDCA on human adipose tissue-derived MSCs (ADMSCs). The study aims to determine the potential effects of UDCA on the sirolimus-treated ADMSCs.

## Material and Method

### Stem Cell Cultivation

The fifth passage ADMSCs (Cat No: SCC038, Millipore, Merck) was cultured via 2% FBS-including RPMI 1640 medium in a cell culture incubator at 37°C, 95% humidity, and 5% CO<sub>2</sub>. Light and inverted microscopes, trypan blue dye used for culture follow-up. The cell cultivating and experiments were performed in an UV laminar airflow cabinet (ESCO Class II, Biological Safety Cabinets).

### Preparation of Active Substances

Sirolimus (Rapamycin from *Streptomyces hygroscopicus*  $\geq$ 95%; Sigma, Cat.No: R0395-1MG, MW: 914.17 g/mol) and UDCA (Ursodeoxycholic acid  $\geq$ 99%; Sigma, Cat.No:U5127-1G, MW: 392.57 g/mol) were dissolved in DMSO (Merck, Cat.No: 276855) and absolute ethanol (Merck, Cat.No:1009831000) to adjust the final concentrations of 25mM, respectively.

### Cytotoxicity and Combination Assays

The cytotoxic effects of the sirolimus and UDCA on ADMSCs were determined in time and dose-dependent manner by WST-1 test (Merck, Cat. No: 5015944001). The cells were seeded into 96-well

plate 5x10<sup>4</sup> cells/ well/ 100 µl medium concentration for 24 h. The medium was removed after the 24 h incubation period. Sirolimus and UDCA were added to wells at the dose range of 1 nM-100 mM and treated cells were incubated for 24, 48, and 72 h. Untreated cells used as the control group. Ten µl of WST-1 solution was added to the wells at the end of each time period and tetrazolium-formazan turnover was quantitated by Multiskan FC microplate reader at 450- and 620 nm. The IC<sub>50</sub> values of sirolimus and UDCA to ADMSCs were calculated using CalcuSyn 2.0 (Biosoft) software. To determine the potential combinational effects of sirolimus and UDCA on ADMSCs as synergistic, additive and antagonistic, isobologram analysis was performed. Cells were seeded as in cytotoxicity experiments and evaluated with WST-1 assay after the treatment of active substance at the time and dose determined in the cytotoxicity experiment.

#### Apoptosis Assay

Annexin V & Dead Cell Kit (Merck, Cat.No: 637362) and Muse Cell Analyzer (Millipore, Merck) were used to determine the apoptotic effects of the sirolimus and UDCA. The cells were seeded into 6-well plate 1x10<sup>5</sup> cells/ well/ 3 ml medium concentrations for 24 h. The medium was removed after the 24 h incubation period. Sirolimus and UDCA were added to wells at the dose range of 1 nM-100 mM and treated cells were incubated for 48h. Untreated cells used as the control group. After the incubation period apoptosis assay was performed the manufacturer's instructions. With Muse cell analyzer, dead cell percentage, apoptosis/ dead cell percentage, early apoptosis percentage, live percent cell results were obtained. Continuous variables; mean, standard deviation and error, minimum and maximum values, and 95% confidence intervals for averages are presented. Firstly, 2x2 factorial ANOVA was applied. However, since the interaction between the two factors was significant, four groups were created and one-way analysis of variance was applied. For binary analysis of the groups after multiple comparisons Dunnett T3 method was used. All hypothesis controls were carried out at the significance level of 0.05.

#### Cell Cycle Tests

To determine the effects of sirolimus, UDCA and the combination on cell cycle of the ADMSCs, Muse Cell Cycle kit (Millipore, Cat. No: MCH100106) based on the PI binding fluorescent correlation to chromosomal DNA density was used. The cells were seeded into 6-well plate 1x10<sup>5</sup> cells/ well/ 3ml medium concentration for 24 h. The medium was removed after the 24 h incubation period. Following the cells were treated with

sirolimus, UDCA and the combination. Untreated cells used as the control group. After the 96 h incubation period, the supernatant was discarded, cells washed with PBS and trypsinized. After the washing with PBS, 200 µl cold 70% ethanol was added to each group and incubated at -20°C for 3h at dark. After washing with PBS, 200 µl MuseCell Cycle Solution was added to each group and incubated at room temperature for 30 min at dark. After the incubation period, Muse Cell Analyzer was used for analysis.

#### Oxidative Stress Marker Assays

The effect of the sirolimus, UDCA, and the combination on the lipid peroxidation (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX) activities oxidative stress markers of ADMSCs was determined using the MDA Assay Kit (BioVision, Cat. No: K739-100), GPX Activity Colorimetric Assay Kit (BioVision, Cat. No: K762-100), CAT Colorimetric/ Fluorometric Assay Kit (BioVision, Cat. No: K773-100), and SOD Activity Assay Kit (BioVision, Cat. No: K335-100), according to the manufacturer's instructions respectively. The oxidative stress marker assay results were evaluated by IBM SPSS 20.00 Statistics (Statistical Package for Social Sciences) by one-way analysis of variance and Bonferroni methods at 95% confidential interval.

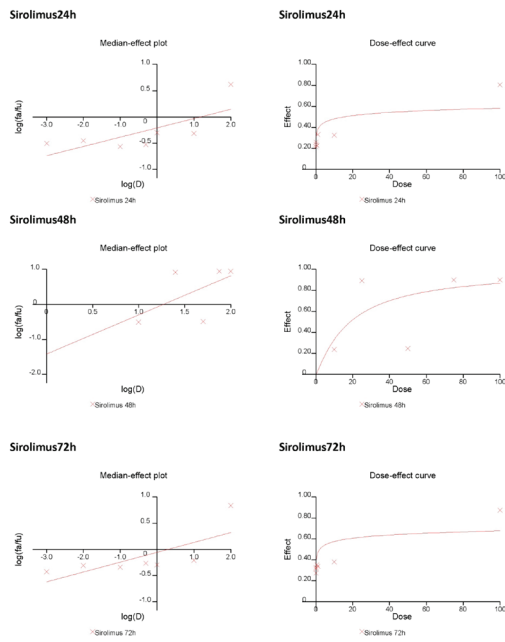
## Results

#### Sirolimus has a cytotoxic effect on ADMSCs but not ursodeoxycholic acid

Although IC<sub>50</sub> dose of sirolimus was calculated as 18.59µM on 48<sup>th</sup> h (R<sup>2</sup>=0.97, p<0.05), the cytotoxic effect of UDCA was not determined up to 100µM on 24<sup>th</sup>, 48<sup>th</sup> and 72ndh incubation periods on ADMSCs (Figure 1 and 2). Because UDCA was not shown a cytotoxic effect, isobologram analysis was performed the combinations which include different ratios of sirolimus (10- 100µM) with a constant UDCA concentration (100 µM) on 48<sup>th</sup>. The combination did not show an effect as synergistic, additive or antagonistic and IC<sub>50</sub> dose of the sirolimus was also calculated as 18.51 uM (R<sup>2</sup>=0.98, p<0.05) on 48<sup>th</sup> h in combination with UDCA (Figure 3).

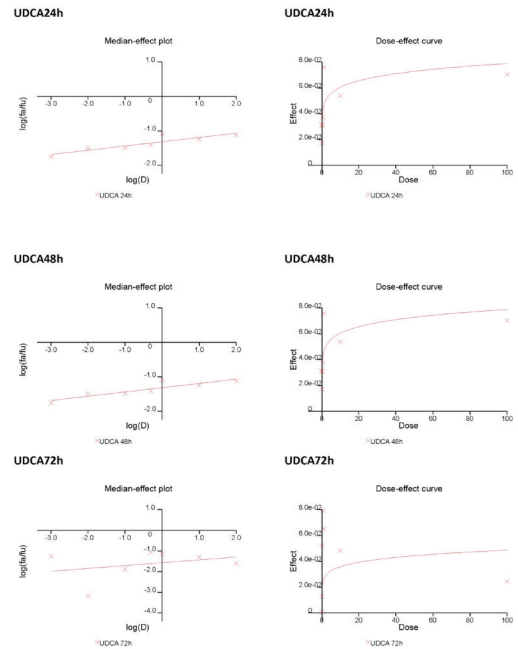
#### Ursodeoxycholic acid alleviates the apoptotic effect of sirolimus on ADMSCs

Dead and live cell percentage were determined as 1.03% and 98.97% in the control group, respectively. Similarly, these ratios were 2.59% and 97.41% in UDCA group. In the sirolimus group, the rate of early apoptosis was 7.69%, the rate of late apoptosis was 4.31%, dead cell 8.10% and live cell 79.90%. In the sirolimus and UDCA combination results, it



**Figure 1**

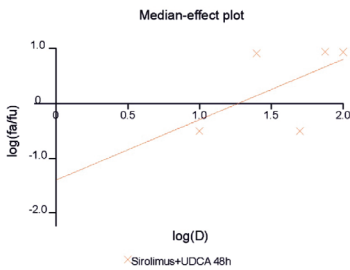
Cytotoxic effect of sirolimus on ADMSCs at 24<sup>th</sup>, 48<sup>th</sup>, and 72<sup>nd</sup> h.



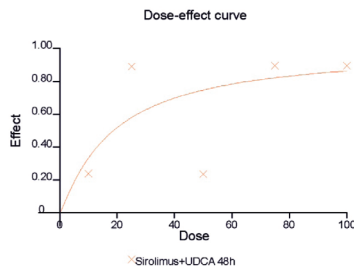
**Figure 2**

Cytotoxic effect of UDCA on ADMSCs at 24<sup>th</sup>, 48<sup>th</sup>, and 72<sup>nd</sup> h.

**Combination48h**

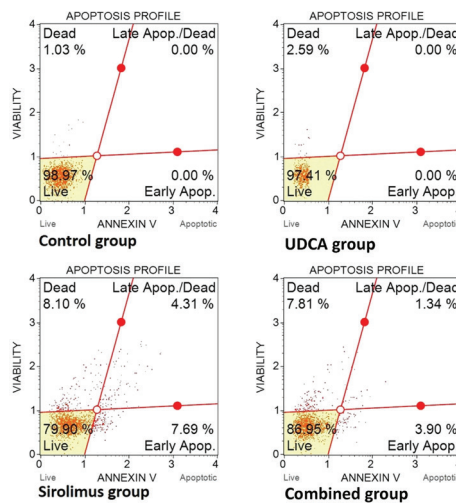


**Combination 48h**



**Figure 3**

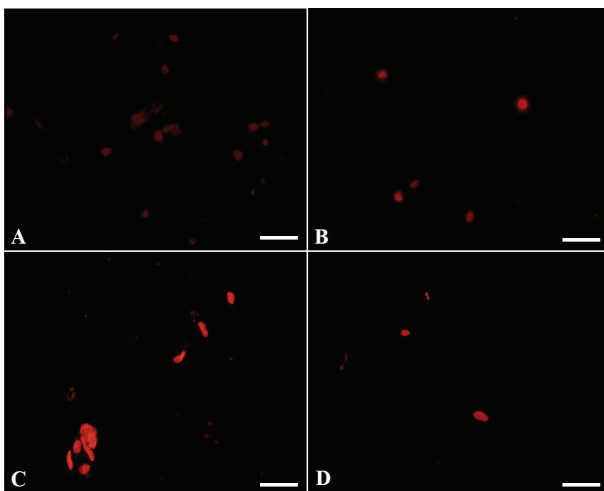
Cytotoxic effect of sirolimus and UDCA combination on ADMSCs at 48<sup>th</sup> h.



**Figure 4**

Apoptotic effects of the sirolimus, UDCA and the combination groups.





**Figure 5**

Immunofluorescence imaging with annexin V. A. Control group. B. UDCA group C. Sirolimus group. D. Combination group. Bar scale=50µM.

was determined that the rates of early apoptosis, late apoptosis, and dead cells decreased to 3.90%, 1.34%, and 7.81%, respectively, and the percentage of living cells increased to 86.95% (Figure 4 and 5; Table 1).

#### Ursodeoxycholic acid improves the mitotic activity which is reduced by the sirolimus

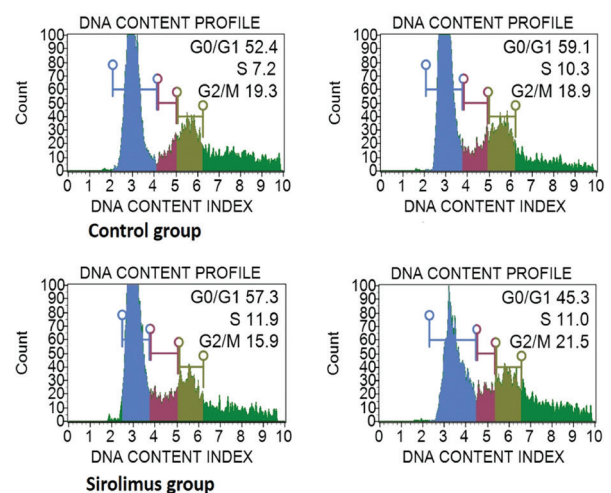
The G2/M phase percentages which indicate the mitotic activity, in the control and UDCA group were determined as 19.3% and 18.9%, respectively. In the sirolimus group, this ratio decreased to 15.9%. In the combined group G2/M phase was increased to 21.5%, thusly the mitotic activity reduction was reversed by the UDCA in the combination (Figure 6).

#### Oxidative stress indicators

MDA level is significant between UDCA-combination group ( $p < 0.001$ ). Not all differences between other binary groups are statistically significant. Between control-UDCA groups GSH level is not statistically significant ( $p = 0.085$ ). All other binary groups are significant ( $p < 0.001$ ). CAT level is significant between control-UDCA, control-combination, UDCA-sirolimus, and UDCA-combination groups ( $p < 0.001$ ). All differences between other binary groups are not statistically significant. All of the binary differences between all groups are statistically significant ( $p < 0.001$ ) in SOD levels [Table 2].

#### Discussion

To reduce graft rejection which is the most important challenge in the organ transplantation process,



**Figure 6**

Cell cycle results of control, sirolimus, UDCA and the combination groups.

researches have focused on immunosuppressive agents application (10). Sirolimus which is a well-known immunosuppressor suppresses the immune system by blocking the *IL2* synthesized from T cells and prevents the function of the *mTOR* pathway (11, 12). Because immunosuppressive drugs are associated with toxicity, different doses and combinations are frequently applied in treatment processes (13). Unlike its analogue tacrolimus, sirolimus does not inhibit calcineurin, therefore it does not have an acute nephrotoxic profile of calcineurin inhibitors (10). Although initially the positive effects were observed in patients whose other immunosuppressive agent therapy was replaced with sirolimus, it was later revealed that sirolimus may be associated with in vitro cytotoxicity, delayed graft function, potentiated nephrotoxicity (14-17). To reduce the side effects of immunosuppressive drugs, MSCs attracted the attention of researchers with their immunomodulatory properties and migration abilities (18). Then a new period has started with treatments which includes the combinationally use of MSCs with immunosuppressive agents in organ transplants (19). At this point, the interaction between the immunosuppressive agents and MSCs has become an important topic that needs to be illuminated. In this study, the effects of the sirolimus on adipose tissue-derived MSCs (ADMSCs) and the potential effects of UDCA whose antioxidative properties are known, on sirolimus-related toxicity were evaluated. In a study of Buron et al. bone marrow-derived MSC (BMSC) and five immunosuppressive drugs (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, mycophenolic acid, dexamethasone) interactions evaluated. BMSC

**Table 1** Percentage of dead cells statistical graph

		MultipleComparisons					
		Bonferroni					
DependentVariable		MeanDifference	Std. Error LowerBound	Sig. UpperBound	95% ConfidenceInterval		
Deadcellpercentage	Control	UDCA	-1,545000*	0,042131	0,000	-1,74938	-1,34062
		Sirolimus	-7,025000*	0,042131	0,000	-7,22938	-6,82062
		Combination	-6,760000*	0,042131	0,000	-6,96438	-6,55562
	UDCA	Control	1,545000*	0,042131	0,000	1,34062	1,74938
		Sirolimus	-5,480000*	0,042131	0,000	-5,68438	-5,27562
		Combination	-5,215000*	0,042131	0,000	-5,41938	-5,01062
	Sirolimus	Control	7,025000*	0,042131	0,000	6,82062	7,22938
		UDCA	5,480000*	0,042131	0,000	5,27562	5,68438
		Combination	,265000*	0,042131	0,020	0,06062	0,46938
	Combination	Control	6,760000*	0,042131	0,000	6,55562	6,96438
		UDCA	5,215000*	0,042131	0,000	5,01062	5,41938
		Sirolimus	-,265000*	0,042131	0,020	-0,46938	-0,06062
Lateapoptosis/ Deadpercentage	Control	UDCA	0,000000	0,027386	1,000	-0,13285	0,13285
		Sirolimus	-4,290000*	0,027386	0,000	-4,42285	-4,15715
		Combination	-1,300000*	0,027386	0,000	-1,43285	-1,16715
	UDCA	Control	0,000000	0,027386	1,000	-0,13285	0,13285
		Sirolimus	-4,290000*	0,027386	0,000	-4,42285	-4,15715
		Combination	-1,300000*	0,027386	0,000	-1,43285	-1,16715
	Sirolimus	Control	4,290000*	0,027386	0,000	4,15715	4,42285
		UDCA	4,290000*	0,027386	0,000	4,15715	4,42285
		Combination	2,990000*	0,027386	0,000	2,85715	3,12285
	Combination	Control	1,300000*	0,027386	0,000	1,16715	1,43285
		UDCA	1,300000*	0,027386	0,000	1,16715	1,43285
		Sirolimus	-2,990000*	0,027386	0,000	-3,12285	-2,85715
Earlyapoptosispercentage	Control	UDCA	0,000000	0,061033	1,000	-0,29607	0,29607
		Sirolimus	-7,615000*	0,061033	0,000	-7,91107	-7,31893
		Combination	-3,945000*	0,061033	0,000	-4,24107	-3,64893
	UDCA	Control	0,000000	0,061033	1,000	-0,29607	0,29607
		Sirolimus	-7,615000*	0,061033	0,000	-7,91107	-7,31893
		Combination	-3,945000*	0,061033	0,000	-4,24107	-3,64893
	Sirolimus	Control	7,615000*	0,061033	0,000	7,31893	7,91107
		UDCA	7,615000*	0,061033	0,000	7,31893	7,91107
		Combination	3,670000*	0,061033	0,000	3,37393	3,96607
	Combination	Control	3,945000*	0,061033	0,000	3,64893	4,24107
		UDCA	3,945000*	0,061033	0,000	3,64893	4,24107
		Sirolimus	-3,670000*	0,061033	0,000	-3,96607	-3,37393
Live cellpercentage	Control	UDCA	1,545000*	0,096047	0,001	1,07908	2,01092
		Sirolimus	18,930000*	0,096047	0,000	18,46408	19,39592
		Combination	12,005000*	0,096047	0,000	11,53908	12,47092
	UDCA	Control	-1,545000*	0,096047	0,001	-2,01092	-1,07908
		Sirolimus	17,385000*	0,096047	0,000	16,91908	17,85092
		Combination	10,460000*	0,096047	0,000	9,99408	10,92592
	Sirolimus	Control	-18,930000*	0,096047	0,000	-19,39592	-18,46408
		UDCA	-17,385000*	0,096047	0,000	-17,85092	-16,91908
		Combination	-6,925000*	0,096047	0,000	-7,39092	-6,45908
	Combination	Control	-12,005000*	0,096047	0,000	-12,47092	-11,53908
		UDCA	-10,460000*	0,096047	0,000	-10,92592	-9,99408
		Sirolimus	6,925000*	0,096047	0,000	6,45908	7,39092

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Table 2 MDA, GSH, CAT, and SOD levels statistical graph

MultipleComparisons							
Bonferroni							
DependentVariable		MeanDifference	Std. Error	Sig.	95% ConfidenceInterval		
			LowerBound	UpperBound			
MDA (nmol/mg)	Control	UDCA	0,006014	0,010192	1,000	-0,04343	0,05546
		Sirolimus	-0,033077	0,010192	0,189	-0,08252	0,01636
		Combination	-,106183*	0,010192	0,003	-0,15562	-0,05674
	UDCA	Control	-0,006014	0,010192	1,000	-0,05546	0,04343
		Sirolimus	-0,039092	0,010192	0,111	-0,08853	0,01035
		Combination	-,112197*	0,010192	0,002	-0,16164	-0,06276
	Sirolimus	Control	0,033077	0,010192	0,189	-0,01636	0,08252
		UDCA	0,039092	0,010192	0,111	-0,01035	0,08853
		Combination	-,073105*	0,010192	0,012	-0,12255	-0,02366
	Combination	Control	,106183*	0,010192	0,003	0,05674	0,15562
		UDCA	,112197*	0,010192	0,002	0,06276	0,16164
		Sirolimus	,073105*	0,010192	0,012	0,02366	0,12255
GPX (mU/ml)	Control	UDCA	,057507*	0,009557	0,023	0,01114	0,10387
		Sirolimus	-1,785473*	0,009557	0,000	-1,83184	-1,73911
		Combination	,385016*	0,009557	0,000	0,33865	0,43138
	UDCA	Control	-,057507*	0,009557	0,023	-0,10387	-0,01114
		Sirolimus	-1,842980*	0,009557	0,000	-1,88934	-1,79662
		Combination	,327509*	0,009557	0,000	0,28115	0,37387
	Sirolimus	Control	1,785473*	0,009557	0,000	1,73911	1,83184
		UDCA	1,842980*	0,009557	0,000	1,79662	1,88934
		Combination	2,170489*	0,009557	0,000	2,12413	2,21685
	Combination	Control	-,385016*	0,009557	0,000	-0,43138	-0,33865
		UDCA	-,327509*	0,009557	0,000	-0,37387	-0,28115
		Sirolimus	-2,170489*	0,009557	0,000	-2,21685	-2,12413
Catalase Activity	Control	UDCA	-4,730556*	0,232784	0,000	-5,85979	-3,60132
		Sirolimus	-5,507778*	0,232784	0,000	-6,63702	-4,37854
		Combination	1,291112*	0,232784	0,031	0,16187	2,42035
	UDCA	Control	4,730556*	0,232784	0,000	3,60132	5,85979
		Sirolimus	-0,777222	0,232784	0,173	-1,90646	0,35202
		Combination	6,021667*	0,232784	0,000	4,89243	7,15090
	Sirolimus	Control	5,507778*	0,232784	0,000	4,37854	6,63702
		UDCA	0,777222	0,232784	0,173	-0,35202	1,90646
		Combination	6,798889*	0,232784	0,000	5,66965	7,92813
	Combination	Control	-1,291112*	0,232784	0,031	-2,42035	-0,16187
		UDCA	-6,021667*	0,232784	0,000	-7,15090	-4,89243
		Sirolimus	-6,798889*	0,232784	0,000	-7,92813	-5,66965
SOD (inhibition %)	Control	UDCA	7,212500*	0,444912	0,001	5,05423	9,37077
		Sirolimus	134,767500*	0,444912	0,000	132,60923	136,92577
		Combination	3,895500*	0,444912	0,006	1,73723	6,05377
	UDCA	Control	-7,212500*	0,444912	0,001	-9,37077	-5,05423
		Sirolimus	127,555000*	0,444912	0,000	125,39673	129,71327
		Combination	-3,317000*	0,444912	0,010	-5,47527	-1,15873
	Sirolimus	Control	-134,767500*	0,444912	0,000	-136,92577	-132,60923
		UDCA	-127,555000*	0,444912	0,000	-129,71327	-125,39673
		Combination	-130,872000*	0,444912	0,000	-133,03027	-128,71373
	Combination	Control	-3,895500*	0,444912	0,006	-6,05377	-1,73723
		UDCA	3,317000*	0,444912	0,010	1,15873	5,47527
		Sirolimus	130,872000*	0,444912	0,000	128,71373	133,03027

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

were first given to T lymphocyte cells, and then drug was administered with BMSC. In the experimental group where sirolimus and BMSC were given together, the increase in the proliferation of T cells was evaluated as the negative effect of sirolimus on the stem cell (17). In another study, it was found that sirolimus induces adipogenic differentiation, and this was associated with hyperlipidemia, which is a side effect of sirolimus (16). There are also studies showing the use of sirolimus to prevent GVHD after allogeneic stem cell transplants (20, 21). Several randomized studies with kidney transplantation have shown that the immunosuppressive regimen established with the addition of sirolimus is associated with allograft survival and long-term renal function after transplantation (21). In these studies, the relationship between BMSCs and sirolimus with each other has not been investigated, and this there is a knowledge gap in the literature, regarding co-effect of immunosuppressive drugs and MSCs on MSCs. Considering cell culture studies, in the study of Biray Avci et al. determined the IC50 doses of sirolimus at DU145, PC3 and LNCaP cell lines at 72 h as 11.08, 50.80 and 1.25 nM, respectively (22). Hoogduijin et al. determined that sirolimus causes significant decrease in MSC viability at a concentration of 50 ng/ml at 7 days incubation periods (16). Although there are studies on the effects of sirolimus on the viability of ADMSCs, there is no IC50 value determined in the literature. In our study, we determined the IC50 dose of sirolimus on ADMSC as 18.58  $\mu$ M at 48th h with WST-1 test.

UDCA is a macrocyclic lactone derived from the bile acid of the Chinese Black Bear for the first time (8, 23). In addition to its use in the treatment of diseases such as liver, kidney, gallstone dissolving in the clinic, it is also used to prevent hepatic complications in allogeneic stem cell transplants (24-26). In recent years, studies have shown that UDCA has anti-inflammatory, immunomodulatory properties and gives resistance to oxidative stress in vitro and in vivo (8, 27). Poupon et al. showed that UDCA did not cause damage to the cell membrane in hepatic cells up to 500  $\mu$ mol/l (28). When we look at the literature regarding stem cells, there is a study where UDCA is used in the clinic in order to prevent liver GVHD, which develops frequently after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (24, 25). It has been reported that with the use of UDCA; liver GVHD, intestinal GVHD, acute and chronic GVHD and disease recurrence rate decrease and the survival rate is high (25). However, in the literature data examined, no study has been found evaluating the effects of UDCA on stem cells. At Qi et al.'s paper, experimental studies were established with a

dose of 500  $\mu$ mol/l of UDCA, whose cytotoxic effect was not observed (29). In our study, WST-1 test was performed in order to determine IC50 value of UDCA on human ADMSC line and it was observed that there was no cytotoxic effect on cells up to 100  $\mu$ M dose. In the literature, there is no data regarding the IC50 value of UDCA on MSC, there are studies showing that there are no cytotoxic effects in therapeutic doses and there was no cytotoxic effect up to 100  $\mu$ M in the WST-1 test we done, so experiments have been established at the dose of 100  $\mu$ M.

WST-1 test were used to investigate the possible interactions between sirolimus and UDCA combination. In this test, a fixed dose of UDCA of 100  $\mu$ M was used in doses of varying between 10-100  $\mu$ M in the dose range of the sirolimus, and it was determined that the cytotoxic effect of the combination was the same as the effect of the sirolimus, and the IC50 dose in combination was the same as the dose in the individual administration. All subsequent experiments were performed with untreated (control), sirolimus (18.58uM), UDCA (100uM), combination (sirolimus 18.58uM and UDCA 100uM) groups.

It is known mTOR, which is the target protein of the sirolimus in mammals, regulates critical cellular functions and cell death by inhibiting *TP53*, *BCL2*, *BAD*, *CDKN1A* (*p21*), *CDKN1B* (*p27*) and *MYC* molecules via the *PI3K/AKT/mTOR* pathway and in the presence of sirolimus it can not lead to this control and leads the cell to apoptosis (20, 22, 30). UDCA prevents apoptosis by preventing mitochondrial dysfunction and cytochrome C release in hepatocytes (23, 27). In Rodrigues et al. study with rats, they observed that deoxycholic acids induce apoptosis, whereas UDCA inhibits apoptosis 50-100% which caused by proapoptotic stimulants *FASLG*, *TGFB1* or ethanol in vitro and in vivo (31). It has been observed that UDCA regulates *TP53* and *BAX* signal molecules in hepatocyte cells and inhibits apoptosis caused by deoxycholic acids (32, 33). In a study Koga et al., they observed an increase in the expression of *BCL2*, an apoptosis-inhibiting protein used as a marker in the increase of apoptosis, by using UDCA (34). There are studies reporting that UDCA prevents apoptosis by modulating cytochrome C release, *PTP*, *BAX* translocation and mitochondrial membrane disruption, as well as through *cAMP*, *AKT*, *PI3K* and *NFKB*, *MAPK* pathways (23, 35). Qiao et al. showed that UDCA stimulates apoptosis in hepatocytes when the *MAPK* and *PI3K* pathways are inhibited (36). Rodrigues et al. reported in another study that UDCA prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolarization and protecting cells by reducing reactive oxygen (8,

27). In their review study Roma et al. showed that apoptotic cell death induced by xenodeoxycholic acid can be prevented by UDCA affecting proteins such as *EGFR*, *ROS1*, *BID*, *CASP12*, *TP53* (8).

The apoptotic effects of sirolimus, UDCA, and combination were determined by Annexin V test and Muse Cell Analyzer. It was determined that sirolimus treatment induced apoptosis. In line with the literature, UDCA did not cause significant apoptosis induction. These results support the findings in the literature and observed in this study with the WST-1 test that sirolimus has a toxic effect on the cells, while the UDCA has no such effect. In the results of the apoptosis assay of combination group increased the percentage of live cells, this result indicated that in the combination UDCA reverses the effect of sirolimus (38, 39). In the statistical evaluation of cell viability analysis, the percentage of dead cells was statistically significant between other groups except for the sirolimus and the combined group ( $p < 0.0001$ ).

One of the important functions of mTOR, the target protein of sirolimus in mammals, is to regulate mRNA translations of cell cycle proteins (*CCND1*, *MYC*, *ODC1*)<sup>40</sup>. At the presence of sirolimus, mTOR cannot perform this function. By forming a complex with the *FKBP1A*, sirolimus prevents activation of the cyclin/CDK complex required for G1/S phase transition in the T cell cycle and prevents T cell activation. Thus, cells cannot be moved from G1 to S phase by being affected in the late G1 phase (23, 27, 41). There are few studies in the literature about the effects of UDCA on the cell cycle. Tsagarakis et al.'s study with *HepG2* hepatocellular carcinoma cells showed that the high concentration of UDCA delays the progression of the cell cycle (42). Cell cycles were calculated with Muse Cell Analyzer using Muse cell cycle kit for four experimental groups consisting of sirolimus, UDCA, combination and control. Although the percentages of the G2/M phases in the control and UDCA groups were similar, sirolimus treatment decreased percentage of this phase. The data show that mitotic activity is reduced in the sirolimus group. In the combination group, mitotic activity was found higher, similar to the control and UDCA group. This result shows that UDCA reverses the effect of sirolimus.

To investigate antioxidative activity of the active substances, experimental groups were enzymatically evaluated with four different oxidative stress parameters: lipid peroxidation, glutathione peroxidase, catalase and superoxide dismutase. There are no studies on the antioxidative effectiveness of UDCA in MSCs in the literature. However, in Akdemir et al.'s study a

wound model created by ischemia/reperfusion in rat ovaries, a decrease in edema and malondialdehyde levels (MDA-oxidative stress parameter) observed in the group using UDCA, other oxidative stress parameters,  $\gamma$ -glutamylsisteinsynthetase ( $\gamma$ -Gcs) mRNA and glutathione (GSH) levels have increased (43). Lapenna et al. stated that UDCA showed antioxidant effect by binding to  $Fe^{+3}$  and OH- molecules. It showed the best capture at a concentration of 29 mM (9). In their studies, Perez and Briz observed that UDCA showed antioxidative properties directly and indirectly by binding  $Fe^{+3}$  and OH- molecules and affecting catalase, glutathione peroxidase, glutathione S-transferase levels (35). In a study by Qi et al., they observed that oxidative stress created by using selenium was inhibited by UDCA in vitro and in vivo. They observed that UDCA and total antioxidative capacity and other antioxidant enzyme values increased and lipid peroxidation level decreased (29). Lipid peroxidation level was found statistically significant for the UDCA-Combination group at  $p=0.001$  significance level ( $p=0.031$ ), while all the differences between the other binary groups were found statistically non significant. The level of glutathione peroxidase is statistically significant for all other binary groups except for the Control-UDCA ( $p=0.085$ ) at  $p<0.001$  significance level. Catalase level was found significant for the Control-UDCA, Control-Combined, UDCA-Sirolimus, UDCA-Combined groups ( $p<0.001$ ), whereas it was found insignificant between the Control-Sirolimus, UDCA-Sirolimus and Sirolimus-Combined groups. Considering the level of superoxide dismutase, all of the binary differences between all groups were statistically significant ( $p < 0.001$ ).

In the light of the findings obtained, results and suggestions are as follows. Sirolimus has a cytotoxic effect on adipose tissue derived mesenchymal stem cells (ADMSCs). In the Sirolimus-UDCA combination group, it was found to be closer to the control group in terms of live cell, dead cell, early and late apoptosis percentages. These findings are thought to be influenced by UDCA. Result of cytotoxicity analysis showed the IC50 dose of sirolimus on ADMSCs was determined as 18.59  $\mu$ M at 48 hours. However, in accordance with the current literature data, it is thought that the use of UDCA in patients who have undergone immunosuppressive therapy and ADMSC application after organ and tissue transplantation, may have positive effects on the MSC population. If successful results are obtained in vitro studies on the subject, it is thought that UDCA has the potential to be used as a new agent in clinical studies includes cellular therapies are applied.

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Ethical Approval

This article does not contain any studies with human or animal subjects.

### Funding

This study was partially supported by Ege University Research Foundation (Project no: 2015/TIP/010).

### Availability of Data and Materials

Authors can confirm that all relevant data are included in the article and/or its supplementary information files.

### Authors Contributions

EAN: Conception, Data Collection, Literature Review  
 BGB: Design, Data Collection and/or Processing, Analysis, Interpretation, Writing  
 ST: Data Collection and/or Processing, Analysis, Interpretation, Literature Review  
 GY: Data Collection and/or Processing, Analysis, Interpretation, Literature Review  
 BG: Data Collection and/or Processing, Analysis, Interpretation, Literature Review  
 CT: Data Collection and/or Processing, Analysis, Interpretation, Literature Review  
 TC: Data Collection and/or Processing, Analysis, Interpretation, Literature Review  
 CBA: Supervision, Analysis, Interpretation  
 CG: Supervision, Analysis, Interpretation  
 YU: Conception, Design, Supervision, Analysis, Interpretation, Critical Review

### References

- Wong CJ, Pagalilauan G. Primary Care of the Solid Organ Transplant Recipient. *Med Clin North Am.* 2015;99(5):1075-1103. doi:10.1016/j.mcna.2015.05.002
- Watson CJE, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br J Anaesth.* 2012;108(suppl 1):i29-i42. doi:10.1093/bja/aer384
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2715-2729. doi:10.1056/NEJMr033540
- Tsang CK, Qi H, Liu LF, Zheng XFS. Targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) for health and diseases. *Drug Discov Today.* 2007;12(3-4):112-124. doi:10.1016/j.drudis.2006.12.008
- Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: Environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med.* Published online 2013. doi:10.1038/emm.2013.94
- Frenette PS, Pinho S, Lucas D, Scheiermann C. Mesenchymal Stem Cell: Keystone of the Hematopoietic Stem Cell Niche and a Stepping-Stone for Regenerative Medicine. *Annu Rev Immunol.* Published online 2013. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-095919
- Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ.* Published online 2014. doi:10.1038/cdd.2013.158
- Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EJ. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin Sci.* 2011;121(12):523-544. doi:10.1042/CS20110184
- Lapenna D, Ciofani G, Festi D, et al. Antioxidant properties of ursodeoxycholic acid. *Biochem Pharmacol.* 2002;64(11):1661-1667. doi:10.1016/S0006-2952(02)01391-6
- Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(1 SPEC. ISS.):23-46. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.012
- Hung CM, Garcia-Haro L, Sparks CA, Guertin DA. mTOR-dependent cell survival mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* Published online 2012. doi:10.1101/cshperspect.a008771
- Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev.* Published online 2004. doi:10.1101/gad.1212704
- Sir G, Goker Bagca B, Yigiturk G, et al. Antagonistic Effect of Oxytocin and Tacrolimus Combination on Adipose Tissue - Derived Mesenchymal Stem Cells: Antagonistic effect of oxytocin and tacrolimus. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:1173-1181. doi:10.1016/j.biopha.2017.10.076
- Gonwa TA, Hricik DE, Brinker K, Grinyo JM, Schena FP. Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients after early cyclosporine elimination. *Transplantation.* Published online 2002. doi:10.1097/00007890-200212150-00013
- Horoz M. Calcineurin and mTOR Inhibitor Nephrotoxicity. *Turkiye Klin Nephrol.* 2016;9(2):44-52.
- Hoogduijn MJ, Crop MJ, Korevaar SS, et al. Susceptibility of Human Mesenchymal Stem Cells to Tacrolimus, Mycophenolic Acid, and Rapamycin. *Transplantation.* 2008;86(9):1283-1291. doi:10.1097/TP.0b013e31818aa536
- Buron F, Perrin H, Malcus C, et al. Human Mesenchymal Stem Cells and Immunosuppressive Drug Interactions in Allogeneic Responses: An In Vitro Study Using Human Cells. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3347-3352. doi:10.1016/j.transproceed.2009.08.030
- Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(4):568-584. doi:10.1016/j.biocel.2003.11.001
- Peng Y, Ke M, Xu L, et al. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: A clinical pilot study. *Transplantation.* Published online 2013. doi:10.1097/TP.0b013e3182754c53
- Cutler C, Antin JH. Sirolimus for GVHD prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* Published online 2004. doi:10.1038/sj.bmt.1704604
- Perruccio K, Mastrodicasa E, Arcioni F, et al. Sirolimus-Based Immunosuppression as GvHD Prophylaxis after Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anaemia: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol.* Published online 2015. doi:10.1155/2015/321602
- Biray Avci, C, Yilmaz Susluer, S, Sigva Dogan, ZO, Sogutlu, F, Dundar, M, Gunduz C. The effect of rapamycin in prostate cancer cell lines. *Ege J Med.* 2013;52(1):7-14.
- Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepato Res.* Published online 2008. doi:10.1111/j.1872-034X.2007.00297.x
- Ruutu T, Eriksson B, Remes K, et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* Published online 2002. doi:10.1182/blood-2001-12-0159
- Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al. Improved Survival with Ursodeoxycholic Acid Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplantation: Long-Term Follow-Up of a Randomized Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(1):135-138. doi:10.1016/j.bbmt.2013.10.014
- Wang L, Han Q, Chen H, et al. Allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with UDCA-resis-

- tant primary biliary cirrhosis. *Stem Cells Dev.* Published online 2014. doi:10.1089/scd.2013.0500
27. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid "mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders." *J Hepatol.* Published online 2001. doi:10.1016/S0168-8278(01)00092-7
  28. Poupon R, Poupon RE. Ursodeoxycholic acid therapy of chronic cholestatic conditions in adults and children. *Pharmacol Ther.* 1995;66(1):1-15.
  29. Qi H-P, Wei S-Q, Gao X-C, et al. Ursodeoxycholic acid prevents selenite-induced oxidative stress and alleviates cataract formation: In vitro and in vivo studies. *Mol Vis.* 2012;18(January):151-160.
  30. M K. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in the treatment of cancer. *Dicle Med J.* 2013;40(1):156-160.
  31. Rodrigues CMP, Fan G, Ma X, Kren BT, Steer CJ. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. *J Clin Invest.* 1998;101(12):2790-2799. doi:10.1172/JCI1325
  32. Ji WJ, Qu Q, Jin Y, Zhao L, He XD. Ursodeoxycholic acid inhibits hepatocyte-like cell apoptosis by down-regulating the expressions of Bax and Caspase-3. *Natl Med J China.* Published online 2009. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.42.014
  33. Amaral JD, Castro RE, Solá S, Steer CJ, Rodrigues CMP. p53 is a key molecular target of ursodeoxycholic acid in regulating apoptosis. *J Biol Chem.* Published online 2007. doi:10.1074/jbc.M704075200
  34. Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, Sata M, Tanikawa K. Nuclear DNA fragmentation and expression of Bcl-2 in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1997;25(5):1077-1084. doi:10.1002/hep.510250505
  35. Perez MJ, Britz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol.* 2009;15(14):1677-1689. doi:10.3748/wjg.15.1677
  36. Qiao L, Yacoub A, Studer E, et al. Inhibition of the MAPK and PI3K pathways enhances UDCA-induced apoptosis in primary rodent hepatocytes. *Hepatology.* 2002;35(4):779-789. doi:10.1053/jhep.2002.32533
  37. Rodrigues CMP, Fan G, Wong PY, Kren BT, Steer CJ. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med.* Published online 1998. doi:10.1007/bf03401914
  38. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: Ursodeoxycholic acid - Adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* Published online 2003. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x
  39. Kowdley K V. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med.* Published online 2000. doi:10.1016/S0002-9343(00)00318-1
  40. Kotb MA. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: Ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode. *Int J Mol Sci.* 2012;13(7):8882-8914. doi:10.3390/ijms13078882
  41. Serviddio G, Pereda J, Pallardó F V., et al. Ursodeoxycholic Acid Protects against Secondary Biliary Cirrhosis in Rats by Preventing Mitochondrial Oxidative Stress. *Hepatology.* Published online 2004. doi:10.1002/hep.20101
  42. Tsagarakis NJ, Drygiannakis I, Batistakis AG, Kolios G, Kouroumalis EA. A concentration-dependent effect of ursodeoxycholate on apoptosis and caspases activities of HepG2 hepatocellular carcinoma cells. *Eur J Pharmacol.* 2010;640(1-3):1-7. doi:10.1016/j.ejphar.2010.04.023
  43. Akdemir A, Sahin C, Erbas O, Yeniel AO, Sendag F. Is ursodeoxycholic acid crucial for ischemia/reperfusion-induced ovarian injury in rat ovary? *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(2):445-450. doi:10.1007/s00404-015-3646-9





# ÖĞRETMENLERDE SAĞLIKLI YAŞAM BİÇİMİ DAVRANIŞLARI: DİYARBAKIR İLİ SILVAN İLÇESİ ÖRNEĞİ

## HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS OF TEACHERS: THE EXAMPLE OF SILVAN DISTRICT OF DIYARBAKIR PROVINCE

Ayşe ÇELİK<sup>1</sup>, Pınar ERSOY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Eğirdir İlçe Sağlık Müdürlüğü, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Çelik A, Ersoy P. Öğretmenlerde Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları: Diyarbakır İli Silvan İlçesi Örneği. Med J SDU 2022; 29(3): 336-345.

### Öz

#### Amaç

Erken okul döneminde, sağlıklı yaşam biçimi davranışları (SYBD) alışkanlığı kazanmada öğretmenler önemli bir rol modelidir. Bundan dolayı, çalışmamızda Diyarbakır ili Silvan ilçe merkezinde çalışan öğretmenlerin SYBD alışkanlıklarını tespit etmeyi amaçladık.

#### Gereç ve Yöntem

Kesitsel tipteki çalışmamızın evrenini, Diyarbakır ili Silvan ilçe merkezinde ve bağlı köy okullarında görev yapmakta olan 1075 öğretmen oluşturmaktaydı. Araştırma evrenimiz tüm ilçeydi ve çalışmaya katılmaya onay veren tüm öğretmenleri dahil ettik. Çalışmamızda ulaşılabilirlik oranı %85 (n=914) idi. Sağlıklı yaşam biçim davranışları; Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II ile belirlenmiştir. Ölçeğin manevi gelişim, sağlık sorumluluğu, fiziksel aktivite, beslenme, kişiler arası ilişkiler ve stres yönetimi olmak üzere altı alt boyutu bulunmaktadır.

#### Bulgular

Ortalama yaş ( $\pm$ SD) 29,7 $\pm$ 4,9'idi ve 492 (%53,8)'i si erkekti. Tüm katılımcılarda ortalama SYBD ölçek puanı 128,0 $\pm$ 21,0 idi. Alt grupları incelediğimizde en yük-

sek ortalama puan "manevi gelişim" faktöründe iken (26,0 $\pm$ 4,5), en düşük ortalama puan ise "fiziksel aktivite" faktöründen (16,4 $\pm$ 4,7) alınmıştır. Ayrıca SYBD ölçeği toplam puanı; 20-29 yaş grubunda (p=0,048), bekar/dullarda (p=0,009), meslekte çalışma süresi 0-10 yıl olanlarda (p=0,007), sigara içmeyenlerde (p=0,007), anasınıfı öğretmenlerinde (p=0,006), ekonomik durum algısı iyi olanlarda (p<0,001) anlamlı olarak daha yüksekti. Sağlıklı yaşam biçimi davranışları üzerinde sigara kullanmamak, iyi ekonomik durum algısı ve öğretmenin branşı anlamlı etkiye sahiptir (sırasıyla p=0,034, p<0,001, p=0,031).

#### Sonuç

Araştırmamızda Diyarbakır ili Silvan ilçesinde çalışan öğretmenlerin sağlıklı yaşam biçimi davranış puan ortalaması orta düzeydeydi. Buna olumsuz katkıda bulunan en anlamlı faktör sigara içimiydi. Kadın cinsiyet, evli medeni durum ve kronik hastalığı olan gruplarda sağlıklı yaşam biçimi içerisinde egzersiz puanları daha düşüktü. Bu gruplarda sigarayı bıraktırmaya ve fiziksel aktivite düzeyini artırmaya yönelik uygun programlar geliştirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyarbakır, Öğretmenler, Sağlıklı yaşam biçimi davranışları

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: P.E. / pinaraksoy07\_86@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 10.03.2022 • Kabul tarihi/Accepted Date: 31.05.2022

ORCID IDs of the authors: Ç.A: 0000-0002-0267-6878; E.P: 0000-0001-7367-7336

## Abstract

### Objective

During the early school period, teachers are in an important role model position in acquiring Healthy Lifestyle Behaviors (HLB) habits. Therefore, our study aimed to determine the HLB habits of teachers working in Diyarbakır-Silvan district center.

### Material and Method

The cross-sectional study population consisted of 1075 teachers working in Diyarbakır-Silvan district center and affiliated village schools. We included every teacher who agreed to participate in the study without sampling, as our study universe was chosen as the entire district. The accessibility rate in our study was 85% (n=914). Healthy lifestyle behaviors were measured by the Healthy Lifestyle Behaviors Scale-II. The scale has six sub-dimensions: spiritual development, health responsibility, physical activity, nutrition, interpersonal relationships, and stress management.

### Results

The mean age was 29.7±4.9, and 492 (53.8%) were male. The mean HLB score was 128.0±21.0 in all

participants. When we examine the sub-parameters, the highest score was in the spiritual development factor (26.0±4.5), and the lowest average score was in the physical activity factor (16.4±4.7). In addition, the HLB scale total score was significantly higher in the 20-29 age group (p=0.048), single/widowed (p=0.009), 0-10 years of employed (p=0.007), non-smokers (p=0.007), kindergarten teachers (p=0.006), those with a good perception of the economic situation (p<0.001). Not smoking, good perception of the financial situation, and the teacher's branch significantly affect healthy lifestyle behaviors (p=0.034, p<0.001, p=0.031, respectively).

### Conclusion

In our study, the HLB score average was moderate in the teachers working in Diyarbakır-Silvan District. The most significant factor was cigarette smoking which negatively contributes to the HLB score. Exercise scores were lower in the female gender, married marital status, and chronic disease. Appropriate programs should be planned for teachers to cease smoking and increase physical activity levels.

**Keywords:** Diyarbakır, Healthy lifestyle behaviors, Teachers

## Giriş

Sağlıklı yaşam biçimi davranışları (SYBD); sağlıklı ve dengeli beslenme, düzenli egzersiz yapma, iyi stres yönetimi, sigara kullanmama, sağlık sorumluluğu ve hijyenik önlemleri kapsamaktadır (1). Sağlığın devamlılığı ve kronik hastalıklardan korunmanın temeli bahsedilen davranışların yaşam biçimi haline dönüştürülmesi ile mümkündür. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) verilerine göre gelişmiş ülkelerde ölümlerin %70-80'ini, gelişmekte olan ülkelerde ölümlerin %40-50'sini yaşam biçimine ilişkin ortaya çıkan hastalıklar oluşturmaktadır (2). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve DSÖ'nün kardiyovasküler mortalite risk değerlendirmesinde Türkiye "yüksek riskli ülkeler" sınıfında yer almaktadır (3). Ayrıca, araştırmalarda ölümlerin neredeyse yarısından fazlasının bireylerin sağlıksız yaşam şekillerinden kaynaklandığı bildirilmektedir (4-6). Sağlığı geliştirici davranışların değerlendirilmesinde; koruyucu önlemler, hastaların kendi sağlık davranışlarını geliştirmek için uluslararası karşılaştırılabilir, güvenilir ve geçerli ölçüm araçlarının kullanımı elzemdir. Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları Ölçeği-II (SYBDÖ), yaygın kullanımı olan birçok çalışmada doğrulanmış "manevi gelişim, kişilerarası ilişkiler, beslenme, fiziksel aktivite, sağlık sorumluluğu ve stres yönetimi" gibi birçok boyutu ele alan iyi bir modüldür (7-10).

Öğrenim çağındaki çocuklar için okul hayatı, sağlıklı yaşam becerileri geliştirmede anahtar bir role sahiptir (11). Literatürdeki araştırmalar derlendiğinde eğitim çağındaki çocuklar, ortalama 7.22-7.51 saat/gün süreyi okulda geçirmektedirler (12). Bu sürede SYBD alışkanlıklarını rol model aldıkları esas grup öğretmenleridir (13). Bu bakımdan SYBD'nin topluma yayılımı açısından öğretmenlik mesleği kilit taşı oluşturur. Ülkemizde şimdiye kadar SYBD ölçeği ile yapılan çalışmalarda öğretmen ve öğretim üyesi gibi mesleklerde genel olarak SYBD'leri orta düzeyde idi (14), benzer tasarımda dünyadaki araştırmalarda da benzer sonuçlar gözlemlendi (15,16) Tek istisna, beden eğitimi öğretmenleri sayılabilir. Bu grubun SYBD alışkanlıkları, diğer branş öğretmenlerine göre yüksek düzeyde gözlenmiştir (13).

Başka bir açıdan baktığımızda ülkemiz verilerinin tarandığı TEKHARF çalışmasında, metabolik sendrom ve koroner kalp hastalıkları en sık Güneydoğu Anadolu'da gözlenmiştir (5,17). Ek olarak, Güneydoğu Anadolu bölgesinde öğretmenlerin SYBD'nin değerlendirildiği araştırmalar kısıtlı sayıdadır. Bundan dolayı çalışmamızda yüksek kalp-damar hastalığı sıklığı olan bir bölgede çalışan ve çocukluk çağına rol model olabilecek öğretmenlerin, sağlıklı yaşam biçimi alışkanlıklarını araştırmayı hedefledik.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Grubu

Kesitsel tipteki çalışmamızın evrenini Diyarbakır ili Silvan ilçe merkezinde ve bağlı köy okullarında görev yapmakta olan toplam 1075 öğretmen oluşturmaktaydı. Örnekleme yapılmaksızın evrenin tamamına ulaşmayı hedefledik. Hazırlanan anket formu, Eylül 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında araştırmaya dahil olan katılımcılar tarafından gözlem altında doldurulmuştur. Çalışmamızda ulaşılabilirlik oranı %85 (n=914) idi. Evrenin tamamına ulaşamama nedenimiz araştırmaya katılmayı reddeden ve izinli olmaları sebebiyle ulaşılamayan öğretmenlerdi. Katılımcılara sözlü olarak çalışma hakkında bilgi verildi ayrıca katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

### Veri Toplama Araçları

Araştırmamızda sağlıklı yaşam biçimi davranışını belirlemek için Türkçe olarak doğrulanmış SYBDÖ II'yi kullandık (18). Bu ölçek, ilk defa 1987'de Walker ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup 48 madde ve 6 faktörden meydana gelmişti. (7). Ölçek, 1996 yılında 52 madde ve 6 faktöre revize edilerek SYBDÖ II şeklinde güncellenmiştir. Ölçeğin içeriğindeki değerlendirme faktörleri sırasıyla; manevi gelişim, kişilerarası ilişkiler, beslenme, fiziksel aktivite, sağlık sorumluluğu ve stres yönetimi şeklindedir. Her soru dörtlü likert tipli ölçek üzerinden puanlandı. Cevap seçenekleri; hiçbir zaman (1), bazen (2), sık sık (3), düzenli olarak (4) şeklindedir. Ölçeğin toplam değerlendirmesi için en düşük puan 52, en yüksek puan 208'dir. Ölçekte bir kestirim noktası bulunmamaktadır. Ancak katılımcıların puan skoru arttıkça sağlıklı yaşam biçimi davranışına daha iyi uyum gösterdiği kabul edildi.

Araştırmamızda; yaş, cinsiyet, medeni durum, eşin eğitim durumu, meslekte çalışma süresi, çalışılan yer, öğretmenin branşı, yaşanan yer (köy/ilçe/il merkezi), ekonomik durum algısı, boy, ağırlık, kronik hastalık, ilaç kullanımı, sigara/alkol kullanımı gibi faktörleri bağımsız değişken olarak kabul ettik. Bağımlı değişkenimiz ise sağlıklı yaşam biçim davranışı puanı ve alt ölçek puanları idi.

### İstatiksel Analiz

Verilerin tüm istatistiksel analizi SPSS versiyon 22 programı ile yapılmıştır. Araştırma verilerinin bilgisayar ortamında değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler, Ki-kare, Fisher'in kesin testi, bağımsız gruplarda t testi, pearson korelasyon, Mann-Whitney U, Tek Yönlü Varyans Analizi, Çoklu Regresyon Analizi kullanılmıştır. Post hoc test olarak Tek Yönlü Varyans

Analizinde Tukey testi dikkate alınmıştır ve  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

Çoklu doğrusal regresyon analizinde; tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenlerle model oluşturuldu. Bağımsız değişkenlerden sigara kullanımı, ekonomik durum algısı, öğretmenin branşı, alkol kullanımı, cinsiyet, medeni durum, kronik hastalık varlığı, eşin eğitim durumu kategorik değişken; yaş, çalışma süresi, BKİ sürekli değişkenler olarak modelle alındı. Model oluşturulmadan önce değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu kontrol edildi. SYBD toplam puanı ve alt ölçek puanlarını etkileyen faktörleri belirlemek üzere oluşturulan modellerde F istatistiklerinin anlamlı fakat çoklu açıklayıcılık katsayılarının düşük olduğu belirlendi (tüm p değerleri  $< 0,001$ ). Oluşturulan modellerde değişkenlerin, toplam puanı yüzde 3,3, ( $R^2:0,033$ ), manevi gelişim puanını yüzde 4,5 ( $R^2:0,045$ ), kişilerarası ilişkiler puanını yüzde 2,9 ( $R^2:0,029$ ), beslenme puanını yüzde 2,1 ( $R^2:0,021$ ), fiziksel aktivite puanını yüzde 3,9 ( $R^2:0,039$ ), stres yönetimi puanını yüzde 5 ( $R^2:0,050$ ), ve sağlık sorumluluğu puanını yüzde 1,2 ( $R^2:0,012$ ) açıkladığı belirlendi.

### Çalışma İzni ve Etik Kurul Onayı

Araştırma için Diyarbakır Milli Eğitim Müdürlüğünden ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (04.07.2018 tarihli 227 numaralı) gerekli izinler alınmıştır.

### Bulgular

Araştırmaya 914 öğretmen dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması  $29,7 \pm 4,9$ 'dur. Araştırma grubunun %53,8'i erkeklerden (n=492), %46,2'si kadınlardan (n=422) oluşmaktaydı. Katılımcıların çoğunluğu bekar/dul (%57,5) ve ortalama görev süreleri  $5,09 (\pm 4,44)$  yıl idi. İlçede görev yapan öğretmenlerin %76,8'i (n=702) ilçe merkezinde, %17,6'sı (n=161) il merkezinde, %5,6'sı (n=51) köyde yaşamaktaydı. Araştırmaya katılan öğretmen grubunun çalıştıkları okullar sırasıyla ilkököl (%40,5), ortaokul (%36,9), lise (%17,4), anaokulu (%5,3) idi. Öğretmenlerin %10,3'ü (n=94) anasınıflı öğretmeni, %33,2'si (n=303) sınıf öğretmeni, %56,6'sı (n=517) diğer branş öğretmenleriydi. Tablo-1'de araştırma grubunun sosyo-demografik özellikleri gösterilmiştir.

Öğretmenlerin SYBD ölçek puan ortalaması  $128,0 \pm 21,0$  idi. Alt boyutlara göre alınan puanlar Tablo 2'de detaylı olarak görülmektedir. En yüksek ortalama puan "manevi gelişim" faktöründe gözlemlendi ( $26,0 \pm 4,5$ ), en düşük ortalama puan ise "fiziksel aktivite" faktöründe ( $16,4 \pm 4,7$ ) saptandı. Ölçekten alınan puanların

Tablo 1

Araştırmaya katılanların sosyodemografik özelliklere göre dağılımı

Özellikler	n	%
<b>Yaş (SD)</b>	29,7±4,9	
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	492/422	53,8/46,2
<b>BKİ (SD)</b>	23,6±3,6	
<b>Ekonomik durum algısı</b>		
Çok iyi	10	1,1
İyi	199	21,8
Orta	551	60,3
Kötü	104	11,4
Çok kötü	50	5,5
<b>Görev yapılan okullar</b>		
Anaokulu	48	5,3
İlkokul	370	40,5
Ortaokul	337	36,9
Lise	159	17,4
<b>BKİ</b>		
Düşük kilolu	38	4,2
Normal	556	60,8
Preobez	292	31,9
Obez	28	3,1
<b>Kronik hastalık</b>		
Var	105	11,5
Yok	809	88,5
<b>Sürekli ilaç kullanımı</b>		
Var	68	7,4
Yok	846	92,6
<b>Sigara kullanımı</b>		
Evet	217	23,7
Hayır	633	69,3
Bırakmış	64	7,0
<b>Alkol kullanımı</b>		
Evet	119	13,0
Hayır	795	87,0
<b>Toplam</b>	914	100,0

Kısaltmalar: E: Erkek, K: Kadın, BKİ: Beden kitle indeksi, SD: Standart deviasyon

Tablo 2

SYBD Ölçeği alt boyutlarından alınan puanlar

	Ortalama ± Standart sapma (Ort ± SD)
<b>Fiziksel aktivite</b>	16,4 ± 4,7
<b>Stres yönetimi</b>	19,0 ± 3,8
<b>Sağlık sorumluluğu</b>	20,6 ± 4,5
<b>Beslenme</b>	20,8 ± 4,1
<b>Kişilerarası ilişkiler</b>	25,0 ± 4,3
<b>Manevi gelişim</b>	26,0 ± 4,5
<b>Toplam puan</b>	128,0 ± 21,0

Kısaltmalar: Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Tablo 3

Öğretmenlerin SYBD ölçeği toplam puan ve alt faktör puanlarının sosyodemografik özelliklere göre karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam Puan	Manevi Gelişim	Kişilerarası İlişkiler	Beslenme	Fiziksel Aktivite	Sağlık Sorumluluğu	Stres Yönetimi
<b>Cinsiyet</b>							
Kadın (n=422)	128,5±19,1	26,4±4,2	25,5±4,0	21,1±3,9	15,8±4,4	20,6±4,2	19,0±3,6
Erkek (n=492)	127,5±22,4	25,7±4,8	24,6±4,5	20,5±4,3	16,9±4,9	20,6±4,7	19,0±3,9
p*	0,456	<b>0,016</b>	<b>0,001</b>	0,060	<b>&lt;0,001</b>	0,947	0,803
<b>Yaş</b>							
20-29 (n=533)	129,1±20,0	26,3±4,3	25,2±4,1	21,0±4,0	16,6±4,7	20,7±4,4	19,2±3,7
≥30 (n=381)	126,3±22,1	25,6±4,8	24,7±4,5	20,5±4,3	16,1±4,7	20,4±4,7	18,8±3,9
p*	<b>0,048</b>	<b>0,032</b>	0,117	0,115	0,120	0,315	0,105
<b>Medeni durum</b>							
Bekar/dul (n=526)	129,5±20,9	26,3±4,4	25,2±4,2	20,8±4,1	16,8±4,7	20,6±4,6	19,5±3,8
Evli (n=388)	125,8±20,9	25,6±4,7	24,7±4,4	20,7±4,2	15,8±4,6	20,5±4,4	18,4±3,7
p*	<b>0,009</b>	<b>0,013</b>	0,054	0,534	<b>0,001</b>	0,910	<b>&lt;0,001</b>
<b>Eşinin eğitim durumu</b>							
İlköğretim (n=58)	130,1±19,2	26,6±4,7	25,6±4,8	20,6±4,4	16,7±4,2	20,8±4,2	19,4±3,3
Lise ve üzeri (n=330)	125,1±21,1	25,4±4,6	24,5±4,3	20,7±4,2	15,6±4,6	20,5±4,4	18,2±3,7
p*	0,093	0,074	0,071	0,951	0,093	0,594	<b>0,018</b>
<b>Meslekte çalışma süresi</b>							
0-10 yıl (n=798)	128,7±20,9	26,1±4,5	25,1±4,2	20,9±4,1	16,5±4,7	20,7±4,6	19,1±3,8
≥11 yıl (n=116)	123,1±20,5	25,1±4,9	24,2±4,7	20,1±4,3	15,4±4,2	19,9±4,0	18,1±3,6
p*	<b>0,007</b>	<b>0,025</b>	<b>0,032</b>	0,077	<b>0,014</b>	0,107	<b>0,005</b>
<b>Yaşanılan yer</b>							
İl merkezi (n=161)	128,6±19,5	26,0±4,3	24,8±3,9	20,9±4,0	16,8±4,5	20,8±4,3	19,1±3,5
İlçe merkezi (n=702)	127,7±21,2	26,0±4,6	25,0±4,3	20,8±4,2	16,3±4,7	20,5±4,6	19,0±3,8
Köy (n=51)	128,8±21,8	26,2±4,6	24,8±4,5	20,5±4,3	16,8±4,6	21,1±4,4	19,1±4,3
p**	0,849	0,937	0,764	0,872	0,316	0,459	0,922

\* Bağımsız Gruplarda t Testi \*\* ANOVA

branşlara göre dağılımına baktığımızda anasınıfı öğretmenleri 133,3±20,0, sınıf öğretmenleri 125,5±19,4, diğer branş öğretmenleri 128,4±21,8 puan aldılar.

Tablo 3 ve 4'te alt grup analizlerini sunduk. SYBD ölçeği toplam puanı; 20-29 yaş grubunda (129,1±20,0, p=0,048), bekar/dullarda (129,5±20,9, p=0,009), meslekte çalışma süresi ilk 10 yıl içerisinde olanlarda (128,7±20,9, p=0,007), sigara içmeyenlerde (129,0±20,4, p=0,007), anasınıfı öğretmenlerinde (133,3±20,0, p=0,006) ve ekonomik durum algısı iyi (129,3±20,5, p<0,001) olanlarda anlamlı olarak daha

yüksekti. Sağlıklı yaşam biçimi davranışları ölçeği toplam puanı üzerine etkisi olduğu saptanan yaş, meslekte çalışma süresi, sigara kullanımı, ekonomik durum algısı ve öğretmenin branşı değişkenleri ile enter yöntemi kullanılarak yapılan regresyon analizi sonucunda; oluşturulan model anlamlı (F=7,141, p<0,001) olup; söz konusu değişkenler birlikte sağlıklı yaşam biçimindeki değişimin %3,3'ünü açıklamaktadır (R<sup>2</sup>=0,033). Sağlıklı yaşam biçimi davranışları üzerinde sigara kullanımı, ekonomik durum algısı ve öğretmenin branşı anlamlı etkiye sahiptir (sırasıyla p=0,034, p<0,001, p=0,031) (Tablo 5).

Tablo 4

Öğretmenlerin bazı özelliklerinin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına etkisi

Değişkenler	Toplam puan	Manevi Gelişim	Kişilerarası ilişkiler	Beslenme	Fiziksel Aktivite	Sağlık sorumluluğu	Stres Yönetimi
<b>Sigara içme durumu</b>							
Halen içenler (n=217)	124,6±22,5	25,3±4,9	24,2±4,6	20,0±4,2	16,1±5,0	20,2±4,8	18,6±4,0
Diğer (n=697)	129,0±20,4	26,2±4,4	25,2±4,1	21,0±4,1	16,5±4,6	20,7±4,4	19,1±3,7
p*	<b>0,007</b>	<b>0,012</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	0,339	0,221	0,054
<b>Alkol kullanma durumu</b>							
Evet (n=119)	127,8±22,7	25,0±4,7	24,8±4,1	21,0±4,4	17,2±5,3	20,8±4,7	18,8±4,1
Hayır (n=795)	128,0±20,7	26,1±4,5	25,0±4,3	20,7±4,1	16,3±4,6	20,5±4,5	19,0±3,7
p*	0,919	<b>0,008</b>	0,530	0,522	0,085	0,463	0,531
<b>Kronik hastalık varlığı</b>							
Var (n=105)	124,5±20,3	25,4±4,4	24,7±4,5	20,4±4,2	15,2±4,6	20,4±4,6	18,1±3,8
Yok (n=809)	128,4±21,0	26,1±4,6	25,0±4,2	20,8±4,1	16,6±4,7	20,6±4,5	19,1±3,8
p*	0,070	0,189	0,485	0,355	<b>0,007</b>	0,612	<b>0,009</b>
<b>İlaç kullanma durumu</b>							
Var (n=68)	126,4±20,8	25,1±4,6	25,0±4,7	20,8±4,1	15,9±4,4	21,2±4,6	18,1±3,6
Yok (n=846)	128,1±21,0	26,1±4,5	25,0±4,2	20,8±4,1	16,4±4,7	20,5±4,5	19,1±3,8
p*	0,514	0,113	0,993	0,925	0,332	0,232	0,042
<b>Ekonomik durum algısı</b>							
Çokiyi/iyi/orta (n=760)	129,3±20,5	26,3±4,3	25,2±4,1	21,0±4,1	16,5±4,7	20,7±4,5	19,3±3,7
Çok kötü/kötü (n=154)	121,2±21,9	24,2±5,1	23,7±4,9	19,8±4,2	15,8±4,7	19,7±4,6	17,8±3,8
p*	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,086	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Öğretmenin branşı</b>							
Anasınıfı öğretmeni (n=94) †	133,3±20,0	27,1±4,2	26,0±4,0	21,7±3,8	16,4±4,8	21,7±4,3	20,1±3,9
Sınıf öğretmeni (n=303) †	125,5±19,4	25,6±4,3	24,8±4,1	20,3±4,1	15,9±4,4	20,2±4,1	18,5±3,6
Diğer (n=517)	128,4±21,8	26,0±4,7	24,9±4,4	20,9±4,2	16,7±4,9	20,6±4,8	19,1±3,8
p**	<b>0,006</b>	<b>0,019</b>	<b>0,048</b>	<b>0,012</b>	0,082	<b>0,017</b>	<b>0,003</b>

\*: Bağımsız Gruplarda T testi, \*\*: ANOVA, †: Post hoc analizleri Tukey testi ile yapıldığında anasınıfı ve sınıf öğretmenleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05)

Fiziksel aktivite yönünden incelediğimizde erkeklerin, bekar/dulların, meslekte çalışma süresi ilk 10 yıl içinde olanların ve kronik hastalığı olmayanların fiziksel olarak daha aktif olduklarını gördük. BKİ ile fiziksel aktivite puanı arasında doğrusal bir korelasyon bulunmaktaydı. Yapılan regresyon analizi sonucunda meslekte çalışma süresi anlamlılığını kaybetti. Sigara içmeyenler, ekonomik durum algısı iyi olanlar ve

anasınıfı öğretmenleri beslenme faktöründen daha yüksek puan aldılar. Ekonomik durum algısı iyi olanların ve anasınıfı öğretmenlerinin sağlık sorumlulukları daha fazlaydı. Sigara kullanmayanlar, ekonomik durum algısı iyi olanlar, anasınıfı öğretmenleri kişilerarası ilişkiler faktöründen; alkol kullanmayanlar, ekonomik durum algısı iyi olanlar, meslekte çalışma süresi ilk 10 yıl içerisinde olanlar, anasınıfı öğretmen-

Tablo 5

SYBD'nın bağımsız değişkenlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi sonuçları

Ölçekler ve alt grupları	Değişkenler	Tek değişkenli regresyon		Çoklu regresyon analizi	
		r	p	β	p
Toplam puan	Sigara kullanımı	0,089	0,007	0,071	<b>0,034</b>
	Yaş	-0,071	0,031	0,042	0,478
	Ekonomik durum algısı	0,144	<0,001	0,134	<b>&lt;0,001</b>
	Çalışma süresi	-0,089	0,007	-0,102	0,076
	Branş	0,085	0,010	0,072	<b>0,031</b>
Manevi Gelişim	Alkol kullanımı	0,088	0,008	0,070	<b>0,032</b>
	Ekonomik durum algısı	0,175	<0,001	0,161	<b>&lt;0,001</b>
	Yaş	-0,073	0,027	0,057	0,335
	BKI	-0,074	0,025	-0,043	0,213
	Çalışma süresi	-0,100	0,003	-0,120	<b>0,036</b>
	Branş	0,082	0,013	0,068	<b>0,039</b>
Kişilerarası ilişkiler	Sigara kullanımı	0,108	0,001	0,090	<b>0,006</b>
	Çalışma süresi	-0,067	0,044	-0,045	0,174
	Ekonomik durum algısı	0,129	<0,001	0,118	<b>&lt;0,001</b>
	Branş	0,079	0,016	0,066	<b>0,045</b>
Beslenme	Sigara kullanımı	0,100	0,002	0,089	<b>0,007</b>
	Ekonomik durum algısı	0,107	0,001	0,096	<b>0,004</b>
	Branş	0,076	0,022	0,070	<b>0,034</b>
Fiziksel aktivite	Cinsiyet	-0,123	<0,001	-0,129	<b>&lt;0,001</b>
	Medeni durum	0,108	0,001	0,120	<b>0,001</b>
	Kronik hastalık varlığı	0,089	0,007	0,077	<b>0,019</b>
	BKİ	0,073	0,027	0,073	<b>0,050</b>
	Çalışma süresi	-0,056	0,090	-0,055	0,156
Stres yönetimi	Eş eğitim durumu	0,029	0,377	0,095	<b>0,005</b>
	Medeni durum	0,144	<0,001	0,139	<b>&lt;0,001</b>
	Çalışma süresi	-0,100	0,003	-0,048	0,192
	Ekonomik durum algısı	0,145	<0,001	0,140	<b>&lt;0,001</b>
	Branş	0,093	0,005	0,075	<b>0,022</b>
Sağlık sorumluluğu	Ekonomik durum algısı	0,088	0,008	0,085	<b>0,010</b>
	Branş	0,085	0,010	0,082	<b>0,013</b>

Kısaltmalar: r: korelasyon katsayısı, β: regresyon katsayısı

leri manevi gelişim faktöründen; eşin eğitim durumu ilköğretim olanlar, bekar/dullar, ekonomik durum algısı iyi olanlar, anasınıfı öğretmenleri stres yönetimi faktöründen daha yüksek puan aldılar (Tablo 5).

### Tartışma

Çalışmamızda yüksek kardiyovasküler mortalite riskine sahip bir bölgede yer alan Diyarbakır ili Silvan ilçe-

sinde görev yapan tüm öğretmenlerin sağlıklı yaşam biçimi davranışları orta düzeydeydi ve istenilen seviyede değildi. Hedef popülasyonumuzun sağlıklı yaşam biçimi davranışları puan ortalaması 128,0±21,0 idi. Araştırma sonuçlarımız ülkemizde diğer bölgelerde yürütülen çalışmalardakine benzerdi ve bölge özelinde bir farklılık saptanmadı (6,13,14,19–21). İlginç olarak en yüksek SYBD puan ortalaması anasınıflı öğretmenlerinde (133,3±20,0), en düşük puan ortalaması sınıf öğretmenlerindeydi (125,5±19,4). Bundan başka sonuçlarımıza göre erkekler, bekar/dullar, meslekte çalışma süresi ilk 10 yılda olanlar, kronik hastalığı olmayanlar daha fazla fiziksel aktivite puanı aldı. Ancak sağlıklı beslenme alışkanlıkları açısından cinsiyetler arası fark saptamadık. Ayrıca regresyon analizlerine göre; sigara kullanmamak, ekonomik durum algısının iyi olması ve okul öncesi öğretmenliği branşı sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına olumlu etki eden anlamlı değişkenlerdi.

Araştırmamızda en yüksek puan manevi gelişim faktöründen, en düşük puan da fiziksel aktivite faktöründen alınmıştı. Öğretmenlerde yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar görüldü (6,14,19–21). Bu durum sağlık üzerinde olumlu etkileri ispatlanmış düzenli fiziksel aktivite yapmanın ülkemizde rol model olan öğretmenlerde ne kadar düşük seviyede olduğunu göstermesi açısından çok önemlidir. Fiziksel aktivitenin önemini anlatabilmek için çeşitli programlar düzenlenmeli, spor yapmaya uygun ortamlar oluşturulmalı, bireyler egzersiz yapmaya teşvik edilmelidir.

Çalışmamızda anasınıflı öğretmenleri toplam puandan ve alt ölçek puanlarından diğer öğretmenlere göre daha yüksek puan aldılar. Yapılan çoklu regresyon analizinde öğretmenin branşının fiziksel aktivite alt faktör puanı üzerindeki etkisi kaybolmuştur. Literatürde özellikle anasınıflı öğretmenlerinde yapılmış çalışma olmamakla birlikte bu durum anasınıflı öğretmenlerinin çalışma saatleri ve kendilerine daha fazla zaman ayırabilmeleri ile açıklanabilir.

Kişilerin meslekte çalışma sürelerine göre ölçekten aldıkları puanlar değerlendirildiğinde mesleğinin ilk 10 yılında olanlarda toplam puan, manevi gelişim, kişilerarası ilişkiler, fiziksel aktivite ve stres yönetimi puanları daha yüksekti. Fakat yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda toplam puan, kişilerarası ilişkiler, fiziksel aktivite ve stres yönetimi puanları üzerindeki etki kaybolmuştur. Hemşirelerde yapılmış bir çalışmada görev süresi 1-5 yıl olanların 6 yıl ve üzeri olanlara göre stres yönetimi, sağlık sorumluluğu ve ruhsal gelişim puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (22). Bizim çalışmamızın aksine Özçelik ve Sönmez'in imam, aile hekimi ve sınıf öğretmenlerinde yaptıkları

çalışmada 21 yıl ve üzeri çalışanların aldıkları SYBD toplam ölçek puanı 11-20 yıl çalışanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (21). Edirne'de öğretmenlerde yapılan başka bir çalışmada beslenme ve sağlık sorumluluğu puanları görev süresi ile beraber anlamlı bir şekilde artış göstermektedir (19). Literatürde meslekte çalışma süresinin SYBD toplam puanı ve alt ölçek puanlarına etkisine ilişkin farklı sonuçlar görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda Güneydoğu Anadolu Bölgesinde kalp damar hastalıkları sıklığının diğer bölgelerden fazla olduğu görülmüştür (5,17). Beklediğimizin aksine, öğretmenlerde sağlıklı yaşam biçim davranışları, bölgenin davranış eğilimi yönünde olmamıştır. Bunun bir sebebi çalışma popülasyonumuzun çoğunluğu Diyarbakır ili Silvan ilçesine ilk atamayla gelen öğretmenlerden oluşmasıdır. Bu grup öğretmenler genç ve normal beden kitle indeksi (BKİ)'ne sahip profilde kişilerdir. Genç profilde katılımcılar, daha çok fiziksel aktivitede bulunmaya meyillidir, kilolu olma insidansı düşüktür. Yine başka bir faktör de ilk defa bizim çalışmamızda öğretmenlerin geniş branş çeşitliliğiyle dahil edilmesi olabilir. Ayrıca çalışmamızda "yaşanılan yer" toplam ölçek puanı ve alt grupların hiçbirini etkilememişti. Çelik ve ark. öğrencilerde yaptıkları çalışmada sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının ilde yaşayanların kasabada yaşayanlara göre daha iyi olduğu saptanmış (2). Bu farkın en önemli sebebinin bizim araştırmamızdaki öğretmenlerin büyük kısmının ilçede yaşıyor olması ve ilde yaşayan katılımcıların toplam popülasyonun çok azını oluşturması olabilir.

Araştırmamızdaki öğretmenlerin sağlıklı yaşam biçimi davranışları puan ortalaması 128,0±21,0 olup ülkemizde yapılan önceki çalışmalarla bulgularımız uyumlu idi. Türkiye'de öğretmenlerde yapılan diğer çalışmalarda ortalama SYBD puanı 128,0-145,7 arasında değişmektedir(6,13,14,19–21). Bizim çalışmamızda özellikle anasınıflı öğretmenlerinde ölçek puanı yüksek saptanmıştı, bu sonucun okul öncesi eğitim alan çocuklara olumlu etkisi olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca ekonomik durum algısı "iyi" olan öğretmenlerde toplam SYBD ölçek puanları yüksekti. Bu durumun olası sebepleri şöyle sıralanabilir; daha kolay kendini gerçekleştirme olanağı ve manevi zeminin kuvvetli olması, sosyal yaşamının daha hareketli olması, sağlıklı besine kolay erişebilmesi, daha düşük ve yönetilebilir stres düzeyine maruz kalmaları olabilir. Ek olarak sonuçlarımıza göre erkek, evli olmayan ve kronik hastalığı olmayan öğretmenlerin fiziksel aktivite alt ölçek puanı daha yüksek saptandı. Bu sonuçlar beklenildiği ve literatür ile uyumlu (23,24). TEKHARF çalışması sonuçlarına göre toplumumuzda kadınlardan fizik aktivite düzeyi her yaş grubunda erkeklerden



daha düşük bulunmuş ve sedanter olma oranları yıllar içerisinde (1990-2000) özellikle kadınlarda artış göstermiştir (24). Bizim araştırmamızdan bağımsız olarak erkek cinsiyet daha fazla kas kitlesine sahip olması, iş gücü gerektiren görevlerde daha çok yer alması sebebiyle daha yüksek fizik aktiviteye sahiptir. Nitekim ülkemizde Özcan ve Bozhüyük'ün öğrencilerde yaptıkları çalışmada da erkeklerin fiziksel aktivite puanı daha yüksek saptanmıştır (25). Benzer şekilde önceki çalışmaların büyük bir kısmında ise fiziksel aktivite puanı erkeklerde daha yüksekti (24,26–30).

Araştırmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi çalışmamız kesitsel tasarımda olduğundan katılımcıların yaşam tarzlarında zaman içindeki değişimi ve nedenselliği açıklamamaktadır. İkincisi araştırma örneklemimizin çoğunluğu ilçe merkezinde yaşayan öğretmenlerden oluşmaktaydı, bu durum sonuçlarımızda bias etkisi olabilir.

Sonuç olarak cinsiyet, medeni durum, eşin eğitim durumu, sigara/alkol kullanma durumu, kronik hastalık varlığı, ekonomik durum algısı, çalışma süresi, BKİ, öğretmenin branşı faktörlerinin sağlıklı yaşam biçimi davranışları üzerine anlamlı etkileri olduğu saptanmıştır. Önceki çalışmalarda öğretmenlerin yaşam biçimi davranışlarına yönelik sınırlı sayıda rapor vardı. Özellikle anasınıfı öğretmenlerinin değerlendirilmesiyle araştırmamız, bu konuda literatüre ek katkı sağlamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda; kronik hastalığı olan, sigara-alkol kullanan, obez sınıfta yer alan öğretmenlere sağlık çalışanları tarafından gerekli danışmanlık hizmetleri verilerek sağlıklı yaşam biçimi davranışları kazanmaları sağlanmalıdır. Öğretmenlerin mesleki eğitim süreçleri içine sağlığın geliştirilmesi ile ilgili derslerin eklenmesi, öğretmenlerin sağlıklı yaşam biçimi davranışlarını artırmaya yönelik eğitimlerin planlanması, serbest zamanların kişilerin zihinsel ve bedensel olarak rahatlamaları amacıyla programlarla değerlendirilmesi, öğretmenlerin iyi bir rol model olmalarını sağlamak amacıyla öğretmenler ve sağlık çalışanları arasında sürekli bir iletişimin sağlanması ve düzenli hizmet içi eğitimler ile bu durumun desteklenmesi, öğretmenler ve öğrenciler için okulda düzenli fiziksel aktivite yapabilecekleri ve sağlıklı beslenebilecekleri ortamların sağlanması önerilebilir.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (04.07.2018 tarihli 227 numaralı) izin alınmıştır.

#### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### Yazar Katkıları

Ç.A: Çalışmanın planlanması, kaynak tarama, veri toplama, verilerin bilgisayarda işlenmesi ve analizi, makalenin yazılması, okuma ve son değerlendirmeler. E.P: Çalışmanın planlanması, kaynak tarama, verilerin analizi, makalenin yazılması, okuma ve son değerlendirmeler.

#### Kaynaklar

1. Duran Ü, Serdal Ö, Asgarpour H, Kunter D. Sağlık çalışanlarında sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2018;2(3):138–47.
2. Çelik GO, Malak AT, Bektaş M, Yılmaz D, Yümer AS, Öztürk Z, ve ark. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin sağlığı geliştirme davranışlarını etkileyen etmenlerin incelenmesi. Anatolian Journal of Clinical Investigation. 2009;3(3).
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–337.
4. Salomon JA, Mathers CD, Chatterji S, Sadana R, Ustun TB, Murray CJL. Quantifying individual levels of health: definitions, concepts and measurement issues. Health Systems Performance Assessment: Debate, Methods, and Empiricism. 2003;301–18.
5. Karadeniz Y, Çakır H, Şimşek B, Can G. TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2015;43(4):326–32.
6. Enginoğlu HD, Üçgün AB, Yürekli MV, Uskun E. Yaşam kalitesinin yordayıcısı olarak sağlıklı yaşam biçimi davranışları: Tıp Fakültesi öğretim elemanları örneği. Turkish Journal of Public Health. 2021;19(1):55–68.
7. Sn W, Kr S, Nj P. The Health Promoting Lifestyle Profile Development and Psychometric Characteristics. Nursing Research. 1987;36(2):76–80.
8. Chuang SP, Wu JYW, Wang CS, Pan LH. Health-promoting lifestyles and psychological distress associated with well-being in community adults. American Journal of Health Behavior. 2017;41(4):446–53.
9. Sousa P, Gaspar P, Vaz DC, Gonzaga S, Dixe MA. Measuring Health-Promoting Behaviors: Cross-Cultural Validation of the Health-Promoting Lifestyle Profile-II. Int J Nurs Knowl. 2015;26(2):54–61.
10. Tanjani PT, Azadbakht M, Garmaroudi G, Sahaf R, Fekrizadeh Z. Validity and reliability of health promoting lifestyle profile II in the Iranian elderly. Int J Prev Med. 2016;7.
11. Kohl III HW, Cook HD. Educating the student body: Taking physical activity and physical education to school, 2013; 1-38.
12. Barbosa HC, Oliveira ARD. Physical activity of preschool children: A review. Physiother Rehabil. 2016;1:111.

13. Kafkas ME, Kafkas ŞA, Acet M. Beden eğitimi öğretmenlerinin sağlıklı yaşam biçimi davranış düzeylerinin incelenmesi. *Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2012;32(2):47–56.
14. Gürsel N, Özbey S, Güzel P. Öğretim elemanlarının sağlıklı yaşam biçimi davranışları ve yaşam kalitesi. *International Journal of Social Science Research*. 2016;5(2):10–25.
15. Jung SH, Kim DH. Health perception, health status and health promotion behaviors of elementary school teacher. *Journal of the Korean Society of School Health*. 2017;30(3):355–64.
16. Lee KN, Kim SL. Determinant of the Health Promoting Lifestyle of the Teachers in Choong-Buk province. *Journal of Korean Academy of Community Health Nursing*. 1998;9(1):30–9.
17. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA, ve ark. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortaliye ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2013;41(5):373–8.
18. Pinar R, Celik R, Bahcecik N. Reliability and construct validity of the health-promoting lifestyle profile II in an adult Turkish population. *Nurs Res*. 2009;58(3):184–93.
19. Tokuç B, Berberoğlu U. Edirne merkez ilçe ilköğretim okullarında çalışan öğretmenlerde sağlıklı geliştirici davranışlar. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*. 2007;6(6):421–6.
20. Koçak HS, Öncel S, Zincir H, Seviğ EÜ. Sınıf öğretmenlerinde tip 2 diyabet riski ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının belirlenmesi. *Turkish Journal of Public Health*. 2017;15(2):70.
21. Özçelik H, Sönmez Y. Isparta il merkezinde görev yapan toplum lideri bazı meslek gruplarının sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2015;22(4):115–25.
22. Cürçani M, Tan M, Özdelikara A. Hemşirelerin Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2010;9(5).
23. Ersoy P, Sönmez Y, Ersoy İ. An evaluation of the diet and physical activity compliance of elderly hypertensive patients in Isparta city centre: A cross-sectional study. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*. 2020;18(3):170–82.
24. Onat A: Fiziksel Etkinlik: Metabolik Bozukluklar ve Koroner Hastalık Riskinden Korunma. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2015.
25. Özcan S, Bozhüyük A. Çukurova Üniversitesi sağlık bilimleri öğrencilerinin sağlıklı yaşam davranışları. *Çukurova Medical Journal*. 2016;41(4):664–74.
26. Hosseini M, Ashktorab T, HosseinTaghdisi M, Vardanjani AE, Rafiei H. Health-promoting behaviors and their association with certain demographic characteristics of nursing students of Tehran City in 2013. *Global Journal of Health Science*. 2015;7(2):264.
27. Wei CN, Harada K, Ueda K, Fukumoto K, Minamoto K, Ueda A. Assessment of health-promoting lifestyle profile in Japanese university students. *Environ Health Prev Med*. 2012;17(3):222–7.
28. Bakouei F, Jalil Seyedi-Andi S, Bakhtiari A, Khafri S. Health promotion behaviors and its predictors among the college students in Iran. *International Quarterly of Community Health Education*. 2018;38(4):251–8.
29. Almutairi KM, Alonazi WB, Vinluan JM, Almigbal TH, Batais MA, Alodhayani AA, et al. Health promoting lifestyle of university students in Saudi Arabia: a cross-sectional assessment. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1–10.
30. Alzahrani SH, Malik AA, Bashawri J, Shaheen SA, Shaheen MM, Alsaib AA, et al. Health-promoting lifestyle profile and associated factors among medical students in a Saudi university. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119838426.

## SAĞLIKLI GENÇ YETİŞKİNLERDE BASINÇ AĞRI EŞİĞİ İLE UYKU KALİTESİ, YAŞAM DOYUMU VE GENEL PSİKOLOJİK SAĞLIK DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

EXAMINING THE RELATIONSHIP BETWEEN PRESSURE PAIN THRESHOLD AND SLEEP QUALITY, LIFE SATISFACTION AND GENERAL PSYCHOLOGICAL HEALTH IN HEALTHY YOUNG ADULTS

Pınar YAŞAR<sup>1</sup>, Ahmet YILDIRIM<sup>1</sup>, Ferdi BAŞKURT<sup>1</sup>, Zeliha BAŞKURT<sup>1</sup>, Tuba İNCE PARPUCU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Yaşar P, Yıldırım A, Başkurt F, Başkurt Z, İnce Parpucu T. Sağlıklı Genç Yetişkinlerde Basınç Ağrı Eşiği ile Uyku Kalitesi, Yaşam Doymu ve Genel Psikolojik Sağlık Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Med J SDU 2022; 29(3): 346-355.

### Öz

#### Amaç

Çalışmamızın amacı sağlıklı bireylerin uyku kalitesini, yaşam doymu ve genel psikolojik durumlarını değerlendirerek basınç ağrı eşiğinin bu etkenlere göre değişiklik gösterip göstermediğini incelemektir.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 18-25 yaş arası sağlıklı genç yetişkinler dahil edildi. Basınç ağrı eşiği algometre kullanılarak ulna ve tibia kemiği, hipotenar tümsek, elin başparmağı, deltoid ve quadriceps femoris kası üzerinden ölçüldü. Katılımcıların uyku, yaşam kalitesi, genel sağlık ve psikolojik durumlarını belirlemek için Yaşam Doymu Ölçeği (YDÖ) ve Genel Sağlık Anketi (GSA), uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) kullanıldı.

#### Bulgular

Araştırmaya yaş ortalaması 20,4±1,4 yıl olan 102'si (%49,8) kadın, 103'ü (%50,2) erkek toplam 205 kişi katılmıştır. Basınç ağrı eşiği-genel vücut ortalaması

(PPT-GVO) ile YDÖ, GSA ve PUKİ parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, PPT-GVO'nun; YDÖ ile pozitif yönlü düşük, GSA ile negatif yönlü orta düzeyde, PUKİ ile negatif yönlü orta düzeyde korelasyon gösterdiği bulundu ( $p<0,05$ ).

#### Sonuç

Basınç ağrı eşiğini etkileyen çok sayıda psikososyal faktör vardır. Yaşam doymu, psikolojik sağlık durumu ve uyku kalitesi gibi etkenlerin iyi olması basınç ağrı eşiğinin yüksek değerlerde algılanmasını sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Basınç ağrı eşiği; Yaşam doymu; Uyku kalitesi.

#### Abstract

#### Objective

The aim of our study is to evaluate the sleep quality, life satisfaction and general psychological status of healthy individuals and to examine whether the pressure pain threshold changes according to these factors.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** F. B. / ferdibaskurt@sdu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 14.03.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.05.2022

**ORCID IDs of the authors:** P.Y: 0000-0002-6671-0238; A.Y: 0000-0001-5930-9756;

F.B: 0000-0002-8997-4172; Z.B: 0000-0001-7488-9242; T.İ.P: 0000-0002-7423-178X.

## Material and Method

Healthy young adults aged 18-25 years were included in the study. The PPT was measured using the algometer over the deltoid, ulna, hypotenar bump, thumb of the hand, tibia and quadriceps femoris muscle. Pittsburgh Sleep Quality Index (PUKI), Satisfaction with Life Scale (SWLS) and General Health Questionnaire (GHQ) were used to evaluate the sleep, quality of life, general health and psychological status of the participants.

## Results

A total of 205 subjects [102 female (49.8%) and 103 male (50.2%)] with a mean age of 20.4±1.4 years participated in the study. When the relationship between pressure pain threshold-general body

average (PPT-GBA) and the parameters of SWLS, GHQ and PSQI was examined, PPT-GBA was found to be; It was found that there was a positive low correlation with SWLS, negative correlation with GHQ and negative correlation with PSQI.

## Conclusion

There are many psychosocial factors that affect the pressure pain threshold. The fact that factors such as life satisfaction, psychological health status and sleep quality are good ensure that the pressure pain threshold is perceived at high values.

**Keywords:** Pressure pain threshold; Life satisfaction; Sleep quality.

## Giriş

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'ne göre, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden ya da bu hasar ile tanımlanabilen, hoşça gitmeyen duysal ve emosyonel deneyime "ağrı" denir. Ağrının algılanması biyolojik, fiziksel ve psikososyal durumlardan dolayı farklılık gösterebilir. Ağrı değerlendirilmesi yapılırken kullanılan ağrı skalaları subjektif olan bu hissi objektif bir şekilde anlamaya yardımcı olur (1). Değerlendirmede kullanılan yöntemlerden biri algometre ile basınç ağrı eşiğinin ölçümüdür. Basınç Ağrı Eşiği (Pressure Pain Thresold-PPT), ağrıyı oluşturan en düşük basınç değeridir (2). Algometre ile yapılan PPT ölçümü dokuların nosiseptif hassasiyetlerinin belirlenmesine olanak tanıyan güvenilir bir ölçüm şeklidir (2,3).

Bir dizi psikososyal faktörün ağrı hissi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. kronik ağrının daha yüksek anksiyete düzeyi ve depresyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (4). Depresyon, anksiyete gibi bozukluklar kişinin çevreye olan bakış açısı ve algısını değiştirirken günlük yaşamında da olumsuz etkiler oluşturabilir. Uyku bozuklukları, fiziksel algı değişiklikleri, yaşam kalitesinde azalma gibi durumlar bu olumsuz etkilerdendir (5).

Fiziksel, ruhsal, sosyal ve entelektüel olarak bir bütün halinde ele alındığında, insan bütün ihtiyaçlarını dengeli bir şekilde karşılayabilmelidir. Bireyin uyku ihtiyacı, yaşam kalitesi ve genel iyilik halini doğrudan etkileyen faktörlerden biridir (6). Genç yetişkin bir bireyin günlük uyku ihtiyacı ortalama 7-9 saattir. Ancak popülasyonun yaklaşık üçte birinde bu süre karşılanamamaktadır ve uyku bozuklukları oluşmaktadır (7). Ağrı ve uyku kalitesi arasındaki ilişkinin incelendiği bir ça-

alışmada kötü uyku kalitesinin ağrı oluşumu veya alevlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (8). Yaşam doyumu, ruh sağlığı ve toplumsal ilişkiler üzerinde etkili önemli etmenlerden biridir. Doyum, insanın gereksinimlerinin, isteklerinin, dileklerinin ve beklentilerinin karşılanmasıdır. Yaşam doyumu ise bireylerin beklentileri ve sahip olduklarının karşılaştırılmasıyla ortaya çıkan sonuç, yaşamdan mutluluk duyma, içinde buldukları duruma göre memnuniyet hali olarak tanımlanabilir. Yaşam doyumu, genel olarak kişilerin kendi belirledikleri ölçütlere göre yaşam kalitelerini değerlendirmeleridir (9).

Basınç ağrı eşiği kişisel özellikler ve bireylerin içinde buldukları durumlara göre farklılık gösterebilir (2). Yapılan çalışmalarda, kişilerin sahip oldukları hastalıklar ve uyku kaliteleri arasındaki ilişki araştırılmış, psikolojik durum ile basınç ağrı eşiği ilişkisine değinilmiştir (1,2,10). Ancak bildiğimiz kadarıyla sağlıklı bireylerde uyku kalitesi ve genel psikolojik durumun, basınç ağrı eşiği üzerindeki etkisini birlikte araştıran herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı sağlıklı genç yetişkinlerin uyku kalitesini, genel psikolojik durumlarını ve yaşam doyumu düzeylerini belirleyerek basınç ağrı eşiğinin bu etkenlerle olan ilişkisini incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma için gerekli izin Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı ve katılımcılar bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladıktan sonra çalışmaya başlandı (Etik Kurul Onay Tarihi: 18.01.2017, 1 sayılı karar).

### Katılımcılar

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde öğrenim görmekte olan öğrenciler dahil edildi. Araştırmaya katılmayı kabul eden 18-25 yaş arasında, herhangi bir sağlık problemi bulunmayan 205 öğrenci değerlendirmeye alındı. Tüm gönüllüler, değerlendirme öncesi 24 saatlik süre içerisinde herhangi bir ağrı kesici kullanmamaları, beslenme ve uyku düzenlerini değiştirmemeleri konusunda bilgilendirildi. Dışlanma kriterleri olarak; herhangi bir nörolojik, psikiyatrik ve sistemik rahatsızlığı olmak, son 1 yılda alt ve/veya üst ekstremitte travması geçirmiş olmak ve kronik ağrı bulunması şeklinde belirlendi.

### Veri Toplama Araçları

Katılımcıların yaş, cinsiyet gibi demografik bilgilerin yanı sıra boy, kilo, dominant taraf, sigara ve alkol kullanımı ile ilgili bilgileri değerlendirme formuna kaydedildi. PPT'nin belirlenmesi için algometre ile ölçüm yapıldı, uyku kalitesi Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI) ile değerlendirildi. Genel psikolojik durum ve yaşam doyumu, Yaşam Doyumu Ölçeği (YDÖ) ve Genel Sağlık Anketi (GSA) ile sorgulandı.

### Basınç Ağrı Eşiği Ölçümü

Sağlıklı bireyler ile romatolojik hastalar ve artritli olan hastaların PPT değerlerinin incelendiği çalışmalarda, vücuttaki altı ölçüm noktasının ağrıya daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kemik ölçümleri için ulna ve tibia kemiklerinin orta hattı, kas ölçümleri için deltoid, quadriceps femoris kası, elde hipotenar tümsek ve başparmak referans nokta olarak seçildi. PPT ölçümleri, vücudun belirlenen 2'si kemik 4'ü kas ölçüm noktası olmak üzere toplamda 6 noktadan (ulna, tibia, deltoid, hipotenar tümsek, elin başparmağı, quadriceps femoris) ve yüzeye 90° açıyla olacak şekilde basınç uygulanarak yapıldı (1,11). Ölçümlerde algometre (Force Dial FDK/FDN, USA manuel algometre) cihazı kullanıldı.

PPT ölçümü yapılmadan önce katılımcılara ölçüm aleti gösterildi ve basınç hissini tanıtmak için referans noktaları dışında bir alana (tenar bölge) basınç uygulandı. Ağrıyı hissettiği ilk anda "dur" komutunu vermesi istendi. Katılımcıların gerçek test öncesi uyumunu sağlamak adına bu işlem 3 kez tekrarlandı. Ölçümler hep aynı kişi tarafından aynı cihazla yapıldı. Algometre cihazının 1 cm<sup>2</sup>'lik bir disk başlığı ile basınç uygulandı ve güç birimi Newton/cm<sup>2</sup> cinsinden kaydedildi (12). Ölçümler bilateral olarak her alan için 5 sn aralıklarla 3 kez tekrarlandı ve ölçümlerin ortalaması o bölge için basınç ağrı eşiği olarak alındı. Kemik nokta ölçümlerinin ortalaması ile kemik-basınç ağrı eşiği (PPT-Os=PPT-O), kas nokta ölçümlerinin ortalaması

alınarak kas-basınç ağrı eşiği (PPT-Muscle=PPT-M) elde edildi ve altı bölgenin ortalaması alınarak genel vücut için basınç ağrı eşiği ortalaması (PPT-GVO) hesaplandı (13).

*Deltoid:* Ölçüm, katılımcı oturur pozisyonda kol gövde yanında, dirsek tam ekstansiyondayken, akromionun 2 cm altından yapıldı.

*Ulna:* Katılımcı ön kolu tam fleksiyonda ve ön kolun uzun eksenini ile masa arasındaki açı 90° olmak üzere dirseğini masaya yerleştirdi. Olekranon ile ulnar stiloid çıkıntısı arasındaki hattın orta noktasından basınç uygulanarak PPT değeri tespit edildi.

*Hipotenar Tümsek:* Ön kolun dorsal yüzü masaya uzatılarak elin palmar yüzündeki hipotenar bölgenin orta noktasından ölçüm yapıldı.

*Elin başparmağı:* Başparmağın tüm volar yüzü metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemi içermeyecek şekilde masaya yerleştirildi ve bilek nötral pozisyonda basınç uygulandı.

*Tibia:* Katılımcı ayakları zeminde düz ve dizleri 60° fleksiyonda olacak şekilde pozisyonlandı. Basınç uygulaması tibial tüberkülün 6 cm distaline, tibia shaftına yapıldı.

*Quadriceps Femoris:* Katılımcı supin pozisyonda yatırılarak, uyluk ön yüzünde patellanın üst kenarı ile spina iliaca anterior süperior arasındaki hattın orta noktasından basınç ağrı eşiği ölçüldü.

### Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI)

Bir aylık zaman aralığındaki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunu değerlendiren öz bildirim ölçeğidir. PUKI, 1989'da Buysse ve ark. tarafından geliştirilmiştir (14). Yeterli iç tutarlılığa, test-tekrar test güvenilirliğine ve geçerliliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır (15).

Ölçekte 18 madde puanlamaya dahil edilir. Öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu olmak üzere yedi bileşeni vardır. Bileşenlerin bazıları tek bir madde ile belirtilirken, bazıları ise birkaç maddenin gruplandırılmasıyla ifade edilmektedir. Her bir madde 0-3 puan üzerinden değerlendirilir ve toplam puan 0-21 arasında bir değer alır. Toplam puanın ≤5 olması uyku kalitesinin iyi, >5 olması ise uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir (16).

**Yaşam Doymu Ölçeği (YDÖ)**

Yaşam doymu ölçeği Diener ve ark. tarafından 5 madde ve 7'li likert tipinde geliştirilmiş, Dağlı ve ark. tarafından Türkçeye uyarlanmıştır (9,17). Anketin Türkçe versiyonu 5 madde ve 5'li likert tipte düzenlenmiştir. Kişinin yaşamını ve kendini değerlendirme ölçeğidir. Her bir madde 5'li derecelendirilmiş cevaplama sistemine göre (1: Hiç Katılmıyorum–5: Tamamen Katılıyorum) değerlendirilmektedir. Toplam puan 5-25 puan arasındadır ve puan arttıkça yaşam doymu artmaktadır. Sonucu 15 puandan yüksek olan katılımcıların yaşam doymu düzeyi “yüksek” olarak kabul edilmektedir (9).

**Genel Sağlık Anketi (GSA)**

Patolojik olmayan yaygın psikiyatrik bozuklukları değerlendirmek için dünya genelinde araştırmalarda

sıklıkla kullanılmaktadır. Kılıç tarafından 1996 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (18). Ölçekte yer alan 12 sorunun cevaplama sistemi “a) Hayır, hiç çekmiyorum, b) Her zamanki kadar, c) Her zamankinden sık, d) Çok sık” şeklindedir. Toplam puan 0-12 puan arasındadır ve puanlama yapılırken a ve b seçenekleri 0, c ve d seçenekleri 1 puan ile değerlendirilmektedir. 5 puandan yüksek sonuç alanlar “yaygın psikiyatrik bozukluğa sahip” kabul edilmektedir (19).

**İstatistiksel Analiz**

“IBM SPSS for Windows 20.0” paket programı ile çalışmanın istatistiksel analizi yapıldı. Katılımcılara ait tanıtıcı özelliklerde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanıldı. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin normal dağılı-

**Tablo 1** Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

	n	%/ Ort±SS
<b>Yaş (yıl)</b>	205	20,4±1,4
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	102	49,8
Erkek	103	50,2
<b>Boy (cm)</b>	205	170,5±8
<b>Kilo (kg)</b>	205	68,1±12,5
<b>BKI</b>	205	22,8±3,1
<b>Obez</b>	7	3,4
<b>Non-obez</b>	198	96,6
<b>Dominant Taraf</b>		
Sağ	185	90,2
Sol	20	9,8
<b>Sigara Kullanımı</b>		
Kullanıyor	41	20
Kullanmıyor	164	80
<b>Alkol Kullanımı</b>		
Kullanıyor	192	93,7
Kullanmıyor	13	6,3

Ort: ortalama; Ss: Standart Sapma; n: sayı; %: yüzde; BKI: Beden Kitle İndeksi.

ma uyup uymadıkları değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Test kullanılırken, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız gruplar T testi, örneklemin tamamı için iki farklı değişkenin ortalamalarının karşılaştırılmasında ise bağımlı örneklem T testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren PPT-GVO düzeyi ve PUKİ, GSA, YDÖ puanları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Cinsiyete göre uyku kalitesi, genel psikolojik sağlık durumu, yaşam doyumu düzeyi karşılaştırmaları yapılırken Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## Bulgular

Araştırmaya yaş ortalaması  $20,4 \pm 1,4$  yıl olan 102'si (%49,8) kadın, 103'ü (%50,2) erkek toplam 205 kişi katıldı. Katılımcıların fiziksel özellikleri Tablo 1'de verildi.

PPT'nin farklı anatomik yapılar üzerinde değerlendirilmesi sonucu elde edilen PPT-GVO, PPT-M ve PPT-O düzeylerinin cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği sonucuna ulaşıldı ( $p > 0,05$ ). BkI düzeylerine göre obez ve obez olmayan bireyler arasında PPT değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Tüm PPT değerleri dominant tarafa özgü incelendiğinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

Katılımcıların uyku kalitesi, yaşam doyumu ve genel sağlık durumları cinsiyetlere göre ele alındığında,

kadınların uyku kalitesinin anlamlı düzeyde iyi olduğu tespit edilirken ( $p < 0,05$ ) diğer sonuçların her iki cinsiyette benzer olduğu görüldü ( $p > 0,05$ ). Bireylerin %55,1'inin ( $n=113$ ) uyku kalitesinin, %88,3'ünün ( $n=181$ ) genel psikolojik sağlık durumunun iyi olduğu ve %71,2'sinin ( $n=146$ ) yaşam doyumu düzeyinin yüksek olduğu görüldü (Tablo 3).

PPT-GVO ile YDÖ, GSA ve PUKİ parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, PPT-GVO'nun; YDÖ ile pozitif yönlü düşük ( $r=0,176$ ), GSA ile negatif yönlü orta düzeyde ( $r=-0,337$ ), PUKİ ile negatif yönlü orta düzeyde ( $r=-0,338$ ) korelasyon gösterdiği bulundu. YDÖ ile GSA ve PUKİ arasındaki korelasyon incelendiğinde, YDÖ'nün; GSA ile negatif yönlü orta düzeyde ( $r=-0,259$ ), PUKİ ile negatif yönlü orta düzeyde ( $r=-0,443$ ) ilişkili olduğu bulundu. PUKİ ile GSA arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon ( $r=0,332$ ) vardı (Tablo 4).

Sigara kullanan katılımcılarda PPT-GVO değerinin anlamlı derecede düşük olduğu ( $p < 0,05$ ), alkol kullanımının PPT-GVO değerini etkilemediği görüldü ( $p > 0,05$ ). Uyku kalitesi iyi olan bireylerde PPT-GVO değeri ve YDÖ puanının daha yüksek olduğu, PUKİ ve GSA puanlarının ise daha düşük olduğu bulundu. Sigara kullanımının PUKİ ve YDÖ sonuçlarında anlamlı bir fark oluşturmadığı ( $p > 0,05$ ) ancak GSA puanının anlamlı derecede yüksek olmasına yol açtığı görüldü ( $p < 0,05$ ). Alkol kullanan bireylerde PUKİ ve GSA puanlarının anlamlı derecede yüksek ( $p < 0,05$ ), YDÖ puanlarının alkol kullanmayanlarla benzer olduğu sonucuna ulaşıldı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 5).

Tablo 2

Demografik özelliklere göre PPT-GVO, PPT-M, PPT-O düzeylerinin karşılaştırılması

	Kadın n=102	Erkek n=103	Toplam n=205	p	Obez	Non- obez	p	Sağ	Sol	p
	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)		(Ort±SS)	(Ort±SS)		(Ort±SS)	(Ort±SS)	
PPT-GVO	5,9±1,5	6,1±1,7	5,8±1,9	0,29	4,9±2,0	6,1±1,6	0,60	6,0±1,6	6,2±2,0	0,62
PPT-M	5,5±1,5	5,8±1,8	5,7±1,7	0,16	4,8±2,1	5,7±1,6	0,28	5,6±1,6	5,8±2,1	0,71
PPT-O	6,3±1,6	6,5±1,8	6,5±1,7	0,50	5,0±2,0	6,5±1,7	0,06	6,4±1,7	6,6±1,9	0,55

Mann-Whitney U Test,  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlıdır. PPT-GVO: Basınç ağrı eşiği genel vücut ortalaması; PPT-M: Basınç ağrı eşiği kas ortalaması; PPT-O: Basınç ağrı eşiği kemik ortalaması, Ort: ortalama; SS: standart sapma.

Tablo 3

Cinsiyete göre uyku kalitesinin, genel psikolojik sağlık durumunun ve yaşam doyumu düzeyinin karşılaştırılması

	KADIN n=102 n (%)	ERKEK n=103 n (%)	TOPLAM n=205 n (%)	$\chi^2$	p
<b>Uyku Kalitesi</b>					
İyi	66 (58,4)	47 (41,6)	113(55,1)	7,538	<b>0,006*</b>
Kötü	36 (39,1)	56 (60,9)	92(44,9)	7,538	
<b>Genel Psikolojik Sağlık Durumu</b>					
İyi	91 (50,3)	90 (49,7)	181(88,3)	0,037	0,848
Yaygın psikolojik bozukluğu var	11 (49,8)	13 (54,2)	24(11,7)	0,037	
<b>Yaşam Doyumu Düzeyi</b>					
Yüksek	71 (48,6)	75 (51,4)	146(71,2)	0,257	0,612
Düşük	31 (52,5)	28 (47,5)	59(28,8)	0,257	

\*: Ki-kare testi, p<0,05 düzeyinde anlamlıdır.  $\chi^2$ : Ki-kare değeri.

Tablo 4

PPT-GVO, YDÖ, GSA ve PUKİ Parametrelerinin Korelasyon Dağılımları

		PPT GVO	YDÖ	GSA	PUKİ
PPT GVO	r	1	0,176*	-0,337**	-0,338**
	p		<b>0,012</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
YDÖ	r	0,176*	1	-0,259**	-0,443**
	p	<b>0,012</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
GSA	r	-0,337**	-0,259**	1	0,332**
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>		<b>0,000</b>
PUKİ	r	-0,338**	-0,443**	0,332**	1
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,000	

r: pearson korelasyon katsayısı, \*: p&lt;0,05 düzeyinde anlamlıdır, \*\*: p&lt;0,001 düzeyinde anlamlıdır.



Tablo 5

Parametrelerin uyku kalitesi, genel psikolojik sağlık durumu, yaşam doyumu düzeyi, sigara ve alkol kullanımına göre değişimleri

	PPT-GVO (Ort±Ss)	PPT-M (Ort±Ss)	PPT-O (Ort±Ss)	PUKİ (Ort±Ss)	YDÖ (Ort±Ss)	GSA (Ort±Ss)
<b>Uyku kalitesi</b>						
İyi	6,3±1,5	6,0±1,5	6,7±1,6	2,8±1,6	18,9±3	1,8±1,8
Kötü	5,7±1,7	5,3±1,8	6,1±1,9	7,6±1,7	16±3,8	3,3±2,4
p	<b>0,006*</b>	<b>0,002*</b>	<b>0,017*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>
<b>Genel psikolojik sağlık durumu</b>						
İyi	6,1±1,6	5,8±1,7	6,6±1,7	4,6±2,8	17,8±3,6	1,9±1,5
Yaygın psikolojik rahatsızlığa sahip	5,1±1,6	4,8±1,7	5,5±1,7	7,5±2,7	16±4	6,9±0,9
p	<b>0,004*</b>	<b>0,004*</b>	<b>0,005*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,029*</b>	<b>0,000*</b>
<b>Yaşam doyumu düzeyi</b>						
Yüksek	6,2±1,6	5,9±1,7	6,6±1,8	6,9±2,5	19,4±2,4	2,2±2
Düşük	5,6±1,5	5,2±1,5	6,2±1,6	4,2±2,7	13,2±2,3	3,2±2,4
p	<b>0,036*</b>	<b>0,016*</b>	0,117	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,007*</b>
<b>Sigara Kullanımı</b>						
Kullanıyor	5,5±1,7	5,2±1,8	5,9±1,7	5,6±3,1	17,1±3,8	3,4±2,4
Kullanmıyor	6,2±1,6	5,8±1,6	6,6±1,7	4,8±2,8	17,7±3,6	2,2±2,1
p	<b>0,018*</b>	0,133	<b>0,015*</b>	0,066	0,322	<b>0,004*</b>
<b>Alkol Kullanımı</b>						
Kullanıyor	5,5±1,9	5,2±2,1	5,9±1,9	7,3±1,3	16,8±4,5	4,2±2
Kullanmıyor	6,1±1,6	5,8±1,6	6,5±1,7	4,8±2,9	17,7±3,6	2,3±2,1
p	0,212	0,133	0,213	<b>0,001*</b>	0,444	<b>0,002*</b>

\*: Bağımsız gruplar T testi, p<0,05 düzeyinde anlamlıdır. SS: Standart Sapma, PPT-GVO: Basınç ağrı eşiği genel vücut ortalaması; PPT-M: Basınç ağrı eşiği kas ortalaması; PPT-O: Basınç ağrı eşiği kemik ortalaması; GSA: Genel Sağlık Anketi; PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi; YDÖ: Yaşam Doyumu Ölçeği

## Tartışma

Sağlıklı bireylerde uyku kalitesi, genel sağlık ve psikolojik durum ile algılanan PPT değeri arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmada yaşam doyumu düzeyi yükseldikçe genel sağlık durumu ve uyku kalitesinin iyileştiği görüldü. Uyku kalitesi ve yaşam doyumunun yüksek olduğu bireylerde tüm vücuttan elde edilen PPT-GVO değerinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı.

Cinsiyete göre PPT değerinin değişimi incelendiğinde erkeklerde eşik değerin kadınlardan daha yüksek olduğu görüldü. Literatür incelendiğinde çalışmaların bazılarında ağrı eşiği kadınlarda daha yüksek bulunurken, bazılarında erkeklerde daha yüksek olduğu söylenmiştir (12,13,20,21). Bendelow ağrı ve cinsiyet üzerine yaptığı araştırmada, ağrıyı kadınların erkeklerden farklı algılamasındaki sebebin ağrının oluşum mekanizmasında rol oynayan GABA gibi maddelerin cinsiyete ve hormonlara bağlı olarak farklı üretildiğini

rapor etmiştir (22). Çalışmalarda değişken sonuçların çıkması farklı populasyonların dahil edilmesi ve ağrı hissinde hormonal faktörlerin etkisi nedeniyle açıklanabilir. Ağrı eşiğinin lateralite ile ilişkili olup olmadığına dair farklı sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Çalışmadan elde ettiğimiz bulgular sonucunda PPT değeri dominant tarafla ilişkili olarak değişiklik göstermemiştir. Bazı çalışmalarda dominantta tarafta PPT değeri yüksek bulunurken, bazılarında ise eşit sonuçlar elde edilmiştir (12,13). Gerecz-Simon ve ark. çalışmamızla benzer şekilde, dominant ve non dominant taraf arasında PPT değerlerinin farklılık göstermediğini bildirmiştir.

Çalışmamızın bulgularına göre yaşam doyumu düzeyi ve genel psikolojik sağlık durumu cinsiyete bağlı değişmezken, uyku kalitesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde cinsiyete göre değişmekteydi. Kermen ve ark. çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşmış, yaşam doyumu ve psikolojik iyi oluş ile cinsiyetin bir ilişkisinin olmadığını söylemiştir (23). Ancak bazı çalışmalarda yaşam doyumunun, cinsiyete göre farklılık gösterdiği bulunmuştur (24,25). Katılımcıların farklı meslek gruplarından olması bu durumun nedeni olarak düşünülebilir.

Genel psikolojik sağlık durumu iyi olan katılımcıların PPT-GVO değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Sağlıklı adölesanlarda yapılan bir çalışmada psikolojik stres düzeyi ile kas-iskelet sistemi semptomlarının ilişkili olduğu bulunmuştur (26). Hissedilen ağrı ile kişilerin bildirdiği sağlık düzeyinin hem psikolojik durum hem de ağrı mekanizmasını etkileyen hormonal faktörlerle yakından ilişkili olduğu vurgulanmıştır (27,28). Yaşam doyumu değerlendirildiğinde, yaşam doyumu yüksek olan genç yetişkinlerin PPT-GVO düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Kanseri genç yetişkinlerde yapılan bir çalışmada yaşam doyumu ve ağrı arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (29). Ağrının yaşam kalitesini düşürdüğü ve buna bağlı olarak kişilerin hissettiği yaşam doyumunun azaldığı sonucuna ulaşılabilir. Çalışmamızda uyku kalitesi iyi olan katılımcıların PPT değerinin, kötü uyku kalitesine sahip olanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Uyku kalitesi ile PPT arasındaki ilişkinin ele alındığı çalışmalar incelendiğinde kötü uyku kalitesinin ağrı hassasiyetini artırabileceği ya da var olan ağrının uyku kalitesini etkileyeceği belirtilmiştir (21,30).

Çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre yaşam doyumu yüksek olan sağlıklı genç yetişkinlerin genel psikolojik sağlık durumu ve uyku kalitesinin de iyi olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda psikolojik sağlık durumunun yaşam doyumu ile orantılı olduğu ve her

parametrenin uyku kalitesini doğrudan etkilediği sonucuna ulaşılmıştır (31,32). Literatürle benzer sonuçlara ulaştığımız bu çalışma ile yaygın psikolojik rahatsızlığı olan yetişkinlerin kötü uyku kalitesine sahip olduğu söylenebilir (33–35). Uyku kalitesi ve genel psikolojik durumun algılanan ağrı düzeyini değiştirdiğini, yaşam doyumu iyi olan bireylerin ağrıdan daha az etkilendiğini söylemek mümkündür.

Üniversiteli öğrencilerde yaptığımız çalışmada katılımcıların yaklaşık %55'inin uyku kalitesinin iyi olduğu, sigara kullanımının uyku kalitesini etkilemediği, alkol kullananların ise PUKİ puanının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Üniversite öğrencilerinde yapılan başka bir çalışmada PUKİ ortalaması benzer şekilde bulunmuş ve sigara kullanımının uyku kalitesini etkilemediği, alkol kullanımının ise uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir (6). Alkolün uyku bölünmesini artırdığı, daha sık ve daha uzun uyanıklığa sebep olarak uyku kalitesini etkilediği ve ağrı-uyku mekanizmaları aracılığıyla PPT üzerinde etkisi olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde, PPT-M düzeyinin uyku kalitesi kötü olanlarda, yaygın psikolojik rahatsızlığı olanlarda ve yaşam doyumu düşük olanlarda anlamlı olarak düşük olduğu bulundu (36). Sigara kullanan, kötü uyku kalitesine ve yaygın psikolojik rahatsızlığa sahip olan katılımcılarda PPT-O düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğu görüldü. Literatür incelendiğinde benzer çalışmalarda böyle bir karşılaştırmanın yapılmadığı tespit edildi.

### Limitasyonlar

Çalışmamızın limitasyonu, katılımcıların sadece Süleyman Demirel Üniversitesi'nde öğrenim görmekte olan öğrencilerden oluşmasıdır. Farklı populasyon ve farklı yaş gruplarında yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda sağlıklı genç yetişkinlerin PPT-GVO düzeyinin; uyku kalitesi, yaşam doyumu düzeyi ve genel psikolojik sağlık durumuna göre değiştiği saptandı. Sağlıklı bireylerde ağrı eşiğinin ilişkili olduğu parametreler iyileştirildiğinde ağrı hissinin azalacağı, buna bağlı olarak da yaşam doyumunun artacağı düşünülmektedir. Bir zincirin halkalarını oluşturan bu parametrelerden birinde yapılacak değişiklik diğerlerinde de olumlu sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### Etik Kurul Onayı

Bu araştırma için SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırma-

lar Etik Kurulundan 18.01.2017 tarih ve 01 sayı ile onay alınmış ve araştırma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

### Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

### Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede ve/veya ek dosyalarda mevcuttur.

### Yazar Katkıları

PY: Çalışmanın planlanması; Verilerin toplanması; Verilerin İşlenmesi; Araştırma; Makalenin Yazımı

AY: Verilerin toplanması; Verilerin İşlenmesi; Makalenin yazımı

FB: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi

ZB: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi

TİP: Çalışmanın planlanması; Denetim; Makalenin düzenlenmesi

### Kaynaklar

- Ök, G. Değişik Muskuloskeletal Sistem Hastalıklarının Basınç Ağrı Eşiği Üzerine Etkisi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Kliniği Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi.2009.
- Evans DW, De Nunzio AM. Controlled manual loading of body tissues: Towards the next generation of pressure algometer. *Chiropr Man Ther.* 2020;28(1):1–11.
- Otto A, Emery K, Côté JN. Sex differences in perceptual responses to experimental pain before and after an experimental fatiguing arm task. *Biol Sex Differ.* 2019;10(1):1–10.
- Nahman-Averbuch H, Nir R-R, Sprecher E, Yarnitsky D. Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation: A Meta-Analysis. *Clin J Pain.* 2016;32(6):541–54.
- Othman R, Jayakaran P, Swain N, Dassanayake S, Tumilty S, Mani R. Relationships Between Psychological , Sleep , and Physical Activity Measures and Somatosensory Function in People With Peripheral Joint Pain : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract.* 2021;21(2):226–61.
- Aysan, E, Karaköse, S, Zaybak, A, İsmailoğlu, EG. Üniversite öğrencilerinde uyku kalitesi ve etkileyen faktörler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi.* 2014;7(3), 193-198
- Kakinami L, O'Loughlin EK, Brunet J, Dugas EN, Constantin E, Sabiston CM, et al. Associations between physical activity and sedentary behavior with sleep quality and quantity in young adults. *Sleep Heal.* 2017;3(1):56–61.
- Mathias JL, Cant ML, Burke ALJ. Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain : a meta-analysis. *Sleep Med [Internet].* 2018;52:198–210.
- Dağlı A, Baysal N. Yaşam Doyumu Ölçeğinin Türkçe'ye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Elektron Sos Bilim Derg.* 2016;15(59):1250–62.
- Klyne DM, Moseley GL, Sterling M, Barbe MF, Hodges PW. Individual Variation in Pain Sensitivity and Conditioned Pain Modulation in Acute Low Back Pain: Effect of Stimulus Type, Sleep, and Psychological and Lifestyle Factors. *J Pain [Internet].* 2018;19(8):942-e1.
- Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain.* 1987;30(1):115–26.
- Buchanan HM, Midgley JA. Evaluation of pain threshold using a simple pressure algometer. *Clin Rheumatol.* 1987;6(4):510–7.
- Gerecz-Simon EM, Tunks ER, Heale JA, Kean WF, Buchanan WW. Measurement of pain threshold in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, and healthy controls. *Clin Rheumatol.* 1989;8(4):467–74.
- Buyse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1998;28(2):193–213.
- Ağargün M, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Türk Psikiyat Derg.* 1996;7(2):107–15.
- Raniti MB, Waloszek JM, Schwartz O, Allen NB, Trinder J. Factor structure and psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index in community-based adolescents. *Sleep.* 2018;41(6):1–12.
- Diener E, Emmons R, Larsen R, Griffin S. The Satisfaction With Life Scale. *J Pers Assess.* 1985;49(1):71–5.
- Kılıç C. Genel sağlık anketi: Güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyat Derg.* 1996;7(1):3–10.
- Fernandes AC, Hayes RD, Patel V. Abuse and other correlates of common mental disorders in youth: A cross-sectional study in Goa, India. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013;48:515–23.
- Güldoğan F, Kelsaka E, Öztürk B. Sağlıklı gönüllülerde cinsiyet ve çalışma şartlarının ağrı eşik değeri üzerine etkisi. *Ağrı.* 2013;25(2):64–8.
- Rollman GB, Lautenbacher S. Sex differences in musculoskeletal pain. *Clin J Pain.* 2001;17(1):20–4.
- Bendelow G. Pain perceptions, emotions and gender. *Socil Heal Illn.* 1993;15(3):273–94.
- Kermen U, Tosun N, Doğan U. Yaşam Doyumu ve Psikolojik İyi Oluşun Yordayıcısı Olarak Sosyal Kaygı/ Social Phobia As Predictor of Life Satisfaction and Psychological Well- Being. *Eğitim Kuram ve Uygul Araştırmaları Derg.* 2016;2:20–9.
- Çağatay İN E, Şanlı Kula K. Üniversite Öğrencilerinin Tükenmişlik ve Yaşam Doyumunun İncelenmesi: Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi. *Bursa Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg.* 2019;32(2):403–41.
- Moksnes UK, Espnes GA. Self-esteem and life satisfaction in adolescents-gender and age as potential moderators. *Qual Life Res.* 2013;22:2921–8.
- Cho C-Y, Ing-Shou H, Chen CC. The association between psychological distress and musculoskeletal symptoms experienced by Chinese high school students. *J Orthop Sport Phys Ther.* 2003;33(6):344–53.
- Tütüncü, R., Günay, H. Kronik ağrı, psikolojik etmenler ve depresyon/Chronic pain, psychological factors and depression. *Dicle Tıp Dergisi.*2011;38(2), 257.
- Ballegaard S, Petersen PB, Gyntelberg F, Faber J. The association between pressure pain sensitivity, and answers to questi-

- onnares estimating psychological stress level in the workplace A feasibility study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(6):459–66.
29. Geue K, Schmidt R, Sender A, Friedrich M. Pain experiences and life satisfaction of young adult cancer patients. *Schmerz.* 2017;31:23–30.
30. Okifuji A, Hare BD. Do sleep disorders contribute to pain sensitivity? *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(6):528–34.
31. Bozoglan B, Demirel V, Sahin I. Loneliness, self-esteem, and life satisfaction as predictors of Internet addiction: A cross-sectional study among Turkish university students. *Scand J Psychol.* 2013;54(4):313–9.
32. Yıldırım G, Ertekin Pınar Ş, Düğer C, Altıparmak S, Gürsoy S, Mimaroglu C. The relation between pain perceived by the patients hospitalized in the algology clinic and their sleep and quality of life. *Agri.* 2015;27(2):89–96.
33. Yıldırım B, Karagoz OK, Simsek AT, Koca C, Cicek MF. Associations between self-reported bruxism, sleep quality, and psychological status among dental students in Turkey. *CRANIO.* 2021;AHEAD-OF-PRINT:1–6. DOI: 10.1080/08869634.2021.1909458
34. Rezaei M, Khormali M, Akbarpour S, Sadeghniaat-Hagighi K, Shamsipour M. Sleep quality and its association with psychological distress and sleep hygiene: a cross-sectional study among pre-clinical medical students. *Sleep Sci.* 2018;11(4):274–80.
35. Alotaibi AD, Alosaimi FM, Alajlan AA, Bin Abdulrahman KA. The relationship between sleep quality, stress, and academic performance among medical students. *J Fam Community Med.* 2020;27(1):23–8.
36. Balbaloglu Ö. Fibromiyalji ve Uyku Bozukluğu. *Bozok Med J.* 2018;8:96–9.

## INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ILLNESS PERCEPTION AND CLINICAL CHARACTERISTICS, COPING, SELF-EFFICACY IN CASES DIAGNOSED WITH BIPOLAR DISORDER

### BİPOLAR BOZUKLUK TANILI OLGULARDA HASTALIK ALGISININ KLİNİK ÖZELLİKLER, BAŞ ETME VE ÖZYETERLİLİK İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Gülün ÖZDAMAR ÜNAL<sup>1</sup>, Gizem Çağla AKTAŞ<sup>1</sup>, Gökçe İŞCAN<sup>2</sup>, İnci Meltem ATAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Özdamar Ünal G, Aktaş GÇ, İşcan G, Atay İM. Investigation of the Relationship between Illness Perception and Clinical Characteristics, Coping, Self-Efficacy in Cases Diagnosed with Bipolar Disorder. Med J SDU 2022; 29(3): 356-366.

#### Öz

#### Amaç

Birçok fiziksel hastalığın ve bazı ruhsal bozuklukların klinik seyirinde hastalık algısının rolü iyi tanımlanmış olmasına rağmen, şu ana kadar bipolar bozukluk ile ilişkili hastalık algısı hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışmada bipolar bozukluk tanısı olan olgularda hastalık algısı, baş etme tarzları ve öz-yeterlilik arasındaki ilişkiyi inceleyerek bu değişkenlerin klinik seyir üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmada, Mart 2021- Eylül 2021 tarihleri arasında bipolar bozukluğu olan 157 katılımcıdan oluşan bir kohortu değerlendirdik. Veri toplama araçları olarak Sosyodemografik Bilgi Formu, Kısa Hastalık Algısı Ölçeği, Özyeterlilik Ölçeği ve Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeği kullanılmıştır.

#### Bulgular

Olguların yaş ortalaması 42.08±12.92 yıl idi. Bu katılımcıların 84'ü (%53.5) kadın, 73'ü (%46.5) erkek-

ti. Kısa Hastalık Algısı Ölçeği ile Genel Öz-yeterlilik Ölçeği arasında negatif korelasyon vardı ( $r=-0.376$ ;  $p<0.001$ ). Stresle Başa Çıkma Tarzları Ölçeğinin planlı problem çözme ( $r=-0.286$ ;  $p<0.001$ ); olumlu yeniden değerlendirme ( $r=-0.337$ ;  $p<0.001$ ); kaçma-kaçınma ( $r=0.216$ ;  $p=0.020$ ) alt boyutları arasında bir ilişki vardı. Kısa Hastalık Algı Anketini tahmin etmek için lineer regresyon analizi yapıldı, anlamlı bir regresyon modeli olduğu bulundu [ $F(5,151)=13.769$ ;  $p<0.001$ ] ve bağımlı değişkenlerdeki varyansın %29'unun bağımsız değişkenler tarafından açıklandığı gözlemlendi.

#### Sonuç

Bu çalışma, BB tanılı hastalarda hastalık algılarının özyeterlilik, başa çıkma tarzı ve klinik özellikler ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Olumlu hastalık algılarını artıran ve olumsuz hastalık algılarını azaltan müdahaleler, hastalık sonuçları üzerinde iyileştirici bir etkiye sahip olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Başa çıkma, Bipolar bozukluk, Duygu odaklı başa çıkma; Hastalık algısı, Öz-yeterlilik, Problem odaklı başa çıkma

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: G.Ö.Ü. / gulin\_ozdamar@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 29.03.2022 • Kabul tarihi/Accepted Date: 23.04.2022

ORCID IDs of the authors: G.Ö.Ü: 0000-0002-6750-468X; G.Ç.A: 0000-0002-4640-6044;

G.İ: 0000-0003-0848-5201; İ.M.A: 0000-0002-5124-5556

## Abstract

### Objective

Even though the importance of illness perception in the clinical course of many physical diseases and certain mental disorders has been well documented, little is known about illness perception in bipolar disorder. This study reveals the relationship between illness perception, coping styles, and self-efficacy in patients with bipolar disorder. Secondly, to investigate the effects of these variables on the clinical course.

### Material and Method

In this cross-sectional study, we evaluated a cohort of 157 subjects with bipolar disorder recruited from March 2021 to September 2021. Illness perception was measured using the Turkish version of the Brief Illness Perception Questionnaire. Self-efficacy was assessed using the Self-Efficacy Scale. Coping was evaluated using the Ways of Coping Questionnaire.

### Results

Of 157 patients who had bipolar disorder ages' mean was  $42.08 \pm 12.92$ . 84 (53.5%) of these participants were female, 73 (46.5%) of them were male. Brief

Illness Perception Questionnaire had a negative correlation between General Self-Efficacy Scale ( $p < 0.001$ ;  $r = -0.376$ ); and had a negative correlation between The Ways of Coping Questionnaire's subscales planful problem-solving ( $r = -0.286$ ;  $p < 0.001$ ); positive reappraisal ( $r = -0.337$ ;  $p < 0.001$ ); escape-avoidance ( $r = 0.216$ ;  $p = 0.020$ ). Linear regression analysis was performed to predict the Brief Illness Perception Questionnaire, it was found that a significant regression model [ $F(5,151) = 13.769$ ;  $p < 0.001$ ], and 29%, of the variance in the dependent variable, were explained by the independent variables.

### Conclusion

This study demonstrates that illness perceptions are linked with self-efficacy, coping style, and clinical characteristics in patients with BD. Interventions that increase favorable illness perceptions and decrease negative illness perceptions may improve disease outcomes.

**Keywords:** Bipolar disorder, illness perception, coping, self-efficacy, problem-focused coping, emotion-focused coping

## Introduction

Bipolar Disorder (BD) is a mood disorder in which dramatic changes in mood, energy, activity levels, and behavioral and functional impairments are observed (1, 2). Although there are different results regarding the age of onset of the disease, it is thought that the first symptoms appear at the beginning of the twenties (3, 4). It is defined as one of the chronic, serious mental disorders that progress with periods of exacerbation and remission. It has been reported that the lifetime prevalence is 0.6% for Bipolar 1 Disorder, 0.4% for Bipolar 2 Disorder, 1.4% for sub-threshold BD, and 2.4% for Bipolar Spectrum (5). Due to the disease's early onset, chronic nature, and high prevalence, it is one of the primary causes of intellectual disability. It contributes significantly to the global patient burden (6).

In the treatment management of BD, it is essential to focus on the subjective experiences of the patients in order to reduce the symptoms of the disease and prevent relapses. In recent years, an increasing emphasis has been placed on developing self-management strategies for patients with chronic illnesses such as BD, which include behavioral and

emotional management of the illness and control of its physical and psychosocial consequences (7-9). A positive perception of illness is that the illness can be controlled with individual effort or treatments. One factor that significantly affects patients' self-management, symptom control, and disease outcomes is their perception of their disease based on coping mechanisms. Illness perception is patients' beliefs about their illness, which vary according to their subjective experiences (10). Leventhal et al. developed the 'Self-Regulation Model' to describe patients' coping methods with their diseases (11). According to this model, there are representations evaluated in five dimensions regarding the identity, cause, duration, treatment-controllability, and disease outcomes in patients (12).

In contrast, the negative perception of illness is the belief that the illness cannot be controlled and will lead to wrong results (10). It has been reported that these differences in perspective affect the patients' treatment compliance, clinical course, and coping mechanisms. Negative labeling causes significant difficulties in the fight against the disease (11). It is emphasized that these effects are linked to complex processes, and further research is needed.

Illness perception is mainly used to evaluate emotional and behavioral responses to somatic diseases (12-16). There are fewer studies investigating the perception of illness in mental illnesses. Most of the existing studies have focused on the relationship between the perception of illness and treatment compliance in BD. Studies have emphasized that determining the disease perceptions of patients with BD and positively changing the perceptions can mediate the improvement of clinical outcomes by increasing the coping with the stress of the disease, compliance with drug treatments, and increasing the continuity of treatment (17-19).

Illness perception may be related to patients' coping mechanisms with life events and may affect the clinical course of patients. Coping mechanisms are cognitive and behavioral efforts to tolerate and minimize stressful situations (20). Lazarus and Folkman defined two types of coping mechanisms: problem-focused and emotion-focused. Problem-focused coping includes generating options for the problem, evaluating the positive and negative aspects of different options, and determining steps to solve the problem. On the other hand, emotion-focused coping is generally a strategy for managing problem-related distress (21).

Self-efficacy is the belief that is effective in determining personal goals and evaluating their abilities, which function as a determinant in people's motivation, emotions, and actions (22). People with a solid sense of self-efficacy are aware of their skills. It is observed that they persist in their actions without giving up when they encounter difficulties and experience failure (23). Previous studies have shown that self-efficacy in BD can significantly affect the clinical course of the disease, functionality, quality of life, coping skills, and treatment management of the disease (24, 25). Identifying the factors associated with self-efficacy in patients with BD may provide critical information for developing appropriate interventions to manage the disease.

Studies have been conducted on the perception of illness covering different physical and mental illnesses. However, as far as we know, there has been no study examining the relationship between illness perception, self-esteem, and coping mechanisms in patients with BD. We hypothesized that low self-esteem, unhealthy coping mechanisms and poor outcomes of the illness may contribute to the negative perception of their illness in patients with BD. This study aims to reveal the perception of illness and its relationship with self-esteem, coping mechanisms

and clinical variables among patients with BD, and to identify the associated risk factors. Patients' negative perceptions of illness may lead to treatment nonadherence, decrease in quality of life, decrease in self-esteem, and poor clinical outcomes. Therefore, it is very important to know how patients with bipolar disorder perceive their illness. Identifying risk factors for negative perceptions of illness will contribute to the development of appropriate interventions.

## Material and Method

### Study Design

This cross-sectional study was conducted between March 2021 and September 2021. Patients with BD, who were followed up by the Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Psychiatry outpatient clinic for at least one year, were included in the study. The participants were informed verbally and in writing about the procedure and purpose of the research. Those who gave consent to participate in the study were included. Data about the diagnosis and clinical course of the patients were obtained from the patient follow-up files. A psychiatric examination and evaluation were performed. Disease diagnoses were confirmed according to DSM-5 diagnostic criteria. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine (Date: 03.02.2021; No:55). This study was conducted in a framework that conforms to the Helsinki Declaration.

### Participants

Inclusion criteria for the study were: Being older than 18 years, being followed up in the psychiatry outpatient clinic for at least one year with the diagnosis of BD, being in remission (Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) score below 7, Young Mania Rating Scale (YMRS) score below 5) and being literate. Exclusion criteria included being in a manic, depressive, or mixed episode, receiving a score of greater than five on the YMRS or more significant than seven on the HAM-D, having any mental illness other than BD, and failing to respond to more than 5% of the questionnaire's questions. Four patients were excluded from the study because they did not answer more than 5% of the research questions. Two of the patients were excluded from the study because they scored above five on the YMRS, three with a score above seven on the HAM-D, and one with a comorbid obsessive-compulsive disorder. Thus, the study was carried out on 157 patients.

### Main Outcome Measure

The sociodemographic form, Young Mania Rating

Scale, Hamilton Depression Rating Scale, Brief Illness Perception Questionnaire, The Ways of Coping Questionnaire, And Self-Efficacy Scale were used to collect data.

### **The Sociodemographic Form**

The researcher completed the sociodemographic form, including age, gender, education level, marital status, monthly income, place of residence, duration of disease, hospitalization, and suicide history.

### **Young Mania Rating Scale (YMRS)**

The 11-item-YMRS, created by Young et al., was used to assess manic symptoms (26). Karadağ et al. conducted a Turkish validity and reliability assessment of the measure (27). The internal consistency coefficient of the Turkish version (Cronbach's alpha) was 0.79.

### **Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)**

HAM-D developed by Hamilton was used to evaluate depressive symptoms (28). The Turkish validity and reliability study of the scale was performed by Akdemir et al. (29).

### **Brief Illness Perception Questionnaire (B-IPQ)**

The scale developed by Broadbent et al. consists of 8 sub-dimensions: Consequences, Timeline, Personal control, Treatment control, Identity, Concern, Comprehensibility, Emotional response (30). Items 1, 2, 3, 4, 5 assess the cognitive representations of the disease; item 6,8 assess the emotional representations of the illness; item 7 assesses the intelligibility of the illness. High scores from the sub-dimensions of the scale indicate a negative perception of illness. The Turkish validity and reliability study of the scale was performed by Karataş et al. (31). In the analyses, we used the total score (0 to 80), with a greater value suggesting more negative illness perceptions (together with decreased adaptive coping and/or reduced illness awareness).

### **The Ways of Coping Questionnaire (Revised) (WCQ)**

The scale developed by Folkman and Lazarus to evaluate coping mechanisms that emerge when faced with a stressor is a four-point Likert-type scale consisting of 66 items and eight subscales (32). The Turkish validity and reliability study of the scale was performed by Durak et al. (33). These subgroups are confrontive coping, distancing, self-controlling, seeking social support, accepting responsibility, escape-avoidance, planful problem-solving, and positive reappraisal. Problem-focused coping is one of the planful problem-solving and confrontive

coping subscales, whereas emotional-focused coping consists of distancing, self-controlling, seeking social support, accepting responsibility, escape-avoidance, and positive reappraisal subscales. High scores from the subscales indicate which coping style is used more frequently in stressful situations.

### **The General Self-Efficacy Scale (GSES)**

After Sherer et al. developed the first 23-item form, the scale was revised by Magaletta and Oliver, and a 17-item form was started to be used (34, 35). The scale, for which Yıldırım and İlhan conducted Turkish validity and reliability studies, is used to evaluate self-efficacy (36). The scores obtained from the five-point Likert-type scale vary between 17-85. An increase in the scores obtained from the scale indicates increased self-efficacy beliefs.

### **Statistical Analysis**

The SPSS Program for Windows, version 26.0, was used for statistical analysis (SPSS Inc, Chicago, IL). The mean, standard deviation (SD), median, and percent were used to express statistical data (percent). The patient characteristics (e.g., age, number of children, total number of episodes, mania, depression) and overall questionnaire scores were determined using these indices (mean±SD). It will be compared with sociodemographic Chi-square and Student's t-test. The outcome measurements were compared using Spearman (GSES/WCQ/B-IPQ) Correlation. A correlation of 0.10 to 0.29 was regarded minor, 0.30 to 0.49 was considered moderate, and 0.50 to 1.0 was considered good for interpreting the results. The better the fit and hence the correlation, the closer the correlation coefficients. Linear regression analysis was performed to predict the Brief Illness Perception Questionnaire. The median was used for data that did not have a normal distribution (minimum-maximum).  $p < 0.05$  was used as the level of significance. With an alpha = 0.05 and power = 0.95, the projected sample size needed with this effect size (G Power 3.1 or other software) is approximately  $N = 134$  for this comparison and 157 participants were included to the study.

### **Results**

The mean age of 157 BP patients was  $42.08 \pm 12.92$ . Also 53.5% ( $n=84$ ) of these participants were female. 63.1% of participants ( $n=99$ ) graduated from high school and higher graduation. 52.9% ( $n=83$ ) of participants were married. 52.9% ( $n=83$ ) of participants had bipolar disease for more than 10 years. The results of the analyzes, percentages, and numbers of sociodemographic data according to the B-IPQ are also shown in Table 1.



Table 1

Sociodemographic characteristics of all patients and analysis results with B-IPQ scores.

	mean	SD	p
<b>Age</b>	42.08	12.92	0.545***
<b>Gender</b>	<b>n (%)</b>	<b>mean±SD</b>	
Women	84 (53.5)	37.64±16.02	0.117*
Men	73 (46.5)	41.77±16.69	
<b>Education</b>			
<High school	58 (36.9)	39.09±16.44	0.568*
≥High school	99 (63.1)	40.30±16.54	
<b>Marital Status</b>			
Single	74 (33.1)	38.67±14.38	<b>0.046**</b>
Married	83 (52.9)	42.88±16.58	
Widow	22 (14)	34.95±16.37	
<b>Working Status</b>			
Working	98 (62.4)	37.40±18.92	0.265*
Not working	59 (37.6)	41.33±14.69	
<b>Having child/children</b>			
Yes	88 (56.1)	41.58±16.80	0.146*
No	69 (43.9)	37.65±15.87	
<b>Living together with</b>			
Alone	17 (10.8)	38.81±18.41	<b>0.001**</b>
Parent	53 (33.8)	35.13±14.08	
Spouse	13 (8.3)	57.85±8.99	
Spouse and Children	69 (43.9)	40.65±16.50	
Extended family	5 (3.2)	33.20±19.99	
<b>Monthly income</b>			
≤Minimum wage	70 (44.6)	38.34±12.91	0.103*
>Minimum wage	87 (55.4)	41.07±18.83	
<b>Place of residence</b>			
Rural	67 (42.7)	41.27±16.08	0.374*
Urban	90 (57.3)	38.80±16.75	
<b>Disease duration (years)</b>			
≤4	38 (24.2)	39.39±19.71	0.373**
5-10	36 (22.9)	35.83±18.90	
≥ 10	83 (52.9)	41.80±13.29	
<b>Hospitalization (lifetime)</b>			
No	37 (23.6)	41.35±17.99	0.681*
Yes	120 (76.4)	39.39±16.01	
<b>Suicide History(lifetime)</b>			
No	107 (68.2)	39.51±16.28	0.520*
Yes	50 (31.8)	40.58±16.99	
<b>Smoking</b>			
Yes	62 (39.5)	38.98±18.05	0.953*
No	95 (60.5)	40.42±15.41	
<b>Using Alcohol</b>			
Yes	17 (10.8)	46.76±17.16	<b>0.021*</b>
No	140 (89.2)	39.01±16.24	

\*Mann-Whitney U \*\*Kruskal Wallis Analyses

\*\*\* Spearman Correlation (Correlation between B-IPQ). The bold type denotes statistical significance.

**Table 2** Median number of episodes, Scale and subscale scores of all participants

Questionnaires' Scores	[Median (minimum-maximum)]
<b>YMRS</b>	2 (1-5)
<b>HAM-D</b>	2 (1-5)
<b>WCQ</b>	63 (15-124)
Planful Problem Solving	7 (1-17)
Positive Reappraisal	9 (1-21)
Self-Controlling	9 (2-19)
Escape-Avoidance	10 (2-23)
Distancing	8 (0-18)
Seeking social support	8 (0-18)
Confrontive coping	7 (1-15)
Accepting responsibility	6 (0-12)
<b>GSES</b>	57 (32-79)
<b>B-IPQ</b>	41 (0-80)
Consequences	6 (0-10)
Timeline	8 (0-10)
Personal control	4 (0-10)
Treatment control	2 (0-10)
Identity	6 (0-10)
Concern	6 (0-10)
Comprehensibility	2 (0-10)
Emotional response	7 (0-10)
<b>The number of total episodes</b>	5 (0-25)
<b>The number of depressive episodes</b>	2 (0-15)
<b>The number of manic episodes</b>	2 (0-13)
<b>The number of hypomanic episodes</b>	0 (0-5)
<b>The number of mixed episodes</b>	0 (0-2)

YMRS: Young Mania Rating Scale, HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, B-IPQ: Brief Illness Perception Questionnaire, WCQ: The Ways of Coping Questionnaire, GSES: The General Self-Efficacy Scale

As a result, there were significant differences between marriage status and B-IPQ scores ( $p=0.046$ ). In the post-hoc analysis, married participants with the bipolar disease had statistically significantly higher B-IPQ scores ( $p=0.023$ ). The patients who lived with only a spouse had statistically significantly higher B-IPQ scores than all living types. The participants using alcohol had higher B-IPQ scores than non-using participants ( $p=0.021$ ).

The mean scores of YMRS and HAM-D scores were  $2.19\pm 0.95$ ;  $2.37\pm 0.89$ , respectively, so all patients were in remission. In two questionnaires, 5 was the maximum score. GSES mean score was  $56.62\pm 8.63$ , and B-IPQ means the score was  $39.85\pm 16.46$ . Median scores of all scales and subscales are in Table 2.

B-IPQ had a low and statistically significant positive correlation with the number of total episodes ( $r=0.235$ ;

**Table 3** Median number of episodes, Scale and subscale scores of all participants

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>WCQ subscales</b>		
Self-controlling	-0.146	0.069
Escape-avoidance	<b>0.216</b>	<b>0.020</b>
Planful problem-solving	<b>-0.286</b>	<b>&lt;0.001</b>
Positive reappraisal	<b>-0.337</b>	<b>&lt;0.001</b>
Distancing	-0.101	0.210
Seeking social support	-0.101	0.209
Confrontive coping	-0.095	0.237
Accepting responsibility	-0.093	0.245
<b>GSES</b>	<b>-0.376</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>The number of total episodes</b>	<b>0.235</b>	<b>0.003</b>
<b>The number of depressive episodes</b>	<b>0.276</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>The number of manic episodes</b>	-0.017	0.828
<b>The number of hypomanic episodes</b>	<b>0.251</b>	<b>0.002</b>
<b>The number of mixed episodes</b>	0.154	0.055
<b>Disease duration</b>	0.105	0.221
<b>Hospitalization history</b>	-0.020	0.820
<b>Suicide history</b>	0.055	0.527
<b>Age</b>	-0.049	0.545

YMRS: Young Mania Rating Scale, HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale, B-IPQ: Brief Illness Perception Questionnaire, WCQ: The Ways of Coping Questionnaire, GSES: The General Self-Efficacy Scale

$p=0.003$ ); the number of depressive episodes ( $r=0.276$ ,  $p<0.001$ ) and the number of hypomanic episodes ( $r=0.251$ ,  $p=0.002$ ). There was a moderate and statistically significant negative correlation between B-IPQ and GSES ( $r=-0.376$ ,  $p<0.001$ ); also, low/moderate negative statistically significant correlation between B-IPQ and WCQ's subscales as planful problem solving ( $r=-0.286$ ,  $p<0.001$ ); positive reappraisal ( $r=-0.337$ ,  $p<0.001$ ). There was positively and statistically significant correlation between B-IPQ and escape-avoidance subscale ( $r=0.216$ ,  $p=0.020$ ). All details were shown in table 3.

A multiple linear regression model was used to identify independent predictors of illness perception in patients with BD. The model fit was assessed using appropriate residual and goodness of fit statistics (table 4). There was a significant regression model

with B-IPQ and other correlated variables [ $F(5,151)=13.769$ ;  $p<0.001$ ], and 29% of the variance in the dependent variable were explained by the independent variables by backward type of regression. This regression showed us to predict illness perception with escape-avoidance, GSES score, and the number of hypomania episodes.

## Discussion

This study aimed to understand better how patients with BD perceive their disease. We examined the links between illness perception and clinical course and the relationships between coping styles and self-efficacy. Our findings correlated a negative illness perception to lower self-esteem, more disease episodes, and more manic and depressive episodes. While increases in the planful problem solving and positive reappraisal

Table 4

Multiple linear regression analysis of 4 models of WCQ subscales, GSES scales, episode types, by B-IPQ.

Model		B	S.E	$\beta$	p
1	(Constant)	68.398	7.908		<b>&lt;0.001</b>
	Escape-Avoidance	0.911	0.284	0.243	<b>0.002</b>
	Planful problem solving	-0.663	0.390	-0.156	0.091
	Positive Reappraisal	-0.649	0.365	-0.165	0.077
	GSES	-0.546	0.134	-0.294	<b>&lt;0.001</b>
	The number of total episodes	0.511	0.399	0.125	0.202
	The number of depressive episodes	-0.107	0.713	-0.015	0.881
	The number of hypomanic episodes	3.917	1.855	0.156	0.328
	Using Alcohol	2.136	2.178	0.070	<b>0.036</b>
2	(Constant)	68.383	7.881		<b>&lt;0.001</b>
	Escape-Avoidance	0.905	0.280	0.241	<b>0.002</b>
	Planful problem solving	-0.666	0.388	-0.157	0.088
	Positive Reappraisal	-0.644	0.362	-0.164	0.077
	GSES	-0.545	0.133	-0.294	<b>&lt;0.001</b>
	The number of total episodes	0.470	0.287	0.115	0.104
	The number of hypomanic episodes	3.862	1.811	0.154	<b>0.035</b>
	Using Alcohol	2.149	2.169	0.070	0.323
3	(Constant)	68.778	7.871		<b>&lt;0.001</b>
	Escape-Avoidance	0.988	0.268	0.263	<b>&lt;0.001</b>
	Planful problem solving	-0.673	0.388	-0.158	<b>&lt;0.001</b>
	Positive Reappraisal	-0.678	0.361	-0.173	0.085
	GSES	-0.552	0.133	-0.298	0.062
	The number of total episodes	0.446	0.286	0.109	<b>&lt;0.001</b>
	The number of hypomanic episodes	3.736	1.807	0.149	0.121
4	(Constant)	71.003	7.777		<b>&lt;0.001</b>
	Escape-Avoidance	1.023	0.268	0.273	<b>&lt;0.001</b>
	Planful problem solving	-0.711	0.389	-0.167	0.070
	Positive Reappraisal	-0.677	0.362	-0.172	0.064
	GSES	-0.552	0.133	-0.298	<b>&lt;0.001</b>
	The number of hypomanic episodes	4.400	1.764	0.176	<b>0.014</b>

GSES: The General Self-Efficacy Scale. The bold type denotes statistical significance.

subscale scores were associated with a decrease in negative illness perception, increases in the escape-avoidance subscale score were associated with an increase in negative illness perception.

The self-regulation model has been used to understand the emotional and behavioral responses of individuals with somatic diseases to their illness. This approach has recently been used to explore

how people with mental illnesses such as psychosis, eating disorders, depression, and BD perceive their illness. There are limited studies examining the perception of illness in patients with BD. For example, Oflaz et al. examined the relationship between illness perception and dropout (19). They reported that the perceptions of the disease in the domains of disease outcomes, treatment control, identity, and emotional representation differ between dropout patients with BD and those who adhere to treatment. Hou et al., on the other hand, reported that patients who did not adhere to medication believed that their disease harmed their lives and would have a long-term effect more than those who adhered to medication (37). Lobban et al. demonstrated that patients with BD lacked personal control over their mood swings and felt themselves making fewer attempts to improve, reporting higher levels of depression (38). Averous et al. revealed that patients with BD who had a positive impression of the treatment control, had less negative feelings about their disease, had a lower sense of consequences, and had a better understanding of the diagnosis were more committed to treatment (17). As far as we know, no previous research has investigated the relationship between BD patients' perceptions of illness and self-efficacy and coping mechanisms.

Our study observed that married participants had higher illness perception scores; single participants also had higher personal control and treatment control scores. Contrary to our findings, many previous studies have shown that marriage has beneficial effects on health, that married individuals have longer survival times and a lower prevalence of health problems than unmarried individuals (39). In managing chronic diseases, the family is the critical source of influence. According to research findings, the structure and quality of the couple's relationship are among the elements that influence how chronic disease patients perceive their illness (40). In BD, one of the chronic mental diseases, lifestyle and role changes might occur, which can be difficult for the couple's relationship (41). Patients' emotional states may swing, causing them to occasionally fail to fulfill the tasks demanded by the couple's relationship and to meet their partners' expectations (42). The difficulties and conflicts experienced by the patients in their marital relationships may contribute to their difficulties in coping with their illness and negatively perceive their illness.

Another remarkable finding in our study was that negative perceptions of the disease increased as the number of disease episodes increased. Accumulated mood episodes may significantly impact patients'

prognosis, treatment, and how they view their illness. Experiencing more than ten episodes was a significant predictor of disability and dysfunction in the Systematic Treatment Development Program (STEP-BD) population (43). Due to BD's symptoms, their relapsing and remitting course, residual symptoms between episodes, related unemployment, loss of productivity, impaired social functioning, low quality of life, and disability, a negative perception of the disease may develop in patients. Patients who have unfavorable attitudes toward coping with and managing their disease and consider it dangerous may exhibit treatment noncompliance, a dropout from follow-up clinics, and poor clinical results. (44).

Self-efficacy, defined as a person's perception of their skill level and what they can do with it, can influence an individual's general perspective of the disease, affecting self-care activity regulation and treatment management. According to the current study, negative illness perceptions were associated with lower self-efficacy. In the qualitative study of Lim et al., it was observed that as a result of low self-efficacy, BD patients perceived their illness negatively and distrusted their ability to manage their illness (45). Similar to our findings, it was suggested by Lau-Walker (2006) that the perception of illness can predict self-efficacy (46).

Our study highlights the primary role of coping strategies as determinants of negative illness perceptions. Individuals' coping styles affect how they appraise and cognitively perceive health threats (47). Escape-avoidance, GSES scores and a total number of episodes were found as predictors of the results of the perception of illness. Although the positive reappraisal subscale was not a predictor in the regression, it should be known that positive reappraisal to the disease decreases the illness perception.

This study has several limitations that may affect its findings. We did not assess variations in illness perceptions, self-efficacy, or coping mechanisms across several effective phases of BD, including depression, mania, mixed episodes, and remission. A cross-sectional design was used to collect data. Additional study with larger, more representative samples of patients with BD is necessary to replicate and validate these findings. Despite these limitations, the present study has several strengths. One of the strengths of this study is to consider self-esteem, coping mechanisms, and clinical variables in the illness perceptions of BD patients. Our findings provide a more nuanced understanding of this issue,

as there are limited studies examining the perception of illness in patients with BD, one of the serious mental disorders.

We recommend that such studies be conducted with different BD patient groups and with a larger sample to increase the data's reliability and make the findings more generalizable. Qualitative research is necessary to have a comprehensive understanding of BD patients' illness views. Further research concentrating on patients at various stages of the disease can be conducted to determine how patients view BD.

This research adds to the literature on illness models in severe mental illness by investigating the relationship between illness perception and clinical features, self-efficacy, and coping mechanisms in patients with BD. Physicians should consider that their patients' perceptions of the disease may affect the outcome of the disease. Perceiving the disease as a frightening and threatening situation may negatively affect the course and prognosis of the disease. In order to make the perception of illness more positive and less threatening, patient-centered approaches including strategies to improve and increase self-efficacy and coping skills should be developed.

### Acknowledgment

The authors would like to thank all patients and controls for participating in this study. Preliminary data of this study will be presented at the 1st International 25th National Clinical Education Symposium (19-22 May 2022, Izmir, Turkey).

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Ethical Approval

The Clinical Research Ethics Committee of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine approved this study (Date: 03.02.2021; No:55). The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration.

### Consent to Participate and Publish

Written informed consent was obtained from all the subjects before the interview. If the patients have legal representatives or guardians, their consent was obtained.

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Availability of Data and Materials

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Authors Contributions

GÖÜ: Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

GÇA: Data curation; Visualization; Writing-original draft.

Gİ: Investigation; Validation; Writing-original draft.

İMA: Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Writing-review & editing.

### Editorial

Although İMA, one of the authors of the article, is editorial board member of the journal, she has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

### References

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5: American psychiatric association Washington, DC; 2013.
2. Yaman AR, Kuzugüdenlioğlu Ulusoy D; Dönmez F. The Relationship Between Attachment Styles and Temperament and Oxytocin Levels In Bipolar Patients. *Med J SDU* 2020; 27(3): 289-300.
3. Bauer M, Glenn T, Rasgon N, Marsh W, Sagduyu K, Munoz R, et al. Association between age of onset and mood in bipolar disorder: comparison of subgroups identified by cluster analysis and clinical observation. *J Psychiatr Res.* 2010;44(16):1170-5.
4. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(1):53-9.
5. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(3):241-51.
6. He H, Hu C, Ren Z, Bai L, Gao F, Lyu J. Trends in the incidence and DALYs of bipolar disorder at global, regional, and national levels: Results from the global burden of Disease Study 2017. *J Psychiatr Res.* 2020;125:96-105.
7. Faurholt-Jepsen M, Vinberg M, Frost M, Christensen EM, Bardram JE, Kessing LV. Smartphone data as an electronic biomarker of illness activity in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2015;17(7):715-728.
8. Michalak EE, Morton E, Barnes SJ, Hole R, Crest.Bd, Murray G. Supporting Self-Management in Bipolar Disorder: Mixed-Methods Knowledge Translation Study. *JMIR Ment Health.* 2019;6(4):e13493.
9. Proudfoot J, Parker G, Manicavasagar V, Hadzi-Pavlovic D, Whitton A, Nicholas J, et al. Effects of adjunctive peer support on perceptions of illness control and understanding in an online psychoeducation program for bipolar disorder: a randomised

- controlled trial. *J Affect Disord.* 2012;142(1-3):98-105.
10. Subramaniam M, Abdin E, Jeyagurunathan A, Chang S, Samari E, Shafie S, et al. Exploration of illness perception among patients with mental illness in a multi-ethnic Asian sample. *Psychiatry Res.* 2018;267:516-27.
  11. Lin EC, Weintraub MJ, Miklowitz DJ, Chen PS, Lee SK, Chen HC, et al. The associations between illness perceptions and social rhythm stability on mood symptoms among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2020;273:517-23.
  12. Berner C, Erlacher L, Fenzl KH, Dörner TE. A cross-sectional study on self-reported physical and mental health-related quality of life in rheumatoid arthritis and the role of illness perception. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):238.
  13. Kwon M, Kang J. Mediating effect of illness perception on the relationship between Type D personality and health behaviors among coronary artery disease patients. *Health Psychol Open.* 2018;5(2):2055102918817228.
  14. Lee Y, Baek JM, Jeon YW, Im EO. Illness perception and sense of well-being in breast cancer patients. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:1557-67.
  15. Ruksakulpiwat S, Liu Z, Yue S, Fan Y. The Association Among Medication Beliefs, Perception of Illness and Medication Adherence in Ischemic Stroke Patients: A Cross-Sectional Study in China. *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:235-47.
  16. Kim S, Kim E, Ryu E. Illness Perceptions, Self-Care Management, and Clinical Outcomes According to Age-Group in Korean Hemodialysis Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22).
  17. Averous P, Charbonnier E, Lagouanelle-Simeoni MC, Prospero A, Dany L. Illness perceptions and adherence in bipolar disorder: An exploratory study. *Compr Psychiat.* 2018;80:109-15.
  18. Mathew AJ, Samuel B, Jacob KS. Perceptions of Illness in Self and in Others among Patients with Bipolar Disorder. *Int J Soc Psychiatr.* 2010;56(5):462-70.
  19. Oflaz S, Guveli H, Kalelioglu T, Akyazi S, Yildizhan E, Kilic KC, et al. Illness perception of dropout patients followed up at bipolar outpatient clinic, Turkey. *Asian J Psychiatr.* 2015;15:68-72.
  20. Atay IM, Erturan I. The impact of coping strategies in behcet's disease: A case-control study. *Niger J Clin Pract.* 2020;23(5):680-5.
  21. Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal, and coping: Springer publishing company; 1984.
  22. Bandura A. Human agency in social cognitive theory. *Am Psychol.* 1989;44(9):1175-84.
  23. Bandura A, Freeman WH, Lightsey R. Self-Efficacy: The Exercise of Control. *J Cogn Psychother.* 1999;13:158-166.
  24. Abraham KM, Miller CJ, Birgenheir DG, Lai Z, Kilbourne AM. Self-efficacy and quality of life among people with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2014;202(8):583-588.
  25. Smith LM, Erceg-Hurn DM, McEvoy PM, Lim L. Self-efficacy in bipolar disorder: Development and validation of a self-report scale. *J Affect Disord.* 2020;262:108-17.
  26. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133(5):429-35.
  27. Karadağ F, Oral T, Yalcin FA, Erten E. Reliability and validity of Turkish translation of young mania rating scale. *Turk Psikiyatri Derg.* 2022;33(1):44-52.
  28. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1960;23:56-62.
  29. Akdemir A, Turkcapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry.* 2001;42(2):161-5.
  30. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res.* 2006;60(6):631-7.
  31. Karatas T, Ozen S, Kutluturkan S. Factor Structure and Psychometric Properties of the Brief Illness Perception Questionnaire in Turkish Cancer Patients. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2017;4(1):77-83.
  32. Folkman S, Lazarus RS, Dunkel-Schetter C, DeLongis A, Gruen RJ. Dynamics of a stressful encounter: cognitive appraisal, coping, and encounter outcomes. *J Pers Soc Psychol.* 1986;50(5):992-1003.
  33. Senol-Durak E, Durak M, Elagoz FO. Testing the psychometric properties of the Ways of Coping Questionnaire (WCQ) in Turkish university students and community samples. *Clin Psychol Psychother.* 2011;18(2):172-85.
  34. Magaletta PR, Oliver JM. The hope construct, will, and ways: Their relations with self-efficacy, optimism, and general well-being. *J Clin Psychol.* 1999;55(5):539-51.
  35. Sherer M, Maddux JE, Mercandante B, Prenticedunn S, Jacobs B, Rogers RW. The Self-Efficacy Scale - Construction and Validation. *Psychol Rep.* 1982;51(2):663-71.
  36. Yıldırım F, İlhan İO. Genel Özyeterlilik Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması [The validity and reliability of the general self-efficacy scale-Turkish form]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2010;21(4):301-308.
  37. Hou R, Cleak V, Peveler R. Do treatment and illness beliefs influence adherence to medication in patients with bipolar affective disorder? A preliminary cross-sectional study. *Eur Psychiatry.* 2010;25(4):216-9.
  38. Lobban F, Solis-Trapala I, Tyler E, Chandler C, Morriss RKJCT. The role of beliefs about mood swings in determining outcome in bipolar disorder. *Cogn Ther Res.* 2013;37(1):51-60.
  39. August KJ, Sorkin DH. Marital status and gender differences in managing a chronic illness: the function of health-related social control. *Soc Sci Med.* 2010;71(10):1831-8.
  40. Soubhi H, Fortin M, Hudon C. Perceived conflict in the couple and chronic illness management: preliminary analyses from the Quebec Health Survey. *BMC Fam Pract.* 2006;7:59.
  41. Granek L, Danan D, Bersudsky Y, Osher Y. Living with bipolar disorder: the impact on patients, spouses, and their marital relationship. *Bipolar Disord.* 2016;18(2):192-9.
  42. Grover S, Nehra R, Thakur A. Bipolar affective disorder and its impact on various aspects of marital relationship. *Ind Psychiatry J.* 2017;26(2):114-20.
  43. Magalhaes PV, Dodd S, Nierenberg AA, Berk M. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Aust N Z J Psychiatry.* 2012;46(11):1058-67.
  44. Oflaz S, Guveli H, Kalelioglu T, Akyazi S, Yildizhan E, Kilic KC, et al. Illness perception of dropout patients followed up at bipolar outpatient clinic, Turkey. *Asian J Psychiatr.* 2015;15:68-72.
  45. Lim L, Nathan P, O'Brien-Malone A, Williams S. A qualitative approach to identifying psychosocial issues faced by bipolar patients. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192(12):810-7.
  46. Lau-Walker M. Predicting self-efficacy using illness perception components: a patient survey. *Br J Health Psychol.* 2006;11(Pt 4):643-61.
  47. Dempster M, Howell D, McCorry NK. Illness perceptions and coping in physical health conditions: A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2015;79(6):506-13.





# SILDENAFİL SİTRAT VE DEKSPANTENOLÜN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: DENEYSSEL ÇALIŞMA

COMPARING THE EFFECTS OF SILDENAFIL CITRATE AND DEXPANTHENOL ON WOUND HEALING: AN EXPERIMENTAL STUDY

Musluh HAKSEVEN<sup>1</sup>, Murat KAPAN<sup>2</sup>, Ulaş ALABALIK<sup>3</sup>, Gökhan AVŞAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Özel Bower Hospital, Genel Cerrahi Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Hakseven M, Kapan M, Alabalık U, Avşar G. Sildenafil Sitrat ve Dekspantenolün Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması: Deneysel Çalışma. Med J SDU 2022; 29(3): 368-377.

## Öz

### Amaç

Yara iyileşmesi cerrahide yüksek morbiditeye neden olabilen ciddi bir problemdir. Yara iyileşmesini hızlandırmak, nekrozu veya iskemiyi önlemek için değişik farmakolojik ajanlar çalışılmış ve halen yaygın olarak çalışılmaya devam etmektedir. Yara iyileşmesinde klinik pratikte topikal dekspantenolün geniş kullanım alanları mevcuttur. Topikal dekspantenol hem yara bakımında hem de dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmamızda, ratlarda oluşturulan deneysel yara modelinde lokal sildenafil sitrat ve topikal dekspantenol uygulamalarının etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmada 200–250 gram arasında değişen 30 Adet Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Hayvanlar üç gruba ayrıldı. Deney hayvanlarının anestezisini takiben sırt orta kesimlerine 2 cm uzunluğunda tam kat kalınlıkta deri defekti oluşturuldu. Yara pansumanında tüm hayvanların yaraları steril % 0.9 NaCl solüsyonu ile yıkandıktan sonra kontrol grubu olduğu gibi bırakılırken, irigasyon sonrası 2. gruba %5'lik dekspantenol krem, 3. gruba % 10'luk sildenafil krem uygulandı. Ratlarda

yara boyutları 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde ölçülerek kaydedildi ve 21. gün tüm ratların sırt kısımlarından insizyon hattını içerecek şekilde tam kat deri çıkarılarak histolojik incelemeye alındı.

### Bulgular

Tüm gruplara genel olarak bakıldığında günlere göre yara boyutlarındaki küçülme ve histopatolojik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

### Sonuç

Sildenafil sitratın yara boyutunda önemli bir azalmaya yol açtığı için yara iyileşmesi için topikal bir krem olarak kullanılabileceğine inanıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Dekspantenol, Rat, Sildenafil sitrat, Yara iyileşmesi

### Abstract

#### Objective

Wound healing is a serious problem that causes high morbidity. Different pharmacological agents have been studied to accelerate wound healing and to prevent necrosis and ischemia, and still continue to work. Topical dexpanthenol is widely used in both

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** M.H. / drmusluhhakseven@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 08.04.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.07.2022

**ORCID IDs of the authors:** M.H: 0000-0002-3754-5560; M.K: 0000-0001-9168-0539;

U.A: 0000-0003-4551-8439; G.A: 0000-0002-1510-9119

wound healing and various dermatological diseases. The aim of this study was to compare the effects of topical sildenafil citrate and topical dexpanthenol on wound healing in rats.

### Material and Method

A total of 30 female Wistar Albino rats, weighing 200-250 gr, were used in the study. Rats were divided into 3 groups. A linear 2 cm full-thickness incision was made in the rat's skin of the back. Steril saline irrigation was applied to all animals in the control group. Dexpanthenol was administered locally to the wounds of the rats in the second group, and 10% sildenafil citrate in the third group. Wound dimensions were measured on the 3rd, 5th, 7th, 10th, 14th, and 21st days. The full-thickness skin, including the incision,

were removed for histopathological examination on the 21st days.

### Results

We believe that sildenafil citrate can be used as a topical cream for wound healing, as it leads to significant reduction in wound size.

### Conclusion

Although there was no statistically significant difference, we observed that the wound healing was better in the group where sildenafil citrate was applied locally on the wound.

**Keywords:** Dexpanthenol, Rats, Sildenafil sitrate, Wound healing

## Giriş

Yara iyileşmesi cerrahide yüksek morbiditeye neden olabilen ciddi bir problemdir. İskemi ve nekrozun patofizyolojisi arteriyel yetmezlik ve venöz konjesyonla birlikte kompleks bir mekanizmaya sahiptir. Yaranın şekli ve büyüklüğü de iskemi açısından önem taşımaktadır. Yara iyileştirmesini hızlandırmak, nekrozu veya iskemiye önlemek için değişik farmakolojik ajanlar çalışılmış ve halen de yaygın olarak çalışılmaya devam etmektedir.

Yara iyileşmesinde klinik pratikte topikal dekspantenolün geniş kullanım alanları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda pantothenate'ın insan dermal fibroblast kültürlerinde migrasyon, proliferasyon ve gen regülasyonu için uyarıcı olduğu gösterilmiştir. Dekspantenol, pantothenic asitin (B5 vitamini) stabil alkol formu olup ciltten iyi absorbe olmaktadır ve enzimatik dönüşüm ile hızlı bir şekilde derinin hücrel metabolizmasında önemli işlevi olan koenzim A'nın (coA) bir komponenti olan pantothenic asite dönüşür. Topikal dekspantenol hem yara bakımında hem de dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır çünkü; cilt rejenerasyonunu uyarır ve yara iyileşmesini destekler (1).

Sildenafil sitrat fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzim inhibitörüdür ve cGMP'yi artırır. 1980'lerde antianjinal olarak denenirken ereksiyon yan etkisi nedeniyle dikkati çekmiş ve erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ereksiyonun fizyolojik mekanizması korpus kavernozumda nitrik oksit serbest kalmasıyla başlar. Nitrik oksit guanilat siklazın aktive olmasını sağlar, guanilat siklaz düzeyinin artması cGMP'nin artmasını, korpus kavernozumdaki

düz kasların da gevşemesini ve dolayısıyla kan akımının artmasını sağlar. PDE 5 kavernoöz cismin dışında değişik dokularda da düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Sildenafil sitratın ayrıca trombositlerin trombüs oluşturma kabiliyetlerini azalttığı gösterilmiştir. Hemodinamik etkileri önceki çalışmalarla açıkça ortaya konmuş bulunan sildenafil sitrat, flep yaşayabilirliğini arttırabilmek amacı ile kullanılmış; kullanım şekli ve dozu araştırılmıştır (2).

Bu çalışmamızda, ratlarda oluşturulan deneysel yara modelinde yara iyileşmesi üzerine lokal sildenafil sitrat ve topikal dekspantenol (Bepanthen krem®) uygulamalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Dekspantenol Krem

%5 dekspantenol içeren su-yağ emülsiyonu ticari preparat kullanıldı (Bepanthen krem, 5% dekspantenol, Bayer, Germany).

### Sildenafil Krem

%10 sildenafil krem elde etmek için 18 gr Cold krem (Cerae albae, Olei Amygdalanum, Boracis, Aque rosae, Olei rosae (Avene®)) tartıldı. 20 adet 100 mg'lik sildenafil sitrat tablet (Sildegra®) ezilerek pudra haline getirildi. Pudra haline getirilen sildenafil sitrat saflaştırılmış su kullanılarak macun haline getirildikten sonra önceden ölçtüğümüz Cold krem ile homojen dağılacak şekilde karıştırılarak sildenafil krem hazırlandı.

### Deney Hayvanları

Çalışmada her biri ortalama 200–250 gram ağırlığının

da, 30 adet Wistar Albino ratlar kullanıldı. Ratlar çalışmadan 1 hafta önce 12 saat gündüz, 12 saat gece ortamında tutularak ayrı kafeslerde ve standart rat yemi verilerek beslendi. Ratlar 12 saat önce aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi. Bu çalışma Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi etik kurulunun 10.10.2013 tarih ve 2013/42 sayılı onayı ile yapıldı.

### Cerrahi Prosedür ve Takip

Hayvanlar rastgele her grupta 10 rat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Ratlar farklı kafeslere konularak numaralandırıldı. Bütün hayvanların anestezisi, 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® Pfizer İstanbul) ve 5 mg/kg xylazine hidroklorit (Rompon® Bayer, Şişli, İstanbul) aseptik şartlarda intramusküler verilmesi ile sağlandı. Ratlara anestezisi yapıp prone pozisyona alındıktan sonra sırt bölgesi tıraş edildi ve ardından povidon iyot ile antisepsi sağlandı. Sırt orta kesimlerine 11 numara bisturiyle 2 cm uzunluğunda tam kat kalınlıkta deri defekti oluşturuldu. Hayvanların tamamında yaralar % 0.9 NaCl solüsyonu ile temizlendikten sonra hayvanlar üç gruba ayrıldı.

*Grup 1 (Kontrol, K):* Sırt bölgesine yapılan yaklaşık 2 cm çaplı tam kat cilt kesisi sonrası hergün yara izotonikli mayi ile temizlenerek pansumanları yapıldı ve her bir rat ayrı ayrı kafeslerde tutuldu.

*Grup 2 (Dekspantenol, D):* Sırt bölgesine yapılan yaklaşık 2 cm çaplı tam kat cilt kesisi sonrası hergün yara izotonikli mayi ile temizlendikten sonra topikal dekspantenol (%5'lik krem ) uygulandı ve her bir rat ayrı kafeslerde tutuldu.

*Grup 3 (Sildenafil, S):* Sırt bölgesine yapılan yaklaşık 2 cm çaplı tam kat cilt kesisi sonrası hergün yara izotonikli mayi ile temizlendikten sonra Sildenafil sitratlı krem (%10'luk krem ) lokal olarak uygulandı ve her bir rat ayrı kafeslerde tutuldu.

Tüm hayvanlara her gün düzenli olarak yara pansumanı yapıldı. Pansumanda tüm hayvanların yaraları steril % 0.9 NaCl solüsyonu ile yıkandıktan sonra kontrol grubu olduğu gibi bırakılırken, irigasyon sonrası 2. gruba %5'lik Dekspantenol krem, 3. gruba % 10'luk sildenafil krem uygulandı.

### Değerlendirme

Cerrahi işlemi takiben ilk günden itibaren oluşturulan tüm yaralarda iyileşmenin seyri, ratların tespiti sağlandıktan sonra, 0., 3., 5., 7., 10., 14. ve 21. günlerde asetat kağıdına çizilerek Walker formülü kullanılarak hesaplandı (3). Ayrıca ratlarda yara iyileşmesi tamamlananlar günlük pansuman sırasında kontrol

edilerek kaydedildi.

*Walker Formülü:* % Yara Alanı = X. Günün Yara Alanı / Başlangıç Yara Alanı X 100

Yara iyileşme oranı= 100- % Yara Alanı

Postoperatif 21. günde tüm ratların anestezisi, 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® Pfizer İstanbul) ve 5 mg/kg xylazine hidroklorit (Rompon® Bayer, Şişli, İstanbul) aseptik şartlarda intramusküler verilerek, sağlandı. Daha sonra insizyon hattını içerecek şekilde yaklaşık 5x3 cm boyutlarında tam kat deri örnekleri alındı. Ratların sırt insizyonları sütüre edilerek kafeslerine bırakıldı.

Histopatolojik incelemede fibrozisin belirginleşmesi, granülasyon dokusuyla konjesyone damarların tamamen ortadan kalkması ve ülser mevcudiyetinin olmaması yara iyileşmesi olarak kabul edildi. Dokular %10'luk formalin solüsyonunda 2 gün tespit edildikten sonra rutin parafin takip işlemi uygulandı. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen ince kesitler Haematoxylin-Eozin (H-E) boyası ile boyanarak ışık mikroskopu altında incelendi. Morfolojik olarak epitelizasyon, infalamasyon, fibrozis ve granülasyon dokusu oluşumu değerlendirildi. Morfolojik bulgular, epitelizasyon ve granülasyon dokusu oluşumu için yok ise skor 0, var ise skor 1; inflamasyon ve fibrozis için yok ise skor 0, hafif şiddette ise skor 1, orta şiddette ise skor 2, yüksek şiddette ise skor 3 olarak değerlendirildi.

### İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada sürekli verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi, ikili grup karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplara ait yara boyutunda değişikliklerin karşılaştırılmasında Repeated measures Anova testi kullanıldı. P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

#### Yara iyileşme Oranlarının Değerlendirilmesi

*1. Grup:* Sadece % 0.09 NaCl solüsyonu ile irrige edilerek pansumanı yapılan bu grupta 21. günün sonunda ratların yedisinde makroskopik olarak yaraların tamamı kapandı. Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme oranları Tablo 1 'de verildi.

*2. Grup:* % 0.09 NaCl solüsyonu ile irrige edildikten sonra steril şartlarda topikal dekspantenol (%5'lik krem ) uygulanarak pansumanı yapılan bu grupta da

Tablo 1 Kontrol grubu günlere göre yara iyileşme oranları

	0.Gün	3.Gün	5.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün	21.Gün
K1	0	26	52	78	86	93	100
K2	0	39	61	65	77	90	100
K3	0	33	44	53	71	83	97
K4	0	35	37	52	80	82	100
K5	0	36	43	60	72	82	100
K6	0	11	22	46	77	83	100
K7	0	44	55	69	87	89	100
K8	0	25	36	47	68	79	89
K9	0	10	23	44	57	77	92
K10	0	19	33	53	55	86	100

Tablo 2 Dexphanthenol grubu günlere göre yara iyileşme oranları

	0.Gün	3.Gün	5.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün	21.Gün
D1	0	22	27	42	70	81	93
D2	0	39	53	64	81	94	98
D3	0	3	17	64	75	89	98
D4	0	25	44	75	84	93	100
D5	0	20	23	52	59	82	93
D6	0	13	18	56	63	65	88
D7	0	5	27	54	73	77	91
D8	0	13	20	27	56	76	89
D9	0	17	29	56	68	86	100
D10	0	8	30	53	65	81	92

21. günün sonunda ratlardan sadece ikisinin yaraları makroskopik olarak tamamen kapandı. Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme oranları Tablo 2'de verildi.

3. Grup: %0.09 NaCl solüsyonu ile irrije edildikten sonra steril şartlarda Sildenafil sitratlı krem (%10'luk krem) lokal olarak uygulanarak pansumanı yapılan bu grupta da 21. günün sonunda ratların beş tanesinin yaraları makroskopik olarak tamamen kapandı. Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme oranları Tablo 3'de verildi.

#### Gruplara Ait Yara Boyutlarının Karşılaştırılması

Gruplar 3, 5, 7, 10, 14 ve 21. günlerde ölçülen yara alanlarına göre karşılaştırıldıklarında yara boyutunda günler içerisinde anlamlı küçülme saptanırken ve 2. gruba göre 1. ve 3. grupta daha iyi makroskopik iyileşme gözlemlenmesine rağmen, bu değişiklikler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı (Tablo 4).

Tablo 3

Sildenafil grubu günlere göre yara iyileşme oranları

	0.Gün	3.Gün	5.Gün	7.Gün	10.Gün	14.Gün	21.Gün
S1	0	30	46	48	77	91	100
S2	0	21	32	42	63	75	90
S3	0	37	40	59	90	95	100
S4	0	18	27	50	77	86	96
S5	0	43	50	80	89	93	100
S6	0	33	47	67	85	92	100
S7	0	24	37	73	82	90	98
S8	0	2	17	64	77	85	93
S9	0	25	45	57	67	82	93
S10	0	27	45	69	81	94	100

Tablo 4

Günlere göre ortalama yara yüzeyi ölçüm oranları

Gruplar	Günler					
	3	5	7	10	14	21
K	72,20 ± 1,7	59,40 ± 13,0	43,30 ± 1,1	27,00 ± 0,8	15,60 ± 5,0	2,20 ± 4,0
S	73,00 ± 11,8	61,40 ± 10,5	39,10 ± 12,0	21,20 ± 8,7	11,70±6,3	3,00 ± 3,7
D	83,50 ±10,7 <sup>a</sup>	70,20 ± 11,8	44,70 ± 11,0	30,60 ± 10,0 <sup>b</sup>	17,60 ± 8,7	5,80 ± 4,5

\* Mann-Whitney U Test, <sup>a</sup>Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı (p=0.049),  
<sup>b</sup>Sildenafil grubuna göre istatistiksel olarak farklı (p=0.034).

### Histopatolojik Değerlendirme

Yapılan incelemede; 1. grupta 3 rat hariç diğer 7 'sinde yüzeyin tamamen kapandığı, belirgin fibrozis geliştiği ve granülasyon dokusunun 4 tanesinde tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi. Diğer 3 ratta yüzeyin tam olarak kapanmadığı, yüzeyde ülserin mevcut olduğu ve hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar hücrelerin mevcut olduğu görüldü (Resim 1). 2. grupta ise sadece 2 ratta yüzeyin kapanmış olduğu, belirgin fibrozisin mevcut olduğu ve granülasyon dokusunun tamamen ortadan kalktığı görüldü. Diğer 8 ratta yüzeyin tam olarak kapanmadığı, yüzeyde ülserin mevcut olduğu ve hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar

hücrelerin mevcut olduğu görüldü (Resim 2). 3. grupta ise 5 ratta yüzeyin tamamen kapanmış olduğu ve granülasyon dokusunun 4 tanesinde tamamen ortadan kalkmış olduğu, 1 tanesinde az miktarda granülasyon dokusu olduğu gözlemlendi. Diğer 5 ratta yüzeyin tam olarak kapanmadığı, yüzeyde ülserin mevcut olduğu ve hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar hücrelerin mevcut olduğu görüldü (Resim 3). Tüm ratlarda belirgin olarak fibrozis mevcuttu (Tablo 5).

Tüm gruplar göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede makroskopik olarak yara boyutlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark sap-

Tablo 5

## Histopatolojik inceleme bulguları

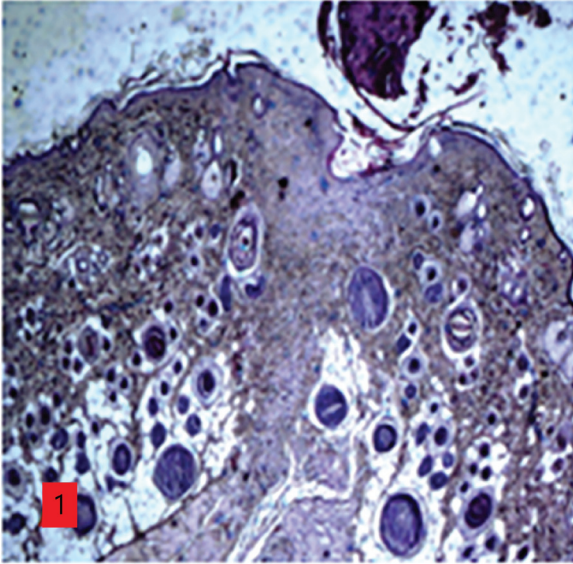
Sıra	Makroskopik	Fibrozis	Granülasyon Dokusu
<b>Kontrol Grubu</b>			
1	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
2	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
3	Yüzey kapanmamış, fibrin eksüdasyonu, ülser ve kurut mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
4	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Epidermise yakın alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
5	Yüzey kapanmamış, fibrin eksüdasyonu, ülser ve kurut mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
6	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Epidermise yakın alanda küçük bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
7	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
8	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
9	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
10	Yüzey kapanmamış, fibrin eksüdasyonu, ülser ve kurut mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
<b>Dexphantenol Grubu</b>			
1	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
2	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Kenarlardan fibrozis başlamış	Alt kısımlarda geniş bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
3	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda geniş bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
4	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
5	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
6	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Altan fibrozis başlamış	Yüzeyde granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
7	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
8	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Altta geniş bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
9	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Altta geniş bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
10	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Altta geniş bir alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
<b>Sildenafil Grubu</b>			
1	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
2	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
3	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
4	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
5	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Epidermise yakın alanda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
6	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
7	Yüzey kapanmamış, ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
8	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok
9	Yüzey kapanmamış, geniş alanda ülser mevcut	Belirgin fibrozis mevcut	Alt kısımlarda granülasyon dokusu mevcut, damarlar prolifer ve konjesyone
10	Yüzey kapanmış	Belirgin fibrozis mevcut	Yok

Tablo 6

Gruplar arası histopatolojik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması

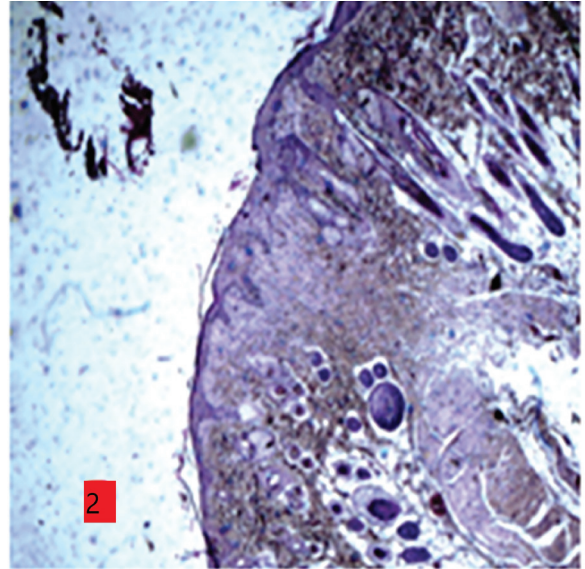
		Kontrol (%)	Dexpanthenol (%)	Sildenafil (%)	P*
Epitelizasyon	Var	7 (%70)	3 (%30)	4 (%40)	AD
	Yok	3 (%30)	7 (%70)	6 (%60)	
İnflamasyon	0	4 (%40)	0(%0)	2 (%20)	AD
	1	2(%20)	3 (%30)	2 (%20)	
	2	4 (%40)	2(%20)	3 (%30)	
	3	0(%0)	5 (%50)	3 (%30)	
Fibrozis	0	0(%0)	0(%0)	0(%0)	AD
	1	3 (%30)	0(%0)	1 (%10)	
	2	7 (%70)	10 (%100)	9 (%90)	
	3	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
Granülasyon	Var	5 (%50)	7 (%30)	7 (%70)	AD
	Yok	5 (%50)	3 (%70)	3 (%30)	

\*Ki-kare testi, AD: Anlamlı değil.



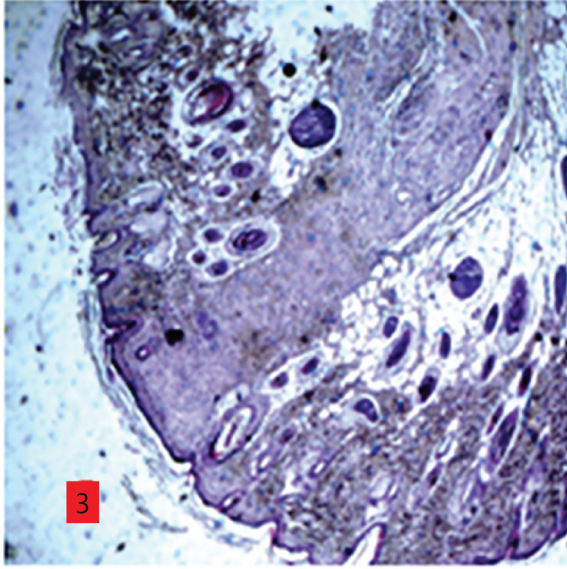
Resim 1

21. Günde yara dokularına ait mikroskopik görünüm (25X) A: Grup 1 (Kontrol, K)



Resim 2

21. Günde yara dokularına ait mikroskopik görünüm (25X) B: Grup 2 ( Dexphantenol, D)



### Resim 3

21. Günde yara dokularına ait mikroskopik görünüm (25X) C: Grup 3 (Sildenafil, S)

tanmadı. Buna benzer şekilde histopatolojik inceleme bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında epitelizeasyon, inflamasyon, fibrozis ve granülasyon varlığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

### Tartışma

Normal yara iyileşmesi, kanama, koagülasyon, ilk hasara karşın akut inflamatuvar yanıtın başlaması, rejenerasyon, parankimal hücrelerin ve konnektif dokunun proliferasyon ve migrasyonu, ekstrasellüler matris proteinlerinin sentezi, kollajen oluşumu ve depolanması, yeniden şekillenme gibi bir seri dinamik ve kompleks süreci içerir (4). Yara ayrılması ve yara iyileşmesinin gecikmesi cerrahide ciddi bir problem olarak, hala önemini korumaktadır. Bu nedenle çeşitli klinisyenler tarafından topikal ve sistemik olarak birçok ajan kullanılmıştır. Klinik kullanımda ana hedef; yara iyileşmesinde rol alan faktörleri (inflamatuvar hücreler, trombositler, medyatörler, hücre dışı matris v.b) etkileyerek bu süreci kısaltmayı ve ideal skar oluşturmayı sağlamaktır (5). Yara iyileşmesi süreci hemostaz ile başlar, makrofaj ve polimorfonükleer hücreler gibi çeşitli inflamatuvar hücreler bu erken yara iyileşmesi döneminde anahtar rol oynarlar (6, 7). Sonraki adımda keratinositler re-epitelizasyon ve granülasyonu başlatmak için yara kenarına doğru göç ederler (8). Yara iyileşmesindeki diğer önemli basamaklar dokulara kan akımı ve oksijen desteğinin sağlanması için gerekli olan remodelling ve angiogenezistir (9).

Bir vitamin B kompleksi ve Koenzim A'nın inaktif bir formu olan Pantothenic acid, normal epitel fonksiyonu için gereklidir. Topikal uygulama için, pantothenik asitin stabil alkol formu olan dekspantenol kullanılır. Yağ içinde su emulsiyonları şeklinde uygulandığında bunların deri penetrasyonları iyidir. Dekspantenol'ün dermatolojik etkileri arasında, yara iyileşmesi sırasında artmış fibroblast proliferasyonu ve hızlanmış re-epitelizasyon vardır (10) Ayrıca, farklı klinik durumlarda, anti inflamatuvar etkileri de gözlenmiştir (10-12). Pantothenik asit (vit B5)'in stabil alkol formu olan dekspantenol, ciltten iyi absorbe edilir ve hızla Ko-enzim A (CoA)'nın bir bileşeni olan Pantothenik asite enzimatik olarak dönüştürülür. Bu madde, hücreSEL deri metabolizmasında önemlidir (1). Dekspantenol'ün topikal uygulaması, cilt bakımında ve farklı dermatolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılır, çünkü deri rejenerasyonunu uyarır ve yara iyileşmesini hızlandırır (1).

Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda dekspantenol'ün yara iyileşmesinin çeşitli basamaklarında olumlu etkilerinin olduğu gözlemlenmektedir. Bizim çalışmamızda günlere göre yara boyutlarındaki küçülme oranlarının 3. günde dekspantenol grubunda kontrol grubuna göre daha iyi olduğu görülürken 5. günden itibaren yara boyutlarındaki küçülme oranlarının ve iyileşme şeklinin her iki grupta benzer olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda, Nitrik Oksit'in yara iyileşmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.. Bozulmuş yara iyileşmesi ile ilişkili; protein kalori malnutrisyonu, diabet, steroid kullanımı gibi durumların hepsi azalmış NO salınımı ile ilişkilidir (13). Nitrik oksit (NO) yara iyileşmesinde; pıhtılaşma sürecinin güçlendirilmesi (14), oksidatif stres komponentlerinin uzaklaştırılması (7), anjiogenezisi iyileştirmesi (15), endotelial hücre proliferasyonunu desteklemesi (16,17) ve dokunun yeniden şekillendirilmesinde yararlı etkileri gösterilmiştir (18). NO'nun vasodilatasyon düzenlenmesinde (19), hücre siklusü ve apoptozis kontrolünde (20), hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda (21), oksijen dağılımının artırılmasında (22) ve antimikrobiyal (23) mekanizmalardaki rolleri yapılmış olan çalışmalarda tarif edilmiştir. Jamshidzadeh ve ark. (2) topikal sildenafil kullanımının daha fazla makrofaj ve fibroblast göçünü, revaskülarizasyonu, kollajen rejenerasyonunu ve epitelizeasyonu arttırdığını bildirmişler. Aynı zamanda 7. günde subkutan fibroblast infiltrasyonunun arttığını, 14. günde abondan kollajen rejenerasyonu olduğunu epitelizeasyonun özellikle 14-21 günlerinde daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Dolayısı ile topikal sildenafil kullanımının yara iyileşmesinde etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Salcido ve arkadaşları (24) sildenafilin selüler ve endovasküler



alandan vasodilatasyon yapan ve böylece kan akımını arttıran NO salınımını arttırdığı rapor etmişler ve NO salınımının artmasının yara iyileşmesinde; anjiyogenezis, inflamasyon endotelial ve epitelial hücre proliferasyonu ve yeniden şekillenme gibi multipl seviyede pozitif etkilere sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Sarifakioğlu ve arkadaşları (25) artmış kan akımı ile yara iyileşmesini desteklemek için NO ve cGMP'nin ideal biyomekanik denge olduğunu rapor etmişler ve sildenafilin postoperatif cilt flebi sağkalımını arttırdığını bildirmişlerdir. Derici ve arkadaşları (6) yaptıkları deneysel çalışma sonucunda sildenafilin yara iyileşmesinde destekleyici bir faktör olarak kullanılabileceğini bildirmişler. Farsaei ve arkadaşları (26) yaptığı çalışmada iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalarla, değişik yara tiplerinde, sildenafilin tek başına ya da diğer ajanlarla kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması gerektiğini ifade etmişlerdir ve sildenafilin konvansiyonel tedaviye cevap alınmayan hastalarda, diğer ilaçların kontrendike olduğu hastalarda kurtarıcı tedavi olarak denenebileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi de sildenafil grubunda ve kontrol grubunda standart biryara bakım ürünü olan dekspanthenol grubuna daha iyi sonuçlar elde ettik

Literatür araştırmasında standart bir yara bakım ürünü olan dekspanthenol ile bir yara bakım ürünü olarak sildenafilin etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildi. Bu nedenle sildenafilin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin standart bir yara bakım ürünü ile karşılaştırılmasının daha fazla bilgi sağlayabileceğini düşündük (2,24-27). Çalışma sonunda dekspanthenol ve sildenafil grubu karşılaştırıldığında; günler içerisinde her iki grupta yara boyutlarının küçülme oranları açısından sonuçların benzer olduğu ve histopatolojik olarak da iyileşme bulgularının benzer olduğu görüldü.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü kullanılan hayvan sayılarının az oluşu ve deneysel bir çalışma olmasıdır.

## Sonuç

Bu çalışmada; istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa bile sildenafilin sitratın lokal olarak yara üzerine uygulandığı grupta yara iyileşmesinin daha iyi olduğunu gözlemledik. Lokal sildenafilin sitratın bir yara bakım ürünü olarak kullanılması için geniş kapsamlı çok merkezli prospektif randomize klinik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulundan 10.10.2013 tarih ve 2013/42 numara ile onay alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazardan talep edilebilir.

## Yazar Katkıları

MH: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Makalenin yazımı.

MK: Formal analizler; Metodoloji; Makalenin düzenlenmesi.

UA: Metodoloji; Histopatolojik değerlendirme.

GA: Makalenin incelenmesi; Makalenin düzenlenmesi.

## Kaynaklar

1. Proksch, E., de Bony, R., Trapp, S., & Boudon, S. (2017). Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *The Journal of dermatological treatment* 28(8), 766–773
2. Jamshidzadeh A, Azarpira N. (2011). The effects of topical sildenafil on wound healing in rat. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* 7(1): 43-48
3. Jarrahi, M., & Vafaei, A. A. (2004). Effect of topical phenytoin cream on linear incisional wound healing in albino rats. *Daru*, 12(4), 156-158.
4. Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *The Journal of international medical research*, 37(5), 1528–1542.
5. Erdem, C., & Çelebi, C. R. (Eds.). (1996). Tüm yönleriyle yara iyileşmesi. *Türk Dermatopatoloji Derneği*.
6. Derici, H., Kamer, E., Ünalp, H. R., Diniz, G., Bozdogan, A. D., Tansug, T., ... & Erbil, Y. (2010). Effect of sildenafil on wound healing: an experimental study. *Langenbeck's archives of surgery*, 395(6), 713-718.
7. Soneja, A., Drews, M., & Malinski, T. (2005). Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacological reports*, 57, 108.
8. Martin, P. (1997). Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276(5309), 75-81.
9. Ziche, M., & Morbidelli, L. (2000). Nitric oxide and angiogenesis. *Journal of neuro-oncology*, 50(1), 139-148.
10. Ebner, F., Heller, A., Rippke, F., & Tausch, I. (2002). Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *American journal of clinical dermatology*, 3(6), 427-433.
11. Romiti, R., & Romiti, N. (2002). Dexpanthenol cream significantly improves mucocutaneous side effects associated with isotretinoin therapy. *Pediatric dermatology*, 19(4), 368-371.
12. Schmuth, M., Wimmer, M. A., Hofer, S., Sztankay, A., Weinlich, G., Linder, D. M., ... & Fritsch, E. (2002). Topical corticosteroid

- therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *British Journal of Dermatology*, 146(6), 983-991.
13. Lee, R. H., Efron, D., Tantry, U., & Barbul, A. (2001). Nitric oxide in the healing wound: a time-course study. *Journal of Surgical Research*, 101(1), 104-108.
  14. Chung, A. W., Radomski, A., Alonso-Escolano, D., Jurasz, P., Stewart, M. W., Malinski, T., et al. (2004). Platelet-leukocyte aggregation induced by PAR agonists: regulation by nitric oxide and matrix metalloproteinases. *British journal of pharmacology*, 143(7), 845.
  15. Cooke, J. P., & Losordo, D. W. (2002). Nitric oxide and angiogenesis. *Circulation*, 105(18), 2133-2135.
  16. Schwentker, A., Vodovotz, Y., Weller, R., & Billiar, T. R. (2002). Nitric oxide and wound repair: role of cytokines?. *Nitric oxide*, 7(1), 1-10.
  17. Stallmeyer, B., Kämpfer, H., Kolb, N., Pfeilschifter, J., & Frank, S. (1999). The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound re-epithelialization. *Journal of Investigative Dermatology*, 113(6), 1090-1098.
  18. Nakamura, H., Herzenberg, L. A., Bai, J., Araya, S., Kondo, N., Nishinaka, Y., et al. (2001). Circulating thioredoxin suppresses lipopolysaccharide-induced neutrophil chemotaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(26), 15143-15148.
  19. Furchgott, R. F. (1996). The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *Jama*, 276(14), 1186-1188.
  20. Weller, R., Schwentker, A., Billiar, T. R., & Vodovotz, Y. (2003). Autologous nitric oxide protects mouse and human keratinocytes from ultraviolet B radiation-induced apoptosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 284(5), C1140-C1148.
  21. Krischel, V., Bruch-Gerharz, D., Suschek, C., Kröncke, K. D., Ruzicka, T., & Kolb-Bachofen, V. (1998). Biphasic effect of exogenous nitric oxide on proliferation and differentiation in skin derived keratinocytes but not fibroblasts. *Journal of Investigative Dermatology*, 111(2), 286-291.
  22. Stamler, J. S., Jia, L., Eu, J. P., McMahon, T. J., Demchenko, I. T., Bonaventura, J., et al. (1997). Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science*, 276(5321), 2034-2037.
  23. Weller, R., Ormerod, A. D., Hobson, R. P., & Benjamin, N. J. (1998). A randomized trial of acidified nitrite cream in the treatment of tinea pedis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 38(4), 559-563.
  24. Salcido, R. (2008). Viagra and wound healing: the NO connection. *Advances in skin & wound care*, 21(3), 106-109.
  25. Sarifakioglu, N., Gokrem, S., Ates, L., Akbuga, U. B., & Aslan, G. (2004). The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *British journal of plastic surgery*, 57(8), 769-772.
  26. Farsaie, S., Khalili, H., Karimzadeh, I., & Dashti-Khavidaki, S. (2012). An old drug for a new application: potential benefits of sildenafil in wound healing. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 15(4), 483-498.
  27. Ayyıldız, A., Nuhoglu, B., Huri, E., Uysal, A., Üstün, H., Ger-miyanoglu, C., et al. (2005). Experimental study: The efficacy and dosage of sildenafil citrate on flap viability. *Turk J Urol*, 31, 163-169.

## TİROİD İNCE İĞNE ASPİRASYONLARINDA İNCELENEN PREPARAT SAYISI İLE TANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE NUMBER OF SLIDES AND THE DIAGNOSIS IN THYROID FINE NEEDLE ASPIRATIONS

Ayça TAN<sup>1</sup>, Aydın İŞİSAĞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Manisa, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Tan A, İşisağ A. Tiroid İnce İğne Aspirasyonlarında İncelenen Preparat Sayısı ile Tanı Arasındaki İlişki. Med J SDU 2022; 29(3): 378-384.

### Öz

#### Amaç

Tiroid nodüllerinin tanısında kullanılan tek yöntem olan ince iğne aspirasyonunu değerlendirmede en yaygın kullanılan sistem Bethesda sistemidir. Semptomatik ve asemptomatik nodüllere uygulanan ince iğne aspirasyonunun yeterliliği hastanın uygun takip ve tedavisi için önemlidir. Çalışmanın amacı tiroid nodüllerinden yapılan aspirasyonlarda hazırlanan preparat sayısı ve aynı anda örneklenen nodül sayısı ile tanısallık arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

#### Gereç ve Yöntem

3747 olguya ait 5092 ince iğne aspirasyonu çalışmaya alındı. Olguların yaş ve cinsiyeti, nodül çapı, nodül başına örneklenen preparat sayısı, aynı seansta örneklenen nodül sayısı ve tüm nodüllerin tanıları not edildi. Preparat sayısı ve örneklenen nodül sayısı parametreleri kategorize edilerek tanı ile arasındaki ilişkiye bakıldı. Tüm veriler SPSS 20 programı kullanılarak analiz edildi.

#### Bulgular

İnce iğne aspirasyonlarının 3929'u (%77,2) kadın, 1163'ü (%22,8) erkek hastalardan yapılmıştı ve yaş ortalaması 52,3 (11-93 yaş) idi. Tek preparat ile incelenmiş aspirasyonlarda tanısallık oranı multipl preparat ile incelenenlere göre daha düşük idi ( $p=0,001$ ).

Multipl preparat ile incelenenlerde kuşkulu grup ve malign tanıları daha fazlaydı, tek preparat incelenenlerde ise benign tanı oranı daha yüksek idi ( $p=0,013$ ). Tanı kategorilerine bakıldığında ise multipl nodülden yapılan aspirasyonlarda benign tanılar daha fazlayken, tek nodül aspirasyonlarında kuşkulu ve malign tanı daha fazla idi.

#### Sonuç

Aspirasyon yapılan nodülün ultrasonografik özellikleri ve yapılan işlemin doğruluğu tanıyı doğrudan etkilemektedir. Nodülden yapılan aspirasyonlarda nodülün birkaç alanından aspirasyon yapılması ve aspirasyonların tek preparata kıyasla iki ya da daha fazla preparat ile hazırlanmasının hem tanısallığı artırmak hem de kuşkulu ve malign tanı olasılığını artırmak için önemli olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Aspirasyon, Bethesda, İnce iğne, Tiroid

#### Abstract

#### Objective

The first method used in the diagnosis of thyroid nodules is the Bethesda system, which is the most widely used system to evaluate aspiration. The adequacy of aspiration applied to symptomatic and asymptomatic nodules is important for appropriate

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: A.T. / draycatan@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 10.04.2022 • Kabul tarihi/Accepted Date: 11.08.2022

ORCID IDs of the authors: A.T: 0000-0003-4450-5425; A.İ: 0000-0002-2362-1614

follow-up and treatment of the patient. The aim of the study is to evaluate the relationship between the number of slides prepared from thyroid nodules and nodules sampled at the same time, and diagnostic efficiency.

### Material and Method

5092 aspirations from 3747 cases were included in the study. The age and gender of the cases, the diameter of the nodules, the number of preparations, the number of nodules and the diagnosis of all nodules were noted. The number of preparations and the number of sampled nodules were categorized and their relationship with the diagnosis was examined. All data were analyzed using SPSS 20.

### Results

Of the aspirations, 3929 (77.2%) were female and 1163 (22.8%) were male patients, and the mean age was 52.3 (11-93 years). The diagnostic rate of aspirations examined with a single preparation was lower than multiple preparations ( $p=0.001$ ). Suspicious

group and malignant diagnoses were higher in those who were examined with multiple preparations, and the rate of benign diagnosis was higher in those who were examined with a single preparation ( $p=0.013$ ). Considering the diagnostic categories, while benign diagnoses were more common in aspirations from multiple nodules, suspicious and malignant diagnoses were more common in single nodule aspirations.

### Conclusion

Ultrasonographic features of the nodule and the accuracy of the procedure directly affect the diagnosis. It has been concluded that aspiration from several areas of the nodule and the preparation of aspirations with two or more preparations compared to a single preparation are important both to increase the diagnosis and to increase the probability of suspicious and malignant diagnosis.

**Keywords:** Aspiration, Bethesda, Fine needle, Thyroid

## Giriş

Tiroid ince iğne aspirasyonu (İİA), tiroid nodüllerini değerlendirmede ilk basamak testtir (1-3). Tiroid İİA, multinodüler guatr olgularında ultrasonografik olarak şüpheli nodüllerin tümüne ya da şüpheli nodül olmadığında dominant nodüle uygulanır (2, 4-10). Ancak rutinde aspirasyon yapılacak nodül sayısı ve nodül başına hazırlanan preparat sayısı örnekleme yapan kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmektedir (11). Birçok merkezde Tiroid İİA'lar sitohistolojik korelasyonu kolaylaştıran Bethesda sistemi kullanılarak raporlanmaktadır. İnce iğne aspirasyonunun yeterli ve tanısal kabul edilebilmesi için en az 10 folikül epitel hücrelerinden oluşmuş minimum 6 farklı hücre grubu görmek gereklidir. Bethesda sistemi altı tane tanı kategorisi içermektedir: nondiagnostik sitoloji (NDS), benign sitoloji (BS), önemi belirsiz atipi (ÖBA), folliküler neoplazi (FN), kuşkulu sitoloji (KS) ve malign sitoloji (MS) (1, 12, 13). Bu çalışmadaki amaç örneklenen nodül başına incelenen preparat sayısı ve aynı seansta aspirasyon yapılan nodül sayısı ile tanısal ve tanı kategorileri arasındaki ilişkinin literatür eşliğinde değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulundan 17.06.2020 tarih ve 399 no'lu karar ile etik kurulu onayı alınmıştır.

Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda Ocak 2015-Ağustos 2018 tarihleri arasında kayıtlı, Bethesda sınıflamasına göre değerlendirilmiş 3747 olguya ait 5092 İİA çalışmaya alındı. Bu süre aralığında laboratuvarımıza konsültasyon olarak gelen 42 olgu, olgudaki nodülden hazırlanan tüm preparatlar incelemeye gönderilmediğinden çalışmadan çıkarıldı. Nodüllerden yapılan aspirasyonlarda hazırlanmış tüm preparatlar Giemsa ile boyandı. Olguların yaş, cinsiyet, nodül boyutu, nodül başına incelenmiş preparat sayısı, olgu başına aynı seansta aspirasyon yapılan nodül sayısı ve tanı bilgileri patoloji kayıtlarından elde edildi. Preparat sayısı, aynı seansta örneklenen nodül sayısı ve tanı sonuçlarında fazla kategori olduğundan (kategorik verilerde kategori sayısı arttıkça p değerinin anlamlı çıkma olasılığı artar) daha gerçek anlamlı istatistiksel sonuçlara ulaşmak için her üç parametre için farklı alt gruplar oluşturuldu. Nodül başına hazırlanan preparat sayısı açısından iki alt grup oluşturuldu: Grup P1= tek lam veya multipl lam; Grup P2= tek lam, 2 lam veya >2 lam. Tek seansta aspirasyon yapılan nodül sayısı açısından iki alt grup oluşturuldu: Grup N1= tek nodül veya multipl nodül; Grup N2= tek nodül, 2 nodül veya >2 nodül. Tanı kategorileri üç alt gruba ayrıldı: Grup T1= tanı yok (NDS) veya tanı var (BS, ÖBA, FN, KS, MG); Grup T2= BG, kuşkulu grup (ÖBA, FN, KS) veya MG; Grup T3= BG veya diğer tanısal gruplar (ÖBA, FN, KS, MG). Tüm veriler SPSS 20.00 programı kullanılarak Ki-kare testi ile analiz edildi.

## Bulgular

İnce iğne aspirasyonlarının 3929'u (%77,2) kadın, 1163'ü (%22,8) erkek hastalardan yapılmıştı ve yaş ortalaması 52,3 (11-93 yaş) idi. Lokalizasyonları bilinen 5054 İİA'nın 2525'i (%50) sağ lob, 2351'i sol lob (%46,5) ve 178'i isthmus (%3,5) yerleşimliydi. Nodül boyutu bilinen 3921 aspirasyonda nodül çapları 5-112 mm (ortalama:19 mm, ortanca:16 mm) arasında değişmekteydi. Nodüllerden hazırlanan preparat sayısı 1-7 arasında değişmekteydi ve ortalaması 1,7 idi. İİA yapılan nodüllerin 2205'i (%43,3) tek preparat ile 2887'si (%56,7) multipl preparat ile incelendi. Olguların 2605'ine (%69,5) aynı seansta tek nodülden İİA yapılırken 1142'sine (%30,5) multipl nodülden İİA yapıldı. 1142 olguya yapılan toplam İİA sayısı 2487 idi. Olgulardan 963'üne aynı seansta iki, 158'ine üç, 18'ine dört ve 3'üne beş nodülden aspirasyon yapıldı. Tek odaktan İİA yapılan olgularda multipl preparat ile inceleme daha fazla iken multipl odaktan yapılan İİA'larda tek preparat ile inceleme daha fazla idi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). 5092 İİA'nın 1778'i (%34,9) NDS, 2396'sı (%47,1) BG, 539'u (%10,6) ÖBA, 31'i (%0,6) FN, 287'si (%5,6) KS ve 61'i (%1,2) MG tanısı aldı.

Tek ya da multipl preparat ile örneklenen olgularda yaş ortalamaları benzer oranlardaydı. Cinsiyet ile preparat sayısı ortalaması arasında belirgin sayısal bir farklılık saptanmadı. Grup P1 ve Grup P2 ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında multipl preparat örneklemenin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,012$ ). Nodül boyutu ortalamasına bakıldığında nodül çapı erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,025$ ). Nodül boyutu ile yaş arasında bir fark saptanmadı. Nodül çapı arttıkça İİA yapılan lam sayısı artmaktaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,018$ ). Aynı seansta aspirasyon yapılan nodül sayısı ile çap arasında bir ilişki saptanmadı.

Hazırlanan preparat sayısının kategorize edilmemiş hali ile Bethesda tanı kategorileri arasındaki ilişkiye bakıldığında iki lam ile örneklenen aspirasyonlarda tek lam ile örneklenenlere göre ÖBA, FN, KS ve MG tanıları belirgin daha yüksek saptandı ve bu veri istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ). Hazırlanan preparat sayısı için oluşturulan her iki alt grup (Grup P1 ve P2) ile tanı arasındaki ilişkide de preparat sayısı arttıkça NDS tanısı azalırken diğer tanı gruplarında artış izlendi ( $p=0,000$ ). Tek ve iki preparat karşılaştır-

Tablo 1

Preparat sayısı ve aspirasyon yapılan nodül sayısı ile Bethesda kategorileri arasındaki ilişki

			Bethesda Tanı Kategorileri						p
			NDS	BS	ÖBA	FN	KS	MG	
Nodül başına hazırlanan preparat sayısı	Grup P1	tek preparat	823 (%37,3)	1035 (%46,9)	239 (%10,8)	8 (%0,4)	80 (%3,6)	20 (%0,9)	0,000
		multipl preparat	955 (%33,1)	1361 (%47,1)	300 (%10,4)	23 (%0,8)	207 (%7,2)	41 (%1,4)	
	Grup P2	tek lam	823 (%37,3)	1035 (%46,9)	239 (%10,8)	8 (%0,4)	80 (%3,6)	20 (%0,9)	0,000
		2 lam	746 (%35,8)	954 (%45,8)	208 (%10)	15 (%0,7)	131 (%6,3)	30 (%1,4)	
		>2 lam	209 (%26)	407 (%50,7)	92 (%11,5)	8 (%1)	76 (%9,5)	11 (%1,4)	
	Tek seansta aspirasyon yapılan nodül sayısı	Grup N1	tek nodül	909 (%34,9)	1176 (%45,1)	272 (%10,4)	19 (%0,7)	184 (%7,1)	45 (%1,7)
multipl nodül			869 (%34,9)	1220 (%49,1)	267 (%10,7)	12 (%0,5)	103 (%4,1)	16 (%0,6)	
Grup N2		tek nodül	909 (%34,9)	1176 (%45,1)	272 (%10,4)	19 (%0,7)	184 (%7,1)	45 (%1,7)	0,000
		2 nodül	684 (%35,5)	948 (%49,2)	198 (%10,3)	6 (%0,3)	81 (%4,2)	9 (%0,5)	
		>2 nodül	185 (%33)	272 (%48,5)	69 (%12,3)	6 (%1,1)	22 (%3,9)	7 (%1,2)	

masında FN, KS ve MG gruplarındaki tanı oranındaki artış iki kat gibi önemli bir orandaydı ( $p=0,000$ ). İki preparat ve  $>2$  preparat kıyaslamasında da en belirgin artış KS ve FN gruplarındaydı ( $p=0,000$ ). Preparat sayısı için oluşturulan gruplar ve Bethesda tanı kategorisi arasındaki ilişkiyi gösteren veriler Tablo 1'de verildi.

Tek seansta aspirasyon yapılan nodül sayısının kategorize edilmemiş hali ile tanı arasındaki ilişkide aynı seansta multipl nodülden aspirasyon yapılan olgularda ÖBA, FN, KS ve MG tanıları, tek nodülden aspirasyon yapılanlardan daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ). Tek seansta aspirasyon yapılan nodül sayısı için oluşturulan iki alt gruptan Grup N1'de tek nodülden aspirasyon yapılanlarda benign tanı, multipl nodülden aspirasyon yapılanlara göre daha az ancak KS ve MG tanıları belirgin daha fazla idi ( $p=0,000$ ). Grup N2'de ise NDS tanısı  $>2$  nodül aspirasyonlarında en az oranda görülürken diğer tüm tanıları tek nodül aspirasyonlarında en fazla olup aspirasyon yapılan nodül sayısı arttıkça düşmekteydi ( $p=0,000$ ). Nodül sayısı için oluşturulan gruplar ve

Bethesda tanı kategorisi arasındaki ilişkiyi gösteren veriler Tablo 1'de verildi.

Grup P1: Tek preparat ile incelenmiş İİA'larda tanısallık oranı multipl preparat ile incelenenlere göre daha düşük idi ( $p=0,001$ ). Multipl preparat ile incelenenlerde tek preparat incelenenlere göre kuşkulu grup ve MG tanıları daha fazlaydı, tek preparat incelenenlerde de BG tanı oranı daha yüksek idi ve bu veriler istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,013$ ) (Tablo 2).

Grup P2: Preparat sayısı arttıkça aspirasyonun tanı alma oranı artmaktaydı ( $p=0,000$ ). Preparat sayısı arttıkça BG tanısı azalırken, kuşkulu grup tanılarındaki artış dikkat çekiciydi. MG tanısı iki preparat hazırlanan aspirasyonlarda en yüksek oranda saptandı. Tüm bu veriler istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,026$ ) (Tablo 2).

Grup N1: Tek ve multipl nodül örneklemelerde tanısallık benzer oranlardaydı. Tanı kategorilerine bakıldığında ise multipl nodülden yapılan aspirasyonlarda BG tanıları daha fazlayken, tek nodül aspirasyonlarının

Tablo 2

Preparat sayısı, nodül sayısı ve tanı için oluşturulan grupların karşılaştırılması

	Grup T1			Grup T2				Grup T3		
	Tanı yok	Tanı var	p	Benign	Kuşkulu grup (ÖBA, FN, KS)	Malign	p	Benign	Diğer tanısall gruplar	p
<b>Grup P1</b>										
tek preparat	823 (%37,3)	1382 (%62,7)	0,001	1035 (%74,9)	327 (%23,7)	20 (%1,4)	0,013	1035 (%74,9)	347 (%25,1)	0,003
multipl preparat	955 (%33,1)	1932 (%66,9)		1361 (%70,4)	530 (%27,4)	41 (%2,1)		1361 (%70,4)	571 (%29,6)	
<b>Grup P2</b>										
tek preparat	823 (%37,3)	1382 (%62,7)	0,000	1035 (%74,9)	327 (%23,7)	20 (%1,4)	0,026	1035 (%74,9)	347 (%25,1)	0,008
2 preparat	746 (%35,8)	1338 (%64,2)		954 (%71,3)	354 (%26,5)	30 (%2,2)		954 (%71,3)	384 (%28,7)	
$>2$ preparat	209 (%26)	594 (%74)		407 (%68,5)	176 (%29,6)	11 (%1,9)		407 (%68,5)	187 (%31,5)	
<b>Grup N1</b>										
tek nodül	909 (%34,9)	1696 (%65,1)	0,498	1176 (%69,3)	475 (%28)	45 (%2,7)	0,000	1176 (%69,3)	520 (%30,7)	0,000
multipl nodül	869 (%34,9)	1618 (%65,1)		1220 (%75,4)	382 (%23,6)	16 (%1)		1220 (%75,4)	398 (%24,6)	
<b>Grup N2</b>										
tek nodül	909 (%34,9)	1696 (%65,1)	0,540	1176 (%69,3)	475 (%28)	45 (%2,7)	0,000	1176 (%69,3)	520 (%30,7)	0,000
2 nodül	684 (%35,5)	1242 (%64,5)		948 (%76,6)	285 (%22,9)	9 (%0,7)		948 (%76,3)	294 (%23,7)	
$>2$ nodül	185 (%33)	376 (%67)		272 (%72,3)	97 (%25,8)	7 (%1,9)		272 (%72,3)	104 (%27,7)	

da kuşkulu ve MG grup daha fazla idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Tek nodülden İİA yapılanlarda kuşkulu kategorideki yüksekliği oluşturan tanı grupları FN ve KS grupları idi ( $p=0,000$ ) (Tablo 2).

Grup N2: En tanısıl grubun >2 nodül aspirasyonlarında olduğu, bunların da en fazla BG tanı aldığı görüldü. Tek nodülden yapılan aspirasyonlarda BG dışı tanısıl grubun daha yüksek olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,000$ ) (Tablo 2).

## Tartışma

Tiroide fizik muayene sırasında tespit edilen palpabl nodüller %4-7 gibi bir insidanda görülürken ultrasonografik yöntemle insidental olarak saptanan asemptomatik nodüller %19-67 oranında saptanır (14). Ultrasonografik olarak nodülde hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, hipervaskülarite, düzensiz sınırlar ve nodülün boyunun eninden uzun olması bulguları varlığı kuşkulu bulgulardır (15). Multinodüler guatr olgularında malignite kriterleri taşıyan şüpheli nodül tayini önemlidir (16). Rutinde nodüllerin tanısı için en sık kullanılan yöntem ince iğne aspirasyonudur ve basit uygulanabilir, güvenilir ve ucuz bir yöntemdir (17, 18). İnce iğne aspirasyonu sayesinde benign ve malign ayrımı yapılır (15). İnce iğne aspirasyonlarının tanısı için kullanılan Bethesda sistemi, tiroid sitolojisi için, sitopatologlar, radyologlar ve cerrahlar arasındaki iletişimin netliğini kolaylaştıran ve tiroid hastalıkları için sitohistolojik korelasyonu kolaylaştıran bir raporlama sistemidir (12).

Literatürdeki birçok çalışmada erkeklerde ve daha genç yaşta malignite olasılığının daha fazla olduğu (19) nadir çalışmada ise kadınlarda daha sık (16) olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada da erkek hastalarda ve genç yaşta malign tanı literatürle uyumlu olarak daha fazla idi. Bu çalışmada, nodül boyutu arttıkça malignite olasılığının arttığını bildiren çalışmalarla benzer sonuç saptandı (15, 20, 21).

Bizim serimizde Bethesda sistemine göre raporlanan İİA sonuçları değerlendirildiğinde NDS oranının %34,9 olduğu görüldü. Bu oran literatürde yaklaşık olarak %1,2-26 arasında değişmekteydi (13, 22-24). NDS tanısının nedenleri nodülden aspirasyon sırasında yapılan hatalardır. Buna neden olan faktörler nodül nedenli (nodülün büyük oranda kistik ya da hemorajik olması, kalın kalsifiye kapsül olan nodüllerde iğnenin kapsülde kalması, derin yerleşimli nodül, fibrotik nodül) ve kişi nedenli (tecrübe, kullanılan iğnenin kalınlığı ve uzunluğu, aynı nodülün farklı alanlarından çoğul aspirasyon yapılması, alınan aspirasyonun uygun yayılmaması ve hazırlanan preparatların uygun

tespit edilmemesi) olabilir (15, 16, 25). Aspirasyonun yeterli yapılması dışında alınan örneğin uygun yayılması ve zamanında tespit edilmesi de yapılan işlemin tanı alma oranını büyük ölçüde artırır. Bu koşulların düzgün yapıldığı koşullarda aspirasyondan hazırlanan preparat sayısının da tanı için önemi vardır. Bu süreçte hasta başı yeterlilik bakılması hem tanı oranlarını artıracak hem de aspirasyonun uygun şekilde yayılması ve tespit edilmesini sağlayacaktır (15, 18). Rossi ve ark. yaptıkları çalışmalarında ek olarak hazırlanan preparatlarla yaptıkları ikinci değerlendirmede 18 olgunun tanısının NDS'den BG sitolojiye, 5 olgunun tanısının NDS'den FN'ye ve 1 olgunun da tanısının KS'den MG'ye değiştiğini belirtmişlerdir. Ek preparat incelemenin daha doğru tanıya ulaşmada önemli olduğunu söylemişlerdir (18). Örneklenen preparat sayısı arttıkça tanısallığın arttığını bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (26, 27). Bizim serimizde de tek ve multipl preparat karşılaştırmamızda multipl preparatla incelenen yaymalar daha fazla tanı almış ve yetersizlik daha az oranda tespit edilmiştir. Tanı oranının artması yanısıra bu olgularda kuşkulu ve malign tanılar daha yüksek oranda saptanmıştır. Preparat sayısı arttıkça kuşkulu ve malign tanılarının artışı dikkat çekicidir. İİA tanılarında çoklu preparat ile incelemenin maligniteyi saptamada daha başarılı olduğunun tespiti rutin kullanım için önemli bir bulgudur.

Mihalescu ve ark. tiroide multipl nodül varlığı ve malignite ilişkisi hakkında yaptıkları çalışmalarında multipl nodülü olan hastalarda soliter nodülü olanlara göre belirgin daha yüksek oranda malignite saptamışlar ve bu bulguyu istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (28). Frates ve ark. yaptıkları çalışmada ise çapı 10 mm'den büyük bir veya daha fazla tiroid nodülü olan hastalarda, tiroid kanseri olasılığını nodül sayısından bağımsız olarak yüksek saptamışlardır (6). Bizim çalışmamızda tek ve multipl nodüllerin örneklendiği durumlardaki tanı oranlarına bakıldığında tanı alan olguların benzer oranlarda olduğu görüldü. Ancak multipl nodülden aynı anda yapılan aspirasyonlarda BG tanılar daha fazlayken, tek nodül aspirasyonlarında kuşkulu ve MG grup daha fazla idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunun nedeni soliter bir nodülün neoplastik hatta malign olma olasılığının daha fazla olması ya da aspirasyon yapan kişinin tek nodülden işlem yaparken nodülün daha fazla alanına girişim yapmış olması olabilir (9, 16, 29). Bu gruplardaki tanının daha çok FN ve KS gruplarında olması da bu hipotezi desteklemektedir. Literatürde soliter ve multipl nodüllerin malign olma olasılığı konusunda farklı görüşler de vardır, bazı çalışmalar malignite riskinin her ikisinde aynı (9, 30-32), bazı çalışmalar ise soliter nodüllerde daha az olduğunu (28, 33) belirtmektedir.

Yapılan aspirasyonun yeterliliği, preparatlar patoloğun önüne gelmeden önceki birçok noktada etkilenmektedir. Aspirasyon yapılan nodülün ultrasonografik özellikleri ve yapılan işlemin doğruluğu (uygun iğne boyutu, hazırlanan preparat sayısı, uygun tespit işlemi) tanıyı doğrudan etkilemektedir (18, 26). Nodülden yapılan aspirasyonlarda nodülün birkaç alanından aspirasyon yapılması ve aspirasyonların tek preparata kıyasla iki ya da daha fazla preparat ile hazırlanmasının hem tanısallığı artırmak hem de kuşku ve malign tanıları yakalamak için önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulundan 17.06.2020 tarih ve 399 no'lu karar ile etik kurulu onayı alınmıştır. Çalışma "Helsinki Deklarasyonu"na uygun yapılmıştır.

### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

### Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede ve/veya ek dosyalarda mevcuttur.

### Yazar Katkıları

AT: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

Al: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Metodoloji; Makalenin düzenlenmesi.

### Kaynaklar

- Mondal SK, Sinha S, Basak B, Roy DN, Sinha SK. The Bethesda system for reporting thyroid fine needle aspirates: A cytologic study with histologic follow-up. *Journal of cytology*. 2013;30(2):94-9.
- Rago T, Chiovato L, Aghini-Lombardi F, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Non-palpable thyroid nodules in a borderline iodine-sufficient area: detection by ultrasonography and follow-up. *Journal of endocrinological investigation*. 2001;24(10):770-6.
- Udul P, Barut F, Özdamar Ş. O. Tiroid Karsinomu Olgularında İnce İğne Aspirasyonu Bulguları. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018; 25(3): 265-274
- Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. *The New England journal of medicine*. 2015;373(24):2347-56.
- Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2003;9(2):128-36.
- Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(9):3411-7.
- Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2006;12(1):63-102.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):1-133.
- Levenson JN, Santaella I, Wachtel MS, Levenson DI. Discordance between cytologic results in multiple thyroid nodules within the same patient. *Acta cytologica*. 2010;54(5):673-8.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(5):1941-6.
- Burch HB, Burman KD, Cooper DS, Hennessey JV, Vietor NO. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(7):2853-62.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(11):1159-65.
- Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, Hanley KZ. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *American journal of clinical pathology*. 2010;134(3):450-6.
- Sahin D, Yilmazbayhan D, Firat P, Hacısalihoglu UP, Kırımlioglu SH, Celenk E, et al. Comparison of conventional cytology and SurePath in split thyroid fine needle aspiration materials. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2017;28(4):291-8.
- Shrestha M, Crothers BA, Burch HB. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fine-needle aspiration: a 10-year study from a single institution. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(12):1251-6.
- Rago T, Fiore E, Scutari M, Santini F, Di Coscio G, Romani R, et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *European journal of endocrinology*. 2010;162(4):763-70.
- Nagarajan N, Schneider EB, Ali SZ, Zeiger MA, Olson MT. How do liquid-based preparations of thyroid fine-needle aspiration compare with conventional smears? An analysis of 5475 specimens. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(3):308-13.
- Rossi ED, Morassi F, Santeusano G, Zannoni GF, Fadda G. Thyroid fine needle aspiration cytology processed by ThinPrep: an additional slide decreased the number of inadequate results. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2010;21(2):97-102.
- Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clinic proceedings*. 1994;69(1):44-9.
- McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in



- thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery*. 2007;142(6):837-44; discussion 44.e1-3.
21. Mehanna R, Murphy M, McCarthy J, O'Leary G, Tuthill A, Murphy MS, et al. False negatives in thyroid cytology: impact of large nodule size and follicular variant of papillary carcinoma. *The Laryngoscope*. 2013;123(5):1305-9.
  22. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine-needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer*. 2009;117(3):195-202.
  23. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007;111(5):306-15.
  24. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Gawande AA, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007;111(6):508-16.
  25. Kim DW. How to do it: ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules that commonly result in inappropriate cytology. *Clinical imaging*. 2013;37(1):1-7.
  26. Tulecke MA, Wang HH. ThinPrep for cytologic evaluation of follicular thyroid lesions: correlation with histologic findings. *Diagnostic cytopathology*. 2004;30(1):7-13.
  27. Hastehe F, Pang Y, Pu R, Michael CW. Do we need more than one ThinPrep to obtain adequate cellularity in fine needle aspiration? *Diagnostic cytopathology*. 2007;35(11):740-3.
  28. Mihailescu DV, Schneider AB. Size, number, and distribution of thyroid nodules and the risk of malignancy in radiation-exposed patients who underwent surgery. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(6):2188-93.
  29. Sippel RS, Elaraj DM, Khanafshar E, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Does the presence of additional thyroid nodules on ultrasound alter the risk of malignancy in patients with a follicular neoplasm of the thyroid? *Surgery*. 2007;142(6):851-7; discussion 7.e1-2.
  30. Barroeta JE, Wang H, Shiina N, Gupta PK, Livolsi VA, Baloch ZW. Is fine-needle aspiration (FNA) of multiple thyroid nodules justified? *Endocrine pathology*. 2006;17(1):61-5.
  31. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *The American journal of medicine*. 1992;93(4):363-9.
  32. Lansford CD, Teknos TN. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2006;13(2):89-98.
  33. Bouhabel S, Payne RJ, Mlynarek A, Hier M, Caglar D, Tamielia M. Are solitary thyroid nodules more likely to be malignant? *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2012;41(2):119-23.



## DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COLON CANCER IN ISPARTA-BURDUR REGION

### ISPARTA BURDUR YÖRESİNDEKİ KOLON KANSERİ HASTALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Erkan KAYIKÇIOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Kayıkçıoğlu E. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Colon Cancer in Isparta-Burdur Region. Med J SDU 2022; 29(3): 386-389.

#### Öz

#### Amaç

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde takipli kolon kanseri hastalarının demografik ve klinikopatolojik özelliklerini belirlemek.

#### Gereç ve Yöntem

2010-2021 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran 582 kolon kanseri tanısı almış olan hastanın poliklinik arşiv dosyaları incelendi; yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, hastaların ailevi kanser öyküsü, tanı anındaki patolojik TNM evresi kayıt altına alındı.

#### Bulgular

Medyan yaş 63,5 ölçüldü. 582 hastanın 375'i (64,4%) erkek, 207'si (35,6) kadındı. Hastaların 34'ünde (%5,8) ailede kolon kanseri öyküsü mevcuttu. 147 (%25,3) hastada tümör sağ kolondan, 168 (% 28,9) sol kolondan, 265'inde (%45,5) ise rektumdan kaynaklanmaktaydı. Tanı anında 35'inde (%6) T evresi T1, 61'inde (%10,5) T2, 418'inde (%71,8) T3 ve 67'sinde (%11,5) T4 idi. Hastaların patolojik N evresi 246'sında (%42,3) N0, 168'inde (%28,9) N1, 168'inde (%28,9) N2 idi. TNM derecesine göre evrelendirildiğinde 82 (%14,1) hasta Evre 1, 153 (%26,3) hasta Evre 2, 242 (%41,6) hasta Evre 3, 105 (%18) hasta Evre 4 'de

tanı almıştır. Hastaların 106'sında (%18,2) tanı anında metastaz saptandı.

#### Sonuç

Isparta Burdur yöresinden Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran hastaların çoğu ileri evrede tanı alan hastalardır. Kolon kanseri taramaları hakkında bölge halkının bilinçlendirilmesi, kolon kanseri farkındalığının artırılması hayati önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Burdur, Isparta, Kolon Kanseri, Tarama

#### Abstract

#### Objective

To define the demographic and clinicopathological characteristics of colon cancer patients followed up at Suleyman Demirel University, Medical Oncology Outpatient Clinic.

#### Material and Method

Outpatient archive files of 582 patients who applied to Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Medical Oncology Clinic and received a diagnosis of colon cancer between 2010-2021 were examined and patients' age, gender, tumor location, family history

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** E.K. / drkayikcioglu@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 16.04.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 22.08.2022

**ORCID IDs of the authors:** E.K: 0000-0002-7401-5446

of cancer, and pathological TNM stage at the time of diagnosis were recorded.

### Results

Median age was 63.5 years. Of the 582 patients, 375 (64.4%) were male and 207 (35.6%) were female. Thirty-four (5.8%) of the patients had family history of colon cancer. The origin of the tumor was the right colon in 147 (25.3%) patients, the left colon in 168 (28.9%), and the rectum in 265 (45.5%). At the time of diagnosis, T stage was T1 in 35 (6%) patients, T2 in 61 (10.5%), T3 in 418 (71.8%), and T4 in 67 (11.5%). Pathological N stage was N0 in 246 (42.3%) patients, N1 in 168 (28.9%), and N2 in 168 (28.9%). When staging was made according to TNM grades, 82 (14.1%) patients were diagnosed with Stage 1

disease, 153 (26.3%) with Stage 2 disease, 242 (41.6%) with Stage 3, and 105 (18%) patients were diagnosed with Stage 4 disease. Metastasis was detected at the time of diagnosis in 106 (18.2%) of the patients.

### Conclusion

Most of the patients who apply to Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Medical Oncology Outpatient Clinic from the Isparta-Burdur region are patients diagnosed at an advanced stage. It is of vital importance to raise awareness of colon cancer screenings and increase awareness of colon cancer in the community of this region.

**Keywords:** Burdur, Colon Cancer, Isparta, Screening

### Introduction

According to GLOBOCAN data, colorectal cancer is the third most common cancer with approximately 1.870.000 new cases per year, and the second most common cause of cancer related death with 916.000 cases per year. The incidence of colon cancer is four times higher in developed countries than in developing countries; however, with similar rates of mortality. In developing countries, more animal-source food is consumed with increasing levels of income and a more sedentary lifestyle leads to a decrease in physical activity, thereby to being overweight; and these characteristics are independent risk factors for the development of colon cancer (1). Alcohol, smoking, and consuming red and processed meat increase the risk while calcium supplements, whole grains, high-fiber food and dairy products reduce the risk. The American Cancer Society has lowered the screening age for colon cancer from 50 to 45 years due to the increase in the incidence among younger individuals. Most guidelines recommend colonoscopy every 10 years or fecal occult blood test and rectosigmoidoscopy every 5 years after the age of 50 as a screening method; however, compliance with the colon cancer screening program is extremely low in our country, as is the case in most countries (2).

Patients may apply to the clinic with gastrointestinal complaints or to the emergency department with bleeding, obstruction or perforation. While patients diagnosed with screening methods receive the diagnosis in an early stage, those diagnosed after presenting with complaints receive the diagnosis in a locally advanced or metastatic stage and their overall survival

is shorter compared to early-stage disease. Several studies have shown that 70-90% of colorectal cancer patients receive the diagnosis after presenting with a complaint (3). Tumors originating from the left and right side of the colon have different embryological origins. While the cecum, appendix, ascending colon and the proximal two-thirds of the transverse colon originate from the midgut; the distal one-third of the transverse colon, descending colon, sigmoid colon and the proximal two-thirds of the rectum originate from the hindgut. The right colon is perfused by the superior mesenteric artery, whereas the left colon is perfused by the inferior mesenteric artery. The physiological functions of the right and left colon as well as their exposure to nutrients and carcinogens also differ (4). It is thought that the prognostic and predictive value of the location of colon cancer may be due to the different origins; however, the underlying reasons of this difference have not yet been fully clarified. Right colon is defined as cancers originating from colon segments proximal to splenic flexura and left colon distal to splenic flexura in our study.

The purpose of this study is to identify the tumor site and disease stage at diagnosis for colon cancer patients who applied to our hospital.

### Material and Method

The Ethics Committee of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine approved this study on 01.04.2022 with protocol number 8/104. There was no need for a Scientific Research Fund because the investigation would be retrospective.

We planned to conduct an observational cross-sectional study investigating the demographic characteristics and tumor location, presence of family history, and TNM stage at the time of diagnosis in colon cancer patients who applied to Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Medical Oncology Clinic.

Outpatient archive files of 582 patients who applied to Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Medical Oncology Clinic and received a diagnosis of colon cancer between 2010-2021 were examined and patients' age, gender, tumor location, family history of cancer, and pathological TNM stage at the time of diagnosis were recorded.

## Results

The data of 582 patients who applied to Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Medical Oncology Clinic between 2010-2021 were analyzed retrospectively. Median age was 63.5 years. Of the 582 patients, 375 (64.4%) were male and 207 (35.6%) were female. Thirty-four (5.8%) of the patients had family history of colon cancer. The origin of the tumor was the right colon in 147 (25.3%) patients, the left colon in 168 (28.9%), and the rectum in 265 (45.5%). At the time of diagnosis, T stage was T1 in 35 (6%) patients, T2 in 61 (10.5%), T3 in 418 (71.8%), and T4 in 67 (11.5%). Pathological N stage was N0 in 246 (42.3%) patients, N1 in 168 (28.9%), and N2 in 168 (28.9%). When staging was made according to TNM grades, 82 (14.1%) patients were diagnosed with Stage 1 disease, 153 (26.3%) with Stage 2 disease, 242 (41.6%) with Stage 3, and 105 (18%) patients were diagnosed with Stage 4 disease. Metastasis was detected at the time of diagnosis in 106 (18.2%) of the patients.

## Discussion

According to 2020 data, there are 21,000 new cases of colon cancer annually in Turkey, and approximately 11,000 patients die due to colon cancer every year (1). Colorectal cancer is the 2nd most common cause of cancer-related death. In our study, the median age was 63 years. While the incidence in elderly patients has been decreasing since the 1990s, the incidence in younger adults has doubled. One out of every 10 newly diagnosed patients is under the age of 50 years. The increased incidence in younger patients may be due to the changing dietary habits, environmental exposures, and lifestyle. Seventy-nine (13.6%) of the patients in the present study were under the age of 50 years and 7 (8.9%) of them had a family history of colon cancer. The risk of colon cancer increases with

age and with the presence of family history; however, a relevant family history is seen in only 25% of young patients (5).

In 147 (25.3%) patients, the tumor had originated from the right colon. In a meta-analysis of 66 studies involving 1,437,000 patients, tumors located in the right colon were associated with poor prognosis while tumors located in the left colon had a 12% reduced risk of death, and this effect was independent of the number of patients enrolled in the studies and the adjuvant chemotherapies used in the treatment (6). KRAS and BRAF mutations are more common in tumors of the right colon and are associated with poor prognosis (7).

In our study, nearly 60% of the patients were diagnosed at an advanced stage (Stage 3, 4). The pathological tumor stage at the time of diagnosis is the most important prognostic marker. The 5-year survival is 33.4-74% in stage 3 disease and 6% in stage 4 disease (8).

Environmental and genetic triggers, diseases, and inflammatory factors play a role in the development of colon cancer. In most of the guidelines, colon cancer screening starts at the age of 50 years for healthy individuals without a family history, genetic predisposition, inflammatory bowel disease or history of radiotherapy. However, due to the increasing diagnosis among younger individuals, The American Cancer Society reported in 2021 that screening is recommended for all individuals after the age of 45 (9). In those with a family history and/or genetic predisposition, screening should start at an earlier age. Screening can be performed every 10 years with total colonoscopy or by means of fecal occult blood test and rectosigmoidoscopy every 5 years. In our study, the disease was seen to originate from the right colon in 25.3% of the patients, compared to 36% in a study conducted in United Kingdom (10). This result indicates that most colon cancer diagnoses can be made even with rectosigmoidoscopy alone in cases where total colonoscopy cannot be performed during the screening. Most of the patients (59.6%) were diagnosed at an advanced stage. Effective implementation of the screening program would increase overall survival by reducing the proportion of patients diagnosed at such an advanced stage. This descriptive study represents the study with the largest number of colon cancer patients reported from our region.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Ethical Approval

The Ethics Committee of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine approved this study on 01.04.2022 with protocol number 8/104. Study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration.

### Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Availability of Data and Materials

Data available on request from the author.

### Authors Contributions

EK: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Validation; Visualization; Writing-original draft.

### References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(4):359-69.
- Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal cancer initial diagnosis: screening colonoscopy, diagnostic colonoscopy, or emergent surgery, and tumor stage and size at initial presentation. *Clinical colorectal cancer.* 2016;15(1):67-73.
- Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1713-29.
- Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology.* 2020;158(2):341-53.
- Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dalleria P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):211-9.
- Sinicrope FA, Mahoney MR, Yoon HH, Smyrk TC, Thibodeau SN, Goldberg RM, et al. Analysis of Molecular Markers by Anatomic Tumor Site in Stage III Colon Carcinomas from Adjuvant Chemotherapy Trial NCCTG N0147 (Alliance). *Clin Cancer Res.* 2015;21(23):5294-304.
- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
- Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2021;325(19):1965-77.
- Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer.* 2005;93(4):399-405.

## CHANGES IN THE DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FEATURES OF COLORECTAL CARCINOMA CASES FOLLOWING THE COVID-19 PANDEMIC

COVID-19 PANDEMİSİNİ TAKİBEN KOLOREKTAL KARSİNOM VAKALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Dursun Burak OZDEMİR<sup>1</sup>, Ahmet KARAYIGIT<sup>2</sup>, Hayrettin DİZEN<sup>3</sup>, Bulent UNAL<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgical Oncology, Samsun Education and Research Hospital, Samsun, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Department of Surgical Oncology, SBU Adana City Training and Research Hospital, Adana, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Department of General Surgery, Acibadem Eskisehir Hospital, Eskisehir, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Department of Organ Transplantation, Istanbul Aydın University Faculty of Medicine, Medical Park Florya Hospital, Istanbul, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Ozdemir DB, Karayigit A, Dizen H, Unal B. Changes in The Demographic and Clinical Features of Colorectal Carcinoma Cases Following The Covid-19 Pandemic. Med J SDU 2022; 29(3): 390-396.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışma, Covid-19 pandemisinden önce ve sonra başvuran kolorektal karsinomlu hastaların demografik, klinik ve patolojik özelliklerini karşılaştırmayı amaçladı.

#### Gereç ve Yöntem

Pandemiden 9 ay önce ve ilk 9 ay içinde başvuran olgular çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmanın birincil sonuç ölçütü, iki dönem boyunca invaziv kolorektal karsinomlu hastaların klinik ve patolojik özelliklerindeki farklılıktı.

#### Bulgular

Pandemi öncesi ve pandemi sonrası hastalar yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör boyutu, lenf nodu invazyonu, farklılaşma, senkron tümör varlığı, radyal ve distal cerrahi sınır pozitifliği, perinöral ve lenfovasküler invazyon, TNM evresi, karaciğer metastazı ve nüks bakımından benzerdi. Pandemi öncesi döneme göre fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, pandemi sonrası hastalarda ileuslu 3 hasta (%4,7) ve tümör perforasyonu olan 2 hasta (%3,2) belirledik.

**Sonuç:** Bulgularımız, pandemi sonrası dönemde kolorektal karsinom nedeniyle ameliyat olan hasta sayısında, muhtemelen hastanelerdeki sağlık organizasyonundaki yapısal değişiklikler ve hastaların SARS-CoV-2 ile olası enfeksiyon nedeniyle sağlık hizmetine başvuruda tereddüt etmesi nedeniyle pandemi öncesi döneme göre hafif bir azalma olduğunu göstermektedir. Sağlık sistemlerinin, Covid-19 salgını sırasında maligniteler gibi ciddi klinik durumları yönetmenin yeni yollarını bulmaya çalışması gerektiği açıktır.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, Erteleme, Kolorektal karsinomlar, Sağlık hizmeti,

#### Abstract

#### Objective

This study aimed to compare the demographic, clinical and pathological features of patients with colorectal carcinomas presenting before and after the Covid-19 pandemic.

#### Material and Method

Subjects presenting from 9 months prior to and those

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** D.B.O. / dursun\_burak@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 19.04.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 15.06.2022

**ORCID IDs of the authors:** D.B.O: 0000-0002-3672-5738; A.K: 0000-0003-0380-9190;

H.D: 0000-0002-4031-2557; B.U: 0000-0003-2538-7961

presenting within the first 9 months of the pandemic were included in the study. The primary outcome measure of this study was the difference in the clinical and pathological features of the patients with invasive colorectal carcinomas during the two periods.

### Results

Pre-pandemic and post-pandemic patients were similar with respect to age, gender, tumor location, tumor size, lymph node invasion, differentiation, presence of synchronous tumor, radial and distal surgical margin positivity, perineural and lymphovascular invasion, TNM stage, and liver metastasis and recurrence. Although the difference was not statistically significant when compared to the pre-pandemic period, we identified 3 patients (4.7%) with ileus and 2 patients with tumor perforation (3.2%)

among post-pandemic patients.

### Conclusion

Our findings show a slight decrease in the number of patients undergoing surgery for colorectal carcinomas in the post-pandemic period compared to the pre-pandemic period, probably due to the structural changes in health-care organization in hospitals and patients' hesitation to apply for healthcare due to possible infection with SARS-CoV-2. It is evident that healthcare systems should strive to find new ways to manage serious clinical conditions such as malignancies during the Covid-19 pandemic.

**Keywords:** Covid-19, Colorectal carcinomas, Delay, Healthcare

## Introduction

The first patients with coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Wuhan, Hubei, China presented with various viral infection-related symptoms including fever, shortness of breath, sore throat, and cough (1). A novel coronavirus was identified from the throat swab samples of these subjects, and the disease was found to cause severe pneumonia. It was later defined as Covid-19 and was deemed to be a pandemic by the World Health Organization (WHO) (2).

By January 2022, about 320 million people have been reported to be infected by SARS-CoV-2 and there are 5.5 million deaths globally caused by Covid-19. The disease primarily affects the lungs but accumulating evidence demonstrated that multiple organs and systems were involved by the disease. The initial phase of Covid-19 led to a significant workload on healthcare systems due to excessive burden on emergency departments and intensive care units (3, 4). A state of alarm against the increasing number of Covid-19 cases was declared by almost all countries globally to slow the increase in Covid-19 cases. Among the measures, many healthcare centers delayed elective interventions in order to concentrate on the management of Covid-19 cases. Retrospective data investigating patient behaviors concerning the first phase of the pandemic indicate that there was a significant decline in the number of individuals presenting to the emergency department –even for life-threatening diseases including acute coronary syndromes (5, 6). This was particularly explained by patients' and healthcare workers' fear of being infected by SARS-CoV-2 (7, 8). Although there is extensive data concerning the

impact of the pandemic itself and related restrictions on cardiovascular diseases, there is still limited information regarding other fields of medicine. For instance, data concerning the influence on patients with colorectal carcinoma, which is one of the leading causes of death globally, are very limited.

This study aimed to compare the demographic, clinical and pathological features of patients with colorectal carcinomas presenting before and after the Covid-19 pandemic.

## Material and Method

This retrospective study included data concerning patients with invasive colorectal carcinomas who underwent surgery in Osmangazi University, Department of General Surgery, Eskisehir, Turkey. Subjects presenting from 9 months prior to the Covid-19 pandemic and those presenting within the first 9 months of the Covid-19 pandemic were included in the study as the comparative groups. All patients scheduled for surgery at our department underwent PCR testing for Covid-19 and those with positive PCR test results were excluded. All patients underwent thorax and abdominal computed tomography for definition of tumor stage. Additionally, pelvic Magnetic Resonance Imaging (MRI) was utilized for those with rectal carcinomas. Written informed consent was obtained from all subjects for inclusion into the study. The protocol of the present study was reviewed by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Osmangazi University and was conducted in accordance with the Helsinki declaration. Data concerning tumor stage, histopathological results, demographics, clinical



cal features, surgical methodology, surgical findings, and hospital stay of the subjects included in the study were retrieved from the institutional digital database. The primary outcome measure of this study was the difference in clinical and pathological features of patients with invasive colorectal carcinomas presenting in the pre- and post-Covid-19 era.

### Statistical Analysis

The SPSS version 21 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for data collection and statistical analyses—which were subject to a p value of 0.05 for the determination of significance. Continuous variables were assessed with the Kolmogorov-Smirnov test to ascertain the presence/absence of normal distribution, and, with respect to the results, descriptive values were given as mean  $\pm$  standard deviation or median (1st quartile - 3rd quartile). The independent samples t-test or the Mann-Whitney U test, again with respect to normality results, were employed for the comparative analysis of continuous variables. Categorical data were recorded as absolute frequency (n) and depicted with both absolute and relative frequency (percentage). Categorical variables were analyzed with the chi-square tests or Fisher's exact tests. For the comparison of the number of cases before and after the pandemic, we employed the one-sample chi-square test under the equal probabilities null hypothesis ( $H_0: p_1=p_2=0.5$ ).

### Results

A total of 86 cases (mean age  $65.12 \pm 11.64$  years, 63.9% male) of invasive colorectal carcinoma were enrolled in the pre-pandemic period and 63 cases (mean age  $65.49 \pm 11.45$  years, 65.1% male) were enrolled in the post-pandemic period. Pre-pandemic and post-pandemic patients were similar with respect to age, gender, tumor location, tumor size, lymph node invasion, differentiation, presence of synchronous tumor, radial and distal surgical margin positivity, perineural and lymphovascular invasion, TNM stage, liver metastasis and recurrence (Table 1 and 2). We observed a slight decrease in the number of patients admitted and treated for colorectal cancer during the post-pandemic period; however, statistical analyses did not reveal a significant difference ( $p = 0.060$ ).

Although statistical analyses did not reveal significant differences from the pre-Covid-19 period, there were 3 patients (4.7%) with ileus and 2 patients with tumor perforation (3.2%) among post-pandemic patients with invasive colorectal carcinoma. The mode of surgical intervention and length of hospital stay was similar between pre-and post-pandemic patients. The

number of open surgeries was significantly higher in post-pandemic patients compared to pre-pandemic patients (93.6% vs. 80.2%,  $p = 0.037$ ). Non-mucinous adenocarcinomas were more frequent among post-pandemic patients compared to pre-pandemic patients (85.7% vs. 60.4%,  $p = 0.001$ ).

### Discussion

This study aimed to investigate the change in demographic, clinical and pathological features of patients with colorectal carcinomas prior to and following the Covid-19 pandemic. Our findings show that the pre- and post-pandemic colorectal carcinoma patients were similar with respect to demographic and clinical features. Tumor size and stage were also similar between pre- and post-pandemic patients. Interestingly, we found that post-pandemic patients more frequently underwent open surgery rather than laparoscopic surgery compared to pre-pandemic patients. Of note, a few of the post-pandemic patients had ileus, tumor perforation, and peritonitis carcinomatosa at presentation—none of which were identified among pre-pandemic patients.

Colorectal carcinoma is the fourth most frequently encountered cancer in the world and constitutes the third leading cause of cancer-related death globally, with an increasing prevalence particularly in developing countries (9). Dietary factors, particularly consumption of red and processed meat, abdominal obesity and physical inactivity, age, male sex, hereditary mutations, underlying inflammatory bowel disease, abdominal radiation exposure, cystic fibrosis, cholecystectomy, and androgen deprivation therapy are reported to be among the factors that contribute to the etiology of colorectal carcinomas (10). Although dietary changes, limitations in physical activity, and the resultant lifestyle changes due to pandemic-related restrictions must be considered in the future, there is unlikely to be any remarkable changes concerning these problems when considering the comparison of the patient groups included in this study.

Since colorectal carcinomas are potentially lethal unless diagnosed and managed early, the impact of the Covid-19 pandemic and related social isolation measures on the clinical findings of patients who had been treated for colorectal carcinoma within this period may be critical. Previous data including subjects with acute coronary syndromes, which is also potentially lethal, have shown dramatical decline in number of patients admitted to coronary care unit and scheduled for emergent coronary intervention following the Covid-19 pandemic (11, 12). Similarly, although mar-

Table 1

Summary of patients' and some tumor characteristics with regard to before and after pandemic

	Period		p
	Before pandemic	After pandemic	
<b>Number of cases</b>	86	63	0.060
<b>Age</b>	65.12 ± 11.64	65.49 ± 11.45	0.845
<b>Sex</b>			
Female	31 (36.05%)	22 (34.92%)	1.000
Male	55 (63.95%)	41 (65.08%)	
<b>Tumor localization</b>			
Right colon	27 (31.40%)	17 (26.98%)	0.952
Transverse colon	8 (9.30%)	8 (12.70%)	
Descending colon	5 (5.81%)	4 (6.35%)	
Sigmoid colon	9 (10.47%)	6 (9.52%)	
Rectum	37 (43.02%)	28 (44.44%)	
<b>Pathological diagnosis</b>			
Non-mucinous adenocarcinoma	52 (60.47%)	54 (85.71%)	<b>0.001</b>
Mucinous adenocarcinoma	34 (39.53%)	9 (14.29%)	
<b>Tumor size, mm</b>	44 (25 - 60)	45 (30 - 60)	0.429
<b>Number of lymph nodes</b>	23 (18 - 32)	27 (15 - 38)	0.663
<b>Number of pathological lymph nodes</b>	0 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0.727
<b>Differentiation</b>			
Poor	8 (9.30%)	4 (6.35%)	0.658
Moderate	69 (80.23%)	50 (79.37%)	
Well	9 (10.47%)	9 (14.29%)	
Synchronous tumor	1 (1.16%)	5 (7.94%)	0.083
Radial surgical margin positivity	4 (4.65%)	0 (0.00%)	0.138
Distal surgical margin positivity	0 (0.00%)	0 (0.00%)	N/A
Perineural invasion	24 (28.24%)	21 (33.33%)	0.627
Lymphovascular invasion	41 (47.67%)	34 (53.97%)	0.553
<b>T stage</b>			
T1	3 (3.49%)	3 (4.76%)	0.854
T2	12 (13.95%)	6 (9.52%)	
T3	51 (59.30%)	39 (61.90%)	
T4	20 (23.26%)	15 (23.81%)	
<b>N stage</b>			
N0	49 (56.98%)	35 (55.56%)	0.964
N1	26 (30.23%)	19 (30.16%)	
N2	11 (12.79%)	9 (14.29%)	
<b>Stage</b>			
Stage 1	8 (9.30%)	9 (14.29%)	0.564
Stage 2	30 (34.88%)	18 (28.57%)	
Stage 3	35 (40.70%)	23 (36.51%)	
Stage 4	13 (15.12%)	13 (20.63%)	

Data are given as mean ± standard deviation or median (1st quartile - 3rd quartile) for continuous variables according to normality of distribution and as frequency (percentage) for categorical variables

**Table 2** Summary of tumor characteristics with regard to before and after pandemic

Neoadjuvant radiotherapy	22 (25.58%)	9 (14.29%)	0.141
Chemotherapy	10 (11.63%)	12 (19.05%)	0.304
Liver metastasis	15 (17.44%)	13 (20.63%)	0.779
Recurrence	1 (1.16%)	1 (1.59%)	1.000
Peritonitis carcinomatosa	0 (0.00%)	2 (3.17%)	0.177
Ileus	0 (0.00%)	3 (4.76%)	0.074
Tumor perforation	0 (0.00%)	2 (3.17%)	0.177
<b>Type of surgery</b>			
Laparoscopy	17 (19.77%)	4 (6.35%)	0.037
Open surgery	69 (80.23%)	59 (93.65%)	
<b>Operation</b>			
Right hemicolectomy	22 (25.58%)	11 (17.46%)	0.269
Transverse hemicolectomy	6 (6.98%)	3 (4.76%)	
Left hemicolectomy	5 (5.81%)	5 (7.94%)	
Anterior resection	10 (11.63%)	12 (19.05%)	
Low anterior resection	29 (33.72%)	20 (31.75%)	
Abdominoperineal resection	13 (15.12%)	7 (11.11%)	
Other	1 (1.16%)	5 (7.94%)	
Length of stay in hospital, days	6 (5 - 8)	7 (5 - 9)	0.210
Leakage	5 (5.81%)	2 (3.17%)	0.699
Infection	14 (16.28%)	18 (28.57%)	0.109
Other complications	1 (1.16%)	1 (1.59%)	1.000
Mortality	1 (1.16%)	1 (1.59%)	1.000

Data are given as mean  $\pm$  standard deviation or median (1st quartile - 3rd quartile) for continuous variables according to normality of distribution and as frequency (percentage) for categorical variables

ginally non-significant, our findings suggest a decline in the number of patients with invasive colorectal carcinomas who were scheduled for surgery in the post-pandemic period compared to the pre-pandemic period. The decline in number of patients presenting with colorectal carcinomas is probably a consequence of the strict containment measures and the 'state of alarm' declared by almost all governments along with the public-health messages encouraging individual isolation against the spread of Covid-19. These may have resulted in a population-wide reluctance to seek medical care for relatively-mild symptoms or conditions. Despite the enormous impact of self-isolation measures on patient behavior, our results did not show a significant change. This may be easily

explained by statistical limitations, but our center is a tertiary healthcare provider which would have increased the likelihood of referrals from other centers that could not schedule such surgeries regardless of their urgency. We did not analyze data regarding the referral status of patients that underwent surgery during the post-pandemic period which is an evident limitation of the study; however, it is evident that university hospitals such as ours would experience a relatively lower level of decrease regarding such surgeries.

The acute burden of Covid-19 on the healthcare system led to some infrastructural changes in organization of medical staff in hospitals (13-15). Pulmonary disease specialists and ICU physicians were first as-

signed to the management of patients with Covid-19; however, with increasing number of patients with Covid-19, physicians from other field were requested to take a role in the management and care of patients with Covid-19. During the initial phase of disease spread the majority of the outpatient clinics admitted less patients with less staff and the physicians and surgeons of these clinics were assigned to work in the care of Covid-19 patients. These structural changes concerning healthcare organization in hospitals may have a role in diagnostic and treatment delays of patients with other critical disorders such as cardiovascular disorders and malignancies (16, 17).

In this study, the acute complications of colorectal carcinomas including ileus and tumor perforation were non-existent in the pre-pandemic period. A total of 5 cases suffering from the aforementioned complications were identified in the post-pandemic patient group, indicating delays in hospital application, referral or diagnosis, ultimately resulting in delayed treatment and complications. This finding also supports our consideration that the structural change in healthcare organization complicated patients' optimal managements and delayed their diagnosis and treatment. The current study shows a particular reduction in the frequency of mucinous adenocarcinoma. This subtype is relatively rare (up to 20% of colorectal cancers) and is usually accepted to demonstrate considerably worse prognosis (18). A very recent study from Turkey showed that mucinous adenocarcinomas comprised 10.5% of all cases during an 8-year period in a relatively small center (19). Due to the tertiary status of our center and the fact that our hospital serves a greater population in central Anatolia, a relatively higher frequency for surgeries involving patients with relatively severe disease may be expected due to referrals, as demonstrated by the pre-pandemic data. However, the significant reduction of such patients could indicate missed diagnoses, referral chain problems, and possibly, transfers to larger institutions (which may have been relatively less effected by staff/physician limitations) during the pandemic. The fact that we cannot obtain data that could elucidate the causes of this change is an unavoidable limitation, and indicates the need for nationwide studies aimed at determining alterations in healthcare delivery and disease burden.

Apart from the previously-mentioned limitations, this study has several other limitations to be noted. The cross-sectional design of the study, relatively small sample size, and short study period complicate the interpretation of data. The lack of definitive information regarding patients' interpretation of isolation measures/restrictions must also be considered when evalu-

ating the impact of pandemic-related restrictions on patients' behavior regarding application to healthcare institutions. However, the findings of this study provide a baseline for larger studies and may attract the attention of healthcare professionals and policy makers on regarding decisions about the management of patients with malignancies, particularly those with colorectal carcinomas.

## Conclusion

Our findings show a slight decrease (albeit, non-significant) in the number of patients undergoing surgery for colorectal carcinomas in the post-pandemic period compared to pre-pandemic period, probably due to the structural changes in health-care organization and patients' reluctance to seek healthcare for the fear of contracting SARS-CoV-2. The healthcare system should not only focus on Covid-19; policy makers must find ways to enable sufficient management of other serious clinical conditions including malignancies. Any delay in diagnosis and management of patients with colorectal carcinomas not only will increase mortality and morbidity but also will increase the effort and costs required to manage advanced stage cancer.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

The protocol of the present study was reviewed and approved by the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Osmangazi University (Date: 01.06.2021, No: 04). The study was conducted in accordance with the Helsinki declaration.

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Availability of Data and Materials

Data subject to third party restrictions

## Authors Contributions

DBÖ: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology;

Validation; Writing-original draft

AK: Conceptualization; Formal analysis; Writing-review & editing

HD: Investigation; Validation; Writing-original draft

BÜ: Methodology; Supervision; Writing-review & editing

## References

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-9.
2. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39(6):1011-9.
3. Blumenthal D, Fowler EJ, Abrams M, Collins SR. Covid-19—implications for the health care system. *Mass Medical Soc*; 2020. p. 1483-8.
4. King JS. Covid-19 and the need for health care reform. *N Engl J Med* 2020;382(26):e104.
5. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet* 2020;396(10248):381-9.
6. Rodriguez-Leor O, Cid-Alvarez B, Ojeda S, Martín-Moreiras J, Rumoroso JR, López-Palop R, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain. *REC Interv Cardiol* 2020;2(2):82-9.
7. Yıldırım M, Geçer E, Akgül Ö. The impacts of vulnerability, perceived risk, and fear on preventive behaviours against COVID-19. *Psychol Health Med* 2021;26(1):35-43.
8. Silistre ES, Hatipoglu HU, Yesilbas O, Gurbuz FS, Ozturk E, Yalcinkaya A. Investigating the psychological impact of COVID-19 on healthcare workers in the intensive care unit. *J Surg Med* 2022;6(1):29-35.
9. Ewing I, Hurley JJ, Josephides E, Millar A. The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline Gastroenterol* 2014;5(1):26-30.
10. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 2019;14(2):89-103.
11. Mohammad MA, Koul S, Olivecrona GK, Götberg M, Tydén P, Rydberg E, et al. Incidence and outcome of myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention during COVID-19 pandemic. *Heart* 2020;106(23):1812-8.
12. Fersia O, Bryant S, Nicholson R, Mcmeeken K, Brown C, Donaldson B, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cardiology services. *Open Heart* 2020;7(2):e001359.
13. Ersoy A. The frontline of the COVID-19 pandemic: Healthcare workers. *Turk J Inter Med* 2020;2(2):31-2.
14. Demirag I, Firtin CE, Bilbil ET. Managing expectations with emotional accountability: making City Hospitals accountable during the COVID-19 pandemic in Turkey. *J Public Budg Account Financial Manag* 2020;32(5):889-901
15. Gul M, Yucesan M. Hospital preparedness assessment against COVID-19 pandemic: A case study in Turkish tertiary healthcare services. *Math Probl Eng* 2021;2021:1-18.
16. Wallis CJ, Novara G, Marandino L, Bex A, Kamat AM, Karnes RJ, et al. Risks from deferring treatment for genitourinary cancers: a collaborative review to aid triage and management during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020;78(1):29-42.
17. Ward ZJ, Walbaum M, Walbaum B, Guzman MJ, De La Jara JJ, Nervi B, et al. Estimating the impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis and survival of five cancers in Chile from 2020 to 2030: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol* 2021;22(10):1427-37.
18. Park JS, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, et al. Prognostic Comparison Between Mucinous and Non-mucinous Adenocarcinoma in Colorectal Cancer. *Medicine* 2015;94(15):e658.
19. Cantay H, Anuk T, Çetin T, Özcan H, Sulu B, Binnetoğlu K, et al. Evaluation of colorectal cancers in terms of diagnosis and treatment processes. *Turk J Colorectal Dis* 2021;31:239-245.



# YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARIN ENDOTRAKEAL ASPİRAT ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DİRENÇ ORANLARI

ANTIBIOTIC RESISTANCE RATES OF BACTERIA ISOLATED FROM ENDOTRACHEAL ASPIRATE SAMPLES OF INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS

Tuğba AYVALIK<sup>1</sup>, Emel SESLİ ÇETİN<sup>1</sup>, Mümtaz Cem ŞİRİN<sup>1</sup>, Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN<sup>1</sup>, Server YAĞCI<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Ayvalık T, Sesli Çetin E, Şirin MC, Cicioğlu Arıdoğan B, Yağcı S. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Endotrakeal Aspirat Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Antibiyotik Direnç Oranları. Med J SDU 2022; 29(3): 398-404.

## Öz

### Amaç

Nozokomiyal enfeksiyonlar hastanede yatan hastaların önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'lerinde görülen enfeksiyonlar nozokomiyal enfeksiyonların %25'ini oluşturmaktadır, bunların içerisinde en sık solunum sistemi enfeksiyonları bildirilmektedir. Bu enfeksiyonlardan izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç durumları hastaneler arasında farklılıklar gösterebileceği gibi aynı ünite içinde de zamanla değişiklikler görülebilmektedir. Endotrakeal aspirat (ETA) kültürleri, tüm dünyada solunum yolu örneklemesinde en yaygın kullanılan mikrobiyolojik tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada Süleyman Demirel Üniversitesi YBÜ'sindeki hastaların ETA örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenler ve antibiyotik direnç oranlarının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Ocak 2018- Ocak 2021 tarihleri arasında YBÜ'deki hastaların ETA örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenler ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılık testle-

ri (ADT) hastane veri tabanından retrospektif olarak elde edildi. Duyarlılık sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ve gerektiğinde Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler değerlendirme dışı bırakıldı.

### Bulgular

Değerlendirilen süre zarfında 1031 adet ETA örneğinden 413'ü (%90,2) gram negatif, 45'i (%9,8) gram pozitif olmak üzere toplam 458 (%44,4) bakteri izole edildi. Gram negatif bakterilerden en sık *Acinetobacter baumannii* (%43,9), gram pozitif etkenlerden en sık *Staphylococcus aureus* (%5,9) tespit edildi. İzole edilen *A. baumannii* suşlarının tüm yıllarda birçok antibiyotiğe yüksek direnç gösterdiği tespit edilmiş olup, en yüksek direnç %96,6 oranıyla karbapenem grubuna karşı saptandı. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitifliği *Escherichia coli* suşlarında %48,1; *Klebsiella pneumoniae* suşlarındaysa %70,8 oranlarında tespit edildi. Çalışmamızda Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) %20,7, metisiline dirençli Koagülaz negatif Stafilokok (KNS), %76,9 oranında tespit edildi.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** T.A. / tuubaayvalik@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 20.04.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.08.2022

**ORCID IDs of the authors:** T.A: 0000-0003-0958-1502; E.S.Ç: 0000-0001-5231-3824;

B.C.A: 0000-0003-0980-2205; M.C.Ş: 0000-0002-7349-3438; S.Y: 0000-0003-1956-6074

## Sonuç

YBÜ'sinde yatan hastalarda gelişen enfeksiyonların belirgin özelliği sıklıkla antibiyotiklere dirençli patojenlerin etken olmasıdır. Enfeksiyona neden olan etkenin tanımlanması, antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi antibiyotik seçimine yön verecek ve YBÜ'deki uygun-suz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesine ve direnç oranlarını azaltmaya katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik direnci, Endotrakeal aspirat, Yoğun bakım ünitesi

## Abstract

### Objective

Nosocomial infections are among the important causes of mortality and morbidity in hospitalized patients. Infections seen in intensive care units (ICUs) constitute 25% of nosocomial infections, and respiratory system infections are the most common among them. The pathogens isolated from these infections and antibiotic resistance of them may differ among hospitals, as well as within the same unit over time. Endotracheal aspirate (ETA) cultures is the most widely used microbiological diagnosis method in respiratory tract sampling all over the world. In this study, it was aimed to retrospectively investigate bacterial agents and antibiotic resistance rates isolated from ETA samples of patients in the ICU of Süleyman Demirel University.

### Material and Method

Bacterial agents isolated from ETA samples of ICU patients between January 2018 and January 2021 and antibiotic susceptibility test (ADT) results of these agents were obtained retrospectively from the hospital database. Sensitivity results were evaluated in accordance with the recommendations of the

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and, when needed, the Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI). Repeated growths from the cultures of the same patient were not evaluated.

### Results

During the evaluated period, a total of 458 (44.4%) bacteria were isolated from 1031 ETA samples, of which 413(90.2%) were gram negative and 45(9.8%) were gram positive. *Acinetobacter baumannii* (43.9%) was the most common gram-negative bacterium and *Staphylococcus aureus* (5.9%) was the most common gram-positive bacterium. It was determined that the isolated *A. baumannii* strains showed high resistance to many antibiotics in all years, and the highest resistance was detected against the carbapenem group with a rate of 96.6%. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positivity was detected in 48.1% of *Escherichia coli* strains and 70.8% of *Klebsiella pneumoniae* strains. In our study, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was detected at a rate of 20.7%, and methicillin-resistant Coagulase-negative Staphylococci (CNS) was detected at a rate of 76.9%.

### Conclusion

The specific feature of infections occurring in patients hospitalized in the ICU is that antibiotic resistant pathogens are often the cause. Identification of the causative agent of the infection, determination of the antibiotic resistance profile will guide the antibiotic selection and will contribute to the prevention of inappropriate antibiotic use in the ICU and to reduce the resistance rates.

**Keywords:** Antibiotic resistance, Endotracheal aspirate, Intensive care unit

## Giriş

Nozokomiyal enfeksiyonlar hastanede yatan hastaların önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almakta, hastaların yaşam kalitesinde bozulmaya, hastanede kalış süresinde uzamaya ve maliyet artışına neden olmaktadır (1). Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'lerinde görülen enfeksiyonlar nozokomiyal enfeksiyonların %25'ini oluşturmaktadır, solunum sistemi enfeksiyonları YBÜ'lerde en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlar olarak bildirilmektedir (2, 3). Alt solunum yolu enfeksiyonlarının (ASYE) tanısında endotrakeal aspiratın (ETA) duyarlılığı %38-100 arasında bildirilmekte, ETA kültürlerinin yapılması, tüm dünyada so-

lunum yolu örneklemesinde en yaygın kullanılan mikrobiyolojik tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (4). YBÜ'lerde tedavi edilenler genellikle girişimsel işlemlerin uygulandığı, alta yatan hastalıklar nedeniyle uzun süre hastanede yatan ve sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanan hastalardır (5). Bu hastalarda gelişen enfeksiyonların etkenleri hastaneden hastaneye hatta YBÜ'ler arasında farklılık gösterdiği gibi aynı ünite içinde de zamanla değişiklik gösterebilmektedir (5, 6). Diğer taraftan, bu ünitelerde yoğun antibiyotik kullanımının hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilerde ciddi boyutlarda direncin oluşmasında önemli katkısı vardır (2). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomi-



sine dirençli enterokoklar (VRE), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve Enterobacterales ailesinin diğer üyeleri (*Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* vb), *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* günümüzde yoğun bakımlardaki enfeksiyonlardan sorumlu bulunan mikroorganizmalardır (2, 5). Bu etkenlerin antibiyotik duyarlılık profillerinin saptanması ve izlenmesi, nozokomiyal enfeksiyonların yönetiminde klinisyenler için yol gösterici olması açısından önemlidir (7). Bu çalışmada Ocak 2018-Ocak 2021 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi YBÜ'deki hastaların ETA örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenler ve antibiyotik direnç oranlarının retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına anesteziyoloji ve reanimasyon, koroner, cerrahi, nöroloji ve neonatoloji yoğun bakımlarından gönderilen ETA örnekleri %5 koyun kanlı, Eosin Methylen Blue (EMB) besiyerlerine kantitatif yöntemle ekilerek, normal atmosfer ortamında 37°C'de 48-72 saat inkübe edildi. Ayrıca ETA örnekleri çikolata agar besiyerine de kantitatif yöntemle ekilerek karbondioksitli ortamda 37°C'de 48-72 saat inkübe edildi. Saf kültür halinde ve örneğin gram boyaması ile uyumlu üreme tespit edilen izolatlar anlamlı üreme olarak değerlendirilip, çalışmaya dahil edildi (8). Üreyen izolatların tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi kullanılarak yapıldı. Kolistin için ise Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlendi. Duyarlılık sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ve gerektiğinde Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda değerlendirildi (9, 10). Aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler değerlendirme dışı bırakıldı. Bakteriler ve ADT'leri hastane veri tabanından retrospektif olarak elde edildi.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan 01.04.2022 tarihi 08/100 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır ve çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

## Bulgular

Değerlendirilen süre zarfında 1031 adet ETA örneğinden 413'ü (%90,2) gram negatif, 45'i (%9,8) gram pozitif olmak üzere toplam 458 (%44,4) bakteri izole edildi. Tüm yıllarda gram negatif bakteriler gram pozitiflere kıyasla daha fazla tespit edildi (Tablo 1). Tüm yıllarda gram negatif bakterilerden en sık *A. baumannii* (%43,9) tespit edilmiş olup, ardından *P. aeruginosa* (%15,1) saptandı. 2020 yılında da gram negatif etken olarak en sık diğer yıllardaki gibi *A. baumannii* (%20,1) tespit edildi; ancak 2. en sık izole edilen etken *K. pneumoniae* (%5,9) olarak saptandı. İzole edilen etkenler; *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, Diğer Enterobacterales ailesi, gram negatif nonfermenter basil (GNFNB), *S. aureus*, Koagülaz negatif Stafilokok (KNS), *E. faecium*, *H. influenza* ve *M. catarrhalis* olup, yıllara göre dağılım oranları Tablo 2'de verilmiştir.

İzole edilen *A. baumannii*'lerin tüm yıllarda birçok antibiyotiğe yüksek direnç gösterdiği tespit edilmiş olup, en yüksek direnç %96,6 oranıyla karbapenem grubuna karşı saptandı. Gram negatif etken olarak bir diğer sık gördüğümüz izolat olan *P. aeruginosa* için de en yüksek direnç %57,2 oranıyla karbapenem grubuna karşı saptandı. İzole edilen *A. baumannii*'ler ve *P. aeruginosa*'larda en düşük direnç kolistine karşı olup, bu antibiyotiğe direnç sırasıyla %11,2 ve %2,1 oranlarında tespit edildi. Kolistine tüm yıllarda en yüksek direnç *K. pneumoniae* izolatlarında (%22,2) görüldü (Tablo 3).

Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitifliği *E. coli* izolatlarında %48,1; *K. pneumoniae* izolat-

Tablo 1

Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin yıllara göre dağılımı [n (%)]

	Gram negatif	Gram pozitif	Toplam
2018	132 (%28.8)	11 (%2.4)	143 (%31.2)
2019	115 (%25.1)	13 (%2.8)	128 (%27.9)
2020	166 (%36.3)	21 (%4.6)	187 (%40.9)
<b>Toplam</b>	<b>413 (%90.2)</b>	<b>45 (%9.8)</b>	<b>458 (%100)</b>

Tablo 2 İzole edilen etkenlerin yıllara göre dağılım oranları [n (%)]

Etkenler	2018	2019	2020	Toplam
<i>A.baumannii</i>	51 (%11.1)	58 (%12.7)	92 (%20.1)	201 (%43.9)
<i>P.aeruginosa</i>	36 (%7.8)	16 (%3.6)	17 (%3.7)	69 (%15.1)
<i>K.pneumoniae</i>	13 (%2.9)	16 (%3.6)	27 (%5.9)	56 (%12.4)
<i>E.coli</i>	4 (%0.8)	7 (%1.5)	9 (%1.9)	20 (%4.2)
Diğer	12 (%2.6)	3 (%0.6)	9 (%1.9)	24 (%5.1)
GNNFB	10 (%2.2)	14 (%3.2)	10 (%2.2)	34 (%7.6)
<i>S.aureus</i>	8 (%1.7)	9 (%1.9)	10 (%2.2)	27 (%5.9)
KNS	2 (%0.4)	2 (%0.4)	10 (%2.2)	14 (%3.1)
<i>E.faecium</i>	1 (%0.2)	2 (%0.4)	1 (%0.2)	4 (%0.8)
<i>H.influenza</i>	5 (%1.1)	-	2 (%0.4)	7 (%1.5)
<i>M.catarrhalis</i>	1 (%0.2)	1 (%0.2)	-	2 (%0.4)
<b>Toplam</b>	<b>143 (%31.2)</b>	<b>128 (%27.9)</b>	<b>187 (%40.8)</b>	<b>458 (%100)</b>

Diğer : Diğer Enterobacterales GNNFB: Gram negatif nonfermenter basil

larında %70,8 oranlarında tespit edildi. Ayrıca GSBL pozitifliği olan *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında bir tedavi seçeneği olan karbapenemlere olan direnç sırasıyla % 12,1 ve % 32,3 oranında bulundu.

Bu çalışmada gram pozitif etkenlerden %60 oranıyla en sık *S. aureus*, ardından %31,3 oranıyla KNS tespit edildi. Çalışmamızda MRSA %20,7, metisiline dirençli KNS ise %76,9 oranında tespit edildi. İzole edilen gram pozitif bakterilerin hiçbirinde vankomisin, teikoplanin, linezolid direnci saptanmadı.

## Tartışma

Hastaneler arasında, hatta aynı hastanenin farklı birimlerinde enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları zaman içerisinde farklılıklar gösterebilmektedir (5). Ülkemizde ve dünyada YBÜ'deki enfeksiyonlarda etken mikroorganizma ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarını değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır.

Zer ve ark'ları 2001 yılında, Özden ve ark'ları 2003 yılında YBÜ'deki hastaların ETA örneklerini değerlendirdikleri çalışmalarında en sık izole edilen mikroorganizmaların gram negatif bakteriler olduğunu, gram negatif bakteriler arasında ise en sık izole edilen türlerin %32 oranıyla *P. aeruginosa*, %15,6 oranıyla *A. baumannii* olduğunu bildirmişlerdir (11,12). Çolpan ve ark'ları da YBÜ'lerde izole edilen *A. baumannii*'lerin

en sık olarak ETA'lardan izole edildiğini bildirmişlerdir (13). Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalara benzer olarak, bizim çalışmamızda da ETA örneklerinden en sık %43,9 oranı ile *A. baumannii*, ardından %15,1 oranı ile *P. aeruginosa* olmak üzere gram negatif bakteriler izole edilmiştir.

Gözütok ve ark'ları gram negatif bakterilerin birçoğunun antibiyotik dirençlerinin yüksek olduğunu tespit etmiş, özellikle *A. baumannii* izolatlarında artan antibiyotik direncine dikkat çekmişlerdir. Araştırmacılar *A. baumannii*'ye en düşük direncin kolistine karşı olduğunu ve bu antibiyotiğe direnç saptanmadığını bildirmişlerdir (14). Çalışmamızda da izole edilen *A. baumannii*'lerde kolistin dışındaki antibiyotiklere oldukça yüksek direnç oranları saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* için en düşük antibiyotik direnci kolistin için bulunmuştur.

Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların tedavisine yaklaşımların zamanla değişmesiyle birlikte bu konuda yapılan çalışmalarda en düşük antibiyotik direncinin saptandığı mikroorganizmalar da yıllar içerisinde farklılıklar göstermiştir. Özden ve ark'ları en sık izole ettikleri bakteriler olan *A. baumannii* ve *P. aeruginosa*'da en düşük direncin sırasıyla imipenem ve meropenem antibiyotiklerine karşı; Zerve ark'ları *P. aeruginosa*'da en düşük direncin amikasin, *A. baumannii*'de ise siprofloksasine karşı; Çolpan A ve ark ve Çakır

Tablo 3

ETA örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının yıllara göre dağılımı (%)

Bakteriler	Yıl	CAZ	TZP	GN	IMP	CIP	AN	SXT	CL
<i>A.baumannii</i> (n=201)	2018	64.7	62.7	98	98	96	98	80.3	11.7
	2019	74.4	60.3	96.5	98.2	100	89.6	86.2	12
	2020	94.5	93.5	96.4	96.7	96.7	81.5	70.6	9.8
	<b>Top</b>	<b>77.8</b>	<b>72.2</b>	<b>96.9</b>	<b>97.6</b>	<b>97.5</b>	<b>90</b>	<b>79</b>	<b>11.2</b>
<i>P.aeruginosa</i> (n=69)	2018	27.7	36.1	27.7	55.5	44.4	8.3	-	0
	2019	25	43.7	18.7	75	68.7	6.2	-	0.6
	2020	17.6	17.6	11.7	41.2	29.4	5.8	-	5.8
	<b>Top</b>	<b>23.4</b>	<b>32.5</b>	<b>19.4</b>	<b>57.2</b>	<b>47.5</b>	<b>6.7</b>	<b>-</b>	<b>2.1</b>
<i>K.pneumoniae</i> (n=56)	2018	53.8	38.4	38.4	7.6	61.5	30.7	61.5	30.7
	2019	75	56.2	43.7	37.5	62.5	25	31.2	6.2
	2020	70.3	66.6	22.2	51.8	62.9	14.7	33.3	29.6
	<b>Top</b>	<b>66.4</b>	<b>53.7</b>	<b>34.8</b>	<b>32.3</b>	<b>62.3</b>	<b>23.5</b>	<b>42</b>	<b>22.2</b>
<i>E.coli</i> (n=20)	2018	25	25	0	0	0	0	25	0
	2019	42.8	57.1	28.5	14.2	28.5	14.2	57.1	0
	2020	22.2	33.3	0	22.2	66.6	0	66.6	0
	<b>Top</b>	<b>30</b>	<b>38.5</b>	<b>9.5</b>	<b>12.1</b>	<b>31.7</b>	<b>4.7</b>	<b>49.6</b>	<b>0</b>
Diğer(n=24)	2018	15.3	0	30.7	7.6	15.3	7.6	15.3	0
	2019	33.3	0	0	0	0	0	0	0
	2020	24.4	24.4	24.4	0	46.7	11.1	24.4	0
	<b>Top</b>	<b>24.3</b>	<b>8.1</b>	<b>18.4</b>	<b>2.5</b>	<b>20.6</b>	<b>6.2</b>	<b>13.2</b>	<b>0</b>
GNNFB(n=34)	2018	88.8	28.5	29.6	29.6	44.4	44.4	11.1	11.1
	2019	64.2	0.7	21	0.7	40.9	21.4	21.4	8.3
	2020	52	10	10	10	8	10	10	0
	<b>Top</b>	<b>68.3</b>	<b>13.1</b>	<b>20.2</b>	<b>13.4</b>	<b>31.1</b>	<b>25.3</b>	<b>14.2</b>	<b>6.5</b>

\* CAZ: Seftazidim, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, GN: Gentamisin, IMP: İmipenem, CIP: Siprofloksasin, AN: Amikasin, SXT: Trimetoprim Sulfametoksazol, CL: Kolistin Diğer : Diğer Enterobacterales GNNFB: Gram negatif nonfermenter basil

Edis ve ark'ları ise *A. baumannii*'lere en düşük dirençin sırasıyla %42 ve %65 oranıyla imipeneme karşı tespit edildiğini bildirmişlerdir (11,15). Çalışmamızda ise en sık izole edilen etkenler benzer olmakla birlikte antibiyotik duyarlılık durumları değerlendirildiğinde *A. baumannii* izolatlarında karbapenem grubu antibiyotiklere karşı %97,6 gibi çok yüksek direnç oranı bulunduğu, dahası *P. aeruginosa* izolatlarında da en yüksek direnç oranının karbapenemlere karşı olduğu tespit edilmiştir. Zer ve ark 2001 yılında *P. aeruginosa*'da imipenem direncini %30, *A. baumannii*'de %20 olarak; Kiremitçi ve ark 2003 yılında *P. aeruginosa*'da

%48 ve *A. baumannii*'de %59,7 olarak tespit etmişlerdir (11,17). Gözütok ve ark'ları ise 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında imipenem direncini *A. baumannii* suşlarında %96,6 olarak bildirmişlerdir (14). Hastanemizin YBÜ'lerinde yatmakta olan hastalardan izole edilen etkenlerin ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırıldığı 2005 yılında yapılan çalışmada ise güncel çalışmamızın verilerine benzer şekilde ETA örneklerinde en sık *A. baumannii* ve ikinci sırada *P. aeruginosa* izole edilmiş olmakla birlikte bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumlarının güncel durumdan farklı olduğu görülmektedir. 2005 yılında *A. Baumannii* ve

*P. aeruginosa* izolatlarında imipenem direnç oranı sırasıyla %64,3 ve %32,4 iken güncel bulgularımıza baktığımızda *A. baumannii*'de imipenem direncinin %97,6'ya, *P. aeruginosa*'da ise %57,2'ye çıkmış olduğu görülmektedir (18). Bu bulgular hastanemizde izole edilen enfeksiyon etkenlerinin duyarlılık profillerinin takibinin önemini göstermektedir.

Gram negatif bakterilerde GSBL pozitifliği giderek artmaktadır. Ok ve ark'larının çalışmalarında *E. coli*'de %33, *K. pneumoniae*'de %62 oranında GSBL pozitifliği bulunurken; Göktaş ve ark'ları yaptıkları çalışmada *E. coli*'de %70, *K. pneumoniae*'de %93,7 oranında GSBL pozitifliği tespit etmişlerdir (3,16). Gözütok ve ark'ları yaptıkları çalışmada GSBL pozitifliğini *E. coli* izolatlarında %82,7, *K. pneumoniae*'de ise %83,3; Günseren ve ark'ları *E. coli*'de %70, *K. pneumoniae* %93,7 oranında tespit etmişlerdir (14,19). Çalışmamızda da GSBL oranları *E. coli* için %44,8, *K. pneumoniae* için %69 oranıyla diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur. GSBL pozitifliği olan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında ayrıca çoklu dirençli gram negatifler için bir tedavi seçeneği olan karbapenemlere olan direnç giderek artmaktadır. Gözütok ve ark *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de imipenem direncini sırasıyla %6,6 ve %16,6 olarak saptamışlardır (14). Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* için imipenem direncini sırasıyla %12,1 ve %32,3 ile daha önce yapılan çalışmalardan ve hastanemizin 2005 yılı verilerinden (*E. coli* (%3,8); *K. pneumoniae* (%5,7)) çok daha yüksek bulunduğu görülmüştür (18).

Özden ve ark'ları *S. aureus* ve KNS'de metisilin direncini sırasıyla %69,8 ve %84,8; Kiremitçi ve ark'ları %81,7 ve %88,4; Göktaş ve ark'ları ise %90,3 ve %81,8 olarak bulmuşlardır (3,17). Çaylan ve ark'ları izole edilen stafilokok izolatlarında metisilin direncini %74, Küçükbayrak ve ark'ları ise %57,2 olarak tespit etmişlerdir (20,21). Çalışmamızda *S. aureus* için metisilin direnci %20,7, KNS'de %77,7 oranlarıyla saptanmış olup, yapılan benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

## Sonuç

YBÜ'lerinde yatan hastalarda gelişen enfeksiyonların belirgin özelliği sıklıkla dirençli patojenlerin etken olmasıdır ve bu etkenlerin tedavilerinin güç olduğudur. Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon geliştiğinde hastaların mümkün olduğunca izole edilmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin öden verilmeden uygulanması ve yoğun bakım personeline eğitimlerin düzenli olarak verilmesi dirençle mücadelede fayda sağlayabilir. YBÜ'lerinde saptanan etkenlerin antimikrobiyal direnç profilleri düzenli olarak izlenmeli ve tedavi protokolleri bu doğrultuda güncellenmelidir.

Enfeksiyona neden olan etkenin tanımlanması, antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi antibiyotik seçimine yön verecek ve YBÜ'deki uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesine ve direnç oranlarını azaltmaya katkı sağlayacaktır. Her mikrobiyoloji laboratuvarının kendi YBÜ'lerinden izole edilen mikroorganizmaları ve bunların antimikrobiyal direnç paternlerini belirli aralıklarla saptamasının ve bu verilerin klinisyenlerle paylaşılmasının uygun ampirik tedavi seçimlerinin belirlenmesinde ve hastane enfeksiyonlarının kontrolünde etkili bir yaklaşım olacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulundan 01.04.2022 tarihi 08/100 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır ve çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütülmüştür.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

## Yazar Katkıları

TA: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Görüşelleştirme; Makalenin Yazımı.

ESÇ: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Validasyon; Görüşelleştirme; Makalenin Yazımı.

MCŞ: Formal Analizler; Makalenin Yazımı.

BCA: Makalenin düzenlenmesi

SY: Formal Analizler; Makalenin düzenlenmesi.

## Kaynaklar

1. Digiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream

- infections in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Sep; 160(3): 976-81.
2. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 479-96.
  3. Gökteş U, Yaman G, Karahocagil MK. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi, *Yoğun Bakım Derg* 2010;8(1):13-7.
  4. Kollef MH, Burnham CD. Ventilator-associated pneumonia: the role of emerging diagnostic technologies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38(3): 253-63.
  5. Yılmaz N, Köse Ş, Ağuş N, Ece G, Akkoçlu G, Kıraklı C. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve nozokomial bakteriyemi etkenleri. *ANKEM Derg* 2010; 24:12-9.
  6. Çetin ES, Aynalı A, Demirci S, Aşçı S, Arıdoğan BC. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen hastane infeksiyonu etkenleri, *Ankara Üniv Tıp Fak Mecm* 2009;62(1):13-7.
  7. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med* 1994; 20: 2-6.
  8. KLİMUD. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama rehberi; solunum sistemi örnekleri [Internet]. Kasım 2015 [Cited 01 January 2021] Available from: <https://www.klimud.org/public/uploads/files/solunum-sistemi-ornekleri.pdf>
  9. EUCAST. Breakpoint tables for 2020. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. 01 Ocak 2020 [Cited 01 January 2021] Available from: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
  10. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing M100- Ed30. Clinical and Laboratory Standards Institute [Internet]. 22 Ocak 2020 [Cited 01 January 2021] Available from: <https://clsi.org/standards/products/free-resources/access-our-free-resources/>
  11. Zer Y, Bayram A, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirasyon örneklerinden en sık izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *İnfeksiyon Dergisi* 2001; 15(3): 307-310.
  12. Özden M, Demirdağ K, Kalkan A, Kılıç SS. Yoğun bakım ünitelerinde izlenen ve hastane infeksiyonu gelişen olgulardan izole edilen bakterilerin sıklığı ve antibiyotiklere karşı direnç durumları. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17(2): 179-83.
  13. Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının araştırılması, *İnfek Derg* 2002; 16 (1): 55-8.
  14. Gözütok F, Mutlu Sarıgüzel F, Çelik İ, Berk E, Aydın B. Hastane infeksiyonu etkeni *A. baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması. *Ankem Derg.* 2013; 27(1): 7-12.
  15. Çakır Edis E, Çağlar T, Otkun M, Gürcan Ş, Hatipoğlu ON, Erkan T. Hastane kökenli pnömonilerde sorumlu etkenler ve antimikrobiyal direnç değişimi, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(2):107-10.
  16. Ok G, Gazi H, Tok D, Erbüyük K. Celal Bayar Üniversitesi anestezi yoğun bakım ünitesi'nde hastane infeksiyonlarının sürveysi, *Yoğun Bakım Derg* 2007;7(4):452-7
  17. Kiremitçi A, Durmaz G, Akgün Y, Kiraz N, Aybey A, Yelken B. Anestezi yoğun bakım ünitesinde çeşitli klinik örneklerden üretilen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç profilleri: 2003 yılı verileri, *İnfeksiyon Derg* 2006;20(1):37-40.
  18. Sesli Çetin E, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 14(2): 69-73.
  19. Günseren F, Mamıkoğlu L, Öztürk S. A surveillance study of antimicrobial resistance of gramnegative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey, *J Antimicrob Chemother* 1999;43(3):373-8.
  20. Çaylan R, Üstünakın M, Kadımov V, Aydın K, Köksal İ. Fekal ve klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34(1):24-8.
  21. Küçükbayrak A, Özdemir D, Şencan İ, Yavuz T, Behçet M, Erdoğan S. AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yoğun bakım enfeksiyonları: 2003 yılı sonuçları, *Düzce Tıp Fak Derg* 2004;3(1):15-9



# SAĞLIK ÇALIŞANLARININ COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE UYKU KALİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

## INVESTIGATION OF SLEEP QUALITY OF HEALTHCARE WORKERS DURING THE COVID-19 PANDEMIC PERIOD

Yücel KURT<sup>1</sup>, Mustafa SAYGIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Finike Devlet Hastanesi, KBB kliniği, Antalya, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Kurt Y, Saygin M. Sağlık Çalışanlarının COVID-19 Pandemisi Döneminde Uyku Kalitesinin Araştırılması. Med J SDU 2022; 29(3): 406-412.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışma, hastane çalışanlarında, pandemi döneminde yoğun iş temposu ile uyku kalitesi arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla yapıldı.

#### Gereç ve Yöntem

Kesitsel tipteki araştırmamıza hastanede çalışan sağlık çalışanları dahil edildi. Veriler hastanede pandemi sürecinde aktif olarak görev alan personele; Tanıtıcı Anket Formu, Pandemi Değerlendirme Anketi ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi kullanılarak elde edildi. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistik, ki-kare, korelasyon, t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.

#### Bulgular

Çalışmamıza hemşire, sağlık teknisyeni, doktor, idari personel ve temizlik personelinin oluşan toplam 103 sağlık çalışanı (Erkek: 36 (%35), Kadın: 67 (%65)) katıldı. Çalışanların görev süresi ortalaması 14,12±9,73 yıl olarak saptandı. Sağlık profesyonellerinin vücut kitle indeksi (VKİ) erkek: 26,33±3,13 kg/m<sup>2</sup>, kadın: 24,07±3,70 kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. Çalışmamıza katılan sağlık profesyonellerinin çoğunluğu cerrahi Bö-

lümde (25 (%24,3)), yoğun Bakımda (19 (%18,4)), acil serviste (15 (%14,6)) ve idari kısımda (13 (%12,6)) çalışmaktaydı. Geri kalanları laboratuvarında (9 (%8,7)), COVID-19 polikliniğinde (7 (%6,8)), ve diyalizde (5 (%4,9)) çalışmaktaydı. Pandemi öncesi uyku bozukluğu ve buna bağlı olarak ilaç kullanım oranı düşüktü. Pandemi sürecinde; sağlık profesyonellerinde Hemşire ve Temizlik Personeli arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve PUKİ puanları Hemşirelerde yüksek bulundu (p=0,002).

#### Sonuç

Pandemi döneminde hastane çalışanlarında uyku kalitesinin artan iş yükü ile beraber azaldığı ve artan kaygı düzeyleri ile beraber sağlık çalışanlarının yaşamını olumsuz etkilediği saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Hastane, Pandemi dönemi, Sağlık çalışanı, Uyku kalitesi, Yaşam kalitesi

#### Abstract

#### Objective

This study was conducted to investigate the relationship between intense work tempo and sleep quality in hospital workers during the pandemic period.

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** Y.K. / yucelkurt00mail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 27.04.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.07.2022

**ORCID IDs of the authors:** Y.K: 0000-0001-5111-0240; M.S: 0000-0003-4925-3503

## Material and Method

Healthcare workers working in the hospital were included in our cross-sectional study. The data were collected using the Introductory Questionnaire, the Pandemic Evaluation Questionnaire and the Pittsburg Sleep Quality Index of the personnel actively involved in the pandemic process in the hospital. In the evaluation of the data; descriptive statistics, chi-square, correlation, t-test and ANOVA analysis were performed.

## Results

A total of 103 healthcare workers (Male: 36 (35%), Female, 67 (65%)) including nurses, healthcare technicians, doctors, administrative personnel and cleaning personnel participated in our study. The average tenure of the employees was 14.12±9.73 years. Body mass index (BMI) of health professionals was found to be male: 26.33±3.13 kg/m<sup>2</sup>, female: 24.07±3.70 kg/m<sup>2</sup>. The majority of health professionals participating in our study were in the Surgery Department (25 (24.3%)), Intensive Care (19 (18.4%)), Emergency Service (15 (14.6%))

and Administrative Department (13 (12.6%)). The rest were working in the Laboratory (9 (8.7%)), COVID-19 outpatient clinics (7 (6.8%)), Dialysis (5 (4.9%)). Pre-pandemic sleep disorder and accordingly the rate of drug use were found to be low. A significant correlation was found between the PUKI score and the frequency of sleep disturbance before the pandemic ( $r^2=0.579$ ;  $p=0.001$ ) and the consumption of caffeinated beverages ( $r^2=0.373$ ;  $p=0.001$ ). There was a statistically significant difference between nurses and cleaning staff in health professionals, and PUKI scores were found to be high in nurses in the pandemic term ( $p=0.002$ ).

## Conclusion

During the pandemic period, it was determined that the sleep quality of the hospital staff decreased with the increasing workload and negatively affected the lives of the health workers with the increasing anxiety levels.

**Keywords:** Healthcare worker, Hospital Quality of life, Pandemic period, Sleep quality

## Giriş

Koronavirüs hastalığı (COVID-19, 2019-nCoV olarak da bilinir), Aralık 2019'dan bu yana Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da nedenleri bilinmeyen bir dizi akut solunum yolu hastalığı olarak meydana geldi (1). Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de görüldü. COVID-19'un küresel ölçekte önlenemez yayılımı nedeniyle; DSÖ, COVID-19 salgınına 11 Mart 2020'de pandemi olarak tanımladı (2).

Mücadelede hizmetin ön saflarında yer alan sağlık profesyonellerinin, salgında küresel olarak uygulanan sağlık önlemleri ve düzenlemeleri nedeniyle olağanüstü bir iş yüküyle karşı karşıya kalmıştır ve bu da beraberinde birçok sağlık sorununu da getirmiştir. Hiç şüphesiz ki, COVID-19 ile mücadele etmek için sağlık çalışanlarına ciddi anlamda yük binmiştir. Bazı sağlık personeli, özellikle acil, solunum ve kritik bakım bölümlerinde çalışanlar, uyku bozukluğu veya anksiyete ve depresyonla karşı karşıya kalabilmektedirler.

Uyku, beyin fonksiyonları ve birçok vücut sistemi üzerinde hayati bir etkiye sahiptir. Uyku düzenlemesi üzerine yapılan çalışmalar, iki farklı ve ayrı ayrı düzenlenmiş sürecin var olabileceğini düşündürmektedir: homeostatik uyku-uyanıklık süreç ve sirkadiyen ritim tarafından kontrol edilen sirkadiyen süreç (3,4). Mesleki faktörler bu iki mekanizma ile etkileşime girebilir,

uyku ihtiyacı olduğunda bile dinlenmeyi engelleyip ve antisirkadiyen aktivite yoluyla biyoryitmeleri değiştirebilir. Sonuç olarak, iş ile ilgili uyku bozuklukları çok yaygındır, sağlık ve güvenlik üzerinde önemli kısa ve uzun vadeli etkileri olabilir (5).

Uyku kalitesi sağlığın önemli bir göstergesidir. Sağlık profesyonelleri için iyi uyku kalitesi, sadece hastaları tedavi etmek için daha iyi çalışmalarına yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda da kendileri için optimal bağışıklık fonksiyonunu korumalarına destek olur (6). Bu nedenle uyku kalitesi sağlığın önemli bir göstergesidir. Ayrıca psikolojik iyilik hali ve uyku birçok sosyo-kültürel faktörden etkilenmektedir (7). Ayrıca kaygı, bulaşıcı hastalıkların salgınları sırasında sağlık personelinin yaşadığı yaygın bir olumsuz duygudur (8).

Sağlık profesyonellerinin stres ve kaygıları, hastalarla doğrudan temas halinde olması hem iş performanslarını hem de sağlık durumlarını etkileyebilmekte ve yaşam kalitelerini düşürebilmektedir. Korku ve kaygı gibi çeşitli duygular problem çözme performansını etkileyebilir. Sağlık çalışanlarında krize müdahale sırasında veya buna bağlı olarak, zihinsel akıl yürütme ve soyut düşünme yeteneğini bozabilir, dikkat ve koordinasyon eksikliğine neden olabilir. Ayrıca problem çözme yeteneğindeki azalma, bireylerin ve toplum sağlığının korunması ve yaşanabilir koşulların kolaylaştırılması



için verilen hizmetlerde verimliliğin düşmesine neden olabilir (9,10).

Bu çalışmada; sağlık çalışanlarının salgın döneminde artan iş yüküne bağlı olarak ve salgın dönemine has birçok bireysel ve çevresel faktörün de etkisiyle değişen uyku kalitelerinin belirlenmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Klinik Çalışmalar Süleyman Demirel Üniversitesi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (10/08/2020, 15/224). Kesitsel tipteki araştırmamıza Antalya Finike Devlet Hastanesinde çalışan sağlık profesyonelleri dahil edildi. Katılımcılara anket uygulaması öncesi bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden sağlık profesyonellerine; Tanıtıcı Anket Formu, Pandemi Değerlendirme Anketi ve Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) online olarak uygulandı (10).

Ankette 12 adet demografik veri ve 33 adet Pandemi durumunu belirlemeye yönelik bireysel ve çevresel faktörleri sorgulamaya yönelik anket soruları ile PUKİ uygulandı. Ankette çoktan seçmeli ve açık uçlu sorular kullanıldı. Daha sonra veriler değerlendirilmek üzere SPSS programına aktarıldı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 22.0 windows paket programında; grupların tanımlayıcı istatistikleri

ortalama, standart sapma (sd) ve yüzde şeklinde değerlendirilerek yapıldı. İstatistiksel analiz yapılmadan önce, uygun analiz yöntemlerini belirlemek için verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İncelenen özelliklerin normal dağılım gösterdikleri saptandı. Normal dağılım gösteren verilerde; gruplar arası karşılaştırmalar için parametrik testler (ANOVA, Ki-Kare, Korelasyon Analizi, t testi) yapıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri %95 güven aralığında  $p < 0,05$  olarak alındı.

## Bulgular

Çalışmamıza toplam 103 sağlık çalışanı (Erkek: 36 (%35); Kadın: 67 (%65)) katıldı. Çalışmamıza katılan sağlık çalışanlarının demografik verilere ve bölümlere göre dağılımı, PUKİ puanları Tablo 1 ve 2'de verildi. Sağlık profesyonellerinin vücut kitle indeksi (VKİ) Erkek:  $26,33 \pm 3,13$  kg/m<sup>2</sup>, Kadın:  $24,07 \pm 3,87$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. PUKİ puanlarına bakıldığında Erkek:  $6,65 \pm 4,13$ ; Kadın:  $7,03 \pm 4,49$  olarak bulundu. Çalışanların görev süresi ortalaması  $14,12 \pm 9,73$  yıl olarak saptandı. Pandemi öncesi uyku bozukluğu ve buna bağlı olarak ilaç kullanım oranı düşük saptandı. PUKİ puanı ile pandemi öncesi uyku bozukluğu yaşanması sıklığı ( $r^2=0,579$ ;  $p=0,001$ ) ve kafeinli içecek tüketimi arasında anlamlı korelasyon saptandı ( $r^2=0,373$ ;  $p=0,001$ ). PUKİ ve görev türü arasında negatif anlamlı korelasyon vardı ( $r^2=-0,368$ ;  $p=0,001$ ). PUKİ ve damlacık / aerosolizasyona neden olan işlem (sürüntü alma, aspirasyon, bronkoskopi, entübasyon

Tablo 1

Demografik veriler

Değişken	Sayı	%	PUKİ
Erkek	36	35,0	$6,65 \pm 4,13$
Bayan	67	100,0	$7,03 \pm 4,49$
Doktor	2	1,9	$6 \pm 0,00$
Hemşire	65	63,1	$8,05 \pm 4,45$
Teknisyen	15	14,6	$6,75 \pm 3,45$
Temizlik personeli	21	20,4	$3,89 \pm 3,17$
Eşi sağlık personeli	23	22,3	$7,35 \pm 4,98$
Çocuk sahibi	72	69,9	$7,16 \pm 4,60$
Sigara Kullanımı (Her zaman)	20	19,4	$7,27 \pm 4,92$
Fiziksel rahatsızlık olanlar	24	23,3	$8,61 \pm 5,04$
Uyku hijyenini bilenler	58	56,3	$5,86 \pm 4,13$

Tablo 2

Birimlere göre çalışmaya katılan personel dağılımları ve PUKİ Puanları

Bölmeler	Sayı (n)	Yüzde (%)	Uyku Kalitesi İndeks Puanı (ort±std)
Acil	15	14,6	9,09±4,50
Yoğun bakım	19	18,4	7,50±3,83
Cerrahi	25	24,3	8,00±4,54
Temizlik	3	2,9	2,50±2,12
Laboratuvar	9	8,7	5,83±2,13
İdare	13	12,6	3,81±3,78
Covid poliklinik	7	6,8	6,33±3,88
Diyaliz	5	4,9	3,80±1,78
Servis	7	6,8	9,00±5,53
<b>Toplam</b>	<b>103</b>	<b>100,0</b>	

vb.) yapma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve işlemi yapanlarda PUKİ puanı yüksek bulundu ( $p=0,004$ ). PUKİ ve alkol kullanım sıklığı arasında pozitif anlamlı korelasyon vardı ( $r_2=0,228$ ;  $p=0,040$ ). PUKİ ve fiziksel (Kalp ve damar hastalıkları, diyabet, reflü, metabolik bozukluklar vb.) ya da psikolojik (anksiyete, depresyon vb.) rahatsızlığı olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve fiziksel rahatsızlığı olanlarda PUKİ puanı yüksek bulundu ( $p=0,037$ ). Sağlık profesyonellerinde; hemşire ve temizlik personeli arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve PUKİ puanları hemşirelerde yüksek bulundu ( $p=0,002$ ). PUKİ puanları ile COVID-19 için kendisine test yapılmasına ihtiyaç duyanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ve test yapılanlarda PUKİ puanı yüksek bulundu ( $p=0,001$ ).

## Tartışma

Hastane çalışanları arasında idari ve teknik personel dahil olmak üzere uyku bozuklukları azımsanmayacak sıklıkta görülmektedir. %21'den başlayıp %65'e varan oranlarda değişen sıklıkta görülen araştırma sonuçları da uyku bozukluğunun yaygınlığı konusunda yeni araştırmalarla oranların daha iyi tespit edilmesi ihtiyacını ortaya koymuştur. Mevcut COVID-19 pandemisi ile birlikte ortaya çıkan yüksek stres seviyeleri, yoğun iş yükü, yüksek enfeksiyon kapma riski, koruyucu ekipmana ulaşım güçlüğü ve yorgunluk gibi etkenlerle, sağlık çalışanlarının ruh sağlığı sorunları ve uyku açısından görülen sıkıntılarda artış gözlemlenmiştir (12,13).

Yüksek bulaşıcılık ve ölüm oranı olan Covid-19 pandemisi döneminde, özellikle sağlık çalışanları arasında anksiyete, uykusuzluk ve diğer uyku bozuklukları gibi ruh sağlığı problemlerinin etkilerinin araştırılması uzun vadede sağlık çalışanlarının refah düzeylerini yükseltmekle beraber aynı zamanda sağlık çalışanlarının pandeminin ilk savunma hattını oluşturmaları nedeniyle pandemiyle mücadeleye büyük katkılar sağlamaktadır. Morali bozuk ve yorgun bir sağlık ordusu pandemiyle mücadeleyi ciddi anlamda zora sokabilir (14,15).

Biz de bu çalışmamızda kendine has sıkıntılarla pandemiyle mücadele eden bir ilçe hastanesi düzeyinde sağlık çalışanlarının uyku kalitesini ve bunun psikolojik düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık. Bu araştırmamızda acil serviste çalışan ve salgınla ilgili direk temaslı iş yapanlarda PUKİ puanları yüksek bulundu.

Lai ve ark. Çin'deki 34 hastaneden 1257 sağlık çalışanı ile COVID-19 hastalarıyla çalışan sağlık çalışanlarının ruh sağlığını değerlendirmek amacıyla bir araştırma yapmışlardır. Araştırmanın bulguları, katılımcıların %50,4 gibi önemli bir bölümünün depresyon belirtileri gösterdiğini, %44,6'sının anksiyete belirtileri, %34'ünün uykusuzluk ve % 71.5'inin sıkıntı bildirdiğini göstermiştir (16). Salgının ilk merkez üssü olan Çin'de 1210 kişinin katılımıyla yapılan bir başka çalışmada; katılımcıların %53.8'i salgının psikolojik etkisini orta veya şiddetli olarak değerlendirmişler. Orta ve şiddetli depresif belirtileri olanların oranını %16,5 ve orta ile şiddetli anksiyete belirtileri olanların oranını

nı %28,8 olarak saptanmışlardır (17). Çalışmamızda, PUKİ ile fiziksel ve psikolojik (anksiyete, depresyon vb.) rahatsızlığı olanlar arasında üstteki çalışmalara benzer bulgular saptandı. Bu da stres faktörün uyku kalitesini etkilediğini gösteren en önemli bulgudur ve yönetilmesi gereken en baştaki sorunlardan birini oluşturmaktadır.

Wu ve ark. tarafından sosyal platformlar aracılığıyla derlenen ve tamamlanan bir anketle Çin'in tüm illerinde 2110 sağlık personeli ve 2158 üniversite öğrencisi arasında rastgele örnek anket araştırması yapılmış. Çin'in tüm eyaletlerinde sağlık personelinin psikolojik stresin tüm maddelerinde üniversite öğrencilerinden önemli ölçüde daha yüksek puan aldığı ortaya konulmuş ( $p<0,001$ ). Wuhan'da sağlık personeli, psikolojik stresin tüm maddelerinde üniversite öğrencilerinden önemli ölçüde daha yüksek puan almıştır ( $p<0,001$ ). Sağlık personeli için, Wuhan bölgesindeki grupta, "tehlikede olma düşüncesi", "Kendini hasta etme olasılığı", "Aile enfeksiyonu hakkında endişelenme", "Kötü uyku kalitesi", parametrelerinde Wuhan dışındaki gruptan anlamlı ölçüde daha yüksek puan aldıkları saptanmıştır (18). COVID-19 salgınının, Wuhan'daki bir çocuk sağlık merkezindeki sağlık çalışanlarının uyku kalitesi üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmada; katılanların kendi başına cevapladığı ankette, sosyo-demografik özellikler, COVID-19 salgınıyla ilgili faktörler ve PUKİ olmak üzere üç bölüm değerlendirilmiştir. Toplamda, PUKİ skorları  $>7$  olan 123 katılımcıdan 47'sinin (%38) uyku bozukluğu olduğu belirlenmiştir (19). COVID-19 salgınının patlak vermesi sırasında, ön saflardaki sağlık çalışanları için uyku kalitesinin incelendiği başka bir çalışmada; sağlık çalışanlarının uyku bozukluklarını ve stres düzeylerini değerlendirmek için sosyodemografik bilgiler, PUKİ ve Algılanan Stres Ölçeği (PSS) içeren çevrimiçi bir anket kullanılmış. Toplam 257 katılımcının (129 ön safta ve 128 diğer bölümlerde) PUKİ skorları  $7.0 \pm 3.3$  bulunmuştur. Ön safta çalışanlar diğer birimlerde çalışanlara göre karşılaştırıldığında daha yüksek puan almış ancak PUKİ puanlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca çalışmada kadın cinsiyeti ve profesyonel geçmiş, kötü uyku kalitesi ve stresin belirleyicileri olarak saptanmıştır (20). Herrero San Martin ve ark. yaptığı, katılımcıların kendilerinin cevapladığı bir ankette, doğrudan COVID-19 hastalarını tedavi eden sağlık çalışanları ve sağlık hizmeti dışı çalışanlar karşılaştırılmıştır. Çalışmayı 100 sağlık çalışanı ve 70 sağlık dışı çalışan olmak üzere toplam 170 katılımcı tamamlamıştır. Kendi bildirdikleri verilere göre; uykusuzluk, kâbus görme, uyrgezerlik, uyku terörü ve PUKİ $>6$  sağlık grubunda anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (21). Abbas ve ark.; Kuveyt'te sağlık çalışanları arasında uyku kalitesini (SQ) değeren-

dirlemek için çevrimiçi bir anket kullanarak kesitsel bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada; COVID-19 ile ilişkili riskler (örneğin, ön saflarda olmak, sürüntü yapmak, koruyucu ekipmanla ilgili memnuniyet ve yönetim protokolleri) ve PUKİ incelenmiş olup PUKİ puanının  $9.36 (\pm 4.4)$  ve zayıf uyku kalitesi prevalansının %78.8 olduğu bildirilmiştir. COVID-19 döneminde ön saflarda çalışmak, kötü uyku ile ilişkilendirilmiştir (%69,59'a karşı %47,83,  $p=0,006$ ) (22). Wu ve ark. tarafından COVID-19 ile mücadelede ön safta yer alan sağlık personelinin psikolojik ve uyku durumundaki değişikliklerini anlamak ve sağlık personeli için psikolojik stresi azaltmak ve uyku durumunu iyileştirmek için COVID-19 ile mücadelede ön saflarda yer alan 120 sağlık personeli arasında anket çalışması yapılmıştır. Ön safta mücadele eden sağlık çalışanlarının toplam ortalama PUKİ'si  $16.07 \pm 3.761$  olup, uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermişlerdir. Bunlar arasında orta derecede uykusuzluğu olan katılımcıların oranının %61,67'ye, şiddetli uykusuzluğu olan katılımcıların oranının ise %26,67'ye ulaştığını ortaya koymuşlardır (23). Ferini-Strambi ve ark. sağlık personeli arasında düşük uyku kalitesinin yaygın olduğunu ve deneyimleri bunun COVID-19 salgını sırasında daha da arttığını desteklemektedir (24). Çalışmamızda bu verilerle uyumludur. Ön safta çalışanlarda kaygı, stres ve buna bağlı olarak PUKİ puanları yüksek bulundu ve PUKİ puanları ön safta bulunarak özellikle acil servis, yoğun bakım ve covid servislerinde çalışanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu durum ön safta bulaş riskinin yüksek olması ve bununda bu personelde kendileri ve yakınları için bir tehdit oluşturması nedeniyle oluşan stres faktörünün neden olduğu söylenebilir.

Bozan ve ark. yaptıkları çalışmada; sağlık çalışanlarının COVID-19 enfeksiyonu öncesi ve sonrası uyku parametrelerinin incelenmesini amaçlamışlardır. Çalışmaya COVID-19 ile enfekte olan ve tedavisi en az 30 gün önce tamamlanan sağlık çalışanları dâhil edilerek, web tabanlı bir kesitsel anket uygulanmıştır. Medyan PUKİ skoru COVID-19'dan önceki seviye ile karşılaştırıldığında, COVID-19'dan sonra önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. Subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu için medyan puanlarındaki artışların tümü anlamlı olarak bulunmuştur. Pandeminin sadece fiziksel sağlığı etkilemekle kalmadığı, aynı zamanda uyku bozuklukları, depresyon ve travma sonrası stres belirtileri gibi yüksek düzeyde zihinsel sağlık sorunlarına da neden olduğunu vurgulamışlardır (25).

Bir başka çalışmada; COVID-19 hizmetlerinde çalışan sağlık çalışanlarının yaşadığı kaygı düzeyini, kaygının uyku kalitesi ve yaşam kalitesine etkisini ve

bu değişkenler ile sağlık çalışanlarının problem çözme becerileri arasındaki ilişkinin araştırıldığı, pandemi hastanesi olarak hizmet veren iki sağlık kuruluşunda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya COVID-19 polikliniklerinde veya acil servislerde çalışan 140 sağlık profesyoneli katılmıştır. Katılımcıların depresyon puanları ile PUKİ puanları arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Hemşirelerin PUKİ puanları, doktor ve personelden istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (26). Bu durum birçok tanı ve tedavi uygulamalarında direk hastayla temasta bulunan Hemşirelerde stres nedeni ile uyku kalitesinin bozulmasını açıklamaktadır. Bilgi ve ark., COVID-19 pandemisi döneminde çalışan hemşirelerin stres düzeylerini ve uyku kalitelerini değerlendirmek amacıyla bir il merkezindeki pandemi hastanesinde çalışan 316 hemşirede kesitsel çalışma yapmışlardır. Hemşirelerin ortalama PUKİ puanı ile algılanan ortalama stres puanı arasında pozitif, orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (27).

Süleyman Demirel Üniversitesi yoğun Yoğun Bakım Ünitesi ve pandemi servislerinde aktif olarak çalışan tüm sağlık çalışanlarına yönelik yapılan Beck Anksiyete Ölçeği ve Algılanan Stres Ölçeği anket çalışmasında; cinsiyet ve meslek grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmazken, çalışılan birimin servisi olması ve çalışma yılı 3 yıldan az olması durumlarında hesaplanan her 2 ölçeğin skorları anlamlı yüksek saptandı. Sonuç Bu bulgular, sağlık çalışanlarında devam eden psikolojik sıkıntının uzun vadeli zihinsel ve fiziksel sağlık üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak için müdahalelerin geliştirilmesi ve uygulanması konusunda bilgi vermektedir (28). Bu yapılan çalışmalarda (25-28) ülkemizde sağlık profesyonellerinin stres ve kaygı düzeylerinin yüksek olması, bununla ilişkili olarak PUKİ puanlarının yüksek bulunduğu ve uyku kalitelerinin düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda benzer bulgular içermektedir ve özellikle COVID-19 ilişkili birimlerde çalışan sağlık profesyonellerinde bu durum daha dramatik bir hal almaktadır. Sonuçlarımıza göre anksiyete sebebiyle kendilerine sıklıkla Covid-19 testi yapılması ihtiyacı duyanlarda PUKİ değerlerini anlamlı olarak fazla bulduk. Bu da bu kişilerde uyku kalitesinin bozulduğunu gösterdi. Bir ilçe hastanesinde sağlık çalışanları üzerinde yapılan bu çalışmada 'acil serviste çalışan' ve 'salgınla ilgili direk teması olan iş yapanlarda' PUKİ puanları yüksek bulundu.

## Sonuç

Sonuç olarak, COVID-19 ile mücadelede ön saflarda görev alan sağlık personelinde psikolojik belirtiler ve uyku bozuklukları belirtileri vardır ve bunlar birbirini etkilemektedir. COVID-19 salgını sırasında ön saflar-

daki hemşire, acil görevlileri gibi sağlık çalışanlarında, daha geri plandaki temizlik görevlileri, idari memurlar gibi sağlık çalışanlara göre daha fazla uyku bozukluğu gelişti ve daha kötü uyku kalitesine sahip olduklarını saptadık.

Vardiyalı çalışanlara özellikle dikkat gösterilmelidir. Hastaneler, acil durum yönetimi önlemlerini iyileştirmeli, ön saflardaki görev alan sağlık personeli için psikolojik danışmanlığı ve egzersiz müdahalesini güçlendirmesi uyku kalitelerini ve zihinsel sağlıklarının iyileştirilmesi konularında farklı uygulamalar yapmaları gerekmektedir.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 10.08.2020 tarih ve 224 sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

## Kaynaklar

1. WHO. Coronavirus disease Situation Report 85 [Internet]. 14 April 2020. World Health Organisation. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/situation-report-85>.
2. Akdoğan D, Guzel M, Tosun D, Akpınar O. Diagnostic and early prognostic value of serum CRP and LDH levels in patients with possible COVID-19 at the first admission. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(6):766-72.
3. Garbarino, S, Nobili L, Costa G. Sleepiness and Human Impact Assessment; Springer Science & Business Media: Berlin, Germany, 2014.
4. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *J. Sleep Res*. 2016;25(2):131-43.
5. Costa G, Accattoli MP, Garbarino S, Magnavita N, Roscelli F. Sleep disorders and work: Guidelines for health surveillance, risk management and prevention. *Med. Lav*. 2013;104(4):251-66.
6. Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann NY Acad Sci*, 2010;1193:48-59.

7. Yao KW, Yu S, Cheng SP, Chen IJ: Relationships between personal, depression and social network factors and sleep quality in community-dwelling older adults. *J Nurs Res*. 2008;16(2):131-9.
8. Peng EY, Lee MB, Tsai ST et al: Population-based post-crisis psychological distress: An example from the SARS outbreak in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 2010;109(7):524-32
9. Sirin A, Kavak O, Ertem G. Determination of the State-Trait Anxiety Levels of Students Who Are on Labour Room in Maternity Hospital. *J Nursery Vocational School Cumhuriyet Univ* 2003;7(1):27-32.
10. Bingham, A. (2004). Translated by: Ferhan Oğuzkan. Developing problem solving skills in children, İstanbul: MEB Publications, 1998.
11. Saygın M, Öztürk Ö, Gonca T, Has M, Hayri UB, Kurt Y, Yağlı MA, Çalışkan S, Akkaya A, Öztürk M. Investigation of Sleep Quality and Sleep Disorders in Students of Medicine. *Turk Thorac J*. 2016;17(4):132-140.
12. Koyanagi A, Stickley A. The association between sleep problems and psychotic symptoms in the general population: a global perspective. *Sleep*. 2015;38(12):1875-85.
13. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227):912-920
14. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang BX, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(3):e14.
15. Shigemura J, Ursano RJ, Morganstein JC, Kurosawa M, Benedek DM. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: mental health consequences and target populations. *Psychiatr Clin Neurosci*. 2020;74(4):281-82.
16. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e203976.
17. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729
18. Wu W, Zhang Y, Wang P, Zhang L, Wang G, Lei G, et al. Psychological stress of medical staffs during outbreak of COVID-19 and adjustment strategy. *J Med Virol*. 2020;92(10):1962-70.
19. Wang S, Xie L, Xu Y, Yu S, Yao B, Xiang D. Sleep disturbances among medical workers during the outbreak of COVID-2019. *Occup Med (Lond)*. 2020;70(5):364-69.
20. Jahrami H, BaHammam AS, AlGahtani H, Ebrahim A, Faris M, AlEid K, et al. The examination of sleep quality for frontline healthcare workers during the outbreak of COVID-19. *Sleep Breath*. 2021;25(1):503-11.
21. Herrero San Martin A, Parra Serrano J, Diaz Cambriles T, Arias Arias EM, Muñoz Méndez J, Del Yerro Álvarez MJ, et al. Sleep characteristics in health workers exposed to the COVID-19 pandemic. *Sleep Med*. 2020;75:388-94.
22. Abbas A, Al-Otaibi T, Gheith OA, Nagib AM, Farid MM, Walaa M. Sleep Quality Among Healthcare Workers During the COVID-19 Pandemic and Its Impact on Medical Errors: Kuwait Experience. *Turk Thorac J*. 2021;22(2):142-48.
23. Wu K, Wei X. Analysis of Psychological and Sleep Status and Exercise Rehabilitation of Front-Line Clinical Staff in the Fight Against COVID-19 in China. *Med Sci Monit Basic Res*. 2020;26:e924085.
24. Ferini-Strambi L, Zucconi M, Casoni F, Salsone M. COVID-19 and Sleep in Medical Staff: Reflections, Clinical Evidences, and Perspectives. *Curr Treat Options Neurol*. 2020;22(10):29.
25. Bozan Ö, Atış ŞE, Çekmen B, Şentürk M, Kalkan A. Healthcare workers' sleep quality after COVID-19 infection: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14772.
26. Korkmaz S, Kazgan A, Çekiç S, Tartar AS, Balcı HN, Atmaca M. The anxiety levels, quality of sleep and life and problem-solving skills in healthcare workers employed in COVID-19 services. *J Clin Neurosci*. 2020;80:131-36.
27. Bilgiç Ş, Çelikkalp Ü, Mısırlı C. Stress level and sleep quality of nurses during the COVID-19 pandemic. *Work*. 2021;70(4):1021-1029.
28. Yıldız E, Alkan Çeviker S, Tokur ME, Koçak Ö, Bataş Bilgeç S, Yıldırım A, Balcı C. Pandemi Servisi ve Yoğun Bakımda Çalışan Sağlık Çalışanlarının Anksiyete ve Stres Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021; 28(Özel Sayı 1 (COVID-19 Özel Sayısı)): 19-29.



## 10-20 MM ALT POL BÖBREK TAŞLARININ TEDAVİSİNDE RETROGRAD İNTRARENAL CERRAHİYE KARŞI MİNİ PERKÜTAN NEFROLİTOTOMİ: EĞİLİM SKORU EŞLEŞTİRMELİ BİR ANALİZ

RETROGRADE INTRARENAL SURGERY VS MINI-PERCUTANEUS NEPHROLITHOTOMY IN THE MANAGEMENT OF 10-20 MM LOWER POLE KIDNEY STONES: A PROPENSITY MATCHED ANALYSIS

Ahmet GÜZEL<sup>1</sup>, Hakan ANIL<sup>2</sup>, Ali YILDIZ<sup>3</sup>, Kaan KARAMIK<sup>4</sup>, Serkan AKDEMİR<sup>5</sup>, Taylan OKSAY<sup>6</sup>, Murat ARSLAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aydın Devlet Hastanesi, Üroloji Departmanı, Aydın, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Üroloji Departmanı, Adana, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Korkuteli Devlet Hastanesi, Üroloji Departmanı, Antalya, TÜRKİYE

<sup>5</sup> Özel Tınaztepe Hastanesi, Üroloji Departmanı, İzmir, TÜRKİYE

<sup>6</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Güzel A, Anil H, Yıldız A, Karamık K, Akdemir S, Oksay T, Arslan M. 10-20 mm Alt Pol Böbrek Taşlarının Tedavisinde Retrograd İntrarenal Cerrahiye Karşı Mini Perkütan Nefrolitotomi: Eğilim Skoru Eşleştirmeli Bir Analiz. Med J SDU 2022; 29(3): 414-421.

### Öz

#### Amaç

Üroloji kılavuzlarında 10-20 mm arası alt pol taşlarında özellikle ekstrakorporal şok dalga litotripsi (SWL)'nin başarısız olduğu veya SWL'nin uygun olmadığı durumlarda endoürolojik tedaviler olan perkütan nefrolitotomi (PCNL) ve retrograd intrarenal cerrahi (RIRC) önerilmektedir. Bu çalışmada 10-20 mm arası alt pol taşlarında RIRC ile mini perkütan nefrolitotomi (m-PCNL) uygulanan hastaların sonuçlarını karşılaştırdık.

#### Gereç ve Yöntem

2020 ile 2022 yılları arasında 10-20 mm arası alt pol böbrek taşı nedeniyle endoürolojik tedavi (RIRC veya m-PCNL) uygulanan 116'sı RIRC, 71'i m-PCNL olan toplam 187 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Preoperatif yanlılıkları önlemek için 1:1 oranı

temel alınarak eğilim skoru eşleştirmesi (propensity score-match) uygulandı. Analiz sonucuna göre RIRC uygulanan 65 hasta ve m-PCNL uygulanan 65 hasta çalışmaya dahil edildi. İki grup arasında intraoperatif (operasyon süresi, floroskopi süresi) ve postoperatif bulgular (hastane yatış süresi, hematokrit düşüşü, taşsızlık oranları ve komplikasyonlar) karşılaştırıldı. Operasyon sonrası 4 mm veya daha büyük taş saptanması klinik anlamlı rezidü olarak tanımlandı. Komplikasyonlar Clavien skorlama sistemine göre ve intraoperatif-postoperatif olarak sınıflandırıldı.

#### Bulgular

Her iki grup, demografik özellikler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi), radyografik taş karakteristikleri (taş boyutu, taş lateralitesi, taş opasitesi, ve taş dansitesi) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Operasyon süresi, floroskopi süresi, hastane yatış süresi açısından gruplar karşı-

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** A.G. / drahmetguzel@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 08.05.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 28.06.2022

**ORCID IDs of the authors:** A.G: 0000-0002-1101-1149; H.A: 0000-0002-6333-0213;

A.Y: 0000-0003-0293-9989; K.K: 0000-0001-8288-5313; S.A: 0000-0003-0555-2528;

T.O: 0000-0001-9860-5910; M.A: 0000-0001-8331-8628

laştırıldığında, RİRC grubunda bu süreler istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısaydı ( $p<0.001$ ). Ayrıca RİRC grubunda hematokrit miktarındaki düşüş m-PCNL grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha azdı ( $p<0.001$ ). Postoperatif taşsızlık oranları ile intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranlarına bakıldığında her iki gruptaki sonuçların benzer olduğu görüldü.

### Sonuç

RİRC operasyonu 10-20 mm arası alt pol böbrek taşlarında m-PCNL operasyonu ile benzer taşsızlık ve komplikasyon oranlarına sahip olan etkili ve başarılı bir endürolojik tedavi alternatifidir. Bununla birlikte RİRC operasyonunun m-PCNL operasyonuna göre daha kısa operasyon, floroskopi ve hastane yatış sürelerine sahip olması ile daha az kan kaybına neden olması daha güvenilir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek Taşı, Mini Perkütan Nefrolitotomi, Retrograd İntrarenal Cerrahi

### Abstract

#### Objective

In urology guidelines, endourological treatments such as percutaneous nephrolithotomy (PCNL) and retrograde intrarenal surgery (RIRS) are recommended for lower pole stones with a diameter of 10-20 mm, especially in cases where extracorporeal shock wave lithotripsy (SWL) fails or SWL is not appropriate. In this study, we compared the results of patients who underwent RIRS and mini percutaneous nephrolithotomy (m-PCNL) for lower pole stones with a diameter of 10-20 mm.

#### Material and Method

The data of 187 patients (116 RIRS, 71 m-PCNL) who underwent endourological treatment (RIRS or m-PCNL) for 10-20 mm lower pole kidney stones between 2020 and 2022 were retrospectively analyzed. To avoid preoperative biases, propensity

score-matching was applied based on a 1:1 ratio. According to the results of the analysis, 65 patients who underwent RIRS and 65 patients who underwent m-PCNL were included in the study. Intraoperative (operation time, fluoroscopy time) and postoperative findings (hospitalization time, drop in hematocrit, stone-free rates, and complications) were compared between the two groups. Postoperative stone detection of 4 mm or larger was defined as clinically significant residue. Complications were classified according to the Clavien scoring system and as intraoperative-postoperative.

### Results

When the two groups were compared in terms of demographic characteristics (age, gender, body mass index) and radiographic stone characteristics (stone size, stone laterality, stone opacity, and stone density), no statistically significant difference was observed. When the groups were compared in terms of operation time, fluoroscopy time and hospitalization time, these periods were statistically significantly shorter in the RIRS group ( $p<0.001$ ). In addition, the decrease in the amount of hematocrit in the RIRS group was significantly less than in the m-PCNL group ( $p<0.001$ ). When the postoperative stone-free rates and intraoperative and postoperative complication rates were examined, it was seen that the results in both groups were similar.

### Conclusion

RIRS operation is an effective and successful endourological treatment alternative with stone-free rates and complication rates similar to m-PCNL operation in lower pole kidney stones between 10-20 mm. However, the fact that the RIRS operation has shorter operation, fluoroscopy and hospitalization times compared to the m-PCNL operation and causes less blood loss shows that it can be applied more reliably.

**Keywords:** Kidney Stone, Mini Percutaneous Nephrolithotomy, Retrograde Intrarenal Surgery

### Giriş

Nefrolitiazis yaygın bir ürolojik hastalıktır ve önemli bir ekonomik yük ile tüm yaş gruplarını kapsayan önemli bir morbidite nedenidir (1). En yaygın olanı orta büyüklükteki (10-20 mm) böbrek taşlarıdır ve halen orta büyüklükteki (10-20 mm) alt pol böbrek taşları için en iyi tedavi seçeneğinin hangisi olduğu büyük bir tartışma konusudur (1-3). Taş boyutu, yeri, yoğunluğu ve

kaliks anatomisi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak alt pol böbrek taşlarının tedavisi belirlenmektedir (1-3). Güncel Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Ürolitiazis Kılavuzlarında, 10-20 mm alt pol böbrek taşı olan hastalar için ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (SWL) için olumsuz faktörler olduğunda, perkütan nefrolitotomi (PCNL) ve retrograd intrarenal cerrahi (RİRC) önerilen tedavi seçenekleridir (4).



Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (SWL), böbrek taşlarını tedavi etmek için en az invaziv tedavi yöntemidir; ancak, alt pol böbrek taşlarının tedavisinde en az etkili olan tedavidir (5). Bununla birlikte PCNL ve RIRC gibi endoskopik prosedürler daha yüksek taşsızlık ve daha düşük yeniden tedavi gereksinimi oranları ile böbrek taşı tedavisi için tercih edilen yöntemler olsa da (5,6) minyatürize PCNL(m-PCNL) böbrek taşlarının tedavisi için nispeten yeni bir yöntemdir ve PCNL'nin invaziv dezavantajlarının üstesinden gelmek için geliştirilmiştir. Perkütan erişim kılıfı boyutu m-PCNL <22 F olarak tanımlanmaktadır (4). EAU Ürolitiazis Kılavuzları Panelinin minyatürize PCNL'de erişim kılıfı boyutlarını değerlendiren sistematik incelemesinde daha küçük aletlerin, önemli ölçüde daha düşük kan kaybıyla ilişkili olduğu, ancak operasyon süresinin önemli ölçüde daha uzun olduğu görülmüş, bununla birlikte m-PCNL'nin en az standart PCNL kadar etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (7). Yeni nesil fleksibl üreterorenoskoplar ile RIRC, düşük hacimli böbrek taşları için tercih edilen bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır (8). Ancak son yıllarda, bu yaklaşım, daha az komplikasyon ve daha az morbidite nedeniyle büyük taşların tedavisinde de önerilmektedir (9,10). RIRC, üriner sistem taş hastalığının cerrahi tedavisinde hızla etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi haline gelmektedir (8). İki cerrahi prosedürün, üriner sistemi etkileyen farklı boyutlardaki taşların tedavisi ile ilişkili farklı avantajları vardır (5,6,9).

Alt kaliks taşlarının optimal tedavisi halen tartışmalıdır ve ürologlar için bir ikilemdir. Yayınlanan mevcut kanıtlarla, 10-20 mm'lik böbrek alt pol taşları için hangi tedavi modalitesinin en iyi seçim olduğuna dair kesin bir öneri yoktur (7). Bu çalışmada, 10-20 mm alt pol böbrek taşlarının tedavisi için m-PCNL veya RIRC uygulanan hastaların başarı ve komplikasyon oranlarını karşılaştırarak bu hastalar için iki tekniğin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmeyi ve daha iyi seçeneği tanımlamayı amaçladık. Sonuçlarımızın, 10–20 mm alt pol böbrek taşlarının tedavi seçeneklerini belirlemede ürologlar için bazı klinik kanıtlar sağlayabileceğini umuyoruz.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2020 ile Mart 2022 tarihleri arasında 10-20 mm arası alt pol böbrek taşı nedeniyle endürolojik tedavi (RIRC veya m-PCNL) uygulanan 122'si RIRC, 74'i m-PCNL olan 196 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesi yerel etik kurul kararı alınmış olup (protokol no:2022/152), araştırma boyunca Helsinki Bildirgesi kurallarına uyulmuştur. Çalışmadan gebe, kronik böbrek yetmezliği, kanama

diyetezi bulunan, verileri eksik olan ve 18 yaş altı hastalar dışlandı. Toplamda 116'si RIRC, 71'i m-PCNL yapılan 187 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların preoperatif demografik verileri, laboratuvar bulguları, idrar kültürü sonuçları, bilgisayarlı tomografi sonuçları kaydedildi. Hastaların tamamı taş protokolü bilgisayarlı tomografileri (BT) görüldükten sonra operasyona alındı. Taş boyutu taşın en uzun aksının BT'de ölçülmesiyle hesaplandı. İdrar kültüründe üreme olan hastalara uygun antibiyotik reçete edilerek, idrar kültürü steril hale geldikten sonra operasyon yapıldı. İntaoperatif (operasyon süresi, floroskopi süresi) ve postoperatif (hospitalizasyon süresi, hematokrit düşüşü, taşsızlık oranları ve komplikasyonlar) kaydedildi. Operasyon sonrası 4 mm veya daha büyük taş saptanması klinik anlamlı rezidü olarak tanımlandı. Komplikasyonlar Clavien skorlama sistemine göre ve intraoperatif – postoperatif olarak sınıflandırıldı. Tüm ameliyatlarda minimal invaziv cerrahi (RIRC ve m-PCNL) tecrübesi olan iki cerrah tarafından yapıldı.

## Cerrahi Teknikler

### **Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRC)**

Genel anestezi veya spinal anestezi altında litotomi pozisyonunda üretere semirijid üreterorenoskop ile kılavuz tel yerleştirildi. Ardından floroskopi altında 11/13 veya 9/11 Fr üreteral erişim kılıfı yerleştirildi. Dar yada üreteral erişim kılıfı yerleştirilemeyen hastalara 4.8 F double J stent yerleştirildi ve prosedür bir sonraki aşamaya bırakıldı. Üreter erişim kılıfı içinden taşa fleksibl üreterorenoskop (Storz Flex X2) ile ulaşılarak, holmium lazer litotriptör ile taş fragmentasyonu yapıldı. Taş parçalanması sırasında, akış, net görüşün yanı sıra taşın aşırı hareketini koruyacak şekilde ayarlandı. Lazer litotripsi ayarları taş yoğunluğuna ve taş boyutuna bağlı olarak değiştirildi. Ameliyat sonrası stentleme endikasyonları arasında enfeksiyon varlığı, pelvikalikal sistem hasarı, giriş kılıfına bağlı üreterik mukozal hasar, ameliyat öncesi böbrek yetmezliği, tek bir böbrek ünitesi, uzun ameliyat süresi yer aldı. Ameliyat süresi anestezi sonrası hastanın litotomi pozisyonuna alınması ve cerrahi sonrası supin pozisyona alınması arasındaki süre olarak hesaplandı. Taşsızlık değerlendirmesi postoperatif 1.gün ve taburculuk sonrası 10.günde direkt üriner sistem grafisi ve üriner sistem ultrasonografisi ile değerlendirildi.

### **Mini-Perkütan Nefrolitotomi (m-PNL)**

Genel anesteziyi takiben hasta litotomi pozisyonuna alındı. Sistoskopi eşliğinde taş olan böbrek tarafına 6 French (F) üreter kateteri yerleştirildi. Üreter kateteri foley sondaya tespit edildi ve hasta prone pozisyona alındı. Floroskopi altında üreter kateteri yardımıyla opak madde verilerek böbrek kaliksyal sistemi gö-

rüntülendi. Böbreğin hedeflenen kaliks sistemine 18 gauge iğne ile giriş sağlandı. Böbreğin giriş yapılan kaliksi, amplatz dilatatörler yardımı ile 16 F'e kadar sıralı olarak dilate edildi. Nefroskopi kalisiyel sisteme girildi. Taşlar, holmium lazer litotriptör yardımıyla parçalandı. Forceps ve yıkama yolu ile rezidü taşlar dışarı alındı. Cerrah tercihinine göre sadece 4.8 F double J stent veya 10 F nefrostomi kateteri yerleştirildi. Cerrahi süre litotomi pozisyonu verilmesi ve supin pozisyona alınması arasında geçen süre olarak hesaplandı. Taşsızlık değerlendirmesi postoperatif 1.gün ve taburculuk sonrası 10.günde direkt üriner sistem grafisi ve üriner sistem ultrasonografisi ile değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (n,%), sürekli değişkenler için verilerin dağılımına göre ortalaması±standart sapma, medyan (çeyrekler arası uzaklık) olarak sunuldu. Normal dağılım değerlendirilmesi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki değerlendirilmesi ki-kare testi, sürekli değişkenler içinse Student t-testi veya Mann-Whitney u testi kullanıldı. Potansiyel yanlılığı azaltmak ve karşılaştırılabilir gruplara ulaşmak için bire bir eğilim puanı eşleştirme analizi yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS yazılım paketi (Statistical Package for Social Sciences for Windows sürüm 22 yazılımı) ve R programı (Windows için sürüm 2.15.2) kullanılarak yapıldı. Bu programları birleştirmek ve gerçek-

leştirmek için SPSS menüsünde özel bir uygulama sağlayan, geliştirici tabanlı bir yazılım olan propensity score match analizi kullanıldı (11). P değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

### Bulgular

Verilere uygulanan eğilim puanı eşleştirmesi sonrası her iki grupta 65 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların RİRC grubunda yaş ortalaması 39,1±12,9 yıl, m-PCNL grubunda ise 39,2±11,7 yıl idi (p=0.966). RİRC grubunda böbrekteki taşların 39'u (%60) sol böbrekte, 26'sı (%40) sağ böbrekte idi. m-PCNL grubundaki hastaların 37'sinde (%56,9) taş sol böbrekte, 23'ünde (%43,1) sağ böbrekte idi. Ortalama taş boyutu RİRC grubunda 15,4±2,4 mm, m-PCNL grubunda 15,6±2,3 mm olarak ölçüldü (p=0.634). Hastaların preoperatif verileri ve gruplar arasındaki dağılımı tablo 1'de özetlenmiştir.

İntraoperatif veriler gruplar arasında kıyaslandığında; operasyon süresi, floroskopi süresi, hospitalizasyon süresi, hematokrit düşüşü gibi bulgular RİRC grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı ( her biri için, p<0.001). RİRC grubunda 57 (%87,7) hastada tam taşsızlık saptandı iken, m-PCNL grubunda 59 (%90,8) hastada tam taşsızlık saptandı (p=0.571). İntraoperatif bulgular ve gruplar arasındaki karşılaştırma tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1

Demografik özellikler ve radyografik taş karakteristikleri

	RİRC grup (n=65)	m-PCNL grup (n=65)	p değeri
Yaş (Yıl, ortalama±SD)	39.1±12.9	39.2±11.7	0.966
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	37/28	40/25	0.592
VKİ(kg/m <sup>2</sup> , ortalama±SD)	28.0±3.2	27.4±3.4	0.714
Taş Boyutu (mm, ortalama±SD)	15.4±2.4	15.6±2.3	0.634
Taş Dansitesi (HU, ortalama±SD)	971±178	978±158	0.814
Taş Opasitesi			0.692
Opak (n,%)	41 (63.1)	44 (67.7)	
Semi-opak (n,%)	16 (24.6)	12 (18.5)	
Non-opak (n,%)	8 (12.3)	9 (13.8)	
<b>Taş Lateralitesi</b>			0.722
Sol Böbrek (n,%)	39 (60)	37 (56.9)	
Sağ Böbrek (n,%)	26 (40)	28 (43.1)	

RİRC: Retrograd İntrarenal Cerrahi, m-PNL: Mini Perkütan Nefrolitotomi, SD:Standart Deviasyon  
VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HU: Hounsfield Unit

Tablo 2

Gruplar arası intraoperatif ve postoperatif bulguların karşılaştırılması

	RİRC grup (n=65)	m-PCNL grup (n=65)	p değeri
<b>Operasyon Süresi (Dakika, ortalama±SD)</b>	42.5±7.3	64.3±11.9	<0.001
<b>Floroskopi Süresi (Dakika, ortalama±SD)</b>	0.9±0.5	4.2±1.5	<0.001
<b>Hematokrit Düşüşü (gr/dl, ortalama±SD)</b>	0.9±0.4	3.9±1.1	<0.001
<b>Hastane Kalış Süresi (Gün, ortalama±SD)</b>	1.0±0.1	2.2±0.6	<0.001
<b>Taşsızlık Oranı</b>			0.571
Tam Taşsızlık (n, %)	57 (87.7)	59 (90.8)	
Rezidüel taş (n, %)	8 (12.3)	6 (9.2)	
<b>Komplikasyonlar (Clavien Dindo sınıflaması)</b>			0.818
Clavien 1 (n,%)	6 (9.2)	4 (6.1)	
Clavien 2 (n,%)	4 (6.1)	6 (9.2)	
Clavien 3a (n,%)	1 (1.5)	1 (1.5)	
Clavien 3b (n,%)	0	1 (1.5)	

RIRC: Retrograd İntrarenal Cerrahi, m-PCNL: Mini Perkütan Nefrolitotomi, SD:Standart Deviasyon

RİRC grubunda bir hastada taş yolu oluşmasına bağlı olarak lokal anestezi altında double J stent takılması gerçekleştirilmiştir. m-PCNL grubunda ise bir hastada arteriovenöz fistül gelişmesi üzerine lokal anestezi altında anjiyoembolizasyon uygulanmış, bir hastada genel anestezi altında double J stent migrasyonu sonrası double J stent yerleştirilmiştir. İki grup arasında komplikasyon sıklığı yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.818). Cerrahi sonrası ilk 30 gün içinde gözlenen komplikasyonlar ve sıklıkları tablo 2'de sunulmuştur.

## Tartışma

Üriner sistem taş tedavisindeki güncel gelişmeler, endoskopik işlemlerin hemen hemen her durumda gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır. Ancak alt pol böbrek taşlarının tedavisi ürolojide halen zor noktalardan biridir. Böbreğin anatomik yapısı alt kaliks taşlarının atılması için elverişli olmadığından, alt pol böbrek taşlarının tedavisinde SWL'nin etkinliğini azaltmaktadır (5,12). PCNL ve RİRC, 2 cm'den küçük olan alt pol taşlarının tedavisinde EAU kılavuzları tarafından önerilen ve yaygın olarak kullanılan tedavilerdir (4). Teknolojideki gelişmelere rağmen, PCNL birçok ciddi komplikasyona neden olma potansiyeli olan invaziv bir cerrahidir (13). Literatürde 2 cm'den küçük böbrek taşları için hangisinin daha uygun olduğunu belirlemek için PCNL veya RİRC'yi SWL ile karşılaştıran çalışmalar olsa da, alt pol böbrek taşlarının tedavisinde

m-PCNL ve RİRC sonuçlarını karşılaştıran nispeten az sayıda çalışma vardır (5,14).

Bu çalışma, 10-20 mm alt pol böbrek taşı olan hastalarda RİRC'nin m-PCNL'ye kıyasla daha kısa operasyon, floroskopi ve hastanede kalış süresine ek olarak m-PCNL ile benzer taşsızlık ve komplikasyon oranlarına sahip olan etkili ve başarılı bir endürolojik tedavi alternatifi olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda teknolojik gelişmelerle birlikte cerrahi deneyim ve uyumun artmasıyla RİRC'de böbrek taşlarının tedavisinde daha yüksek başarı oranları elde edilmiştir. Günümüzde taşa doğal yoldan ulaşmak ve daha düşük morbidite ile yüksek başarı oranına ulaşmak RİRC'i yaygın olarak kullanılan ve önemli bir tedavi yöntemi haline getirmiştir. Bu nedenle RİRC, 2 cm'den küçük taşların tedavisinde rutin bir seçenek haline gelmiştir. Son on yılda 2 cm'den küçük alt pol taşlarının tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların değerlendirildiği metaanalizlerde RİRC'nin taşsızlık oranlarının %71,4-93,8 aralığında değiştiği bildirilmiştir (5,14,15). Zhang ve ark. yaptıkları ultra-mini PCNL, RİRC ve SWL tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada RİRC'nin 3.ay takibinde taşsızlık oranının %92 olduğunu göstermişlerdir (16). Ayrıca Li ve ark. alt pol taşlarında m-PCNL ile RİRC tedavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında da RİRC'nin taşsızlık oranının 2.ay takibinde %93,8 olduğunu bildirmişlerdir (14). Buna karşın mevcut çalışmamızda RİRC grubunda tam

taşsızlık oranının %87,7 ile literatürdeki taşsızlık oran aralığı ile uyumlu olduğunu gördük. Çalışmamızdaki RIRC taşsızlık oranının yukarıdaki iki çalışmaya göre daha düşük olmasını, taşsızlık değerlendirmesinin bu iki çalışmaya göre daha kısa bir süre olan 10. gün takibinde yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. İkinci veya üçüncü ayda taşsızlık değerlendirmesi yapılmış olsaydı daha yüksek taşsızlık oranı saptanabilirdi.

Standart PCNL yaklaşımına göre komplikasyon oranları düşük olan minyatürize PCNL teknikleri, ayrıca daha kısa hastanede kalış ve maliyet avantajları ile RIRC kadar alt pol taşlarının tedavisinde ilgi odağı haline gelmiştir (17). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, 2 cm'den küçük alt pol taşlarında m-PCNL'nin taşsızlık oranları %79,6-95,1 arasında değişmektedir (5,14,15). Akbulut ve ark. (18) alt pol taşlarında endoskopik cerrahi tedavi yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında m-PCNL'de böbrek girişi için 18 F'e kadar dilatasyon yapıp 18F amplatz kılıf kullanmışlar ve %90,3 taşsızlık oranı bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda m-PCNL'de böbrek girişi için daha küçük bir çap olan 16 F'e kadar dilatasyon yapıp 16 F amplatz kılıf kullanılmıştır ve daha yüksek bir taşsızlık oranı (%90,8 ) tespit edilmiştir.

En son çalışmalarda, 2 cm'den küçük alt pol taşları olan hastalar için hangisinin daha uygun olduğunu belirlemek için PCNL veya RIRC'yi, SWL ile karşılaştırılmıştır (19,20). Bu çalışmalarda daha iyi taşsızlık oranı ve daha az yardımcı ve yeniden tedavi oranları ile PCNL ve RIRC'nin, SWL'den daha etkili olduğu gözlenirken bununla birlikte, PCNL ve m-PCNL'nin daha fazla komplikasyon, daha uzun ameliyat süresi ve floroskopi süresi ile daha uzun hastanede kalış süresine sahip olduğu gösterilmiştir (19,20). Mevcut çalışmamızda biz de bu çalışmalar ile benzer şekilde m-PCNL yapılan hastaların daha uzun ameliyat süresi ve floroskopi süresi ile daha uzun hastanede kalış süresine sahip olduğu gözlemledik. Ayrıca her iki tedavi yaklaşımında benzer komplikasyon oranları gözlemledik. Buna karşın yapılan bir meta-analizde benzer komplikasyon oranları, operasyon süreleri, floroskopi süreleri ve hastanede kalış süreleri ile 10-20 mm alt pol böbrek taşlarının tedavisi için her iki prosedürün de güvenli olduğu belirtilmiştir (21). Sonuçlardaki bu heterojenlik, operasyon süresinin tanımındaki farklılıklardan ve cerrahi protokoller arasındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Başarı oranı, böbrek taşlarının tedavisinde operasyonel tekniğin etkinliğini temsil eden en kritik parametredir. Alt pol taşı olan hastalarda taş çapını sınıflandırmadan m-PCNL ve RIRC tedavi başarı-

sının değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında m-PCNL'de taşsızlık oranının daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (22). Çalışmamızda ise bu meta-analizdeki yeterli ve uygun karşılaştırmayı engelleyen heterojenliğin önüne geçmek için sadece 10-20 mm boyut aralığında alt pol taşlarına sahip hastalar çalışmaya dahil edilip, RIRC ve m-PCNL'de başarı oranları karşılaştırıldığında benzer taşsızlık oranları ile boyutları 10-20 mm arasında olan alt pol böbrek taşlarının tedavisinde her iki endoskopik cerrahi yönteminin de etkili olduğunu gösterdik.

Çeşitli çalışmalarda m-PCNL başarı oranı ölçülmüştür. Bununla birlikte, çalışılan popülasyonlarda ve m-PCNL prosedür tanımlarında önemli ölçüde farklılık vardır. Bu standart bir mini-PCNL tanımının olmayışı ve çalışmalardaki farklı tanımlamalar mini-PCNL'nin kılavuzlarda tercih edilen bir tedavi olarak önerilmesini engellemiştir. Şu anda, ideal tedavi hala tartışmalı olarak kabul edilmekte ve dünya çapında tartışılmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmaya dayanarak, RIRC ile karşılaştırıldığında benzer başarı oranları ve eşdeğer güvenliği nedeniyle bu hasta grubunda hem mini-PCNL hem de RIRC kullanımını önerebileceğimizi düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttu. Çalışmamızda mutlak taşsızlık değerlendirmesinde direkt üriner sistem grafisi ve üriner sistem ultrasonografisi kullanıldı. Bu yöntemler radyasyon maruziyetini ve maliyeti en aza indirmiştir. Ancak, değerlendirmede taş protokollü BT kullanılması daha doğru sonuç verilebilirdi. Bu çalışmanın bir başka sınırlaması, cerrahi prosedürlerin iki farklı cerrah tarafından gerçekleştirilmesi ve taşsızlık değerlendirmesinin postoperatif 10. günde yapılmasıydı. Bu durumlar tedavilerin başarı oranlarının sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bununla birlikte, eğilim eşleştirmesinin hastaların tüm demografik özellikler ve radyografik taş karakteristiklerini (Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, taş boyutu, taş dansitesi, taş opasitesi, taş lateralitesi) içermesi çalışmayla ilgili oluşabilecek yanlılıkları azalttığı için çalışmamızın güçlü yanındır.

## Sonuç

Çalışmamız, 10-20 mm alt pol böbrek taşı olan hastalarda hem RIRC hem de m-PCNL'nin kabul edilebilir ve eşdeğer taşsızlık oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Ancak m-PCNL daha uzun ameliyat, floroskopi ve hastanede kalış süresi ile ilişkilidir. Ek olarak RIRC ve m-PCNL benzer komplikasyon oranları ile 10-20 mm alt pol taşları için güvenli, etkili ve birbirine alternatif tedavi yöntemleri olarak kılavuzlara dahil edilebilir.

**Çıkar Çatışması Beyanı**

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Etik Kurul Onayı**

Araştırma boyunca Helsinki Bildirgesi kurallarına uyulmuştur. Bu çalışma, İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 23.03.2022 tarihli toplantısında görüşülerek 152/3 protokol numarası ile onay almıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam**

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

**Finansman**

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

**Verilerin Ulaşılabilirliği**

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

**Yazar Katkıları**

AG: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı

HA: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Proje Yönetimi; Validasyon; Makalenin düzenlenmesi

AY: Araştırma; Validasyon; Makalenin Yazımı

KK: Formal Analizler; Araştırma; Görselleştirme; Makalenin Yazımı

SA: Kaynakların Sağlanması; Araştırma; Metodoloji

TO: Kaynakların Sağlanması; Validasyon; Denetim; Makalenin düzenlenmesi

MA: Kaynakların Sağlanması; Validasyon; Denetim; Makalenin düzenlenmesi

**Editöryal**

Makalenin yazarlarından TO derginin bölüm editörlerinden biri olarak görev almakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiç bir aşamasında görev almamıştır.

**Kaynaklar**

1. Scales CD, Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Urologic diseases in America project prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160-5.

- Schoenthaler M, Wilhelm K, Hein S, Adams F, Schlager D, Wetterauer U, et al. Ultra-mini PCNL versus flexible ureteroscopy: a matched analysis of treatment costs (endoscopes and disposables) in patients with renal stones 10-20 mm. *World J Urol.* 2015;33:1601-5.
- Jessen JP, Honeck P, Knoll T, Wendt-Nordahl G. Flexible Ureterorenoscopy for Lower Pole Stones: Influence of the Collecting System's Anatomy. *J Endourol.* 2014;28:146-51.
- Türk C, Skolarikos A, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Thomas K. EAU guidelines on urolithiasis, EAU guidelines; Proceedings of the EAU Annual Congress Amsterdam 2020; Amsterdam, The Netherlands. 20-24 March 2020.
- Junbo L, Yugen L, Guo J, Jing H, Ruichao Y, Tao W. Retrograde Intrarenal Surgery vs. Percutaneous Nephrolithotomy vs. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Lower Pole Renal Stones 20-10 mm : A Meta-analysis and Systematic Review. *Urol J.* 2019 May 5;16(2):97-106.
- Kallidonis P, Adamou C, Ntasiotis P, Pietropaolo A, Somani B, Özsoy M, et al. The best treatment approach for lower calyceal stones  $\leq 20$  mm in maximal diameter: mini percutaneous nephrolithotripsy, retrograde intrarenal surgery or shock wave lithotripsy. A systematic review and meta-analysis of the literature conducted by the European Section of Uro-Technology and Young Academic Urologists. *Minerva Urol Nephrol.* 2021;73(6):711-23.
- Ruhayel Y, Tepeler A, Dabestani S, MacLennan S, Petrik A, Sarica K, et al. Tract Sizes in Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: A Systematic Review from the European Association of Urology Urolithiasis Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72:220-35.
- Van Cleynenbreugel B, Kılıç O, Akand M. Retrograde intrarenal surgery for renal stones - Part 1. *Turk J Urol.* 2017;43:112-21.
- Shi X, Peng Y, Li X, Wang Q, Li L, Liu M, et al. Propensity Score-Matched Analysis Comparing Retrograde Intrarenal Surgery with Percutaneous Nephrolithotomy for Large Stones in Patients with a Solitary Kidney. *J Endourol.* 2018;32:198-204.
- Aras B, Alkiş O, İvelik Hİ, Sevim M, Başer A. Holmium laser lithotripsy with semirigid ureterorenoscopy in treatment of upper ureteral and renal pelvis stones under spinal anesthesia. *Journal of Clinical Urology.* 2022;15(3):224-8.
- Thoemmes F. Propensity Score Matching in SPSS. 2012. Available at: <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1201/1201.6385.pdf>.
- Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S, Lam TB, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. *Eur Urol.* 2015;67:612-6.
- Bansal SS, Pawar PW, Sawant AS, Tamhankar AS, Patil SR, Kasat GV. Predictive factors for fever and sepsis following percutaneous nephrolithotomy: A review of 580 patients. *Urol Ann.* 2017;9:230-3.
- Li MM, Yang HM, Liu XM, Qi HG, Weng GB. Retrograde intrarenal surgery vs miniaturized percutaneous nephrolithotomy to treat lower pole renal stones 1.5-2.5 cm in diameter. *World J Clin Cases.* 2018;6(15):931-5.
- Pillai SB, Chawla A, de la Rosette J, Laguna P, Guddeti R, Reddy SJ, et al. Super-mini percutaneous nephrolithotomy (SMP) vs retrograde intrarenal surgery (RIRS) in the management of renal calculi  $\leq 2$  cm: a propensity matched study. *World J Urol.* 2022;40(2):553-62.
- Zhang H, Hong TY, Li G, Jiang N, Hu C, Cui X, et al. Comparison of the Efficacy of Ultra-Mini PCNL, Flexible Ureteroscopy, and Shock Wave Lithotripsy on the Treatment of 1-2 cm Lower Pole Renal Calculi. *Urol Int.* 2019;102(2):153-9.
- Coskun A, Eryildirim B, Sarica K, Çamur E, Can U, Sağlam E. Comparison of Mini Percutaneous Nephrolithotomy (Mini PCNL) and Retrograde Intrarenal Surgery (RIRS) for the Minimal Invasive Management of Lower Calyceal Stones. *Urol J.*

- 2021;18(5):485-90.
18. Akbulut F, Kucuktopcu O, Kandemir E, Sonmezay E, Simsek A, Ozgor F, et al. Comparison of flexible ureterorenoscopy and mini-percutaneous nephrolithotomy in treatment of lower calyceal stones smaller than 2 cm. *Ren Fail.* 2016;38(1):163-7.
  19. Kumar A, Kumar N, Vasudeva P, Kumar Jha S, Kumar R, Singh H. A prospective, randomized comparison of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery and miniperc for treatment of 1 to 2 cm radiolucent lower calyceal renal calculi: a single center experience. *J Urol.* 2015;193(1):160-4.
  20. Bozzini G, Verze P, Arcaniolo D, Dal Piaz O, Buffi NM, Guazzoni G, et al. A prospective randomized comparison among SWL, PCNL and RIRS for lower calyceal stones less than 2 cm: a multicenter experience: A better understanding on the treatment options for lower pole stones. *World J Urol.* 2017;35(12):1967-75.
  21. Cabrera JD, Manzo BO, Torres JE, Vicentini FC, Sánchez HM, Rojas EA, et al. Mini-percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for the treatment of 10-20 mm lower pole renal stones: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2020;38(10):2621-8.
  22. Gao XS, Liao BH, Chen YT, Feng SJ, Gao R, Luo DY, et al. Different Tract Sizes of Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy Versus Retrograde Intrarenal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endourol.* 2017;31(11):1101-10.

## EVALUATION OF THE ELASTICITY AND THICKNESS OF THE HEEL FAT PAD WITH ULTRASOUND IN PLANTAR FASCIITIS

### PLANTAR FASİİTTE TOPUK FAT PAD ELASTİKİYETİNİN VE KALINLIĞININ ULTRASON İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Ahmet Çağdaş BİÇEN<sup>1</sup>, Utku Mahir YILDIRIM<sup>2</sup>, Meriç ÜNAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Izmir University of Economics, Medical Park Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Izmir, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Izmir University of Economics, Medical Park Hospital, Department of Radiology, Izmir, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Meddem Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Biçen AÇ, Yıldırım UM, Ünal M. Evaluation of the Elasticity and Thickness of the Heel Fat Pad with Ultrasound in Plantar Fasciitis. Med J SDU 2022; 29(3): 422-428.

#### Öz

##### Amaç

Bu çalışmanın amacı, tek taraflı plantar fasiitli hastalarda topuk yağ yastığının kalınlığını ve elastikiyetini değerlendirmek ve yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve fonksiyonel skorların plantar fasiit üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

##### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 6 aydan uzun süredir tek taraflı plantar fasiiti olan toplam 70 hasta dahil edildi. Hastaların ağrılı ve sağlıklı ayakları arasında ultrason ile yağ yastığının kalınlığı ve elastikiyeti karşılaştırıldı. Elastisite ölçümü için Shear Wave Elastografi (SWE) kullanıldı. Fonksiyonel değerlendirme American Orthopaedic Foot and Ankle Society Skoru (AOFAS) ile yapıldı. Ağrılı ve sağlıklı taraflar arasında kalınlık ve elastikiyet değişkenleri, bağımsız grup t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

##### Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 44±11.66 idi. Topuk yağ yastığının ortalama kalınlığı etkilenen tarafta 17.9±3.1 mm ve sağlıklı tarafta 18.3±3.3 mm idi. Ağrılı tarafta ortalama SWE değeri 23.9 m/s (9.3-32), sağlıklı taraf-

ta 24.7 m/s (10.8-34) idi. Hastaların ortalama AOFAS skoru 70 (62-78) idi. Topuk yağ yastığı kalınlığı, sağlıklı ayaklarda ağrılı ayaklara göre daha fazlaydı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,448). Ağrılı ayaklar daha sertti, ancak fark istatistiksel olarak benzerdi (p=0,347). Ağrılı ve sağlıklı ayaklar arasındaki elastikiyet ve kalınlık değerleri cinsiyetten etkilenmemiştir. VKİ, ağrılı ve sağlıklı ayaklar arasındaki topuk yağ yastığı kalınlığı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahiptir.

##### Sonuç

Topuk yağ yastığı kalınlığındaki azalma plantar fasiit için, VKİ normal olan hastalarda destekleyici bir bulgudur ancak VKİ>25 olan hastalarda destekleyici değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Elastisite, Fat pad, Plantar fasiit, Shear wave elastografi

##### Abstract

##### Objective

The aim of this study was to evaluate thickness and elasticity of heel fat pad in patients with unilateral plantar fasciitis and to investigate the effects of age,

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** A.Ç.B. / cagdasbicen@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 25.05.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.07.2022

**ORCID IDs of the authors:** A.Ç.B: 0000-0002-0711-9376; U.M.Y: 0000-0003-1863-2981;

M.Ü: 0000-0001-9576-5994

sex, body mass index (BMI), and functional scores on plantar fasciitis.

### Material and Method

70 patients who had been suffering from unilateral plantar fasciitis longer than 6 months were enrolled in the study. The thickness and elasticity of fat pad were compared between the painful and healthy feet of the patients with ultrasound. For measurement of elasticity, shear wave elastography (SWE) was used. Comparative analysis was performed for thickness and elasticity variables between the painful and healthy feet with Mann-Whitney U and independent samples t-test.

### Results

Average of age of the patients was  $44\pm 11.66$ . The average thickness of the heel fat pad was  $17.9\pm 3.1$

mm on the affected side and  $18.3\pm 3.3$  mm on the healthy side. The mean SWE value of the painful side was 23.9 m/s (range 9.3-32) and was 24.7 m/s (range 10.8-34) on the healthy side. Heel fat pad thickness was greater in the healthy feet than in the painful feet, but there was no statistical significance ( $p=0.448$ ). The painful feet were stiffer, but the difference was statistically similar ( $p=0.347$ ). BMI had a statistically significant impact on thickness of heel fat pad.

### Conclusion

The results showed that a decrease in the heel fat pad thickness was a supporting finding of plantar fasciitis in patients with normal BMI but not in patients with  $BMI>25$ .

**Keywords:** Elasticity, Fat pad, Plantar fasciitis, Shear wave elastography

## Introduction

Plantar fasciitis is a common cause of foot pain (1). The most affected age group is 40-60 and in the general population lifetime prevalence is projected to be 10% (2, 3). During normal gait, the heel fat pad is affected by approximately 20%-25% of the contact loads of the heel in stance and off phases (4). There are studies in the literature evaluating the roles of the mechanical attitudes of the plantar fascia and heel fat pad on plantar pain, and biomechanical alterations are mostly blamed (5, 6). Risk factors for plantar fasciitis are acute inflammation, excessive prolonged standing or running, and degenerations and alignment pathologies of the foot (7, 8). Persistent overloading and degeneration lead to disruption of collagen repair and regeneration processes of the plantar fascia, and cause fibrosis and thickening (9). Increase in the thickness of the plantar fascia leads to decrease in elasticity and regression in capacity for shock absorption (7). Physical examination and medical history of the patients are mostly sufficient for diagnosing plantar fasciitis. Radiological imaging is used in order to clarify the diagnosis in patients with persistent heel pain (10). Changes and abnormalities of soft tissue components can be detected by ultrasonography (USG). USG is a cheap and an easy method to detect the pathologies in plantar fascia. Hypoechoogenicity and thickened plantar fascia detected by USG have diagnostic value (11, 12). Thickness of plantar fascia  $>4$  mm is accepted as diagnostic for plantar fasciitis. The dynamic stability of the foot and ankle is affected by muscles, ligaments, and fascia, and the elastic

properties of these tissues are of major importance (13). The biomechanical effects of the thickness and elasticity of the heel fat pad have not been clarified yet. The aim of the present study was to compare the thickness and elasticity of the heel fat pad in patients with unilateral heel pain. It was hypothesized that heel fat pad thickness and elasticity play a role in the diagnosis of plantar fasciitis, and it is affected by age and body mass index (BMI).

## Material and Method

### Patients and Methods

After obtaining institutional ethical committee approval and measurements were performed following informed consent (Izmir University of Economics Ethical committee, Date: 02.03.2021, No: B.30.2.İEÜSB.0.05.05-20-114). A total of 70 patients were included in our prospectively designed study. Patients with unilateral plantar fasciitis that presented with pain on the first steps in the morning and regressed with rest and having complaints for longer than 6 months were investigated. Thickness of plantar fascia  $>4$  mm on the affected side was accepted as diagnostic for plantar fasciitis. Patients who underwent foot or ankle operations, patients who had steroid injections or shock wave therapy, patients with neuromuscular disease, patients with rheumatologic disease, patients with malignancies, pregnant or breastfeeding patients, and patients who had acute trauma were excluded from the study. Data regarding age, sex, weight, height, and BMI were collected. Pain and disability were assessed through questionnaires and scores



of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS). Both feet of the patients were evaluated radiologically and the differences between the feet with and without heel pain were compared.

### Measurement Technique

All the measurements were performed by one radiologist in a blinded fashion. The assessments were performed bilaterally without clinical details. During the measurements the radiologist was not allowed to ask about pain. After the patient was positioned prone on the examination table, both heels were divided into three equal parts in the sagittal plane. Measurements were made at the center mark. In order to avoid loading compression during measurements, all patients were examined in the prone position and the foot was fixed in 90 degree position, the ultrasound probe was fixed to a portable stand, and the probe was used without compression (Figure 1, 2). The measurements were repeated twice in order to provide intratester

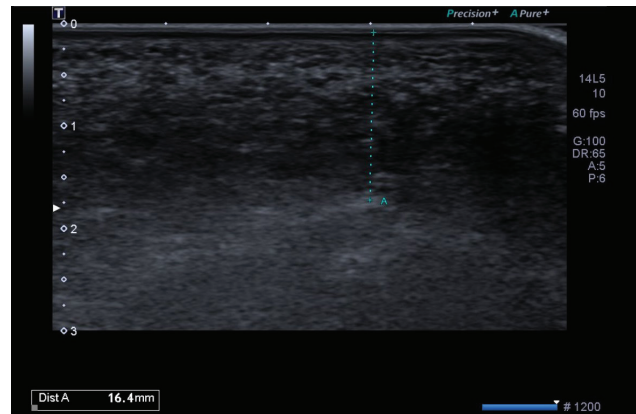


**Figure 1**

The patient was in the prone position with the foot fixed at 90 degrees. The ultrasound probe was fixed to a portable stand and measurements were performed without load compression.

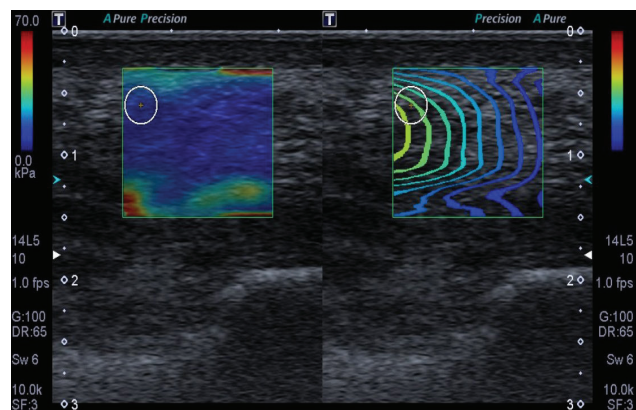
reliability. Ultrasound-based shear wave elastography was performed in all patients with the Aplio 500 series ultrasound system and Acoustic Structure Quantification™ (ASQ) software by Toshiba (Figure 3). This system enables real-time visualization of a color

quantitative elastogram superimposed on a grayscale image. The heel fat pad shear wave speed was assessed with a linear array probe of 8–12 MHz. The region of interest (10 mm × 10 mm square) was positioned in the heel fat pad (not including other structures as much as possible). The ultrasound main axis was set parallel to the foot's long axis. In all patients, 2 different ASQ shear wave elastography sequences were aimed and 8 measurements from different parts of the range of interest box were collected. The median value was calculated, and the result was expressed in meters/second (m/s). The measurements were repeated twice and average measurements were noted.



**Figure 2**

Ultrasonographic image showing the measurement of the thickness of the heel pad.



**Figure 3**

Ultrasonographic image showing the measurement of heel fat pad elasticity with shear wave elastography.

### Statistical Analysis

For statistical analyses IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) was used. The normality of distribution of the data of continuous va-

riables was evaluated with the Shapiro–Wilk test and Q–Q plots. Descriptive statistics were given as frequency (n), percent (%), median (M), 25th percentile (Q1), 75th percentile (Q3), mean, and standard deviation values. Fat pad thickness and elasticity variables were compared between the painful and healthy side groups with the independent samples t-test and Mann–Whitney U test. The relations of the healthy and painful side groups with age, sex, and BMI were also evaluated with the independent samples t-test and Mann–Whitney U test. Patients with BMI>25 were compared with those with normal BMI (18.5-24.9). The factors affecting the painful side were investigated by logistic regression analysis. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals were stated. A value of p<0.05 was considered statistically significant.

**Results**

The average of the age of the patients was 44±11.66 (range 25-75). While 62.9% of the patients were female, 37.1% were male. The left foot was more commonly affected [41(58.6%) patients left; 29 (41.4%) patients right]. The average height was 1.70 m (range 1.56-1.86), the mean weight was 78.3 kg (range

55-100), and mean BMI was 27.1 kg/m<sup>2</sup> (range 21.5-36.7) and was similar between the sexes. The average AOFAS score of the patients was 70 (range 62-78). The mean thickness of the heel fat pad was 17.9±3.1 mm in the feet with pain and 18.3±3.3 mm in the feet without pain. The mean SWE value of the affected feet was 23.9 m/s (range 9.3-32) and was 24.7 m/s (range 10.8-34) in the unaffected feet. Heel fat pad thickness was greater in the healthy feet than in the painful feet, was statistically not different (p=0.448). The painful feet had lower elasticity values, but the difference was statistically similar (p=0.347). The elasticity and thickness values between the painful and healthy feet were not affected by sex. Moreover, no significant impact of age was found in the elasticity or thickness values between the groups. BMI had a statistically significant impact on heel fat pad thickness between the painful and healthy feet (p<0.05). The thickness of the heel fat pad on the painful side was significantly lower among patients with normal BMI when compared with overweight and obese patients (p<0.05) (Table 1-3). In the regression model, fat pad thickness and elastic variables were found not to be affecting functional scores.

**Table 1**

Effect of body mass index on the thickness and elasticity of the fat pad of the painful and healthy sides

	<25 n=20	≥25 n=50	Test statistics	p value
Thickness of painfull side (mm)	16,66±2,94	18,50±3,21	-2,266	<b>0,027*</b>
Thickness of healthy side (mm)	17,14±2,90	18,89±3,39	-2,028	<b>0,046*</b>
Elasticity of painfull side (m/s)	21,60±7,18	24,80±5,17	-1,503	0,113 <sup>€</sup>
Elasticity of healthy side (m/s)	22,94±6,64	25,45±5,38	-1,574	0,116 <sup>€</sup>

\*p<0,05 † Student's t-test € Mann Whitney-U test

**Table 2**

Effect of sex on the thickness and elasticity of the fat pad of the painful and healthy sides

	Male n=26	Female n=44	Test statistics	p
Thickness of painfull side (mm)	18,33±3,29	17,76±3,10	0,724	0,472*
Thickness of healthy side (mm)	19,0±3,33	18,03±3,32	1,168	0,247*
Elasticity of painfull side (m/s)	25,16±4,79	23,13±6,45	-0,906	0,365 <sup>€</sup>
Elasticity of healthy side (m/s)	25,89±4,85	24,04±6,29	1,286	0,203*

\*p<0,05 † Student's t-test € Mann Whitney-U test

Table 3

Relations between age variable thickness and elasticity of fat pad of painful and healthy sides

n=70		Age	Thickness of painfull side (mm)	Thickness of healthy side (mm)	Elasticity of painfull side (m/s)
Thickness of painfull side (mm)	r	0,159			
	p	0,187			
Thickness of healthy side (mm)	r	0,113	,929**		
	p	0,352	0,001		
Elasticity of painfull side (m/s)	r	0,058	0,117	0,126	
	p	0,636	0,333	0,298	
Elasticity of healthy side (m/s)	r	0,039	0,169	0,194	,877**
	p	0,750	0,161	0,108	0,001

\*p&lt;0,05 \*\*p&lt;0,01

## Discussion

Changes in the thickness and the biomechanics of the heel fat pad in plantar fasciitis have been studied in the literature. We compared in our study group the thickness and elasticity of the heel fat pad of healthy and painful feet of patients that had unilateral plantar fasciitis. The heel fat pad was thinner on the painful side but the difference was not significant. We observed that the changes in the thickness of the heel fat pad was a supporting finding in patients with normal BMI but not in overweight and obese patients.

Turgut et al. revealed in their studies that the thickness of the heel fat pad was not significantly different between opposite sides in patients with unilateral heel pain (14). In the study by Belhan et al. the heel fat pad was significantly thinner on the affected side in patients with unilateral plantar fasciitis (7). The factors that may affect the thickness of the heel fat pad in plantar fasciitis were investigated in our study. The role of sex, age, and BMI was examined. Only changes in BMI were found to be affecting the thickness of the heel fat pad significantly in plantar fasciitis ( $p<0.05$ ). Thickness on painful side was significantly lower among patients with normal BMI (18.5-24.9). Thickness was also lower among patients with  $BMI>25$  but the difference was not significant. The effect of BMI on plantar fasciitis was investigated in the literature widely. Increased weight and BMI were accepted as risk factors for plantar fasciitis, but the

mechanism was still unclear. In one study thickness of the heel fat pad values were similar between obese and non-obese patients (7).

The role of sex in plantar fasciitis was evaluated previously in studies. Plantar fasciitis was reported to be more common among females. In the present study the majority of the patients were female. Sex was not found to be affecting the thickness of the heel fat pad in plantar fasciitis. This finding was consistent with the previous studies (4, 7). Increase in age was reported to affect the thickness of the heel fat pad in the literature. Thickness was reported to be increasing with increased age (15). We observed in our study group that age does not affect the thickness of the heel fat pad significantly. This finding was not concordant with the literature. We thought that the relatively young age of our patients may have been the reason for this. We also compared the elasticity of healthy and painful sides in plantar fasciitis. Changes in the elasticity of the plantar fascia and heel fat pad have been investigated widely in the literature. Measurements were performed previously with changes in X-ray and real-time USG. Recently SWE has been used for detecting changes in elasticity. Before SWE, differences in elasticity were compared using techniques that needed active compression. With the help of SWE, measuring elasticity without compression has become possible. SWE enables elasticity values to be assessed more sensitively and homogenously. We tried to avoid compression in our study. A portable stand

was used for the measurements of elasticity values by SWE.

We evaluated the difference in elasticity and possible related factors between affected and healthy feet. We observed in our patient group that elasticity of the heel pad was lower on the affected side, but the difference was not statistically significant ( $p=0.347$ ). In the study by Turgut et al. a comparison of stiffness of the heel fat pad was performed between patients with plantar heel pain and healthy individuals (14). They showed that elasticity was not significantly different in patients with plantar heel pain. In another radiological study stiffness of the heel fat pad was compared between patients who had unilateral or bilateral heel pain and healthy subjects (16). No significant difference was found in that study regarding stiffness of the heel fat pad in heel pain. Sconfienza et al. conducted a study in 2013 that evaluated the elasticity of plantar fascia in patients with plantar fasciitis (17). They compared patients with plantar fasciitis and patients that were asymptomatic. Measurements were performed with B-mode USG. They reported that stiffness in patients with plantar fasciitis was significantly higher ( $p<0.001$ ).

Heel fat pad elasticity was evaluated with SWE in the study by Lin et al. in patients with heel pain (18). They compared the elasticity between both heels of 16 patients with unilateral heel pain and 20 participants without heel pain. They revealed that plantar heel pain was associated significantly with stiffness of the heel fat pad. We found in our study with SWE that the stiffness was greater on the side with plantar fasciitis but the difference was not significant. Our patient group all had complaints for longer than 6 months. Our patient group was not homogeneous regarding age or functional capability. We thought that this might have influenced this difference.

The factors that may be related to the elasticity of the heel fat pad were also evaluated in our study. Elasticity of the heel fat pad measured by SWE was not affected by sex in healthy and painful feet in the present study. Prichasuk et al. published a study performed with 400 healthy feet (19). In their study sex has no impact on the elasticity of the heel pad. Increased stiffness with age was reported previously in the literature (14, 15, 17). In our patient group elasticity tended to decrease with age. The effect of obesity on the elasticity of the heel fat pad is a subject of debate. An increase in weight was thought by some authors to be a factor increasing fat pad volume but some authors thought that increased weight may cause degeneration and atrophy of the fat pad. We did not observe any

significant changes in the elasticity of the heel fat pad regarding BMI. In the literature it was reported that an increase in weight is related with increased stiffness (14, 19, 20). Measurements of elasticity were performed by SWE in our study and the present study was among the few studies evaluating the factors responsible for changes in elasticity with SWE in plantar fasciitis. The difference in the results may have been due to this.

In recent studies the prognostic value of imaging has been evaluated and the efficiency of USG assessed in evaluating clinical response after treatments in plantar fasciitis. In the study by Ermutlu et al. the effect of the thickness of the plantar fascia on the outcomes of two treatment modalities was evaluated (21). They investigated 70 patients diagnosed with plantar fasciitis, treated by corticosteroid injection or extracorporeal shock wave therapy (ESWT). The AOFAS scores of the patients were improved after treatment. They reported that measurement of the thickness of the plantar fascia did not have prognostic value. Lai et al. conducted a study similarly comparing the outcomes of corticosteroid injection and ESWT for chronic plantar fasciitis (22). The thickness of the plantar fascia of the patients was measured by USG and visual analogue scale (VAS) scores were recorded before treatments. It was reported that pretreatment thickness of the plantar fascia showed no association with VAS scores. We also investigated the relation of AOFAS score with changes in the elasticity and thickness of the heel fat pad. A thinner fat pad and loss of elasticity showed no association with AOFAS scores. We also observed in patients with thickness of plantar fascia  $>4$  mm that an increase in the stiffness of the heel fat pad had no significant effect on AOFAS scores.

The present study has some limitations. First, the study did not have a control group. Second, there were a limited number of patients in the study. Although the measurements of USG were performed by a radiologist experienced in musculoskeletal imaging, the measurements were performed by only one radiologist. Another limitation of the study is that the measurements were not compared with load compression. We are also aware that the measurements in our study were static and static radiological measurements could not demonstrate sufficiently the dynamic functions of the foot.

USG is widely used for radiological imaging in pathologies of the plantar fascia. It is an efficient, cheap, quick, and easy method of imaging in plantar fasciitis. Measurement of the thickness of the plantar fascia and determining heterogeneities are supportive fin-

dings. In the present study a decrease in the thickness of the heel fat pad was a supporting finding of plantar fasciitis in patients with normal BMI but not in patients with BMI>25.

### Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

### Ethical Approval

Izmir University of Economics Ethical committee approved the study (Date: 02.03.2021, No: B.30.2.İEÜSB.0.05.05-20-114). The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration.

### Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

### Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Availability of Data and Materials

Data subject to third party restrictions.

### Authors Contributions

All authors meet the criteria for authorship. Conception=ÇB,UMY; Design=ÇB; Acquisition of data=ÇB,UMY,MÜ; Analysis and interpretation of data=ÇB,UMY,MÜ; Writing=ÇB; Drafting the article: ÇB,UMY,MÜ; Revising the article critically for intellectual content=ÇB,UMY,MÜ.

### Editorial

Although MÜ, one of the authors of the article, is editorial board member of the journal, he has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

### References

- Schwartz EN, Su J. Plantar fasciitis: a concise review. *Perm J*. 2014;18:105-107.
- Lareau CR, Sawyer GA, Wang JH, DiGiovanni CW. Plantar and medial heel pain: diagnosis and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014; 22:372-380.
- Ersen Ö, Koca K, Akpancar S, Seven MM, Akyıldız F, Yıldız Y, Özkan H. A randomized-controlled trial of prolotherapy injections in the treatment of plantar fasciitis. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2017; 64:59-65.
- Lopez-Lopez D, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Soriano-Medrano A, Palomo-Lopez P, Morales-Ponce A, Rodriguez-Sanz D, Calvo-Lobo C. Relationship Between Decreased Subcalcaneal Fat Pad Thickness and Plantar Heel Pain. A Case Control Study. *Pain Physician*. 2019; 22:109-116.
- Wearing SC, Smeathers JE, Yates B, Urry SR, Dubois P. Bulk compressive properties of the heel fat pad during walking: A pilot investigation in plantar heel pain. *Clin Biomech*. 2009; 24:397-402.
- Ozdemir H, Söyüncü Y, Özgörge M, Dabak K. Effects of changes in heel fat pad thickness and elasticity on heel pain. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2004; 94:47-52.
- Belhan O, Kaya M, Gurger M. The thickness of heel fat-pad in patients with plantar fasciitis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2019; 53:463-467.
- Nakale NT, Strydom A, Saragas NP, Ferrao PNF. Association Between Plantar Fasciitis and Isolated Gastrocnemius Tightness. *Foot Ankle Int*. 2018;39:271-277.
- Thompson JV, Saini SS, Reb CW, Daniel JN. Diagnosis and management of plantar fasciitis. *J Am Osteopath Assoc*. 2014; 114:900-906.
- Gatz M, Bejder L, Quack V, Schrading S, Dirrachs T, Tingart M, Kuhl C, Betsch M. Shear Wave Elastography (SWE) for the Evaluation of Patients with Plantar Fasciitis. *Acad Radiol*. 2020; 27:363-370.
- Aggarwal P, Jirankali V, Garg SK. Evaluation of plantar fascia using high-resolution ultrasonography in clinically diagnosed cases of plantar fasciitis. *Pol J Radiol*. 2020; 85:375-380.
- Goff JD, Crawford R. Diagnosis and treatment of plantar fasciitis. *Am Fam Physician*. 2011; 84:676-682.
- Zhou JP, Yu JF, Feng YN, Liu CL, Su P, Shen SH, Zhang ZJ. Modulation in the elastic properties of gastrocnemius muscle heads in individuals with plantar fasciitis and its relationship with pain. *Sci Rep*. 2020; 10:2770.
- Turgut A, Göktürk E, Köse N, Seber S, Hazer B, Günel I. The relationship of heel pad elasticity and plantar heel pain. *Clin Orthop Relat Res*. 1999; 360:191-196.
- Hsu TC, Wang CL, Tsai WC, Kuo JK, Tang FT. Comparison of the mechanical properties of the heel pad between young and elderly adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998; 79:1101-1104.
- Kanatli U, Yetkin H, Simsek A, Besli K, Öztürk A. The relationship of the heel pad compressibility and plantar pressure distribution. *Foot Ankle Int*. 2001; 22:662-665.
- Sconfienza LM, Silvestri E, Orlandi D, Fabbro E, Ferrero G, Martini C, Sardanelli F, Cimmino MA. Real-time sonoelastography of the plantar fascia: comparison between patients with plantar fasciitis and healthy control subjects. *Radiology*. 2013; 267:195-200.
- Lin CY, Lin CC, Chou YC, Chen PY, Wang CL. Heel Pad Stiffness in Plantar Heel Pain by Shear Wave Elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2015; 41:2890-2898.
- Prichasuk S, Mulpruek P, Siriwongpairat P. The heel-pad compressibility. *Clin Orthop Relat Res*. 1994; 300:197-200.
- Ozdemir H, Urgüden M, Özgörge M, Gür S. The relationship between the thickness and elasticity of the heel pad and heel pain. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2002;36(5):423-8.
- Ermütlu C, Aksakal M, Gümüştaş A, Özkaya G, Kovalak E, Özkan Y. Thickness of plantar fascia is not predictive of functional outcome in plantar fasciitis treatment. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018; 52:442-446.
- Lai TW, Ma HL, Lee MS, Chen PM, Ku MC. Ultrasonography and clinical outcome comparison of extracorporeal shock wave therapy and corticosteroid injections for chronic plantar fasciitis: A randomized controlled trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018; 18:47-54.



## ANALOGICAL REASONING IN MULTIPLE SCLEROSIS MULTİPL SKLEROZDA ANALOJİK AKIL YÜRÜTME

Melike DOĞAN ÜNLÜ<sup>1</sup>, Serpil DEMİRCİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel University, Medical School, Department of Neurology, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Doğan Ünlü M, Demirci S. Analogical Reasoning in Multiple Sclerosis. Med J SDU 2022; 29(3): 430-437.

### Öz

#### Amaç

Multipl sklerozda yaygın olan bilişsel bozukluk hastalığın tüm evrelerinde gelişebilir ve günlük yaşam aktivitelerini, mesleki, sosyal ilişkileri ve yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkiler. İki durum arasındaki ortak ilişkiyi tanımlama ve bu ortak benzerlikler üzerinden yeni çıkarımlar üretebilme becerisi olan analogik akıl yürütme, insanların günlük yaşamda çok çeşitli problem çözme bağlamlarında ve karar vermede rutin olarak kullandıkları, insan bilişinin temel öğelerinden birisidir. Çalışmanın amacı MS'li bireylerde analogik akıl yürütme becerilerini değerlendirmektir.

#### Gereç ve Yöntem

Bu gözlemsel, olgu-kontrol çalışması herhangi bir bilişsel yakınması olmayan 30 MS hastası ve yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş 30 sağlıklı kişiyi kapsamaktadır. Tüm katılımcılara çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler ve kavram oluşturma ve analogik akıl yürütmeye vurgu yapılan kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirme yapılmıştır.

#### Bulgular

MS'li hastaların çalışma belleği, dikkat ve yürütücü işlevlerdeki performansları daha kötüydü. Genel olarak MS hastaları ve sağlıklı kontroller arasında kavram oluşturma, soyutlama, bilişsel esneklik ve analogik akıl yürütme açısından bir fark gözlenmedi. Bununla birlikte, bu ödevlerde ilerleyen yaşla birlikte ve hastalık süresi ile orta derecede bir bağlantı gösteren daha kötü bir performans izlenmiştir.

### Sonuç

Herhangi bir bilişsel yakınması olmayan, görece genç ve özürüllüğü düşük MS hastalarında bile bilişsel işlev bozukluğu saptanabilmektedir. Erken dönemdeki kognitif rezervler analogik akıl yürütme görevlerinde sağlıklı kontrollere benzer bir performans için yeterli olsa da ilerleyen yaşla birlikte önemli bir bozulma gösterirler. Analogik akıl yürütme görevlerinde sağlıklı kontrollere benzer bir performans için yeterli olsa da ilerleyen yaşla birlikte önemli bir bozulma gösterirler.

**Anahtar Kelimeler:** Analogik akıl yürütme, Bilişsel işlevler, Multipl skleroz

### Abstract

#### Objective

Cognitive impairment is common in multiple sclerosis (MS) and occurs at all stages of the disease with a significant negative effect on daily life activities, vocation, social relationships and quality of life. Analogical reasoning involves identifying a common relational system between two situations and then generating further inferences driven by these shared commonalities that is a fundamental aspect of human cognition people routinely use in everyday life, in a wide range of problem-solving contexts and decision making. The aim of the study is to evaluate analogical reasoning skills in individuals with MS.

#### Material and Method

This observational case-control study covers 30 MS patients without any cognitive complaint and

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** S.D. / serpildemirci@sdu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 27.05.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 15.08.2022

**ORCID IDs of the authors:** M.D.Ü: 0000-0002-4424-044X; S.D: 0000-0003-1561-1296

30 age-, sex- and education-matched healthy person. All participants were underwent a thorough neuropsychological evaluation with emphasis on working memory, attention, executive functions and concept formation and analogical reasoning.

### Results

MS patients' performance on working memory, attention and executive functions were worse in comparison to the control group. In general no difference was observed regarding concept formation, abstraction, cognitive flexibility and analogical reasoning between MS patients and healthy controls. However MS patients with advanced age exhibited a

poor performance in these tasks which also showed a moderate correlation with disease duration.

### Conclusion

Cognitive dysfunction can be detected even in MS patients who are relatively young and have low disability, without any cognitive complaints. Although early cognitive reserves are sufficient for performance in analogical reasoning tasks similar to that of healthy controls, they show significant deterioration with advancing age.

**Keywords:** Analogical reasoning, Cognitive functions, Multiple sclerosis

## Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. In addition to visual, motor and sensory signs and symptoms, cognitive decline is one of the main features of multiple sclerosis in all disease stages and types. Cognitive decline is regarded one of the core features of the multiple sclerosis covering all disease stages and clinical course types. Estimated prevalence of cognitive problems ranges from 34 to 65 % (1-4). Cognitive impairment was suggested as the most probable important determinant of the life quality at all stages of the disease; affecting patients' physical independence, competence in daily activities, employment, coping strategies, symptom management, medication adherence and rehabilitation potential (5).

There is a wide variety of cognitive problems in MS patients. Even so, the most commonly noted domains to be involved are memory, attention, information processing speed, and executive functions (5,6). Besides physical disability, altered decision-making capacity and emotional reactivity observed in MS patients may contribute to the impairment seen in daily functioning (7). Not only physical burden but also cognitive impairments makes MS patients to encounter many challenges in carrying out everyday activities demanding the planning ability, information manipulation, initiation and termination of activities and recognition of errors. One of the constant challenges in execution of these tasks to cope with real-world situation problems is analogical reasoning. Analogical reasoning, which is an integral part of inductive reasoning and problem solving people face in real world situations, plays an omnipresent function in a person's daily life. Analogical reasoning requires processing and trans-

fer of information or meaning acquired in one situation or context to another to identify systematic relational correspondences (8-10). Analogies are important for understanding and interpreting (deciphering) novel incoming information based on past experiences (9, 11). Drawing successful analogies demands grasping the relations among elements in a given situation and offers one to identify distinctive situations, derive veiled causes of observed events, introduce general rules to new situations and deduce new abstractions from experience. Analogical reasoning is also thought to play an important function in learning and problem solving (12). Analogical reasoning has a tight relation with the executive functions, including working memory content, inhibitor control and the faculty of shifting attention to related attributes and passing over the irrelevant ones.

MS is a long-standing disease and the chronic nature of the disease influences treatment adherence and compliance negatively. Evaluations showed that approximately 17 to 36% of patients receiving injectable immunomodulatory treatments nonadhere to therapy, with ratios comparable to other chronic diseases (13). Forgetting the medication, injection anxiety, perceived lack of efficacy, adverse effects of drugs, complacency issues, and treatment fatigue are reported as barriers to maintaining treatment adherence in MS patients (14, 15). Besides given factors, cognitive problems may also affect treatment adherence. It can be speculated that a defective analogical reasoning might cause patients to make up inappropriate decisions about themselves.

In this research, we aimed to evaluate if the reasoning ability affected in MS patients. For this purpose we used the Raven's Standard Progressive Matrices



test and a modified 10-item version of the Visual-Verbal Test. Raven's standard progressive matrices test evaluates abstract reasoning ability and Visual-verbal test (VVT) assess concept formation, abstraction and cognitive flexibility.

## Material and Method

For this observational, case-control study 30 patients with a definite relapsing-remitting MS (RRMS) diagnosis who have no cognitive complaint was enrolled (16). The age of patients ranged from 18 to 49 years, and they had 5 to 17 years of education. A control group of healthy individuals were selected among patients' relatives and friends (matched with MS patients for age, gender and education level) who accepted to take part in the study. All MS patients underwent standard medical evaluations, neuro-imaging and cerebral spinal fluid analysis. In order to minimize the possible inferences patients with visual functional scale >1, motor functional scale >2 and expanded disability status scale (EDSS) >3; with an attack in the last 3 months; and having co-existent clinical conditions (depression, thyroid dysfunction, hypertension, diabetes, infection, any other disease) that may interfere cognitive functions were excluded.

The study was approved by university's local research ethics committee (Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee, 07.03.2012/1064) was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration and all the evaluations were done after subjects signed the written consent statement form. RRMS patients and controls were subjected to a detailed neuropsychological evaluation. Neuropsychological evaluations were performed in a single session by one of the investigators individually and the tests were performed in the same order to both groups. All participants were underwent Mini-Mental State Examination (MMSE) (17, 18). Working memory, attention and executive functions were evaluated with the Trail Making Test part A and B, digit span test forward and backward, and Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) (19, 20). The Beck Depression Inventory (BDI) was used to assess mood (21, 22). For concept formation and analogical reasoning Raven's progressive matrices test and visual-verbal test has been used.

### Raven's Progressive Matrices Test

Raven's (RPMT) is a paper and pencil test composed of a series of visual pattern matching and analogy problems depicted in abstract figures (23, 24). The RPMT contains five sections, each with 12 items. In each item subjects are given an incomplete de-

sign and eight alternatives among which the best one completing the design must be chosen. For each correct answer 1 point is given. Either sum-scores of each section or total score may be used. The items increase in difficulty, and so do the each section of the test. RPMT is composed of abstract pattern match problems and deciphering the correct answers does not depend on previously memorized or semantic knowledge, but rather on the active perceptual and representational analyses of the given item series. The subjects are expected to learn from items, since information and strategies acquired by solving previous items is necessary in order to solve the subsequent ones (24). Test demands neither language nor academic skills for success but education influences performance to a small degree. The associated problem-solving technique in RPMT was described as the faculty of managing the hierarchy of goals and subgoals since each item has decomposable segments for pairwise comparisons (23). In summary, RPMT requires the conceptualization of relationships in advance from the very simple/concrete to the very complex/abstract, and also demands working memory, mental flexibility, category shift, problem solving, abstraction and reasoning (20). In this way, RPMT is considered a test evaluating the subjects' reasoning ability. The RPMT scores has been shown to correlate closely with the scores on test using different analogies such as number, verbal and geometric ones (25). For the present study first, third and fifth sections of RPMT were administered.

### Visual Verbal Test

Visual-verbal test (VVT) has been used to evaluate the ability to formulate abstract concepts and the cognitive flexibility (26). Subjects are required to discern and abstract related attributes and pass over irrelevant ones. The original 42-item test was modified by Wicklund and it is reported that this abbreviated VVT provides a convenient measure of reasoning (27). In VVT individuals are asked to assess four simple geometric figures and choose three with common features. After the first one, they are asked to generate another trio with a different commonality. As an example, in item 2 there is four funnel: three upright makes a category and three empty one makes another. So, individuals make two different groups from the same four figures. Two scores are obtained from the 10 test items; each correct trio and each correct shift from one sort to another within the same series of figures awarded 1 point. Therefore, subjects get maximum 20 points from sorting, and 10 points from shifting. The total sort score provides a direct measure of ability to formulate abstract similarities and the shift score provides a measure of cognitive flexibility (27, 28).

### Data Analysis

Data analysis was performed in IBM SPSS Windows Version 21.0 package program. Numerical variables are presented with mean±standard deviation values. The conformity of the numerical variables to the normal distribution was examined with the Shapiro Wilk Test, and the homogeneity of the variances was examined with the Levene test. For comparison of cognitive variables between the RRMS group and their respective control group a two-tail student t-test test was employed if the parametric test assumptions were met, otherwise Mann-Whitney U test if they did not. Multi-group comparisons were analysed with one way ANOVA test. Relationships between variables were evaluated with the Pearson correlation test. When  $p < 0.05$ , the finding was considered statistically significant.

### Results

There were 22 female and 8 male in the MS group and 21 female and 9 men in the control group. RRMS and control groups were not different in terms of gender, age and education level (Table 1). BDI and MMSE scores were similar in both groups ( $p = 0.957$ , and  $p = 0.992$  respectively).

Scores on neuropsychological tests evaluating working memory, attention and executive functions are given in Table 2. RRMS patients' performance on the TMT part A, B and PASAT were worse than the control groups. However, no difference was observed between persons with MS and healthy persons regarding RPMT performance. Also, in the same way, patients' performance on VVT components, total number of both sorts and shift, were similar to their

healthy counterparts (Table 2).

When patients were grouped according to their onset symptoms as visual, motor, sensorial and cerebellar, no significant difference was observed for VVT and RPMT between groups (VVT, total sort  $F = 0.499$ ,  $p = 0.686$ ; VVT, total shift  $F = 0.468$ ,  $p = 0.707$ ; RPMT  $F = 2.222$ ,  $p = 0.109$ ).

To evaluate the burden of advanced age to analogical reasoning patient and control groups were divided in to three age groups. Healthy subjects had no statistically significant difference between age groups for any one of the test, however RRMS patients with advanced age exhibited a poor performance (Table 3).

In MS group RPMT scores showed an inverse weak-moderate correlation with disease duration ( $r = -0.354$ ), though it was not at a statistically significant level ( $p = 0.055$ ). However, an inverse moderate correlation was observed between disease duration and both VVT-total sorts and shifts ( $r = -0.444$ ,  $p = 0.014$  and  $r = -0.442$ ,  $p = 0.014$ , respectively). Neither RPMT nor VVT scores showed any statistically significant correlation with attack number and EDSS scores.

RPMT and VVT -total sorts and total shifts- showed a good correlation with tests evaluating executive functions (Table 4). Overall, the high scores on the PASAT, digit span forward and digit span backward tests correlated moderately or well with RPMT and VVT scores. The longer was the time to complete TMT-A, the lower was the scores on RPMT and VVT-total shifts. Higher was the scores on digit span and PASAT better was the RPMT and VVT performance (Table 5).

**Table 1** Demographic data of patients and healthy controls

	MS	Control	p
Gender, F (%)	22 (73.3)	21 (70.0)	0.779
Age, yrs	31.13±7.77	30.70±8.50	0.837
Education, yrs	10.67±3.77	10.27±2.96	0.649
BDI	9.57±5.26	9.48±6.50	0.957
MMSE	28.10±1.35	28.10±1.45	0.992
Disease duration, m	62.20±52.70		
Attack number	3.13±1.91		
EDSS	1.38±1.32		

MMSE: Mini-Mental State Examination, EDSS: Expanded disability status scale, BDI: Beck Depression Inventory

**Table 2** Mean test scores on neuropsychological test measures

	MS	Control	p
<b>Trail Making Test-A (s)</b>	51.23±29.86	34.27±10.57	0.005
<b>Trail Making Test-B (s)</b>	84.47±44.99	57.17±16.29	0.003
<b>Digit span</b>	Forward	11.07±2.52	0.113
	Backward	5.43±1.89	0.641
<b>PASAT-3</b>	25.70±13.16	35.11±13.61	0.013
<b>Raven's Progressive Matrices Test</b>	23.30±5.40	25.20±4.90	0.159
<b>Visual-Verbal Test</b>	Total sorts	17.64±4.05	0.570
	Total shifts	8.46±1.86	0.749

**Table 3** Scores on working memory, attention and executive functions according to age subgroups (Values are given as Mean (SD))

Age (yrs)	RRMS						Control				
	TMT-A	TMT-B	DS-f	DS-b	PASAT	EDSS	TMT-A	TMT-B	DS-f	DS-b	PASAT
≤25	37.7 (13.1)	67.7 (12.6)	10.7 (2.2)	6.1 (3.3)	32.3 (8.5)	0.6 (0.5)	31.9 (9.1)	51.8 (12.9)	11.6 (1.9)	6.6 (1.9)	41.8 (7.2)
26-35	41.5 (16.9)	72.7 (30.7)	10.9 (2.8)	6.9 (2.6)	37.5 (10.3)	1.7 (1.2)	30.9 (10.7)	54.4 (14.4)	11.3 (1.9)	5.6 (1.8)	41.6 (8.8)
≥36-49	81.2 (39.6)	121.2 (65.1)	7.2 (2.9)	3.1 (1.6)	18.2 (9.5)	2.5 (1.4)	41.3 (8.9)	65.7 (19.6)	10.2 (2.6)	4.1 (1.3)	30.9 (13.3)
<b>ANOVA F(p)</b>	8.376 (0.001)	4.584 (0.019)	5.243 (0.012)	5.899 (0.007)	9.695 (0.001)	5.891 (0.008)	3.373 (0.049)	1.933 (0.164)	0.749 (0.482)	4.9 (0.015)	3.309 (0.164)

TMT: Trail making test; DS-f: Digit span-forward; DS-b: Digit span-backward; EDSS: Expanded disability status scale

**Table 4** RPMT and VVT total sort and shift scores according to age subgroups.

Age (yr)	MS			Control		
	RPMT	VVT-so	VVT-sh	RPMT	VVT-so	VVT-sh
≤25	23.50±4.12	18.50±1.64	8.67±1.51	26.75±5.68	19.33±0.52	9.33±0.52
26-35	25.44±4.95	18.94±1.61	9.00±1.46	24.62±4.57	18.23±1.92	8.23±1.92
≥36	18.88±4.80	16.25±3.01	6.63±2.50	24.66±4.92	15.67±6.52	8.22±2.27
<b>ANOVA F(p)</b>	5.054 (0.014)	4.603 (0.019)	4.813 (0.016)	0.528 (0.596)	1.841 (0.180)	0.827 (0.449)

Table 5

Correlation of reasoning and mental flexibility tasks with working memory, attention and executive functions

	TMT-A r (p)	TMT-B r(p)	DS-f r(p)	DS-b r(p)	PASAT r(p)
RPMT	-0.506 (0.000)	-0.342 (0.008)	0.351 (0.006)	0.491 (0.000)	0.727 (0.000)
VVT-sort	-0.265 (0.045)	-0.162 (0.224)	0.161 (0.229)	0.411 (0.001)	0.515 (0.000)
VVT-shift	-0.371 (0.004)	-0.235 (0.076)	0.391 (0.002)	0.425 (0.001)	0.540 (0.000)

## Discussion

Analogical reasoning requires a mature cognitive processing capacity and faculty of grasping more developed strategies shaped by advancing age (9, 11, 12). Capacity of working memory, inhibitory control, and the faculty of drawing attention toward appropriate details and away from inappropriate ones are the main components of reasoning (11).

In this study we investigated the integrity of reasoning in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. The results showed that patients with RRMS had a similar performance to controls in discerning and abstracting relevant attributes and ignoring the irrelevant ones. Although they have salient attention and executive function deficits in comparison to controls they demonstrated intact abstract reasoning and cognitive flexibility skills. Amato et al found significant losses in abstract reasoning in patients with recent onset MS and low neurological disability; remaining substantially unchanged over 4 and 10 years (2, 4). In another one, performance on tasks requiring multiple abilities concurrently is reported to decline across time (29). Tuncer et al also reported RRMS patients achieving fewer conceptual categories and significantly greater number of perseverative responses in comparison to healthy controls (30). However, there are also several studies reporting normal visuospatial problem solving, abstract reasoning and set shifting abilities in relapsing-remitting MS patients; as was the case in our sample (31, 32). In our study, relatively young age, short disease duration and the low disability of MS patients may have hindered the presence of any significant difference in term of analogical reasoning.

Besides retrieval of appropriate real-world knowledge, an untainted working memory and executive functions are essential for a good performance in analogical re-

asoning. MS patients are known to exhibit some working memory impairment and executive dysfunction (29-33). Our small sample also had salient sustained attention, working memory and information processing speed deficits. In patient group RPMT and VVT-sort and -shift scores showed a positive moderate to strong correlation with PASAT and digit span, and a negative weak correlation with TMT-A and -B (Table4). These findings are compatible with the notion that the tests evaluating reasoning demand executive resources of working memory. However, a normal or good performance in reasoning tasks in the presence of impaired executive functions suggest that different neuroanatomical circuits are activated during these tests. Functional imaging studies revealed activation of the medial frontal, the left prefrontal, the anterior insula and the left inferior parietal cortices which are involved and activated during working memory, attention and executive function tasks (11,34,35) Functional connectivity analyses demonstrated that activation of pathways among these regions changes flexibly across cognitive processing in a task-dependent manner (36).

Analogical reasoning is driven by context-insensitive neural structures in the frontal cortex and context-sensitive neural structures outside the prefrontal cortex (9, 35). Rostrolateral prefrontal cortex and dorsolateral prefrontal cortex are activated during domain-independent relational reasoning, whereas, temporal, parietal and occipital cortex activations may flexibly vary depending upon the domain of mental representations within a given task and may differ according to the visual-spatial or verbal-semantic nature of the analogies (9,36-38). All these anatomical regions are involved in bottom-up perception and top-down control over representations related to reasoning; in specific the left rostrolateral prefrontal cortex mediates relational comparisons and enables remote searches for associations, bilateral dorsolateral prefrontal cortex

along with parietal and occipital cortex support executive control networks, and medial frontal gyrus and left inferior frontal gyrus mediates inhibitory control for non-dominant meanings (9,11,35-38). MS demyelinating plaques may affect any or more of these neural networks to varying degrees and may interfere processing and transfer of information required for analogical reasoning. The RPMT demands consolidation and processing of complex information but not activation and consolidation of relevant knowledge; and distraction is not systematically varied (23, 24). So, it might be thought that some MS patients may experience trouble with analogical reasoning; when they are required to recollect and integrate the relevant information or to hold out against interference (31). Hence it is likely that some MS patients might have analogical reasoning problems when compared to healthy controls. However, the performance of MS patients on the RPMT and VVT suggests that they can successfully manage to reason the relationally complex and abstract materials. Similar performance in the RPMT and VVT with healthy individuals found in this study shows that MS patients can reason by coping with relationally complex and abstract materials. However, it also reveals that the ability to grasp and express abstract similarities, and cognitive flexibility deteriorate with advancing age (Table 3, 4). The statistically significant deterioration with advancing age not only in relational reasoning ability but also in working memory and executive functions further support an impaired cognitive reserve capacity from the early stages of MS.

Cognitive deficits in MS patients correlate with lesion burden and atrophy detected in cranial magnetic resonance imaging. There are cross-sectional and longitudinal studies revealing moderate to strong correlations between the severity of cognitive impairment and total brain lesion burden; and implying lesion load as an important causal factor of cognitive impairment (2, 33). Executive dysfunction has been reported to be specifically associated with frontal lobe burden (33). Analogical reasoning was shown to activate medial frontal, left prefrontal as well as anterior insula and the left inferior parietal cortices in functional imaging studies (34, 38, 39). Although we did not evaluate the neuroimaging findings the presence of executive function impairment implies involvement of frontal- networks in our sample.

Small sample size may be considered a limitation of the study. However, persons with MS were relatively young with no cognitive complaints, a shorter disease duration, and lower disability. Also, those with any co-existent clinical conditions that might interfere cognitive functions were not included in the study. Se-

lection of participants according to a stringent criteria may obviate the smallness of sample size as a limitation. Detection of significant cognitive dysfunction even in a group formed according to strict criteria, suggests that cognitive dysfunctions experienced and observed in MS patients in general are much more common. Absence of evaluations in the light of lesion burden on neuroimaging findings may be considered as another limitation. The findings were not included in the study because the neuroimaging studies evaluated in the MS patient group were performed in different centers and at different times. Since MS patients differ from each other in terms of clinical presentation, level of disability, anatomical location and number of demyelinating lesions, to set off a uniform group to assess the cognitive impairment poses a challenge in all MS studies. This heterogeneity also should be weighed in the evaluation of the results.

## Conclusion

Cognitive dysfunction can be detected even in MS patients who are relatively young and have low disability, without any cognitive complaints. Although early cognitive reserves are sufficient for performance in analogical reasoning tasks similar to that of healthy controls, they show significant deterioration with advancing age.

## Acknowledgment

We thank all the volunteers who participated in the study.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee was approved this study (07.03.2012/1064). The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration.

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Availability of Data and Materials

Authors can confirm that all relevant data are included in the article.

## Authors Contributions

M.D.Ü: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

S.D: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

## References

- Achiron A, Barak Y. Cognitive changes in early MS: a call for common framework. *J Neurol Sci* 2006;245:47-55.
- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006;245:41-6.
- Brochet B, Ruet A. Cognitive impairment in multiple sclerosis with regards to disease duration and clinical phenotypes. *Front Neurol* 2019;10:261.
- Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol* 2020;19(10):860-71.
- Langdon D. Cognitive impairment in multiple sclerosis- recent advances and future prospects. *Eur Neurol Rev* 2010;5:69-72.
- Strober L, Englert J, Munschauer F, et al. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler* 2009;15(9):1077-84.
- Kleeberg J, Bruggmann L, Annoni JM, van Melle G, Bogousslavsky J, Schlupe M. Altered decision-making in multiple sclerosis: a sign of impaired emotional reactivity? *Ann Neurol* 2004;56(6):787-95.
- Gentner D. Bootstrapping the mind: analogical processes and symbol systems. *Cogn Sci* 2010; 34(5):752-75.
- Krawczyk DC. The cognition and neuroscience of relational reasoning. *Brain Research* 2012;1428:13-23.
- Schiff R, Bauminger N, Toledo I. Analogical problem solving in children with verbal and nonverbal learning disabilities. *J Learn Disabil* 2009;42(1):3-13.
- Krawczyk DC, McClelland MM, Donovan CM, Tillman GD, Maguire MJ. An fMRI investigation of cognitive stages in reasoning by analogy. *Brain Res* 2010;1342:63-73.
- Denaes C. Analogical matrices in young children and students with intellectual disability: reasoning by analogy or reasoning by association? *J Appl Res Intellect Disabil* 2012;25:271-81.
- Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler* 2012;18(7):932-46.
- Remington G, Rodriguez Y, Logan D, Williamson C, Treadaway K. Facilitating medication adherence in patients with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2013;15(1):36-45.
- Haase R, Kullmann JS, Ziemssen T. Therapy satisfaction and adherence in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the THEPA-MS survey. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(4): 250-263.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162-173.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
- Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaflar R, Engin F. Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13(4):273-81.
- Cangöz B, Demirci S, Uluç S. Turkish Journal of Geriatrics 2013; 16 (1) 69-76.
- Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. New York : Oxford University Press, 1995.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961; 4(6): 561-571.
- Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği ve güvenilirliği. *Psikoloji Derg* 1989;7(23):3-13.
- Bilker WB, Hansen JA, Bressinger CM, Richard J, Gur RE, Gur RC. Development of abbreviated nine-item forms of the Raven's Standard Progressive Matrices Test. *Assessment* 2012;19(3):354-369.
- Smits CHM, Smit JH, van den Heuvel N, Jonker C. Norms for an abbreviated Raven's Coloured Progressive Matrices in an older sample. *J Clin Psychol* 1997;53(7):687-97.
- Wharton CM, Grafman J, Flitman SS, Hansen EK, Brauner J, Marks A, Honda M. Toward Neuroanatomical models of analogy: a positron emission tomography study of analogical mapping. *Cog Psychol* 2000;40:173-197.
- Weintraub S. *Neuropsychological assessment of mental state*. Principles of cognitive and behavioral neurology. 2. Ed, Mesulam MM (Ed), New York: Oxford University Press,2000, s.121-73.
- Wicklund AH, Johnson N, Weintraub S. Preservation of reasoning in primary progressive aphasia: further differentiation from Alzheimer's disease and the behavioral presentation of fronto-temporal dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26 (3):347-55.
- Kudiaki C, Aslan A. Executive functions in a Turkish sample: associations with demographic variables and normative data. *Appl Neuropsychol* 2008;15(3):194-204.
- Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006;245:187-94.
- Tuncer N, Midi İ, Feyzioglu A. Cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci (Turkish)* 2012;29(3):444-57
- Jennekens-Schinkel A, van der Velde EA, Sanders EA, Lanser JB. Visuospatial problem solving, conceptual reasoning and sorting behaviour in multiple sclerosis out-patients. *J Neurol Sci* 1989;90(2):187-201.
- Rao SM, Hammeke TA, Speech TJ. Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1987;55(2):263-65.
- Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 1992;42(7):1291-5.
- Cho S, Holyoak KJ, Cannon TD. Analogical reasoning in working memory: resources shared among relational integration, interference resolution, and maintenance. *Mem Cognit* 2007;35 (6):1445-55.
- Krawczyk DC, McClelland MM, Donovan CM, Tillman GD, Maguire MJ. An fMRI investigation of cognitive stages in reasoning by analogy. *Brain Res* 2010;1342:63-73.
- Westphal AJ, Reggente N, Ito KL, Rissman J. Shared and distinct contributions of rostral lateral prefrontal cortex to analogical reasoning and episodic memory retrieval. *Hum Brain Mapp* 2016;37(3):896-912.
- Watson CE, Chatterjee A. A bilateral frontoparietal network underlies visuospatial analogical reasoning. *Neuroimage* 2012; 59(3):2831-38.
- Hammer R, Paul EJ, Hillman CH, Kramer AF, Cohen NJ, Barbey AK. Individual differences in analogical reasoning revealed by multivariate task-based functional brain imaging. *Neuroimage* 2019;184:993-1004.
- Knowlton BJ, Morrison RG, Hummel JE, Holyoak KJ. A neuro-computational system for relational reasoning. *Trends in Cognitive Sciences* 2012;16(7):373-81.

## PEDIATRIC HEADACHES: DOES NEUROIMAGING CONTRIBUTE TO DIAGNOSIS?

### ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞ AĞRILARI: NÖROGÖRÜNTÜLEMENİN TANIYA KATKISI VAR MI?

Müjgan ARSLAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Arslan M. Pediatric Headaches: Does Neuroimaging Contribute to Diagnosis? Med J SDU 2022; 29(3): 438-445.

#### Öz

##### Amaç

Baş ağrısı, çocukluk çağında sık görülen bir yakınmadır. Genellikle etiolojide migren, gerilim tipi baş ağrısı gibi benign sebepler saptanmakla birlikte, altta yatan ciddi bir patolojiyi atlama endişesi ile hastalara kraniyal görüntüleme sıklıkla yapılmaktadır. Bu çalışmada, çocuklarda görülen baş ağrılarının etiolojisini ve klinik özelliklerini değerlendirmek, görüntüleme yöntemlerinin tanıya olan katkısını belirlemek istedik.

##### Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği'ne, 2019-2022 yılları arasında, baş ağrısı yakınması ile başvuran hastalar dahil edildi. Baş ağrısı ile ilgili bilgiler (sıklık, süre, tipi, karakteri, şiddeti, lokalizasyonu, eşlik eden bulgular) alındı, kraniyal görüntüleme yapılan hastaların sonuçları kayıt edildi. Baş ağrıları, Uluslararası Baş Ağrısı Cemiyeti'nin kriterlerine göre sınıflandırıldı.

##### Bulgular

Yaşları 2-18 arasında değişen, % 64,5'i kız olan, 234 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 12,56 yıl idi. Hastaların % 68,4'ü birincil baş ağrısı tanısı aldı; gerilim tipi baş ağrısı % 46,2, migren % 31,2 ve diğer birincil baş ağrısı sebepleri % 22,5 oranlarında görüldü. İkinci

baş ağrısı arasında %79,7 oranında kraniyum, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, ağız ya da diğer yüz veya kraniyal yapıların bozukluklarına bağlı baş ağrısı görüldü ve en sık sebep sinüzit olarak belirlendi. Hastaların % 66,7'sine kraniyal görüntüleme yapıldı, % 51,9'u anormal saptandı. Anormal olarak değerlendirilen görüntüleme sonuçlarının %14,1'i tesadüfen saptanan, potansiyel klinik önemi olan serebral anormallikler; %10,3'ü tesadüfen saptanan, klinik önemi olmayan bulgular. Bu hastaların tedavileri görüntüleme sonucu ile değişmedi. %25'i de baş ağrısı ile ilişkili ekstraserebral anormallik olarak değerlendirildi. Sadece bir hastanın sonucu baş ağrısı ile ilişkilendirildi, sinus ven trombozu tanısı aldı ve tedavisi düzenlendi.

##### Sonuç

Bu çalışmada, çocukluk çağı baş ağrılarının büyük çoğunluğunun benign olduğu, etiolojide ilk sırayı gerilim tipi baş ağrısı, enfeksiyon ve migrenin yer aldığı, görüntüleme yöntemlerinin tanıya katkısının az olduğu görüldü. Baş ağrısı ile başvuran hastalarda, ayrıntılı bir klinik değerlendirilme sonrasında etiolojinin aydınlatılabileceği, görüntüleme yöntemlerinin seçilmiş vakalarda yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Baş ağrısı, Çocuk, Nörogörüntüleme

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** M.A. / mujganarslan@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 14.06.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 31.08.2022

**ORCID IDs of the authors:** M.A: 0000-0002-0486-3431

## Abstract

### Objective

Headache is a common complaint in childhood. While the etiology is usually benign, such as migraine or tension-type headache, cranial imaging is often performed on patients to identify any missed or serious underlying pathology. In the present study we assess the etiology and clinical characteristics of headaches in children and establish the diagnostic contribution of imaging methods.

### Material and Method

This retrospective study included patients who presented with headaches to the Pediatric Neurology Outpatient Clinic of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine between 2019 and 2022. Headache information (frequency, duration, type, characteristics, intensity, localization, and accompanying findings) was obtained, and the cranial imaging results of patients were recorded. Headaches were classified according to the criteria established by the International Headache Society.

### Results

The study included 234 patients aged 2–18 years with a mean age of 12.56 years, of which 64.5% were female. The diagnosis was primary headaches in 68.4% of the patients, with tension-type headaches in 46.2%, migraine in 31.2%, and other primary

headache causes in 22.5%. Among the secondary headaches, disorders of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth or other cervical structures accounted for 79.7%, with the most common cause being sinusitis. Cranial imaging was performed on 66.7% of the patients, of which 51.9% were identified with abnormal findings. 14.1% of the imaging results evaluated as abnormal were incidentally detected cerebral abnormalities with potential clinical significance; 10.3% were findings that were found incidentally and had no clinical significance. The treatment of these patients did not change with the imaging result. Another 25% were evaluated as extracerebral abnormality associated with headache. Only one patient's outcome was associated with headache. The patient was diagnosed with sinus vein thrombosis and the treatment was arranged.

### Conclusion

The majority of childhood headaches identified in the present study were found to be benign, with the leading causes being tension-type headache, infection and migraine, and imaging methods were found to be of little diagnostic benefit. It was concluded that a detailed clinical assessment of patients presenting with headaches could clarify the etiology, while imaging methods may be useful in selected cases.

**Keywords:** Child, Headache, Neuroimaging

## Introduction

Headache is a common complaint among children. It is the primary cause of visits to pediatric neurologists. The etiology is usually benign, such as migraine or tension-type headache, while less common are serious organic conditions. Accordingly, every patient presenting with headaches should be evaluated in detail and secondary causes should be excluded (1-4). Physical and neurological examinations after taking a detailed history are usually sufficient to establish the cause of childhood headaches, and there is no obligatory test or imaging method required to confirm the diagnosis. An accurate definition and classification is the most important factor guiding patient management (5), although when history and examination findings are suggestive of a secondary cause, patients should be scheduled for neuroimaging after all necessary assessments.

Although cranial imaging has low diagnostic value in children with normal neurological examination findings,

physicians may submit the patient to imaging, even if there is no indication, under family pressure/concern or out of fear of missing an underlying pathology.

In the present study we assess the etiology and clinical characteristics of headaches in pediatric patients and establish the diagnostic contribution of imaging methods.

### Material and Method

Included in the study were all patients who presented with headaches to the Pediatric Neurology Outpatient Clinic of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine between January 2019 and January 2022. The study was granted Ethics Committee approval (Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee, 12.01.2022-25). Patients with incomplete records, with a known disease that could cause headaches or with a known structural intracranial disorder were excluded from the study. All patients presenting with headaches undergo a



systemic physical examination, including arterial blood pressure measurement, and a detailed neurological examination, including fundus examination, and the findings are recorded in the files. Data for the present study were collected from the patient files, including age and gender, frequency, and headache duration, type, characteristics, intensity and localization, as well as any accompanying symptoms and examination findings. Headache pain intensity was determined by numeric scale rating from 0 to 10. The cranial imaging results of the patients were recorded.

Headaches were classified according to the International Classification of Headache Disorders proposed by the Committee of the International Headache Society (5). Based on these criteria, all headaches were divided into two groups as primary or secondary. Primary headaches were then classified as migraine, tension-type, trigeminal autonomic cephalalgias, and other primary headache disorders; and secondary headaches were classified as headaches attributed to trauma or injury to the head and/or neck, headaches attributed to a non-vascular intracranial disorder, headaches attributed to infection, headaches attributed to cranial and/ or cervical vascular disorders, headaches attributed to a substance or its withdrawal, headaches attributed to disorder of homeostasis, headaches attributed to psychiatric disorders and headaches or facial pain attributed to disorders of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structures.

Cranial imaging results were first classified as normal or abnormal, and the abnormal results were then further classified under five headings: 1) cerebral abnormalities relevant to headache 2) incidental cerebral abnormalities with potential clinical significance 3) incidental cerebral abnormalities without clinical significance 4) extracerebral abnormalities relevant to headache and 5) incidental extra-cerebral abnormalities.

The patients were divided into two groups according to age: Group 1 aged  $\leq 10$  years, and Group 2 aged  $> 10$  years.

### Statistical Analysis

The statistical analyses in the study were performed using IBM SPSS Statistics (Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Descriptive values were presented as frequency (percentage) and mean $\pm$ SD (median; Q1-Q3). Patient characteristics were compared between those who underwent and who did not undergo cranial imaging. A Chi-square test with Monte Carlo

simulation was used to assess the relationship between categorical variables. Since the quantitative measurements were not normally distributed, the two independent groups were compared with a Mann-Whitney U test. A p-value of  $< 0.05$  was considered statistically significant for all analyses.

### Results

The study included 234 patients aged 2–18 years with complaints of headaches. The mean age was  $12.56\pm 3.7$  years (median age: 13 years). Female and male patients accounted for 64.5% and 35.5% of the study sample, respectively. The patients described their headaches mostly as throbbing (50.9%). Headaches had persisted for more than one year in 33.3% of the patients; the mean pain score was  $6.15\pm 1.96$ , the frequency of headache attacks was mostly 2–4/week (47.4%); the duration of headache attacks was mostly 1 hour or 1–3 hours (~59%); and the localization of headache was mostly in the frontal region (39.7%). The distribution of the headache characteristics of the patients is presented in Table 1. Of the patients, 78.6% reported headache relief with analgesics. The rate of patients diagnosed with primary headaches was 68.4%, with the most common cause of primary headaches being tension-type headache (46.2%) and the second most common cause being migraine (31.2%). The rate of secondary headaches was 31.6%, with the most common cause being headache or facial pain attributed to disorders of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structures (79.1%). These patients were most frequently diagnosed with sinusitis (Table 2). Nearly half of the patients had no accompanying symptoms, while the most common co-complaints included nausea and dizziness (Table 3).

Cranial imaging was performed in 66.7% of the patients, with abnormal findings revealed in 51.9%.

Based on the abnormal cerebral findings considered to be associated with headaches, only one patient was diagnosed with venous sinus thrombosis (0.6%). Incidental cerebral abnormalities with potential clinical significance, such as arachnoid cysts and Chiari type 1 malformation, were identified in 14.1% (Table 4). For the sole patient diagnosed with venous sinus thrombosis, the treatment plan was changed after cranial imaging findings, while the follow-up and treatment of other patients continued as planned.

There was no significant difference in the demographic or clinical characteristics of the patients who underwent and those who did not undergo neuroimaging. The

Table 1 Distribution of headache features

Features		n(%)
<b>Characteristic of headache</b>	Throbbing	119 (50,9)
	Can not be described	70 (29,9)
	Squeezing	21 (9,0)
	Stabbing	15 (6,4)
	Non- specific	9 (3,8)
<b>Duration of headache</b>	<1 month	34 (14,5)
	1-3 months	51 (21,8)
	3-6 months	21 (9,0)
	6 months-1 year	50 (21,4)
	>1 year	78 (33,3)
<b>Headache frequency</b>	1/week	47 (20,1)
	2-4/week	111 (47,4)
	>4/week	37 (15,8)
	1/month	23 (9,8)
	>1/month	16 (6,8)
<b>Duration of headache attack</b>	< 30 minutes	46 (19,7)
	< 1 hour	68 (29,1)
	1-3 hours	70 (29,9)
	< 24 hours	40 (17,1)
	>24 hours	10 (4,3)
<b>Localization</b>	Frontal	93 (39,7)
	Frontoparietal	35 (15,0)
	Temporal	9 (3,8)
	Temporoparietal	23 (9,8)
	Occipital	26 (11,1)
	Can not be localized	48 (20,5)

two groups of patients had the same median age. The mean pain score was slightly higher in patients who underwent cranial imaging, although there was no significant difference between the groups.

An assessment of the two age groups, being those aged  $\leq 10$  years and those aged  $> 10$  years, revealed a significant gender difference between the groups ( $p=0.004$ ). While 28.2% of the patients were younger than 10 years of age and the distribution of boys and girls was equal, 71.8% of the patients were older than

10 years and 70.2% of these patients were female. The mean age was  $7.68 \pm 2.28$  years in Group 1 compared with  $14.49 \pm 1.99$  years in Group 2.

The types of headache also differed significantly between the age groups ( $p < 0.001$ ), with higher rates of throbbing and tightening headaches in Group 1. There was no significant difference in the headache duration, attack frequency, attack duration and localization between the different age groups. Symptoms accompanying headaches did not differ

Table 2

Etiological distribution of patients with primary and secondary headache

Headache type	Classification	n (%)
<b>Primary (n=160)(68.4%)</b>	Tension-type headache	74 (46.2)
	Migraine	50 (31.2)
	Other primary headache disorders	36 (22.5)
<b>Secondary (n=74)(31.6%)</b>	Headaches or facial pain attributed to disorder of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structures	59 (79.7)
	Headaches attributed non-vascular intracranial disorder	2 (2.7)
	Headaches attributed to disorder of homeostasis	9 (12.2)
	Headaches attributed to cranial/cervical vascular disorder	1 (1.3)
	Headaches attributed to trauma/injury to the head/neck	3 (4.0)
<b>Total</b>		234(100)

Table 3

Symptoms accompanying headache

	n (%)
<b>None</b>	117 (42,3)
<b>Nausea</b>	63 (22,8)
<b>Vertigo</b>	44 (15,9)
<b>Photophobia</b>	19 (6,8)
<b>Phonophobia</b>	12 (4,3)
<b>Vomiting</b>	11 (3,9)
<b>Vision loss</b>	9 (3,2)
<b>Numbness</b>	1 (0,36)

significantly between the age groups, although the rates of nausea, vomiting, dizziness and phonophobia were slightly higher in Group 2, and the rate of vision loss was higher in Group 1. The rate of response to analgesics was higher in Group 1 ( $p=0.031$ ). While Group 2 had predominantly primary headaches, Group 1 had a significantly higher rate of secondary headaches ( $p=0.021$ ). Among the primary headaches, migraine accounted for a higher rate in the older age group, while the rate of tension-type headaches was higher in the younger age group (Table 5). The neuroimaging results of the two age groups did not

differ significantly, although mean pain score was significantly higher in Group 2 ( $p<0.001$ ).

When the patient characteristics were compared between those diagnosed with primary and secondary headaches, primary headaches were significantly more common in females (72.8%) ( $p<0.001$ ). Mean age ( $p=0.003$ ) and mean pain score ( $p=0.015$ ) were significantly higher in those with primary headaches. The rate of patients who had suffered headaches for more than one year (41.1%) was significantly higher in those with primary headaches ( $p=0.006$ ). Attacks

**Table 4** Neuroimaging classification results

	n (%)
Normal	75 (48.1)
Cerebral abnormalities relevant to headache Sinus venous thrombosis	1 (0.6)
Incidental cerebral abnormalities with potential clinical significance Arachnoid cyst Chiary type 1 malformation Pineal gland cyst Arteriovenous malformation Choroid plexus papilloma Mega cisterna magna	22 (14.1)
Incidental cerebral anomalies without clinical significance White matter hyperintensities Old ischemic infarcts	16 (10.3)
Extracerebral abnormalities relevant to headache Sinusitis Mastoiditis	39 (25.0)
Incidental extra-cerebral abnormalities Adenoid vegetation Mucosal retention in sinuses	3 (1.9)
Total	156 (100)

lasting in excess of 24 hours were observed only in the patient group with primary headaches ( $p=0.012$ ). The rate of headaches localized to the occipital region was significantly higher in patients with secondary headaches (20.5%) ( $p=0.036$ ). The number of patients undergoing neuroimaging was not different between patients with primary and secondary headaches.

## Discussion

The majority of headache complaint can be attributed to functional disorders such as migraine and tension-type headache, while a small proportion have a more serious underlying organic cause. Various studies reported different rates of migraine (7-55%) and tension-type headaches (29-77%) as the most common causes (3, 4, 6). Our study identified tension-type headache (31.6%), headache or facial pain attributed to disorders of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structures (25.2%), and migraine (21.4%) as the most common of all headache types. After classification as primary or secondary headaches, the rate of primary headaches was 68.4%, and the most common type of primary headache was tension-type

(46.2%), followed by migraine (31.2%). Secondary headaches were identified in 31.6% of the patients, with the most common cause being headaches or facial pain attributed to disorders of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structures (79.7%), and the most common diagnosis being sinusitis. Previous studies in literature also identify the majority of secondary headaches as benign, self-limiting, and developing usually after upper respiratory tract infections. Serious causes are very rare (1-3, 7).

While headaches can occur at any age, the prevalence increases at the age of 12–14, being more common in females. Before 12 years of age, the prevalence of headache is similar among males and females (8). In the present study, the mean age was 12.56 years, and the frequency of headaches did not differ significantly between the male and female patients up to the age of 10, while the female rate was higher among patients over 10 years of age.

Indications for neuroimaging include acute severe headache, abnormal neurological examination findings, changes in headache characteristics and symptoms suggestive of increased intracranial

pressure, although imaging planning is carried out during the initial assessment in clinical practice (8, 9). This can often be attributed to worry of missing serious disease and family pressure.

The increased frequency of imaging has resulted in an increasing rate of detection of abnormal incidental findings that are unrelated to headaches. Different studies have reported a cranial imaging rate of 35–85% in patients with headaches (2-4, 6). In the present study, 66.7% of the patients underwent imaging, and the rate of abnormal findings was 51.9%. Previous studies have reported abnormal finding rates of 9–52.8% (3, 10, 11). Patients with headaches who undergo cranial imaging may have several abnormal findings that may or may not be related to headaches. Although the rates of abnormal imaging findings reported in the present study and other studies are high, the rate of abnormalities related to headaches is low. Cerebral abnormalities related to headaches were detected in only one (0.6%) of the 156 patients in the present study, and medical treatment was planned accordingly. Other findings considered abnormal were incidental findings that were unrelated to headaches. Yılmaz et al. performed cranial imaging on 72.2% of 449 patients, and found abnormalities relevant to headache in only 0.6% (3). Similarly, the imaging findings of 133 patients with headaches were evaluated, and abnormalities related to the headaches were identified only in 3.8% (12). A previous study involving 2,086 patients reported a secondary headache rate of 30% and a serious cause rate of only 3.6% (brain tumor, intracranial infections or vascular disorder) among the sample (1). Another study reported that the imaging findings were pathological in 3.7% of migraine patients and in 16.6% of patients with chronic headaches who had normal neurological examination findings, although none required surgical interventions (13). Abnormalities were identified on 17.7% of the neuroimaging scans performed in another group of patients who presented with idiopathic recurrent headache, but most of these abnormalities were unrelated to the pathogenesis of headache (14). The abnormalities in the secondary headaches reported in the literature are mostly arachnoid cysts, pineal cysts, hyperintense white matter lesions, developmental abnormalities, Chiari malformations and vascular anomalies (10, 14, 15).

Moreover, an assessment of the cranial imaging findings of 225 healthy asymptomatic pediatric patients revealed abnormalities in 21% of the total, of whom 36% were followed up, and 2% (cerebellar tonsillar lesion in 1 patient) required emergency interventions (16).

In the present study, imaging was performed on the vast majority of cases, and pathological findings were detected by imaging methods in 51.9%. That said, concurring with the studies mentioned above, the majority of these abnormalities were not considered to be directly related to the patient's headache, and so were not decisive in treatment planning.

## Conclusion

It was found in the present study that the majority of childhood headaches were benign, the leading causes were tension-type headache, infection and migraine, and imaging methods had a little diagnostic contribution. Despite the high rate of abnormal imaging findings, they offer little to the follow-up of headaches. The etiology of the headache can be clarified through a detailed clinical assessment of patients presenting with headaches, with imaging methods being useful only in selected cases.

## Acknowledgment

Thanks to Dr. Veysel Atilla Ayyıldız and Dr. Kübra Boztepe for their help in data analysis and evaluation of cranial images.

## Conflict of Interest Statement

The author has no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee (Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee, 12.01.2022-25).

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

## Authors Contributions

MA: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

## References

1. Rossi R, Versace A, Lauria B, et al. Headache in the pediatric emergency department: A 5-year retrospective study. *Cephalalgia* 2018;38(11):1765-72.
2. Ekici A, Yimenicioğlu S, Carman K, Kocak O, Yazar C, Yakut A. Evaluation of headache in children: a retrospective study. *EuRJ* 2015;1(3):136-40.
3. Yılmaz Ü, Çeleğin M, Yılmaz TS, Gürçınar M, Ünalp A. Childhood headaches and brain magnetic resonance imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(2):163-70.
4. Köken ÖY, Dünya B, Çelik A, Yılmaz D, Kurt AN. Pediatric Headaches: One year of Observation from A Tertiary Center. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2021; 15(6): 488-493.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
6. Gurkas E, Karalok ZS, Taskın BD, Aydogmus U, Yılmaz C, Bayram G. Brain magnetic resonance imaging findings in children with headache. *Arch Argent Pediatr* 2017;115:349-55.
7. Raucci U, Della Vecchia N, Ossella C, Paolino MC, Villa MP, Reale A, et al. Management of Childhood Headache in the Emergency Department. Review of the Literature. *Front Neurol* 2019;23(10): 886.
8. Kelly M, Strelzik J, Langdon R, DiSabella M. Pediatric headache: overview. *Curr Opin Pediatr* 2018;30(6):748-54.
9. Dao JM, Qubty W. Headache Diagnosis in Children and Adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(3):17.
10. Rho YI, Chung HJ, Suh ES, et al. The role of neuroimaging in children and adolescents with recurrent headaches e multicenter study. *Headache* 2011;51(3):403e8.
11. P.F. Streibert, W. Piroth, M. Mansour, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in children with headache: the clinical relevance with modern acquisition techniques. *Clin Pediatr* 2011;50 (12):1134-39.
12. J. Maytal, R.S. Bienkowski, M. Patel, L. Eviatar. The value of brain imaging in children with headaches. *Pediatrics* 1995;96(31):413-16.
13. Lewis DW, Dorbad D. The utility of neuroimaging in the evaluation of children with migraine or chronic daily headache who have normal neurological examinations. *Headache* 2000;40:629-32.
14. Schwedt TJ, Guo Y, Rothner AD. "Benign" imaging abnormalities in children and adolescents with headache. *Headache* 2006;46(3):387-98.
15. E. Bayram, Y. Topcu, P. Karaoglu, et al. Incidental white matter lesions in children presenting with headache. *Headache* 2013,53(6):970-76.
16. Kim BS, Illes J, Kaplan RT, Reiss A, Atlas SW. Incidental findings on pediatric MR images of the brain. *Am J Neuroradiol* 2002;23(10):1674-77.

## THE EFFECT OF STRUCTURED EXERCISE PROGRAM ON LIFE AND SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

### ŞİZOFRENİ HASTALARINDA YAPILANDIRILMIŞ EGZERSİZ PROGRAMININ YAŞAM VE UYKU KALİTESİNE ETKİSİ

Tuba KORKMAZ ASLAN<sup>1</sup>, Mine EKİNCİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Necmettin Erbakan University, Seydişehir Kamil Akkanat Faculty of Health Sciences, Nursing Department, Konya, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Atatürk University, Faculty of Nursery, Department of Psychiatric Nursing, Erzurum, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Korkmaz Aslan T, Ekinci M. The Effect of Structured Exercise Program on Life and Sleep Quality in Patients with Schizophrenia. Med J SDU 2022; 29(3): 446-453.

#### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı, şizofreni hastalarında yapılandırılmış egzersiz programının yaşam kalitesi ve uyku üzerine etkisini araştırmaktır.

#### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, davranış bilimleri ve halk sağlığı alanında kesitsel tarzda hazırlanmıştır. Örneklem büyüklüğü basit rasgele örnekleme yöntemi ile belirlenmiş olup, 30'u araştırma, 31'i kontrol grubu olmak üzere toplam 61 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Deneklere demografik bilgileri içeren Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi ölçekleri uygulandı. Veriler Mayıs 2015 ile Eylül 2016 arasında üç dönemde (1., 6. ve 12. haftalar) toplanmıştır. Verilerin analizi SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, ABD) programı ile gerçekleştirilmiş olup, Student t-testi, ANOVA ve tekrarlı ölçümlü ANOVA testleri kullanılmıştır.

#### Bulgular

Yaşam kalitesi ve uyku kalitesi indeksleri kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermezken, çalışma grubunun egzersiz sonrası yaşam kalitesi puanları anlamlı

olarak arttı ve uyku kalitesi puanları anlamlı olarak azaldı. Ayrıca üç aylık sürenin sonucunda çalışma ve kontrol grupları arasında uyku kalitesi puanları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.

#### Sonuç

Şizofreni hastalarına uygulanan yapılandırılmış egzersizin yaşam ve uyku kalitesini artırdığı belirlendi. Psikiyatri hemşireliğinde tedavinin etkinliğini artırmak için egzersizin tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılması önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Egzersiz, Hemşirelik, Şizofreni, Uyku kalitesi, Yaşam kalitesi

#### Abstract

#### Objective

The aim of this study is to investigate the effect of the structured exercise program on the quality of life and sleep in patients with schizophrenia.

#### Material and Method

This study was designed as a cross-sectional study in behavioral sciences and public health. The sample size was determined by random sampling method,

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** T.K.A. / tbkrkmzsln@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 15.06.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.08.2022

**ORCID IDs of the authors:** T.K.A: 0000-0003-0419-2217; M.E: 0000-0002-6207-2232

and a total of 61 patients, 30 for the study and 31 for the control group, were enrolled in the study. The Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) and World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BRIEF-TR) scales with demographical information were applied to the subjects. The data was collected in three periods (1st, 6th, and 12th weeks) between May 2015 and September 2016. The analysis of the data was performed by SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) program using Student t-test, ANOVA, and repeated measure ANOVA.

## Results

While the quality of life and sleep quality indices did not differ significantly in the control group, the post-exercise quality scores of life of the study group

increased significantly, and the quality of sleep scores decreased significantly. In addition, a significant difference was found between the sleep quality scores of the study and control groups as a result of the three-month period.

## Conclusion

It has been determined that structured exercise applied to patients with schizophrenia increases the quality of life and sleep. It is recommended to use exercise as a complementary method to increase the effectiveness of treatment in psychiatric nursing.

**Keywords:** Exercise, Nursing, Schizophrenia, Sleep quality, Quality of life

## Introduction

Schizophrenia is a disease that continues with deterioration, recovery, and repetition in the aspects of thought, perception, and affection (1). Although there are important symptoms in all aspects of functionality in schizophrenia, there is no certain biomarker to help for diagnosis. Disability usually occurs in schizophrenia. The sick individual shows a deterioration in his daily life, work, and social relations or functions. All treatments for schizophrenia are carried out in order to relieve the acute symptoms of patients, improve their quality of life and functionality, and bring the patient back to the community (2). The annual incidence rate of schizophrenia is given between 10 and 54 per 100,000 (3, 4) In Turkey, it can be stated that nearly 1-2 million people were affected by schizophrenia (4). Schizophrenia causes problems such as lack of self-care, loss of social skills, deterioration of physical health, stigma, economic difficulties, inability to use individual powers, reduced opportunities for self-development and poor living conditions. Therefore it can reduce the quality of life of sick individuals and cause various problems after discharge (5, 6).

It is expressed that the sleep alterations related to schizophrenia were known since Kraepelin and cause sleep disorders at the rate of 30-80% depending on the intensity of psychotic symptoms (7). There are many studies in the literature showing the relationship between sleep disorders and decreased quality of life, increased cognitive disorders, and hospitalization (8-12).

It is among the duties of the psychiatric nurse to develop behaviors of a healthy lifestyle (exercise,

diet, smoking stop) for physical problems that may arise in psychiatric patients (13). In those struggling with schizophrenia, drug therapy is mainly used. However, the structured exercise program together with other therapies may be a novel, inexpensive, effective, and easy-to-apply method, in which the families are also involved, for schizophrenic patients. It is a supportive treatment that can significantly affect the prognosis of the disease in a TRSM (Community Mental Health Center), both in the clinical setting and after discharge. This study was conducted to reveal the effect of the structured exercise program applied to schizophrenia patients treated in the TRSM on the quality of life and sleep.

## Material and Method

The population of the study consisted of schizophrenia patients (N≈120) who regularly attend the activities of the TRSM, which is affiliated with an Education and Research Hospital, and receive outpatient treatment. A study and control group was formed by a simple random sampling method among the schizophrenia patients who met the inclusion criteria and participated voluntarily following the power analysis of two proportions with 85% power. The study was initiated by obtaining ethical approval from the Ethics Committee of the Faculty of Health Sciences of Atatürk University (02/17/2015 and No: 98/3) and written consent from the relevant institution. Then, a total of 61 patients with schizophrenia, 30 study, and 31 control groups, were selected randomly and subjected to a structured exercise program between May 2015 and September 2016. The volunteer participants were asked to sign the informed consent form. Data are subject to third-party restrictions. This



study was conducted following the ethical principles of medical research and publication, as outlined by Helsinki Declaration.

The inclusion criteria for the study were determined as having a diagnosis of schizophrenia according to DSM-V diagnostic criteria at least 1 year ago, being open to communication and collaboration, and participating voluntarily in the study. The patients with cognitive disorder, language problems at a level preventing psychiatric interview, acute exacerbation period, having dementia and/or another organic mental disorder diagnosis, having mental retardation determined by clinical interview, and refusing to participate in the study were excluded from the study. The dataset consisted of the "Personal Information Form" and two scales of "WHO- Quality of Life" and "Pittsburgh Sleep Quality Index" applied to the study and control groups. The applications of the scales were performed with the face-to-face interview technique and repeated at the 6th and 12th weeks. No interventional procedures were performed on these patients and informed consent was signed.

The Personal Information Form consists of 11 questions and includes socio-demographic information. WHOQOL-BRIEF-TR consists of 26 items selected from the WHOQOL-100 scale as a result of pilot studies conducted in 15 centers worldwide. The adaptation of the scale to the Turkish language was carried out by conducting validity and reliability (Cronbach's alpha = 0.70) studies. 13 Four items are coded reversed since they contain negative statements. The Pittsburgh Sleep Quality Index was developed by Buysse et al. in 1989 to evaluate sleep quality in psychiatric practices and clinical research (Cronbach's alpha = 0.80) (14).

A preparatory session was held first with schizophrenia patients in the study group. Necessary information about the exercise program implemented for 12 weeks was given and assured that the tests were not an exam. The exercise program consists of 40 minutes of practice sessions consisting of 5 minutes of warm-up, 10 minutes of stretching, 10 minutes of strengthening, 10 minutes of limber up, and 5 minutes of cooling along 12 weeks. For control groups, the exercise program was not applied and only test forms were filled for pretest, 6th, and 12th weeks.

### Statistical Analyses

The data were analyzed by SPSS 22.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA). The descriptive statistics were presented as mean  $\pm$  SD and frequency (percentage). The normality of the scale scores was checked by the

Shapiro-Wilk test. In the comparison of independent groups, Student t-test and ANOVA, and Repeated Measure ANOVA were used for pre and post-measurements of the exercise period of times. As a post-hoc analysis, Tukey HSD was preferred for pairwise comparisons.  $P < 0.05$  value was considered as statistically significant results for 5% Type-I error.

### Results

In the study group, 46.7% of the patients were women and 38.7% of the patients were women in the control group ( $p=0.712$ ). Most of the patients were single (85.3%). The majority of patients (90.1%) in both groups graduated from primary school. It was determined that almost all of the patients have no job and live in the city center. It was found that 67.7% of the patients in the control group stayed in the nuclear family, 12.9% in the extended family, and 19.4% in the nursing home, whereas 46.7% of the patients in the study group were in the nuclear family, 10% in the extended family and 43.3% in the nursing home ( $p=0.128$ ). The rate of individuals with other mental diseases in the families of schizophrenia patients was 19.4% in the control group and 23.3% in the study group. It was determined that the duration of attendance to the TRSM was between 1-6 months for half of the patients and between 6-12 months for the other half. It was also determined that the majority of the patients (>90%) used their medications regularly (Table 1).

The average age of the patients in the control group was  $36.19 \pm 9.84$  years, and for the patients in the study group was  $39.70 \pm 9.96$  years. The mean duration of the disease was higher ( $20.87 \pm 8.51$  years) in the study group than in the control group ( $17.77 \pm 9.75$  years), but not significantly ( $p=0.415$ ).

Quality of life scale scores was compared between the measurement time periods and the groups. It was determined that there was no significant difference ( $p=0.242$ ) between the quality of life for three periods in the control group. However, there was a significant difference ( $p=0.032$ ) in the quality of life of the patients in the study group. It was shown that the quality of life increased significantly over time. The scores of physical health, mental health, and social life subscales for patients in the control group were not found different significantly. But, the environmental area score ( $63.98 \pm 9.56$  points) was significantly higher after 3 months exercise program ( $p=0.001$ ) for the control group. In the study group, all subscale scores were significantly different and lower in the pre-exercise program ( $p=0.001$  at least).

**Table 1** The demographical characteristics of patients in both groups

Properties	Control (n=31)		Study (n=30)		P
	n	%	n	%	
<b>Gender</b>					
Female	12	38.7	14	46.7	.712
Male	19	61.3	16	53.3	
<b>Marital status</b>					
Married	7	22.6	2	6.7	.142
Single / Widowed	24	77.4	28	93.3	
<b>Education Level</b>					
Primary	23	74.2	22	73.3	.269
High School	4	12.9	7	23.4	
College / University	4	12.9	1	3.3	
<b>Working Status</b>					
Work	1	3.2	1	3.3	1.000
Not Work	30	96.8	29	96.7	
<b>Place of Residence</b>					
Province	30	96.8	30	100.0	N/A
County	1	3.2	-	-	
<b>Family type</b>					
Nuclear family	21	67.7	14	46.7	.128
Extended family	4	12.9	3	10.0	
Nursing Home	6	19.4	13	43.3	
<b>Mental diseases in the family</b>					
Yes	6	19.4	7	23.3	.947
No	25	80.6	23	76.7	
<b>Duration of TRSM</b>					
1-6 Months	20	64.5	15	50.0	.375
7-12 Months	11	35.5	15	50.0	
<b>Using Medications Regularly</b>					
Yes	28	90.3	29	96.7	.612
No	3	9.7	1	3.3	

There was no significant difference between the study and control group values of the overall life quality scores. In the physical health subscale, the score of the study group was significantly higher after three months period ( $p=0.004$ ). For the mental health subscale, there was no significant difference between the study and control groups ( $p>0.05$ ). Although the scores of social area for the pre-exercise period did not differ significantly, there was a significant

difference between the groups both for the 6th and 12th measurement periods ( $p=0.008$  and  $p=0.019$  respectively). The environmental area score was significantly lower in the study group for all three measurement periods (all  $p<0.01$ ).

The mean sleep quality score of the patients in the control group was found to be  $6.16\pm 2.11$  before exercise,  $6.16 \pm 2.13$  after 45 days after exercise, and

Table 2

Comparison of Quality of Life in patients between the Study and control Groups pre and post exercise periods

WHOQOL-BRIEF	Before exercise <sup>a</sup>	After 45 days <sup>b</sup>	After Three months <sup>c</sup>	P	Post-hoc
	Mean±SD				
<b>General Quality of Life</b>					
Control	56.05±16.42	56.45±16.42	57.26±15.74	.242	a=b=c
Study	55.83±13.02	57.92±12.92	59.58±12.58	<b>.032*</b>	a<b<c
P	.955	.701	.527		
<b>Subscales</b>					
<b>1. Physical Health</b>					
Control	55.41±11.40	57.03±10.16	57.03±10.16	.109	a=b=c
Study	55.36±10.52	61.55±9.64	64.40±8.77	<b>&lt; .001*</b>	a<b<c
P	.984	.080	<b>.004**</b>		
<b>2. Mental Health</b>					
Control	54.97±12.97	56.45±12.68	55.78±12.81	.120	a=b=c
Study	51.67±11.82	59.17±13.19	60.97±12.26	<b>&lt; .001*</b>	a<b<c
P	.303	.416	.111		
<b>3. Social</b>					
Control	50.94±14.90	50.94±14.90	50.54±15.09	.622	a=b=c
Study	53.19±17.36	62.08±16.72	60.42±16.77	<b>.001*</b>	a<b=c
P	.588	<b>.008**</b>	<b>.019**</b>		
<b>4. Environmental</b>					
Control	63.98±9.56	65.23±7.34	66.58±7.40	<b>.001*</b>	a=b<c
Study	55.65±8.89	59.26±7.97	59.81±6.99	<b>.001*</b>	a<b=c
P	<b>.001**</b>	<b>.003**</b>	<b>.001**</b>		
<b>PUKI</b>					
Control	6.16±2.11	6.16±2.13	6.13±2.36	.959	a=b=c
Study	6.47±2.53	5.40±1.92	3.63±1.16	<b>&lt; .001*</b>	a>b>c
P	.610	.149	<b>&lt; .001**</b>		

\*: significant at 0.05 level according to Repeated measure ANOVA,

\*\*: significant at 0.05 level according to independent sample Student t-test,

a,b,c: denote the Tukey HSD post-hoc test results

6.13 ± 2.36 after three months. It was determined that there was no significant difference ( $p = 0.959$ ) between the total sleep quality score average obtained from three measurements of the patients in the control group. The mean sleep quality score of the patients in the study group was 6.47±2.53 before exercise, 5.40 ± 1.92 after 45 days after exercise, and 3.63 ± 1.16 after three months. It was determined that there was a significant difference ( $p < .001$ ) between the total

sleep quality scores for three measurements. It was determined that the average total sleep quality score gradually decreased. In addition, in the 12-week period, the sleep quality index of the study group was found to be significantly higher ( $p < .001$ ) compared to the control group. There were seven subscales of PSQI. Among the subscales, subjective sleep quality, sleep latency, sleep disturbance, and daytime dysfunction subscales had a significant difference

between the exercise periods (all  $p < 0.001$ ). The sleep duration, sleep efficiency and use of sleep medication components of PSQI did not differ between the exercise periods. Furthermore, the components of subjective sleep quality, sleep latency, and sleep disturbance were found significantly lower in the study group for 3 months period after exercise (Table 2).

## Discussion

The view that quality of life is an important indicator of the functionality of patients with schizophrenia has begun to increase gradually. Improving the quality of life has become an important goal of schizophrenia treatment (15). As well as the use of drugs, a patient should be supported by various psychological and social experiments to gain a better quality of life (16). Some studies indicate that regular exercise benefits psychiatric disorders (17). Positive effects of community mental health centers on improving the quality of life of patients have been observed (18).

In a case & control study, the patients with schizophrenia received aerobic exercise 3 days a week for 10 weeks, and it was observed that there was a significant decrease in symptoms in the exercise group. Besides, there was a significant increase in patients' quality of life. Accordingly, it has been stated that low - medium level aerobic exercises will be very useful in reducing symptoms and increasing the quality of life (19). Studies have reported that exercise increases social abilities and decreases depression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia (20).

In this study, in accordance with the literature, it was observed that the increase in general quality of life was due to the positive effect of exercise, and patients felt better. Moreover, there was no change in the quality of life of patients in the control group as physical health, while a positive increase was observed in the patients in the study group since the exercise was effective.

It was stated that, in a study, psychotic people increase their capacity for physical activity, maintain weight control due to continuous physical exercise, and thus increase their self-esteem. These positive changes are reflected in every area of the individual's life. Açıl (2006) performed a 10-week physical exercise program in a study with schizophrenia patients and found that exercise contributed positively, especially in physical and mental areas in terms of quality of life (21). It can be said that the result of this study conformed with the studies in the literature.

Although there was no change in the control patients on the mental health, there was a positive increase in the study patients after the exercise program was completed. In some studies, it was stated that physical activity contributes positively to the spiritual field, improves the psychological quality of life in patients with schizophrenia, increases the mental health scores by 16%, and affects the increased quality of healthy life (22). This study claims that a positive change can be seen in the patients of the study group who enjoyed life during exercise activities, felt happier, and appeared cheerful since they don't feel alone.

In a similar study conducted in the Community Mental Health Center, it was found that the provided activities increased significantly the quality of life, general and social functionality, and reduced disability (23). It was also stated that the patients with chronic mental illness, who participated in a psychosocial rehabilitation program, have less active symptoms of discomfort and disability, higher insight into disease and treatment, and better social and family functionality (24, 25). The study showed that the structured exercise program increased socialization. Therefore, regular exercise is important for schizophrenia patients in terms of social life.

In this study, it was determined that both the control and study groups had a significantly higher quality of life in the environmental field. It is stated that the events such as group work, and spending time together in the exercise program affect this situation. The reason for the increase in the environmental area in both groups can be explained by the patients' follow-up to TRSM. In the study group, the level of quality of life in the physical, mental, social, and environmental areas increased significantly after exercise, while there was no increase in the control group except for the environmental area. It can be said that this difference between the study and the control group is caused by the planned and regular exercise of the patients in the study group. The positive effects of the structured exercise program started to be realized on the 45th day and continued in the third month. It can be said that this result confirms the hypothesis of the research.

Although sleep problems are a common problem in patients with schizophrenia, they can also affect the treatment process and direct the prognosis of the disease (8, 11). Serious and persistent sleep problems are common in patients with schizophrenia. In schizophrenia, an excessive amount of dopamine in the brain, high anxiety, and side effects of drugs are factors that lead to sleep problems. Improving

sleep quality in patients with schizophrenia generally reduces their psychiatric symptoms. (26). For these reasons, psychiatric nurses who evaluate the patient in all aspects should determine the sleep pattern of the patients and the factors affecting them and should take the necessary precautions to improve the quality of sleep. 8-11 In a study on schizophrenia, the symptoms of patients, quality of life, and sleep were measured and those who could not sleep well were found to have a low quality of life. In addition, it was observed that they were more depressed and those who could not sleep well were exposed to the side effects of medications more than those who slept well (27). In another study, it was observed that depression levels decreased and sleep quality levels increased as a result of a 10-week exercise program. In particular, it has been reported that moderate-paced exercise affects sleep quality in the early evening (28). In a study on subjects with insomnia and hypersomnia, it was observed that exercise improves sleep quality, provides sleep continuity, and decreases the frequency of waking up at midnight (29) O'Connor (30) stated in his epidemiological study that exercise started to sleep and regular physical activity was effective in increasing sleep quality and eliminating sleepiness during the day. In some recent studies with small groups, it was reported that the mechanisms of the exercise have excellent results in patients with schizophrenia, and future studies with large samples were suggested (31 - 33).

While the total sleep quality of the patients in the control group did not change for three months, the total sleep quality score of the patients in the study group decreased significantly during three months. A lower sleep score on the whole scale and subscales indicates an increase in sleep quality. In addition, in patients in the study group, subjective sleep quality, sleep disturbance, and daytime dysfunction were shown to show a significant decrease in the three-month post-exercise period compared to pre-exercise. In the study group, the patients with increased subjective sleep quality, sleep latency (easier to fall asleep), and decreased sleep disturbances, cause an increase in sleep quality by decreasing in daytime dysfunction scores. This study, also, shows that the total sleep quality and sleep latency of patients with schizophrenia in the study is gradually increasing especially after the 45th day compared to the control group. Therefore, the long duration of the exercise is important. A significant difference in total sleep quality scores, as well as subjective sleep quality, sleep disturbance, and daytime dysfunction emerge after the third month of the exercise program between the study and control groups.

There are some limitations to the study which are the completion time the study and the low sample size. Because the follow-up of the patients for their regular participation in the exercises during three months and gathering the information in three different periods had some difficulties.

It can be concluded that a structured exercise program is a supportive option that can significantly affect the course of the disease in TRSM as a new, inexpensive, effective, and easy-to-apply method for patients with schizophrenia. When structured exercise is added to classical treatment methods, it is known that patients will have a positive effect on the quality of life and sleep. Therefore, psychiatric nurses should regularly carry out exercise programs and support the patients, to reduce the symptoms of illness, improve life and sleep quality, and improve health for individuals diagnosed with schizophrenia with other care practices. In addition, it is recommended that psychiatric nurses should take the responsibility for directing schizophrenia patients to exercise practice, monitoring sleep patterns of schizophrenia patients at certain intervals, and receive an education on improving sleep quality and drug administration.

#### **Acknowledgment**

We would like to thank the responsible of the Community Mental Health Center (TRSM).

#### **Conflict of Interest Statement**

The authors have no conflicts of interest to declare.

#### **Ethical Approval**

This study was conducted following the ethical principles of medical research and publication, as outlined by Helsinki Declaration. The study was initiated by obtaining ethical approval from the Ethics Committee of the Faculty of Health Sciences of Atatürk University (02/17/2015 and No: 98/3).

#### **Consent to Participate and Publish**

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

#### **Funding**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### **Availability of Data and Materials**

Data is subject to third-party restrictions.

## Authors Contributions

TKA: Conception; Design; Materials; Data collection/ Processing; Analysis and interpretation; Literature review; Writing.

ME: Conception; Supervision; Analysis and interpretation; Literature review; Critical review.

## References

- Yıldız M. Şizofrenili Hastaların Ayaktan Tedavisinde Ruhsal ve Toplumsal Deneyler Neden Gereklidir ve Nasıl Uygulanabilir. In: Candansayar S, editors. Neden Nasıl Şizofreni. Ankara, Peday Yayınları; 2005. p.237–268.
- Yıldız M. Şizofreni hastaları için ruhsal toplumsal beceri eğitimi. TSPD Yayınları 2011;4:11–2.
- Koroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. Hekimler Yayım Birliği. Ankara; 2007. p.184–204.
- Işık E. Güncel Şizofreni. Ankara. Format Matbaacılık; 2006. p.1–19.
- Tüzer V, Zincir S, Aydemir Ç, Göka E. Şizofreni Hastaları ve Yakınlarının Yaşam Kalitesine Psikopatoloji ve Psikososyal Faktörlerin Etkisi. In: Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu. İzmir; 2004.
- Yıldız M, Veznedaroğlu B, Eryavuz A, Kayahan B. 40. Ulusal Psikiyatri Kongresi Kitabı. In: Şizofreni Tedavisinde Ruhsal ve Toplumsal Beceri Eğitiminin Toplumsal İşlevsellik ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi: Kontrollü Bir Çalışma. Kuşadası; 2004. p.477–9.
- Cohrs S. Sleep Disturbances in Patients with Schizophrenia Impact and Effect of Antipsychotics 2008;22(11):939–62. <https://doi.org/https://doi.org/10.2165/00023210-200822110-00004>
- Yang C, Winkelman JW. Clinical significance of sleep EEG abnormalities in chronic schizophrenia. Schizophr Res 2006;82:251–60. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.021>
- Goldman M, Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, Goodson J, McGrath M. Biological predictors of 1-year outcome in schizophrenia in males and females. Schizophr Res 1996;2:65–73. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(96\)00021-7](https://doi.org/10.1016/0920-9964(96)00021-7)
- Manoach DS, Stickgold R. Does abnormal sleep impair memory consolidation in schizophrenia? Front Hum Neurosci 2009;3(21):1–8. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.021.2009>
- Hofstetter JR, Lysaker PH, Mayeda AR. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. BMC Psychiatry 2005;5:13–8. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-5-13>
- Erginer DK, Günüşen NP. Kronik psikiyatri hastalarının fiziksel sağlık durumu: ihmal edilen bir alan. DEUHYO ED 2013;6:159–64.
- Yalçın SE, Fidaner H, Fidaner C, Elbi H, Göker E. Yaşam kalitesinin ölçülmesi, WHOQOL-100 ve WHOQOL-BRIEF. 3P Derg 1999;7(Ek Sayı 2):5–13.
- Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. Türk Psikiyatr Derg 1996;7:23–40.
- Huppert J, Weiss KA, Lim R, Pratt S, Smith TE. Quality of life in schizophrenia: contributions of anxiety and depression. Schizophr Res 2001;51:171–80. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00151-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00151-6)
- Deveci A, Esen-Danacı A, Yurtsever F, Deniz F, Gürlek-Yüksel E. Şizofrenide psikososyal beceri eğitiminin belirti örüntüsü, iç-görü, yaşam kalitesi ve intihar olasılığı üzerine etkisi. Türk Psikiyatr Derg 2008;19:266–73.
- Mrcpsychl DV, Fevre K Le, Pantelis BC, Souza MV De. Aerobic exercise in the adjunctive treatment of depression: a randomized controlled trial. J R Soc Med 1992; 85(9):541–4. PMID: PMC1293641
- Ensari H, Gültekin B, Karaman D, Koç A, Beşkardeş A. The effects of the service of community mental health center on the patients with schizophrenia - evaluation of quality of life, disabilities, general and social functioning- a summary of one year follow-up. Anadolu Psikiyatr Derg 2013a;14(2):108–14. <https://doi.org/10.5455/apd.36380>
- Açıl A, Doğan S, Doğan O. The effects of physical exercises to mental state and quality of life in patients with schizophrenia. J Psychiatr Ment Heal Nurs 2008;15(10):808–15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2008.01317.x>
- Chamove A. Positive short-term effects of activity on behaviour in chronic schizophrenic patients. Br J Clin Psychol 1986;25(2):125–33. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1986.tb00681.x>
- Açıl A. Şizofrenik Hastalarda Fiziksel Egzersizin Ruhsal Durum ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi (Dissertation). Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Programı: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2850.2008.01317.x>
- Chow C, Kirby A, Singh M. An effective exercise- based intervention for improving mental health and quality of life measures: a randomized controlled trial. Prev Med 2004;39(2):424–34. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.02.007>
- Ensari H, Gültekin B, Karaman D, Koç A, Beşkardeş A. Bolu toplum ruh sağlığı merkezi hizmetlerinin şizofreni hastalarındaki yaşam kalitesi, yeti yitimi, genel ve sosyal işlevsellik üzerine etkisi: bir yıllık izleme sonuçları. Anadolu Psikiyatr Derg 2013b;14(2):108–14. <https://doi.org/10.5455/apd.36380>
- Eryıldız D. Gündüz Hastanesi ve Rehabilitasyon Merkezi'ne Devam Eden Kronik Şizofreni Hastaları ile Bir Rehabilitasyon Programına Katılmayan Kronik Şizofreni Hastalarının İşlevsellik ve Yaşam Kalitesi Açısından Karşılaştırılması (Dissertation). Bakırköy Prof. Dr. Mahzar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, 2008.
- Doğan S, Doğan O, Tel H, Çoker F, Polatöz Ö, Doğan F. Psychosocial approaches in outpatients with schizophrenia. Psychiatr Rehabil J 2004;27(3):279–82. <https://doi.org/10.2975/27.2004.279.282>
- Hoffstetter J, Mayeda A. Sleep and Quality of Life in Schizophrenia. In: Verster JC, Pandi-Perumal SR, Streiner DL, editors. Sleep and Quality of Life in Clinical Medicine. Humana Press 2008;p.299–311. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-343-5\\_31](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-343-5_31)
- Ritsner M, Kurs R, Ponizovsky A, Hadjez J. Perceived quality of life in schizophrenia: Relationships to sleep quality. Qual Life Res 2004;13(4):783–91. <https://doi.org/10.1023/B:QU-RE.0000021687.18783.d6>
- Singh N, Clements K, Fiatarone M. Epidemiology of exercise effects on sleep. Acta Physiol Scand 1988;574:3–7.
- Adak B. Egzersizin Uyku Bozukluğu Üzerindeki Etkisi (Dissertation). Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi. 2001.
- O'Connor PJ, Youngstedt SD. Influence of exercise on human sleep. Exerc Sport Sci Rev 1995; 23:105-34. PMID: 7556348
- Wong, Keri Ka-Yee, and Adrian Raine. Nutrition, Sleep, and Exercise as Healthy Behaviors in Schizotypy: A Scoping Review." PsyArXiv 2022; doi:10.31234/osf.io/65zqm.
- Khalid MA. Effectiveness of Cognitive Behavioural Therapy to Improve Sleep Outcomes in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review of Randomised Control Trials. Open Journal of Social Sciences. Open Journal of Social Sciences; 2022;10(05):265–83.
- Katherine S F Damme, Tina Gupta, Ivanka Ristanovic, David Kimhy, Angela D Bryan, Vijay A Mittal, Exercise Intervention in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: Benefits to Fitness, Symptoms, Hippocampal Volumes, and Functional Connectivity, Schizophrenia Bulletin, 2022; <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac084>

## COMPARISON OF LICHTENSTEIN AND DESARDA REPAIRS IN INGUINAL HERNIAS IN TERMS OF POSTOPERATIVE CHRONIC PAIN AND RECURRENCS; A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL

KASIK FITIKLARINDA LICHTENSTEIN VE DESARDA ONARIMLARININ POSTOPERATİF KRONİK AĞRI VE NÜKS YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI: PROSPEKTİF RANDOMİZE BİR ÇALIŞMA

Ersin TURAN<sup>1</sup>, Kemal ARSLAN<sup>1</sup>, Bülent ERENOĞLU<sup>2</sup>, Ramazan Saygın KERİMOĞLU<sup>1</sup>, Süleyman Said KÖKÇAM<sup>3</sup>, Hande KÖKSAL<sup>1</sup>, Osman DOĞRU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Konya Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Konya, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Özel Farabi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Konya, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Meram Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Konya, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Turan E, Arslan K, Erenoğlu B, Kerimoğlu RS, Kökçam SS, Köksal H, Doğru O. Comparison of Lichtenstein and Desarda Repairs in Inguinal Hernias in terms of Postoperative Chronic Pain and RecurrenCS; A Prospective Randomized Trial. Med J SDU 2022; 29(3): 454-461.

### Öz

#### Amaç

Hasta konforu inguinal herni cerrahisinde başarıyı belirleyen temel unsurlardandır. Mesh kullanımı nüks sorununu ciddi şekilde çözmüş olsa da yeni bir sorun olarak kronik ağrı problemini doğurmuştur. Desarda tekniği eksternal oblik kas aponevrozunu kullanan bir yöntemdir ve fizyolojiye uygulunun yanında düşük nüks oranları ile popülerlik kazanmıştır. Çalışmanın amacı Desarda ve Lichtenstein tekniklerinin nüks, kronik ağrı ve hasta konforu açısından karşılaştırılmasıdır.

#### Gereç ve Yöntem

Ekim 2010 ve Şubat 2014 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne kasık fıtığı şikayeti ile müracaat eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar kapalı zarf usulü ile randomize edilerek 2 gruba ayrıldı. İlk gruba Desarda prosedürü (D), ikinci gruba Lichtenstein prosedürü (L) uygulandı. Her 2 teknik de orijinal tarif edildiği şekli

ile uygulandı. Kronik ağrının değerlendirilmesinde kullanılan anketler hastalara ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. ve 3. yılda uygulandı.

#### Bulgular

Desarda grubunda 80, Lichtenstein grubunda 82 olmak üzere toplamda 162 hasta değerlendirmeye alındı. Ortalama takip süresi 122 (96-145) aydı. Her 2 gruptan da 2 'şer hastada nüks gözlemlendi. Ameliyat öncesi ağrı değerlendirilmesinde gruplar arasında fark yoktu. Yine ameliyat sonrası 1. ve 3. yılda ağrı şiddet, sıklık ve hareket kısıtlılığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Ortalama ameliyat süreleri sırasıyla 44.5±3.7 dk. ve 56.7±2.97 dk. olmak üzere D grubunda daha kısaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Gruplar arasında komplikasyonlar açısından anlamlı fark yoktu.

#### Sonuç

Desarda tekniği; dünya genelinde en sık uygulanan ve yama kullanılarak gerçekleştirilen Lichtenstein tekniği ile aynı seviyede nüks, kronik ağrı ve komplikas-

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** E.T. / opdrsinturan@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 03.07.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.08.2022

**ORCID IDs of the authors:** E.T: 0000-0002-6413-6949; K.A: 0000-0002-3880-8318;

B.E: 0000-0002-3167-4310; R.S.K: 0000-0003-3149-9636; S.S.K: 0000-0002-9787-1851;

H.K: 0000-0002-9668-7913; O.D: 0000-0002-8761-3904

yon oranı ile güvenle uygulanabilir. Dahası onarımın fizyolojiye uygun olması, yabancı cisim içermemesi, kolay öğrenilip uygulanması ve maliyet avantajı olması da yöntemin ek avantajlarıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Desarda onarımı, Hasta konforu; Kasık fıtığı, Kronik ağrı, Lichtenstein onarımı

## Abstract

### Objective

Patient comfort is an important factor affecting the outcome and success of inguinal hernia repairs. Mesh usage significantly decreases recurrence rate however, the problems due to mesh usage negatively affects the patient comfort. Desarda repair using the body's own tissues has gained importance because it is more physiological and has low recurrence rates. In this study, we aimed to compare Desarda and Lichtenstein repairs in terms of chronic pain and recurrence.

### Material and Method

Patients who were operated on at Konya Training and Research Hospital between October 2010 and February 2014 were included in the study. Randomization was done using the closed envelope method. Desarda repair was performed in the first group (D), and Lichtenstein repair was performed in the second group (L). Both techniques were applied

as originally described. 3 questionnaires were used in the assessment of chronic pain. All three questionnaires were filled before the operation, after first and third year from the operation.

### Results

162 people participated in the research. There were 80 people in the Desarda group and 82 in the Lichtenstein group. The median follow up time was 122 (96-145) months. There were 2 cases with recurrence in each groups. Preoperative pain levels were similar. The pain incidence, severity and limited activity were similar in the first and third years. The mean operation time was significantly lower in D group than L group (44.5±3.7 min and 56.7±2.97 min respectively). Complication rates were similar in both groups.

### Conclusion

Desarda technique can safely used for hernia repair with its similar recurrence, complications and chronic pain rates with the most commonly used Lichtenstein technique. Moreover, it is advantageous with physiological closure of myopectineal orifice, being easy to perform, not containing foreign material and being cost-effective.

**Keywords:** Chronic pain, Desarda repair, Inguinal hernia, Lichtenstein repair, Patient comfort

## Introduction

Inguinal hernia surgeries are one of the most common surgeries around the world. Recurrence, which was a big problem after inguinal hernia surgeries in the past, lost its importance after the use of the patch. Therefore, surgeries using a patch are considered the gold Standard today (1-3). In addition to this success of surgeries performed with patches, unfortunately, the problem of chronic pain that negatively affects patient comfort has emerged.

Although it is reported to be less common with the use of light mesh, chronic inguinal pain can be seen in up to 1/3 of the patients after hernia repair with mesh (4, 5). In 2001, Desarda brought a new perspective to the balance of relapse and chronic pain by explaining the results of the method he described. In this new method described by Desarda, he used the aponeurosis of the external oblique muscle instead of a synthetic patch. Thus, he avoided the negative

effects of the synthetic patch and stated in his article a very low recurrence rate of 0.25% (6).

The common result of studies in the literature comparing Desarda and Lichtenstein procedure, the most commonly performed patch surgery, is the lack of randomized prospective studies with longer follow-up.

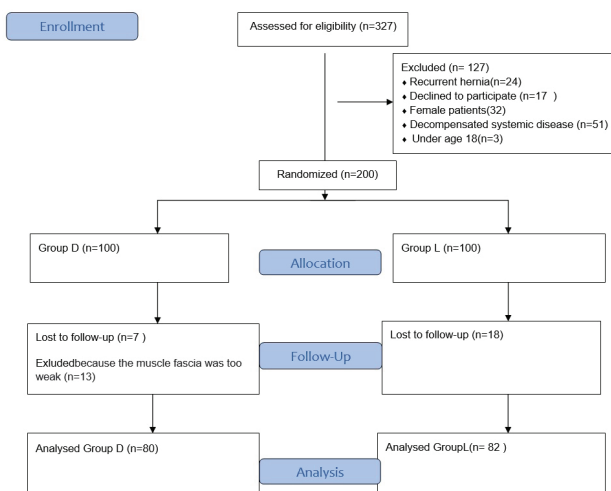
Our aim in this study is to compare the results of recurrence and chronic pain of Desarda and Lichtenstein techniques.

### Material and Method

Patients who were operated on at Konya Training and Research Hospital between October 2010 and February 2014 were included in the study. Randomization was done using the closed envelope method. All patients were given detailed information about both surgical methods. Desarda repair was



performed in the first group (D), and Lichtenstein repair was performed in the second group (L). Both techniques were applied as originally described (6, 7). All surgeries were performed by the same 2 surgeons with experience in hernia. Demographic information of the patients, hernia types, the performed operation, the duration of the operation, postoperative complications, pain and comfort in preoperative, first and third years after the operation were recorded in special forms prepared for these patients. The study was planned for a total of 200 patients in two groups of 100 patients each. Female patients, bilateral hernias, recurrent hernias, femoral hernias, patients younger than 18 years of age, patients with concomitant systemic diseases (for example diabetes, cirrhosis, advanced heart failure), those with immune system disorders in terms of infection risk and those who could not be treated during follow-up were not included in the study. Patients whose external oblique muscle fascia was too weak to be repaired during surgery were subsequently excluded from the study. Finally, the number of patients included in the study for groups D and L was 80 and 82, respectively (Fig 1). The type of anesthesia to be applied to all patients was determined by the anesthesiologist, who did not know the surgical technique to be applied and who also took into account the patient's wishes and compliance. Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Ethics Committee's approval, numbered 2013/117, was obtained for the study. All patients were informed with a detailed patient consent form before the surgery and their signed consent was obtained. The study adhered to the Declaration of Helsinki. Pain and comfort assessment was performed according to the Fig 1.



**Figure 1**  
Flow chart

### Chronic Pain and Patient Comfort

In the evaluation of chronic pain questionnaires were used (See Appendix). The first of the questionnaires (Questionnaire-a) is aimed at determining the incidence of chronic inguinal pain, the second (Questionnaire-b) the possible limitation of movement caused by the pain, and the third (Questionnaire-c) is aimed at determining the subjective severity of pain as mild, insignificant, moderate, severe. Survey study was used. Questionnaires were administered to the patients three times, in the preoperative period and in the first and third year postoperatively. In the evaluation of the questions to determine the incidence of chronic pain in questionnaire a, and questionnaire b, 2 points were given to the "Yes" answer and 1 point to the "No" answer. In questionnaire c, the answer was given 1 point for the "No pain" answer, 2 points for the "Insignificant pain" answer, 3 points for the "Moderate pain" answer, and 4 points for the "Severe pain" answer. Scores were used in the statistical evaluation.

### Statistical Analysis of Data

Data analysis was performed using IBM SPSS statistics version 22 software. In the statistical analysis, continuous variables were presented as mean  $\pm$  Standard deviation, and data that did not fit were presented as median (min-max). Categorical data were expressed as percentages (%). In the analysis of quantitative data, Student's t-Test was used for those with normal distribution, and Mann-Whitney U Test for those who did not. Chi-square test was used in the analysis of qualitative data. A  $p < 0.05$  level was considered significant in all analyses.

### Results

Information such as the age of the patients, body mass index (BMI), follow-up times, length of hospital stay, type of surgery and return to normal activities are shown in Table 1. No significant difference was observed in terms of these data.

The mean follow-up period of the study was 122 (96-145) months. The operation time was  $44.5 \pm 3.7$  minutes in the D group and  $56.7 \pm 2.97$  minutes in the L groups, and the difference was significant.

The distribution of hernia types belonging to both groups according to the modified Gilbert classification is shown in Table 2. No significant difference was observed in terms of these data. In total, 20 (13%) of 162 patients underwent general anesthesia, 142 (87%) underwent spinal anesthesia. Local anesthesia was not applied to the study patients. (Table 3).

Table 1

Age, body mass index (BMI), follow-up time, hospital stay, surgery and return to normal activities of the patients according to the groups

Groups	Age	BMI mean±SD	Following time median (at leastmost)	Length of stay in hospital, days	Return to normal activity, days	Operation time, min
Group D (n=80)	51,35±5.13	24,45±0.52	96-144(122)	1,18±0,38	6.3±1.03	44.5±3.7
Group L (n=82)	50,58±4.18	24,35±0.69	96-144(122)	1,22±0,33	6.6±1.12	56.7±2.97
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.001

Table 2

Examination of hernia types according to the Modified Gilbert classification

	Group D n( %)	Group L n%	Toplam n %
Type I	6 (7%)	7(9%)	14(8%)
Type II	23(29%)	24(30%)	48(30%)
Type III	19(24%)	19(23%)	39(23%)
Type IV	21(26%)	21(24%)	42(25%)
Type VI	11(14%)	11(14%)	23(14%)
Total	80(100%)	82(100%)	162(100%)

Table 3

Distribution of anesthesia types according to groups.

Items		Group D n(%)	Group L n(%)	Toplam n(%)
Applied Anesthesia	General Anesthesia	7 (9%)	13(17%)	20(13%)
	Spinal Anesthesia	73(91%)	69(83%)	142(87%)
Total		80(100%)	82(100%)	162(100%)

Table 4 shows the postoperative complications. The data of both groups are similar. All complications were resolved with simple medical interventions.

Recurrence occurred in 2 patients (2.5%) from both groups, and no significant difference was observed in terms of these data. Preoperative pain values were similar in both groups. Table 5 shows the

evaluation of the questionnaire questions consisting of three groups of questions, the first of which is to determine the incidence of pain, the second to determine possible limitation of movement, and the third to determine the subjective severity of pain, before the operation, in the first and third years after the operation, to determine chronic pain and comfort. First of all, there was no difference according to

**Table 4** Postoperative complication rates.

	D (n=80) n (%)	L (n=82) n(%)	Toplam n(%)
Wound infection	0(0%)	1(1%)	1(0.5%)
Seroma	1(1%)	3(4%)	4(2.5%)
Hematoma	2(3%)	1(1%)	3(2%)
Scrotal edema	0(0%)	1(1%)	1(0.5%)
Cord edema	1(1%)	0(0%)	1(0.5%)
Total	4(5%)	6(7%)	10(6%)

**Table 5**

Evaluation of the questionnaire questions to determine the incidence of pain, limitation of movement due to pain, and severity of pain before and after surgery

Items	Group D	Group L	p
Preoperativeincidence	1.38±0.06	1.47±0.05	>0.05
Postoperativeincidence	1.42±0.07	1.31±0.05	>0.05
Preoperativelimitation of mobility	1.99±0.10	1.86±0.07	>0.05
Postoperativelimitation of mobility	2.03±0.07	2.00±0.07	>0.05
Preoperativepainintensity	2.39±0.13	2.33±0.15	>0.05
Postperativepainintensity	1.26±0.09	1.63±0.10	>0.05

the questionnaire questions asked whether there was pain before and after the surgery. Although the overall limitation decreased significantly in all groups in determining the activities that were restricted due to the pain asked after wards, this difference was not significant when the groups were analyzed separately. In the evaluation of the questions measuring the severity of pain, the severity of pain in both groups of patients showed a significant change from moderate to insignificant pain compared to preoperatively. Although the decrease in pain

## Discussion

Inguinal hernia surgeries are one of the most common surgeries around the world. While the problem of recurrence has been reduced with tension-free hernia repairs, patient comfort has become the most important parameter that determines the quality of surgery. In this study, we compared the Desarda procedure, which is described as a patchless and

physiology-friendly method, and the Lichtenstein procedure, which is the most frequently applied patch procedure worldwide, in terms of recurrence and patient comfort. Our study is the longest-term randomized, prospective study comparing these methods in the literature. According to our study, the Desarda procedure was as successful as the Lichtenstein procedure in terms of patient comfort and recurrence after 10 years of follow-up.

The recurrence rate of the Lichtenstein operation, which is the most frequently performed patch surgery worldwide, is around 1% in experienced hernia clinics. Ratios reaching up to 18% have been reported in the literature (8). N Gutlic et al. reported the recurrence rate as 2% in their article (9). Again, Faessen, J.L et al. Found the recurrence rate below 1% in their study (10). In the article in which Desarda published the results of the method named after him for the first time in 2001, he stated the recurrence rate of the Desarda procedure as 0.25% (6). Desarda did not report recurrence in his

article published in 2008(11). Mitura K et al. Found no recurrence in both groups in the early results of their study in which they encountered Desarda and Lichtenstein operations (12). Arslan K. et al. In their study, which stands out as being the first Desarda study conducted in Turkey, they determined the recurrence rate as 1.3% in the 22-month follow-up in the Desarda procedure (13). In our study, the recurrence rates of Desarda and Lichtenstein operations were similar and were around 2%. Current recurrence rates were consistent with the literature. In the literature, the average complication rate after inguinal hernia surgery ranges from 5% to 18% (14, 15). Woodfield J et al. in their study, they found the complication rate to be 16.8% after hernia surgery (16). Arslan K et al. in their study comparing preperitoneal repair and Lichtenstein procedures, they found the complication rates to be 27% and 20%, respectively (17). J. Szopinski et al., in their study comparing the Desarda and Lichtenstein procedures, found the complication rate to be 18% and 20%, respectively (18). In our study, when the patients were examined in terms of postoperative complications, hematoma was observed in 2 patients, cord edema in 1 patient, and seroma in 1 patient in the Desarda group. Seroma in 3 patients, hematoma in 1 patient, scrotal edema in 1 patient, and wound infection in 1 patient were observed in the Lichtenstein group. All complications were resolved with simple medical interventions. In our study, Desarda and Lichtenstein operations were similar in terms of complications. Complication rates were observed around 5-6% and they were more successful in terms of results compared to the literature.

Every surgeon knows very well that pain can occur in acute and chronic periods after inguinal hernia operations. However, the exact prevalence and underlying causes, the duration of the pain and the social consequences of this pain are not fully understood entities.

This pain is mainly caused by the stimulation of afferent nerves as a result of the activation of skin and subcutaneous receptors. Nerve damage in the acute and chronic periods is a risk factor for chronic pain. Reducing tension in hernia repairs provides significantly lower pain rates in patients. It is clear that tension-free techniques have lower pain rates than tensioned techniques, and preperitoneal approaches have lower pain rates than anterior approaches (19-22). In a comparative study in which postoperative pain was evaluated over a two-month period, Zieren et al. found that patients who were repaired with the laparoscopic and tension-free plug method had significantly less postoperative pain

and need for analgesics compared to the patients who underwent Shouldice repair (23). Jensen EK et al. reported in their study that chronic inguinal pain was seen around 2-8% after hernia surgery using a patch (24). Sivarajah V. et al. reported that the rate of chronic inguinal pain reached 12% in patients who underwent the Lichtenstein method (25). Desarda did not mention patient comfort in their studies. However, Mitura K et al. compared Desarda and Lichtenstein procedures in terms of chronic pain and found no significant difference (12). Again, J. Szopinski et al. When the Desarda and Lichtenstein procedures were compared in terms of chronic pain, there was no statistical difference, although less chronic pain was observed in the Desarda procedure (18).

In our study, according to the results of the questionnaire applied to the patients at the end of the first and third years, the results of the Desarda and Lichtenstein operations were similar. Although the Desarda operation seemed to be slightly more successful in terms of pain incidence, severity of pain and limitation of movement due to pain.

Desarda did not mention it in his own articles, but during our study, we noticed that the external oblique muscle aponeurosis was too weak to be repaired in 13 patients, and we excluded these patients by performing the Lichtenstein operation. We think that surgeons who will apply the method should pay attention to this point.

## Conclusion

Our study shows that after 10 years of follow-up, the Desarda procedure is as comfortable and safe as the Lichtenstein procedure. Moreover, it is advantageous with physiological closure of myopectineal orifice, being easy to perform, not containing foreign material and being cost-effective.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Ethics Committee's approval, dated 27.03.2013 and numbered 2013/117, was obtained for the study. The study adhered to the Declaration of Helsinki.

## Consent to Participate and Publish

All patients were informed with a detailed patient consent form before the surgery and written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Availability of Data and Materials

All data can be shared upon request.

## Authors Contributions

ET: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

KA: Supervision.

BE: Formal analysis; Investigation; Visualization.

RSK: Formal analysis; Investigation; Visualization.

SSK: Formal analysis; Investigation; Visualization.

HK: Supervision.

OD: Supervision, Writing-review & editing.

## References

- Rutkow IM (2003) Demographic and socioeconomic aspects of hernia repair in the United States in 2003. *Surg Clin North Am* 83:1045–1051 (v–vi)
- Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018;22(1):1-165.
- Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. Tension-free hernioplasty. *Am J Surg* 1989; 157(2): 188-93.
- Bande D, Moltó L, Pereira JA, Montes A. Chronic pain after groin hernia repair: pain characteristics and impact on quality of life. *BMC Surg*. 2020;20(1):147.
- Rutegård M, Gümüşçü R, Stylianidis G, Nordin P, Nilsson E, Haapamäki MM. Chronic pain, discomfort, quality of life and impact on sex life after open inguinal hernia mesh repair: an expertise-based randomized clinical trial comparing lightweight and heavyweight mesh. *Hernia*. 2018;22(3):411-418.
- Desarda MP. New method of inguinal hernia repair: a new solution. *ANZ J Surg*. 2001;71(4):241-244.
- AmidPK .Lichtenstein tension-free hernioplasty: its inception, evolution, and principles. *Hernia* .2004;8:1–7.
- Ueda J, Nomura T, Sasaki J, Shigehara K, Yamahatsu K, Tani A, Shioda Y, Furukawa K, Uchida E. Prosthetic repair of an incarcerated groin hernia with small intestinal resection. *Surg Today*.2012 42:359-62
- Gutlic N, Gutlic A, Petersson U, Rogmark P, Montgomery A. Randomized clinical trial comparing total extraperitoneal with Lichtenstein inguinal hernia repair (TEPLICH trial). *Br J Surg*. 2019;106(7):845-855.
- Faessen, J.L., Stoot, J.H.B. &vanVugt, R. Safety and efficacy in inguinal hernia repair: a retrospective study comparing TREPP, TEP and Lichtenstein (SETTLE). *Hernia* 25, 1309–1315
- Desarda MP. No-mesh inguinal hernia repair with continuous absorbable sutures: a dream or reality? (A study of 229 patients). *Saudi J Gastroenterol*. 2008;14(3):122-127.
- Mitura K, Romańczuk M. Comparison between two methods of inguinal hernia surgery;Lichtenstein and Desarda. *Pol Merkur Lekarski*. 2008;24(143):392-395.
- Kemal A., Bülent E., Hande K., Ersin T., Arif A., Osman D. Kasık Fıtığı Onarımında Desarda Yöntemi Selçuk Tıp Derg. 2014;30(1): 4-7
- Eklund A, Rudberg C, Smedberg S, et al. Short-term results of a randomized clinical trial comparing Lichtenstein open repair with totally extraperitoneal laparoscopic inguina hernia repair. *Br J Surg*. 2006;93:1060–1068.
- Bitner R, Sauerland S, Schmedt CG. Comparison of endoscopic techniques vs Shouldice and other open nonmesh techniques for inguinal hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. *SurgEndosc*. 2005;19:605–615.
- Woodfield J, Deo P, Davidson A, Chen TY, vanRij A. Patient reporting of complications after surgery: what impact does documenting postoperative problems from the perspective of the patient using telephone interview and postal questionnaires have on the identification of complications after surgery?. *BMJ Open*. 2019;9(7):e028561.
- Arslan K, Erenoglu B, Turan E, Koksall H, Dogru O. Minimally invasive preperitoneal single-layer mesh repair versus Standard Lichtenstein hernia repair for inguinal hernia: a prospective randomized trial. *Hernia*. 2015;19(3):373-381.
- JacekSzopinski ,Stanislaw Dabrowiecki , Stanislaw Pierscinski , Marek Jackowski , Maciej Jaworski , Zbigniew Szufflet. Desarda versus Lichtenstein Technique for Primary Inguinal Hernia Treatment: 3-Year Results of a Randomized Clinical Trial. *World J Surg* (2012) 36:984–992
- Bay-Nielsen M, Perkins FM, Kehlet H, for the Danish Hernia Database. Pain and Functional Impairment 1 Year After Inguinal Herniorrhaphy: A Nationwide Questionnaire Study. *Annals Of Surgery* 2001; 233: 1–7
- Zwaans WA, Verhagen T, Roumen RM, Scheltinga MR. Factors Determining Outcome After Surgery for Chronic Groin Pain Following a Lichtenstein Hernia Repair. *World J Surg*. 2015;39(11):2652-2662.
- Bande D, Moltó L, Pereira JA, Montes A. Chronic pain after groin hernia repair: pain characteristics and impact on quality of life. *BMC Surg*. 2020;20(1):147.
- HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018;22(1):1-165.
- Zieren J, Zieren HU, Jacobi CA, Wenger FA, Muller JM. Prospective randomized study comparing laparoscopic and open tension-free inguinal hernia repair with Shouldice's operation. *Am J Surg* 1998; 175: 330-3.
- Jensen EK, Bäckryd E, Hilden J, Werner MU. Trajectories in severe persistent pain after groin hernia repair: a retrospective analysis. *Scand J Pain*. 2020;21(1):70-80.
- Sivarajah V, Farquharson B, Mahdi S, Cathcart P, Jeyarajah S. Chronic groin pain following open inguinal hernia repair: has consenting practice improved?. *Ann R Coll Surg Engl*. 2021;103(1):5-9.

## APPENDIX

### Questionnaire A

#### Question

1. In the last month before the operation, did you feel pain in the area of your inguinal hernia?
  - I) Yes
  - II) No
  - 5) Shopping?
    - I) Yes
    - II) No
    - III) Don'tknow
    - IV) Did not apply
2. If you have had pain in your groin in the past month, have you been tested or treated?
  - I) Yes
  - II) No
  - 6) Driving?
    - I) Yes
    - II) No
    - III) Don'tknow
    - IV) Did not apply
3. If you have had pain in your groin in the last month, is it related to your work or daily activities?
  - I) Yes
  - II) No
  - 7) Travel by train or bus?
    - I) Yes
    - II) No
    - III) Don'tknow
    - IV) Did not apply

### Questionnaire B

#### Question

Identify the following activities that are restricted due to pain in the groin.

- 1) Don't get up from the low chair?
  - I) Yes
  - II) No
  - III) Don'tknow
  - IV) Did not apply
  - 8) Daily sports activities?
    - I) Yes
    - II) No
    - III) Don'tknow
    - IV) Did not apply
- 2) 30 min. sitting for longer than?
  - I) Yes
  - II) No
  - III) Don'tknow
  - IV) Did not apply
- 3) 30 min. standing for longer than?
  - I) Yes
  - II) No
  - III) Don'tknow
  - IV) Did not apply
- 4) Stair climbing?
  - I) Yes
  - II) No
  - III) Don'tknow
  - IV) Did not apply

### Questionnaire C

How strong is typical pain?

- 1) At rest?
  - a) No pain
  - b) Insignificant pain
  - c) Moderatepain
  - d) Severe pain
- 2) During physical activity?
  - a) No pain
  - b) Insignificant pain
  - c) Moderate pain
  - d) Severe pain

# ERKEN CUMHURİYET DÖNEMİ TÜRKİYE'SİNDE FUTBOL YARALANMALARI: GAZETE KUPÜRLERİNİN BETİMSSEL İÇERİK ANALİZİ

## FOOTBALL INJURIES IN EARLY REPUBLIC ERA OF TÜRKİYE: A DETAILED CONTENT ANALYSIS OF NEWSPAPER COPIES

Ahmet Said UYAN<sup>1</sup>, Ramazan Kürşat ERDAŞ<sup>1</sup>, Aydan ÖRŞÇELİK<sup>2</sup>, Görkem KIYAK<sup>1</sup>, Sabriye ERCAN<sup>1</sup>, Fuat İNCE<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dâhili Tıp Bilimleri Bölümü, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Dâhili Tıp Bilimleri Bölümü, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Uyan AS, Erdaş RK, Örsçelik A, Kiyak G, Ercan S, İnce F. Erken Cumhuriyet Dönemi Türkiye'sinde Futbol Yaralanmaları: Gazete Kupürlerinin Betimsel İçerik Analizi. Med J SDU 2022; 29(3): 462-475.

### Öz

#### Amaç

Çalışmanın amacı 1937-1938 Milli Küme Futbol sezonunda oynanan futbol müsabakalarında gerçekleşen futbol yaralanmalarını, dönemin gazete kupürlerinden faydalanarak tespit edip güncel spor hekimliği yaklaşımıyla içerik analizine tabi tutmaktır.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmada 1937-1938 futbol sezonundaki spor yaralanmalarını incelemek üzere dönemin gazetelerinden içerik analizinde kullanılacaklar belirlendi. Bu gazeteler [www.gastearsivi.com](http://www.gastearsivi.com) web adresindeki dijital arşivden incelendi. Kapsamı bakımından etik kurul onayı gerektirmeyen çalışmada, gazete kupürlerinde konu edilen futbol yaralanmaları, futbolda yaralanma sınıflamasına göre kategorize edildi.

#### Bulgular

Sezon boyunca oynanan 48 maçta toplam 37 adet spor yaralanması tespit edilmiştir. Bu 37 yaralanma içinde, yaralanma tipine göre %38 (n=14) kontüzyon,

%24 (n=9) strain veya sprain, %13 (n=5) konküzyon, %11 (n=4) laserasyon, %8 (n=3) yorgunluk, %3 (n=1) künt batın travması ve %3 (n=1) hastalık hadisesi; yaralanma bölgesine göre incelediğimizde ise %59 (n=22) alt ekstremitte, %24 (n=9) kafa, %11 (n=4) tüm vücut, %3 (n=1) üst ekstremitte ve %3 (n=1) karın bölgesinde yaralanma olduğu gözlemlenmiştir. Bu yaralanmaların %64'ü kontakt (n=24), %36'sı (n=13) non-kontakt yaralanma mekanizmasıyla gerçekleşmiştir.

#### Sonuç

1937-38 Milli Küme sezonunda futbol yaralanmalarına sıkça rastlanmıştır. Dönemin tıbbi ve sportif şartlarından dolayı tanı ve/veya tedavi yaklaşımları günümüzden farklı olsa da gazete kupürlerinden elde edilen bilgiler doğrultusunda döneme ait yorum yapılabilmesi değerlidir. Çalışmamızın bu sonuca uygun olarak gelecekte yapılacak benzer çalışmalara metodolojik olarak ışık tutacağına inanmaktayız.

**Anahtar Kelimeler:** Futbol, Milli Küme, Spor hekimliği, Tıp tarihi, Yaralanma

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** A.S.U. / [ahmetsaiduyan@gmail.com](mailto:ahmetsaiduyan@gmail.com)

**Müracaat tarihi/Application Date:** 08.07.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 22.08.2022

**ORCID IDs of the authors:** A.S.U: 0000-0002-0878-3877; R.K.E: 0000-0001-9206-7533;

A.Ö: 000-0002-8610-8869; G.K: 0000-0003-4780-8480; S.E: 0000-0001-9500-698X;

F.İ: 0000-0002-2887-7512

## Abstract

### Objective

Aim of study is to determine the football injuries that occurred in football matches played in 1937-1938 National Cluster (in Turkish: Milli Küme) Football Season by using newspaper clippings of period and to analyze the content with the current sports medicine approach.

### Material and Method

In study, in order to examine the sports injuries in 1937-1938 football season, newspapers of period to be used in content analysis were determined. These newspapers were reviewed from digital archive at www.gastearsivi.com. In study, which did not require ethics committee approval in terms of its scope, football injuries mentioned in newspaper clippings were categorized according to football injury classification.

### Results

A total of 37 sports injuries were detected in 48 games played throughout the season. Among these 37

injuries, when we analyzed according to injury type, 38% (n=14) contusion, 24% (n=9) strain or sprain, 13% (n=5) concussion, 11% (n=4) laceration, 8% (n=3) fatigue, 3% (n=1) blunt abdominal trauma, and 3% (n=1) disease; when we examined according to injury site, 59% (n=22) lower extremity, 24% (n=9) head, 11% (n=4) whole body, 3% (n=1) upper extremity and 3% (n=1) abdominal region injuries were detected. 64% (n=24) of these injuries were caused by contact, 36% (n=13) by non-contact injury mechanism.

### Conclusion

Football injuries were common in 1937-38 National Cluster season. Although the diagnosis and/or treatment approaches are different from today's due to medical and sports conditions of period, it is valuable to be able to comment on period in line with information obtained from the newspaper clippings. In line with this result, we believe that our study will shed light on similar studies to be conducted in the future methodologically.

**Keywords:** Sports medicine, National Cluster, injury, history of medicine, football

## Giriş

Modern futbol, 1863'te İngiltere'de doğup büyük bir hızla bütün Dünya'ya yayılmıştır (1). Modern futbolun ülkemize gelişi de yine İzmir'de ve İstanbul'da yaşayan İngiliz ve Rum nüfusu aracılığı ile olmuştur (2). İngilizler ve Rumlar tarafından 1903 yılında İstanbul Futbol Birliği'nin kurulması ile ülkemizde modern futbolun temelleri atılmıştır. İstanbul'da kurulan ve artan futbolun ülke geneline yayılması ve milli bir spor kuruluşu oluşturulması için 1922 yılında Türk İdman Cemiyeti kurulmuştur (2, 3). Türkiye genelinde deplasmanlı ilk resmi lig 1937 yılında Milli Küme Maçları'nın oynanması ile başlamıştır. Milli Küme'ye İstanbul'da, İzmir'de ve Ankara'da oynanan yerel liglerin ilk sıralarda yer alan takımları katılmıştır. Milli Küme'ye İstanbul'dan Güneş, Fenerbahçe, Beşiktaş, Galatasaray Ankara'dan Harbiye ve Muhafızgücü, İzmir'den de Alsancak ve Üçok takımları olmak üzere toplam 8 takım katılmıştır. Futbolun ülke geneline yayılmasıyla Milli Küme 1959 yılında genişleyerek 16 takımının yer aldığı Milli Lig'e dönüşmüştür. Günümüzde en üst düzeydeki futbol ligi olan Süper Lig'in temelleri de bu sayede atılmıştır (2, 3).

Futbolun kuralları ve oynanış biçimi de zaman içinde değişime uğramıştır. Modern futbolun ilk kurallarında, rakip kaleye koşan topa sahip oyuncuya şarj yapma,

çelme takma ve çekerek mücadele etme hakkı veriliyordu. Günümüzde uygulanan futbol kurallarında, bu durumlar kural ihlali sayılmaktadır ve kural ihlalinde bulunan oyuncu 1970 yılından itibaren sarı kart ile ihbar edilip kırmızı kart ile ihraç edilmeye başlanmıştır (4). Futbola 1958 yılında giren başka bir kavram da oyuncu değişikliğidir. O tarihe kadar yaralanan oyuncu takımını eksik bırakmak durumunda kalıyordu. Bu tarihten itibaren yaralanan oyuncunun yerine biri kaleci biri oyuncu olmak üzere en fazla 2 oyuncu değişikliği hakkı tanınmıştır (5).

Modern futbolun ilk zamanlarından bugüne geldiğimizde de futbol, Dünya'da ve Türkiye'de en çok ilgi gören spor dallarından biri olmuştur (6). Uluslararası Futbol Federasyonu Birliği (Fr. Fédération Internationale de Football Association-FIFA)'nin ve Türkiye Gençlik ve Spor Bakanlığı'nın açıkladığı verilere göre dünyada 265 milyondan fazla, Türkiye'de 300 binden fazla erkek sporcu futbol müsabakalarında yer almaktadır. Futbol müsabakalarında yer alan sporcu sayısı arttıkça, yaralanma miktarı da bununla birlikte artmaktadır (7).

Spor yaralanmaları herhangi bir spor disiplininde yer alan kişilerin müsabaka, antrenman veya diğer zaman dilimlerinde yaşayabilecekleri hafif veya şiddetli problemlerdir. Spor disiplinlerine sporcunun fiziki ya-



pısına göre bu yaralanmaların türleri ve sıklıkla görüldüğü vücut kısımları farklılık gösterebilmektedir (8). Futbol disiplini içinde yapılan birçok çalışmada yaralanmanın türü, etkilenen vücut bölgesi ve spordan uzak kaldığı süre çalışmalara konu olmuştur (9-11). Futbol da görülen yaralanmalar; yaralanma bölgesine göre baş-boyun, gövde, üst ekstremitte ve alt ekstremitte olarak sınıflandırıldığında en sık alt ekstremitte bölgesine ait yaralanmalar görülmektedir (9, 10). Benzer bir sınıflandırmayı yaralanma tipine göre kontüzyon, sprain-strain, konküzyon, laserasyon-abrazyon, fraktür ve diğer yaralanmalar şeklinde yaptığımızda ise en sık sprain-strain tipi yaralanma görülmektedir (9, 12). Futbolcuların yaralanmaları ve tıbbi problemleri ulusal medya organları ile kamuoyu ile paylaşılmaktadır. Spor hekimliği alanında yapılan bilimsel araştırmalarda, medyada paylaşılan yaralanma verilerinin analizi giderek yaygınlaşmaktadır (13).

Sporcunun yaralanmasının dışında, maça etki eden başka bir faktör de yorgunluktur. Bir futbolcunun müsabakalarda yüksek verimle oynaması için iyi bir taktik, teknik bilgi, zihinsel ve psikolojik sağlık, kondisyonel ve fiziksel yeterlilik gerekir. Bir futbolcu veya bir futbol takımı erken yorgunluk yaşayıp toparlanması zaman alıyor ise taktik bilgisi, tekniği, futbol zekâsı ne kadar iyi olsa da bu önemli becerilerini yorgunluk faktörü yüzünden sahaya yansıtamayabilir. Yorgunluk bu sebeple performansı sınırlandıran ve oyunu etkileyen ana etmenlerden biridir (14). Yorgunluğa sebep olan en önemli faktörlerden biri 'sürantrenman', başka bir ifadeyle 'aşırı antrenman sendromu'dur. Bu sendrom, aşırı maça ve antrenmana maruz kalındığında ve yeterli toparlanma süresi olmadığında performansta düşüş, erken yorulma, uyku kalitesinde ve düzeyinde bozulma sosyal ve zihinsel aktivitelerde azalma ile kendini gösterir (15). Bu bağlamda sporcuların ve takımların yorgunluk durumları spor hekimleri tarafından yakından izlenmekte, sürantrenman durumu oluşmadan önce teknik ekibe bilgi verilip gerekli müdahalelerin yapılması sağlanmaktadır (15).

Nitel araştırma türündeki bu çalışmadaki amaç, 1937-1938 Milli Küme Futbol Sezonu'nda oynanan futbol müsabakalarında gerçekleşen futbol yaralanmalarını, dönemin gazete kupürlerinden faydalanarak tespit edip güncel spor hekimliği yaklaşımıyla içerik analizine tabi tutmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Nitel araştırmada doküman analizi olarak tasarlanan çalışma için; 'gazete', 'kupür', 'haber', 'spor', 'egzersiz', 'takım', 'kafile', 'federasyon', 'halkevi/halkevleri' anahtar kelimeleri ile Türkiye Cumhuriyeti Cumhuri-

başkanlığı Devlet Arşivleri Başkanlığı'nın <https://www.devletarsivleri.gov.tr/> adresindeki belge tarama sistemi üzerinden arşiv taraması yapılmıştır. Devlet arşivlerinde (16-18) yer alıp 3 farklı başlık altında kategorize edilmiş 424 belge incelenmiştir. Devlet arşivlerinde bulunup incelenen gazete kupürlerinin toplam 3 adetinin sağlık hizmetleri ile ilgili olduğu belirlenmiştir. Bu gazete kupürlerinden biri, Yeni Asır gazetesinin 31 Mayıs 1938 tarihli 'Yazık böyle spora' başlıklı köşe yazısıdır.

Devlet arşivlerinde bulunan sağlık hizmetleri temalı gazete kupürleri arasında 'spora bağlı yaralanma-ölüm' temasının işlendiği gözlemlendiği için 1937-1938 futbol sezonundaki (Milli Küme'deki) spor yaralanmalarını incelemek üzere arşiv taraması genişleterek dönemin gazetelerinden Akşam, Anadolu, Cumhuriyet, Haber, Kurun, Son Posta, Son Telegraf, Tan, Türkdili, Ulus, Yeni Asır gazeteleri içerik analizinde kullanılacak gazeteler olarak belirlenmiştir.

İçerik analizinde kullanılacak gazeteler, Milli Küme sezonun başlangıç ve bitiş tarihleri (13.02.1938 / 05.06.1938) arasındaki baskıları dikkate alınarak [www.gastearsivi.com](http://www.gastearsivi.com) web adresindeki dijital arşiv taranarak incelenmiştir. Belirlenen tarihler arasında gazete kupürlerinde konu edilen futbol yaralanmaları, Fuller ve ark.'larının önerdiği yaralanma sınıflamasına (12) göre kategorize edilmiştir.

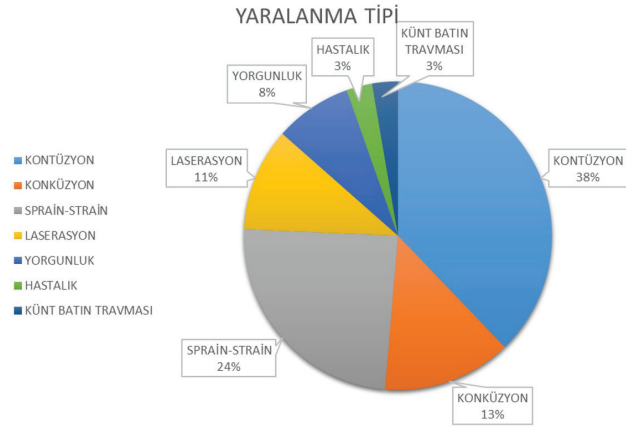
## Bulgular

Araştırmanın örneklemini olarak belirlenen 1938 yılında yapılan futbol haberlerini incelediğimizde, adı Milli Küme olan futbol liginde İstanbul'dan Güneş, Beşiktaş, Galatasaray ve Fenerbahçe, İzmir'den Alsancak ve Üçok, Ankara'dan Harbiye ve Muhafızgücü olmak üzere toplam 8 takım bulunmaktadır. Bu 8 takım, 16 hafta süren lig boyunca aralarında toplam 48 müsabaka yapmıştır. Fenerbahçe, deplasman maçlarının Taksim stadında yapılmasını kabul etmemesi gerekçesiyle (3) son 8 maça çıkmadığı için müsabakaların tümünde hükmen mağlup sayılmıştır.

Maç takvimini incelediğimizde, bir İstanbul takımı Ankara'ya gittiğinde Ankara takımları olan Harbiye ve Muhafızgücü ile peş peşe iki gün maç yapıp İstanbul'a öyle dönmüştür. Aynı durum İstanbul, İzmir ve Ankara takımlarının hepsi için geçerlidir. Maçların kadroları, maçta yaşanan önemli gelişmeler ve maç sonuçları maç gününden sonraki günün gazetelerinde yer almaktadır.

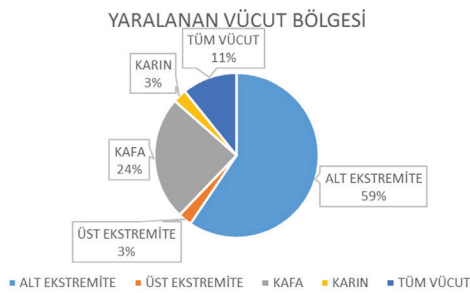
Gazete kupürlerini incelediğimizde, müsabaka sonuçlarının yanı sıra sahada yaşanan spor yaralanmaları-

nın da okuyucuya aktarıldığı gözlenmektedir. Sezon boyunca oynanan 48 maçta toplam 37 adet spor yaralanması tespit edilmiştir. Bu 37 yaralanmayı, yaralanma tipine göre sınıflandırdığımızda %38 (n=14) kontüzyon, %24 (n=9) strain veya sprain, %13 (n=5) konküzyon, %11 (n=4) laserasyon, %8 (n=3) yorgunluk, %3 (n=1) künt batin travması ve %3 (n=1) hastalık hadisesi yaşanmıştır (Şekil 1).



**Şekil 1:**  
Yaralanmaların tipi

Yaşanan 37 yaralanmayı, yaralanma bölgesine göre topografik olarak incelediğimizde ise %59 (n=22) alt ekstremitte, %24 (n=9) kafa, %11 (n=4) tüm vücut, %3 (n=1) üst ekstremitte ve %3 (n=1) karın bölgesinde yaralanma olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 2).



**Şekil 2:**  
Yaralanma bölgeleri

Sezon boyunca yaşanan 37 spor yaralanmasının %64'ü kontakt (n=24), %36'sı (n=13) nonkontakt yaralanma mekanizmasıyla gerçekleşmiştir. Yaralanmaların çoğunlukla rakip-rakip arasında yaşanan kontakt mekanizma ile geliştiği anlaşılmaktadır (Ek 1). 20 Mayıs 1938 tarihinde Cumhuriyet gazetesinde yayımlanan köşe yazısında maçların ne kadar sert bir havada geçtiğini bize şu ifadelerle aktarılmaktadır (19):

“OYUNCULAR: Futbolu spor olarak ve spordan beklenen temiz gayelere ulaşmak için oynayınız. Bu gayeler arasında galibiyet ve mağlubiyetin tali derecelerde kaldığını unutmayınız ve bunları tabii bir şekilde karşılayınız. Sahayı arena, kendinizi gladyatör zannetmeyiniz ve nihayet rakiplerinizin birer düşman değil fakat aynı kanı taşıyan aynı milletin çocukları olduklarını göz önünde bulundurunuz.”

Mevcut sezonun bu kadar sert geçmesinin yanında o dönemde uygulanan futbol kurallarına göre yedek oyuncu kavramının henüz olmadığı, bu nedenle de yaralanan oyuncunun maçı terk etmeye mecbur kaldığında takımının müsabakaya 10 kişi devam etmek durumunda kaldığı anlaşılmaktadır. Oyuncuların sportif erdem (İng. fair-play) yaklaşımından uzaklaşarak rakip takım sporcusunu maça devam edemeyecek ciddiyette yaralama davranışına meylettığı yorumu yapılabilmektedir.

### Sezon Boyunca Gözlenen Yaralanma Tiplerinin Ayrıntılı Analizi

#### Kontüzyon

Bu dönemde yapılan müsabakalarda en sık yaşanan spor yaralanması kontüzyondur. Sezon boyunca yaşanan 14 adet (%38) kontüzyon olayını incelediğimizde maçların çok sert geçtiği düşünülebilir. Bu 14 yaralanma olayının 13'ü (%93) rakip ile 1'i (%7) takım arkadaşı ile kontakt mekanizma sonucu gerçekleşmiştir. Gazete haberlerinde yaralanmaların genellikle 'rakibin bir tekmesi veya rakiple çarpışma sonucu' geliştiği ifade edilmiştir. Bazı yaralanmalarda, faul yapan oyuncu hakem tarafından oyundan çıkarılmak suretiyle cezalandırılmıştır. Yaralanan sporcular, durumun ciddiyetine göre, bazı durumlarda oyuna devam edebilmiştir. Bazı durumlarda kısa bir süre oyun dışı kaldıktan sonra müsabakaya geri dönmüş ve bazen de bir daha oyuna giremeyecek şekilde yaralanmışlardır. Bu durum, yaralanan sporcunun sonraki maçlarda oynayamamasına sebebiyet vermiştir.

Örnek bir haber incelendiğinde: “Harbiye ve Alsancak takımları arasında 27 Mart 1938 tarihinde çok sert oynanan oyun sonucunda Galatasaray'dan Adnan'ın kolu kırılmıştır (20).” Galatasaray'ın maç takvimini incelediğimizde ise Adnan isimli sporcunun takıma yaklaşık 55 gün sonra 22 Mayıs 1938 tarihinde Alsancak ile oynanan müsabakada dahil olabildiği gözlemlenmiştir (21).

Başka bir müsabaka sonrası yapılan haberde: “10 Nisan tarihinde oynanan Muhafızgücü-Harbiye maçında Harbiye'nin beğenilen sol açığı Şerif, Muhafız kalecisi Fuad'a tekme vurdu ve bittabi hakem de Şerif'i oyundan çıkardı. Oyun tekrar başladıktan bir süre sonra

Fuad iyileşerek oyuna tekrar girdi.” şeklinde kontüzyon yaralanması düşündürülecek şekilde bir yaralanma tarif edilmiştir (22-25).

### **Sprain-Strain**

İncelediğimiz 1938-1939 sezonunda toplamda 9 adet (%24) sprain ve/veya strain ile sonuçlanan yaralanma tespit edilmiştir. İncelenen yaralanmaların sprain veya strain olduğunu düşündüren futbolcuların herhangi bir temas almadan yaralanması ve yaralanmalarda futbolcuların topallayarak, sekerek maça devam etmiş olması veya oyunu terk etmiş olmasıdır. İncelediğimiz sprain-strain yaralanmalarının tamamının alt ekstremitte kaynaklı olduğu gözlemlenmektedir.

Örnek gazete haberinde; 1 Mayıs tarihinde oynanan Galatasaray-Beşiktaş maçında Suavi'nin oyunun henüz 15. dakikasında temas almadan yaralanması, oyuna topallayarak devam etmesi ve maçtan sonra da şikayetlerinin devam etmesinin ardından 35 gün sonra 6 Haziran'da oynanan Güneş maçına kadar kadroda yer almaması bize strain-sprain tipi yaralanmayı düşündürmüştür (26-28).

Bir diğer vakada ise 8 Mayıs tarihinde oynanan Alsancak-Harbiye maçında Alsancak'tan Enver, maçın henüz 19. dakikasında sakatlanarak oyunu terk etmiştir. On dört gün sonra 22 Mayıs tarihinde oynanan Alsancak –Beşiktaş maçının kadrosunda yer almıştır (29, 30). Enver'in bu yaralanması da bize strain veya sprain yaralanmasını düşündürmektedir.

### **Konküzyon**

Bir travma sonucu beyin fonksiyonlarının geçici olarak kaybolması olarak tanımlanan (31) konküzyon, incelediğimiz sezonda toplamda 5 kez (%13) yaşanmıştır. Bu 5 yaralanmanın bize konküzyon olduğunu düşündüren ise haberlerde olay anlatılırken 'bayılma' ve 'sersemleme' gibi ifadelerin kullanılmış olmasıdır. Farklı vakalarda bazı futbolcular durumun ciddiyetine göre sersemlemiş bir şekilde oyuna devam etmiş, bazı futbolcular oyundan alınıp sargı ile tedavisinin ardından oyuna devam etmiş, bazı futbolcular ise doğrudan hastaneye kaldırılmıştır.

İncelediğimiz bir haberde “26 Mart 1938 tarihinde oynanan Alsancak-Güneş maçında yaşanan hadisede Alsancak'ın kalecisi Hilmi, Güneş takımından Melih'in tekmesi ile yüzünden yaralanmasına sebep oldu. Hilmi bayılması sonucu hastaneye götürüldü. Sonraki hafta oynanan Alsancak-Üçok maçına baktığımızda Hilmi'nin maça yer aldığını görmekteyiz.” şeklinde ifade edilen bayılma konküzyon yaralanmasını olarak yorumlanmıştır (32-36).

### **Laserasyon-Abrazyon**

Bu dönemde yapılan maçları incelediğimizde toplamda 4 adet (%11) laserasyon-abrazyon yaralanması tespit edilmiştir. Tüm laserasyon-abrazyon yaralanmaları kafa bölgesinde yer almaktadır ve temaslı yaralanmayı içermektedir. Gazete haberlerinde 'kafa, kaş yarılması' gibi ifadelerin yer alması laserasyonu veya abrazyonu düşündürmektedir.

İncelediğimiz bir kupürde; “20 Şubat tarihinde oynanan Beşiktaş-Üçok maçında Üçok takımından Adil kafa vuruşu yapmak isterken Beşiktaşlı Hüsnü'nün tekmesi ile düştü. Yüzüne aldığı darbe sonucunda kaşı yarıldı. On dakika müddetle saha kenarında tedavi edildi. Tekrar oyuna girdiğinde topa kafa vuramadı. Bir sonraki gün oynanan Güneş maçında da kafası sarılı oynayan Adil, kafasını kullanmadığından birçok topu kaybetti” şeklinde ifadeler tespit edilmiş olup laserasyon yaralanması yönünde yorumlanmıştır (37-40).

Diğer bir kupürde ise laserasyon-abrazyon yaralanması “28 Mayıs 1938 tarihinde oynanan Beykoz-Süleymaniye maçında kafa kafaya çarpışan iki oyuncudan biri kaşından diğeri de alınından yaralandı. Oyuncular kenarda tedavi edildikten sonra tetanos aşısı yapılmak üzere hastaneye kaldırıldılar.” şeklinde ifade edilmiştir (41).

### **Yorgunluk**

Sporcuların performansını etkileyen başka bir hadise de yorgunluktur. Dönemin gazete köşe yazılarında 'sporcuların yorgun' olduklarının gözlemlendiği ifade edilmiştir. Bu bağlamda incelediğimiz kupürlerin %8 (n=3)'ü 'yorgunluk' bahsini içermektedir.

Kanımızca, sezon boyunca yorgunluğa sebep olan farklı etmenler olmuştur. Üst üste yapılan maçlar, sürantrene olan sporcular, yolculuklardan kaynaklı yorgunluklar, bazı oyuncuların öğrenci olması ve sınavları dolayısı ile kadroya katılamamış olmaları, yaralanan oyuncularının tedavilerinin sürmesi müsabakalarda yorgunluk durumunu etkileyen faktörler olarak değerlendirilmiştir.

Ulus gazetesinin 14 Şubat tarihli köşe yazısında Harbiye takımı hakkında şöyle bahsedilmiştir (42): “Enerjik ve nefis diye andığımız Harbiyelileri son iki maçı ikinci haftayı da pek yok yorgun düşüklerini görüyor hayret ediyoruz. Hiçbir sebebe atfedemeyeceğimiz Harbiyelilerin bu hali acaba fazla çalışma ve yorgunluk eseri olan bir şey midir? Hatırımıza gelen yegâne sebep bu takımın sürantrene olmasıdır. Başta idarecilerin şimdiden bu halin önüne geçmek için tedbir almaları antrenmanları programlaştırmaları lazımdır.

Beşiktaş'a 5-0 yenilen Alsancak takımının durumu ise 21 Mayıs'taki gazete haberinde şu şekilde anlatılmıştı (43): "Yorgun oldukları için mağlubiyete uğradıklarını söyleyen İzmirli: bugün Galatasaray'a galip gelmesek bile beraberliği mutlak sayıyoruz, diyorlar. Kafile reisi bize dedi ki: Oyuncuların ekserisi talebedir. İmtihanlar dolayısı ile İstanbul'a gelemediler ve yol yorgunluğunun tesiri ile Beşiktaş'ın karşısında bu vaziyete düştük. Fakat Galatasaray'a galip gelmesek bile berabere kalacağımızı mutlak sayıyoruz. Bugün ki karşılaşmada Galatasaray, yaralanarak tedavi görmekte olan 7 oyuncusundan dördüne iyileştikleri için takımda yer verilmiştir'.

### **Künt Batın Travması**

İncelediğimiz gazete kupürlerine göre bazı durumlarda sporcunun (%3, n=1) yaralanması çok ciddi seviyelere ulaşmıştır. Bunun bir örneğini 13 Mart tarihinde oynanan Beykoz-Galatasaray maçında görülmektedir. Maç esnasında Galatasaray'ın kalecisi Necmi ciddi bir şekilde karnından yaralanmıştır. Hastaneye kaldırılan Necmi'nin midesinden ameliyat olma ihtimali olduğu gazete haberinde belirtilmiştir (44).

### **Hastalık**

Gazete kupürlerini incelediğimizde 27 Şubat 1938 yılında oynanan Galatasaray-Harbiye maçında hastalığı sebebiyle oynayamayan bir sporcudan şu şekilde bahsedilmiştir (45): "Ankara şampiyonu, hastalığı dolayısı ile bugün takıma iltihak edemeyen en kıymetli uzvu olan sağ muavin Haşim'den mahrum olarak yer almış bulunuyordu.". Bu sporcunun hastalığı hakkında yeterli bilgi bulunamadığından detaylı yorum yapılamamaktadır.

### **Yaralanan Sporculara Sunulan Saha Kenarı Sağlık Hizmetleri**

İncelediğimiz gazete kupürlerindeki bilgiler ışığında futbolculara sunulan sağlık hizmetleri yeterli bulunmamıştır. Birçok müsabakada yaralanan oyuncu oyuna geri girememiş veya yaralanmanın ciddiyetine doğru karar verilemediği için yaralı bir şekilde oyuna devam etmiş ve bunun sonucunda yer almadığı maçların sayısı artmıştır.

Konküzyon tipi yaralanmalarda, beyin sarsıntısı geçiren sporcuya herhangi bir müdahalede bulunulmadığı, 24 saat müşahede altında tutulmadan maça devam ettiği görülmüştür. Kafa bölgesinde yer alan laserasyon-abrazyon tipi meydana gelen yaralanmalar konküzyon gibi değerlendirilmeyip sargı ile oyuna devam eden sporcular olmuştur. Günümüz spor hekimliği bakış açısıyla değerlendirdiğimizde yaralanan sporculara sunulan sağlık hizmetinin yetersiz olduğu görülmüştür.

Beykoz-Süleymaniye maçında bahsettiğimiz laserasyon-abrazyon tipi yaralanmada sporcuların tetanos aşısı için hastaneye kaldırılmıştır. Oynanan zeminin toprak olması sonucu o dönemde dikkat edilen yerinde bir uygulama olmuştur (41).

Yaralanan sporcunun saha kenarına transferini görselleştiren Resim 1'de de gözlendiği üzere 'yaralı transfer' usulü modern yaklaşımdan çok uzaktır. Transfer esnasında taşıma sedyesinin bulunmayışı, transferi gerçekleştiren kişilerin bu iş için etkin ve yetkin olmayışı, yaralanan sporcunun acil tıbbi müdahale ihtiyacının olma ihtimaline karşın uygun müdahalenin henüz gerçekleştirilmemiş olması, sunulan sağlık hizmetinin yetersiz olduğunu göstermiştir.



**Resim 1:**

10 Nisan 1938 tarihinde oynanan Güneş-Beşiktaş maçında sakatlanan Faruk sahadan çıkarılırken bir fotoğraf ("Kurun,11 Nisan 1938,7")

### **Tartışma**

Araştırmanın örnekleme olan 1937-1938 Milli Küme Futbol Sezonu'ndaki yaralanmaları araştırdığımız bu çalışmamızda gazete verilerinden faydalanarak incelediğimiz 48 maça toplam 37 adet yaralanma ve bu yaralanmalarla ilgili gazete haberleri bulunmuştur. Bu gazete haberleri; güncel spor hekimliği yaklaşımıyla değerlendirildiğinde dönemin futbol yaralanması profilinin günümüz literatürü ile gösterdiği benzerliklerin yanı sıra çeşitli farklılıklar içerdiği anlaşılmaktadır.

Futbol, topa aktif olarak ayakla temas edilen bir branş olması dolayısıyla doğası gereği alt ekstremitte yaralanmalarının sık görüldüğü bir spor dalıdır. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre tespit edilebilen yaralanmaların %59'unu alt ekstremitte yaralanmaları oluşturmakta, alt ekstremitte yaralanmasını kafa trav-

ması takip etmektedir. Pedrinelli ve ark. (46) futbolda en sık karşılaşılan yaralanmaların alt ekstremite (%85,7) kaynaklı olduğunu, ardından da kafa (%6) kaynaklı yaralanmaların geldiğini belirtmiştir. Başka bir çalışmada Yamaner ve ark. (47) futbolda alt ekstremite yaralanmalarını tüm yaralanmaların %60'ı oranında gözlemlendiğini tespit etmiştir. Aynı çalışmada ikinci sırada ise %25 ile üst ekstremite kaynaklı yaralanmalar yer almaktadır. Yine farklı bir çalışmada Cromwell ve ark. (48) yaralanma geçirmiş Gallerli 107 profesyonel futbolcunun %77'sinin alt ekstremite yaralanması geçirdiğini, bundan sonra da %20 ile üst ekstremite yaralanması geçirdiklerini belirtmiştir. Bu doğrultuda çalışmamızın literatürle paralellik gösterdiği söylenebilmektedir. Fakat, çalışmadaki veriler, sadece maç sırasında oluşan yaralanmaların analizi olması sebebiyle antrenman sırasında gelişen yaralanma bölgelerini değerlendirmekten uzaktır.

Araştırmamızda tespit ettiğimiz yaralanmaları oluş mekanizmasına göre incelediğimizde yaralanmaların %64'ünün kontakt mekanizma ile geliştiği verisi elde edilmiştir. Hawkins ve Fuller, 1994-1997 yılları arasında 4 İngiliz futbol kulübünün verilerini inceledikleri çalışmalarında kontakt yaralanma oranını %41 bulmuşlardır (49). Yine Hawkins ve ark.'ın 2001 yılında yaptığı başka futbol yaralanması araştırmasında kontakt yaralanma oranını %38 ile non-kontakt (%58) yaralanmalara göre daha düşük oranda bulmuştur (50). Araştırmamızda kontakt yaralanma oranını yüksek bulmamıza rağmen literatürde non-kontakt yaralanma oranının daha yüksek olmasıyla ilgili farklı yorumlamalarda bulunmak mümkündür. Örneğin futbolda fair-play olarak adlandırılan centilmenliğin ön planda olduğu davranış biçimi yıllar ilerledikçe benimsenmekte önem kazanmaktadır. Öte yandan incelediğimiz gazete haberlerinde ise müsabakaların son derece 'sert' geçtiği, ikili mücadelelerin yoğunlukta ve fair-play ruhundan uzak olduğu anlaşılmaktadır. Aynı zamanda futbol müsabakalarındaki oyuncu değişikliği kuralının ilk olarak 1958 yılında yürürlüğe konarak başlamış olması da incelediğimiz sezondaki 'sert' oyun stilinde etkili olabileceğini düşünmemize sebep olmuştur (5). İncelediğimiz müsabakalarda oyuncuların rakip takımındaki futbolcuların yaralanmaları halinde rakip takımın müsabakaya eksik devam edeceği şeklinde düşünce ve buna yönelik tutum içinde bulunmaları, çalışmamızda kontakt yaralanmaların yaralanma mekanizması olarak ön plana çıktığı fikrini doğurmuştur.

Futbolda yaralanmaların maç sırasında gerçekleşmesinin yanında antrenman sürecinde de oluştuğu literatür bilgisi dahilindedir (48,49). Çetin ve ark. (6), bir futbol kulübündeki 3 sezonluk yaralanmaları incelediklerinde meydana gelen yaralanmaların %52

(n=66) si antrenmanda, %48 (n=60) i ise müsabaka esnasında meydana gelmiştir. Hawkins ve ark. (49) yaptığı çalışmada meydana gelen yaralanmaların %32 (n=244)'si antrenmanda %68 (n=500)'i müsabaka sırasında meydana gelmiştir. Çalışmamızda gazete haberlerinde antrenman ve hazırlık kamplarındaki yaralanmalardan bahsedilmemesi sebebiyle bu dönemde gerçekleşen yaralanmaların tipi ve oluş mekanizması bilinmemekte, bu doğrultuda yorum yapılamamaktadır.

Çalışmamızdaki yaralanma tiplerini incelediğimizde; en sık bulunan yaralanma tipi kontüzyon (%38) olup devamında ise sırasıyla sprain-strain (%24), konküzyon (%13), laserasyon-abrazyon (%11) gelmektedir. Junge ve ark. (52) 2002 Dünya Kupası'ndaki yaralanmaları inceledikleri çalışmada en sık bulunan yaralanmalar kontüzyon (%50), sprain-strain (%29), laserasyon-abrazyon (%7) olarak belirtmiştir. Bu çalışmadaki konküzyon oranı ise %2 olarak bildirilmiştir (6). Araştırmamızdaki yaralanma oranları, (konküzyon hariç) sıklık sıralamasına göre bu çalışmayla paralellik göstermektedir. Ekstrand ve ark. (53) tarafından yapılan farklı bir çalışmada ise sıralama sprain-strain (%47), tendinitler (%23), kontüzyon (%20) olarak belirtilmiştir. İncelediğimiz gazete kupürlerinde tendinitlerle ilgili herhangi bir haber veya bize bu tanıyı düşündürülen bir ifadeye rastlanmamıştır. Çalışmamızda kaynak olarak spor muhabirlerinden faydalanmış olup bu şahısların tıbbi bilgisinin yetersiz olması, dönemin şartları düşünüldüğü zaman kas-iskelet sistemi ile ilgili tanı ve görüntüleme yöntemlerinin kısıtlı oluşu; çalışmamızda tendinit tanısıyla ilgili veri elde edememiş olmamızın olası sebepleri olarak karşımıza çıkmıştır. Yine aynı şekilde kas yaralanmalarının bazı çalışmalarda ön planda olduğu görülmüştür (6,51). Kas yaralanmaları akut şekilde müsabaka sırasında ortaya çıkabileceği gibi antrenman sırasında ve aşırı kullanıma bağlı ortaya çıkabilmektedir (54). Araştırmamızın literatür oranı ile olan veri farklılığının nedeni; antrenmanda gerçekleşen yaralanma verilerine ait bilginin gazete kupürlerinde yer almaması ve tanı eksikliği olarak düşünülmektedir. Aynı zamanda literatürdeki diğer çalışmaların futbol yaralanmalarını inceleme (prospektif/retrospektif, tıbbi kayıt vs.) yöntemlerinin araştırmamızdan farklı oluşu da sonuçlardaki uyumsuzluğun nedeni olabilir.

Mevcut literatür ile çalışmamız arasındaki bir diğer olası farklılık konküzyon oranlarında bulunmuştur. Junge ve ark. (51) çalışmalarında konküzyon oranını %2, Lüthje ve ark. (54) ise %0,3 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda bulduğumuz konküzyon oranının %12 ile literatürdeki yaralanma oranlarına göre yüksek bir değerde olması bize bu konuda bir anlamlı bir farklılık

ifade etmiştir. Bunun sebebinin yaralanma verilerinin gazetelerin spor ile ilgili sayfalarından elde edilmiş olması, spor muhabirlerinin kafa travması, bunun sonucunda ortaya çıkan beyin sarsıntısı ve bilinç kaybı kliniğinin dramatik bir tablo olarak sunması ve muhabirlerin bu hadiselerin haber niteliğini yüksek olarak görmeleri şeklinde olabileceğini düşünmekteyiz. Güncel spor hekimliği literatüründe konküzyon ve beyin sarsıntısına yaklaşım olarak sporcunun müsabakayı bırakıp en az 24-48 saat spora dönüş yapmaması gerektiği önerilmektedir (56). Yine konküzyon geçiren futbolculara saha kenarında hemen nörolojik muayene yapıp gerekli durumlarda hastane sevki gerçekleştirilmelidir (55). Elde ettiğimiz yaralanma haberlerinden birkaçında kafa travması sonucu baygınlık geçirmesine rağmen bandaj uygulamasıyla sahaya dönen futbolcular olmuştur. Bu tarz bir yaklaşımın günümüz spor hekimliği uygulamalarına son derece uzak olduğunu ifade etmemiz gerekir.

Araştırmamızda tespit ettiğimiz bir diğer yaralanma tipi de kaş ve baş yarılması şeklinde ifade edilen 4 adet abrazyon-laserasyon vakasıdır (37-40). Bu yaralanmaları incelediğimizde vakaların birinde oyuncuların kafa kafaya çarpıştığı, futbolculardan birinin alnından, diğer ikisinin başından yaralandığı ve bu sporculardan birinin tetanos aşısı vurulmak üzere hastaneye götürüldüğünden bahsedilmektedir (41). Literatürü incelediğimizde; futbol yaralanmalarına bağlı oluşan diş ve ağız içi yaralanmalarında eğer yara yeri toprakla kontamine olursa sporcuya tetanos aşısının vurulması gerektiği düşünülmektedir (56). Milli küme maçlarını, dönemin gazete haberleri ve resimleri ışığında incelediğimizde müsabakaların toprak zeminde oynandığı çıkarımını yapmak mümkün olduğundan dönemin tıbbi yaklaşımında vücutta oluşan açık yaraların toprakla temas etmesi ve/veya etme riski bulunması sebebiyle yaralanan futbolcuların tetanos aşısı vurulmak üzere hastaneye götürüldüğü şeklinde bir yorumumuz bulunmaktadır.

İncelediğimiz yaralanmalardan bir diğeri de künt batin travması olarak yorumladığımız vakadır. Gazete kupürlerine göre müsabaka esnasında karnından yaralanıp ameliyat olma ihtimali olan bir sporcu bulunmaktadır (44). Yaptığımız gazete arşivi taramasında, bu sporcu ile ilgili ilerleyen dönemde herhangi bir habere rastlanmamış olup uygulanan tedavi bilgisine de ulaşılamamıştır. Literatür incelendiğinde futbol müsabakası sırasında batin travması geçiren ve olgu serisi haline getirilen, toplam 22 adet olgudan oluşan bir yayın bulunmaktadır (58). Bu yayında incelenen 22 olguda yaralanan organlar sırasıyla dalak (n=17; %77,5), böbrek (n=2; %9), pankreas (n=2; %9), karaciğer (n=1; %4,5) olarak belirtilmiştir. Biz de literatürle

uyumlu olarak tespit ettiğimiz olguda dalak yaralanmasının ön planda olabileceğini düşünüyoruz.

Futbolda görülen kas-iskelet sistemi yaralanmalarının yanı sıra gazete kupürlerinden belirlediğimiz vakalardan 3 tanesi yorgunluk ile ilgilidir (42, 43). Bu gazete haberleri ise saha içinde müsabaka esnasında gerçekleşen bir yaralanmadan ziyade köşe yazarlarının sporcuların sürantrene olup yorgunluktan performanslarının düştüğü şeklinde yaptığı yorumlar üzerinedir (42). Köşe yazılarında belirtilen bu durumun güncel spor hekimliği literatüründe 'Aşırı Antrenman Sendromu' olarak adlandırılan sendrom olabileceği düşünülmüştür. Güncel yaklaşımda, bu sendromun tanısının zor konduğu ve sporcunun izlemine gerektiren bir tablo olduğu belirtilmiştir (58). Dönemin gazete haberlerinde sporcuların bu tarz izlemi ve antrenman bilgileri belirtilmediğinden bu tanının kesin olarak belirlenemeyeceği ve köşe yazarlarının yorumu olarak kalacağı kanısındayız.

Araştırmamızın bulgularından bir diğeri hastalık nedeniyle müsabakaya katılamayan bir futbolcu haberidir (45). Bu sporcuya ilgili başka bir veriye erişemediğimizden hastalığın tanısıyla ilgili yorum yapamamaktayız. Öte yandan çalışmamızda gazete kupürleri incelenirken yaralı bir sporcunun saha kenarına son derece uygunsuz bir biçimde taşındığı bir fotoğrafa rastlanmaktadır (41). Arşiv incelememiz sırasında bu sporcunun hangi sebeple yaralandığı hakkında bilgiye ulaşamasak dahi yaralanan sporcunun stabilizasyonu gerçekleşmeden transfer edildiğini gözlemlediğimiz bu uygulamanın yanlış olduğu kanaatindeyiz. Güncel uygulamada yaralanmış sporcu, yaralanan uzvu sabit olacak şekilde, gerekli durumlarda da sedye ve hatta ambulans desteğiyle saha dışına taşınmaktadır (59). Bu sebeple sporcunun yaralanan uzvu ve durumu stabil hale getirilmeden kollarından ve bacaklarından tutularak, tabiri caiz ise 'karga tulumba' saha dışına taşınması acil sağlık hizmetleri sunumu için son derece uygunsuz bir yaklaşımdır.

Çalışma, çeşitli kısıtlılıkları barındırmaktadır. Literatürde yapılan bir çalışmada medyadan ulaşılan yaralanma verilerinin gerçek yaralanmaların yarısından azını yansıttığı bildirilmiştir (13). Bu çalışma retrospektif tarama yöntemi ile dönemin gazete haberlerinden yararlanılarak hazırlandığı için yorumlanan tanılarda yanlışlık ve/veya gazete haberlerinde belirtilmeyen yaralanmalar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızdaki diğer kısıtlılıkları ise gazete haberlerinde antrenman ve hazırlık kamplarındaki yaralanmalardan bahsedilmemesi, kaynak olarak spor muhabirlerinden faydalanmış olup bu şahısların tıbbi bilgisinin yetersiz olması, dönemin şartları

düşünüldüğü zaman kas-iskelet sistemi ile ilgili tanı ve görüntüleme yöntemlerinin kısıtlı oluşu şeklinde sıralanabilmektedir.

Sonuç olarak; futbol, temasın çok yaşandığı ve bunun sonucunda yaralanmalarla sık karşılaşılan bir spor disiplini. Cumhuriyetin erken dönemlerindeki sezonlardan biri olan 1937-38 Milli Küme sezonunda da futbol yaralanmalarına sıkça rastlanmıştır. Dönemin tıbbi ve sportif şartlarından dolayı tanı ve/veya tedavi yaklaşımları günümüzden farklı olsa da gazete kupürlerinden elde edilen bilgiler doğrultusunda döneme ait yorum yapılabilmesi değerlidir. Çalışmamızın da bu sonuca uygun olarak gelecekte yapılacak benzer çalışmalara metodolojik olarak ışık tutacağına inanmaktayız.

#### Teşekkür

Bu çalışmanın özeti SDÜ Tıp Fakültesi 1.Uluslararası/4.Ulusal Sağlık Hizmetleri Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Bu makale, insan veya hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma içermemektedir.

#### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede ve/veya ek dosyalarda mevcuttur.

#### Yazar Katkıları

ASU: Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Kaynakların Sağlanması; Görselleştirme; Makalenin düzenlenmesi; Makalenin Yazımı.

RKE: Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Kaynakların Sağlanması; Denetim; Makalenin düzenlenmesi; Makalenin Yazımı.

AÖ: Araştırma; Validasyon; Makalenin Yazımı Denetim.

GK: Formal Analizler; Validasyon; Araştırma; Görselleştirme; Makalenin Yazımı; Makalenin Yazımı Denetim.

SE: Proje Yönetimi; Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Kaynakların Sağlanması; Makalenin düzenlen-

mesi; Makalenin Yazımı Denetim.

Fİ: Çalışmanın planlanması; Kaynakların Sağlanması; Makalenin düzenlenmesi Makalenin Yazımı Denetim.

#### Editöryal

Makalenin yazarlarından SE derginin yardımcı editörlerinden biri olarak görev almakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiç bir aşamasında görev almamıştır.

#### Bilgi

Analizleri yapılan gazete bilgileri Kaynaklar kısmında gazete adı, tarihi ve sayfa numarası yan yana olacak şekilde verilmiş olup, konuyla ilgili olmayan haber başlıkları yazılmamıştır.

T.C. Cumhurbaşkanlığı Devlet Arşivleri Başkanlığı Cumhuriyet Arşivi, çalışmada BCA şeklinde yazılmış olup, belgelere ait tarih ve yer bilgileri (fon, kutu, gömlek, sıra) Kaynaklar kısmında yan yana verilmiştir.

T.C. Cumhurbaşkanlığı Devlet Arşivleri Başkanlığı Dışişleri Bakanlığı Türk Diplomatik Arşivi, çalışmada DA şeklinde yazılmış olup, belgelere ait tarih ve yer bilgileri (fon, kutu, gömlek, sıra) Kaynaklar kısmında yan yana verilmiştir.

#### Kaynaklar

1. Cenikli A, Dalkılıç M, Yiğit E, Bozkurt V. Modern futbolun tarihi. *Diyalektolog*. 2017; 14:53-63.
2. Zelyurt MK. Türkiye'de futbolun tarihine bir bakış: Toplumsal sonuçları açısından futbol ve siyaset ilişkisi. *Turkish Studies*. 2014;9(2):1763-80.
3. Arpınar E, Artun TÜ, Atabeyoğlu C, Aydın N, Hiçyılmaz E, San H, et al. *Türk Futbol Tarihi*. 1st. Ankara: Türkiye Futbol Federasyonu Yayınları; 1992;79-80.
4. IFAB. Law 12 fouls and misconduct [Internet]. Theifab. 2022 [cited 15 April 2022]. Available from: <https://www.theifab.com/laws/latest/fouls-and-misconduct/>
5. Lale O. Futbolun değişimi ve dönüşümü (1863–2020). *The Journal Of Social Science*. 2020;4(8):497-510.
6. Cetin C, Ercan S, Calım B. Analysis of sports injuries in a professional football club. *Med dello Sport*. 2020;73(1):107-16.
7. Ercan S, Başkurt Z, Başkurt F, Büyükdemir M, Kolcu G, Çetin C. Elit futbolcularda alt ekstremitte yaralanması sonrası hareket korkusu ve egzersiz öz yeterliliği. *Journal Of Exercise Therapy And Rehabilitation (JETR)*. 2021;8(2):160-7.
8. Hirschmüller A. Paralympic sports. In: Krutsch W, Mayr HO, Musahl V, Della Villa F, Tscholl PM, Jones H. *Injury And Health Risk Management In Sports*. Berlin, Heidelberg, 2020; 711-8.
9. Jones S, Almousa S, Gibb A, Allamby N, Mullen R, Andersen TE, et al. Injury incidence, prevalence and severity in high-level male youth football: a systematic review. *Sports Med*. 2019;49(12):1879-99.
10. Ekstrand J, Häggglund M, Waldén M. Injury incidence and injury patterns in professional football: The UEFA injury study. *Br J Sports Med*. 2011;45(7):553-8.
11. Ekstrand J, Krutsch W, Spreco A, Van Zoest W, Roberts C, Meyer T, et al. Time before return to play for the most common injuries in professional football: A 16-year follow-up of the UEFA

- elite club injury study. *Br J Sports Med.* 2020;54(7):421-6.
12. Fuller CW, Ekstrand J, Junge A, Andersen Te, Bahr R, Dvorak J, et al. Consensus statement on injury definitions and data collection procedures in studies of football (soccer) injuries. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16(2):83-92.
  13. Krutsch V, Grechenig S, Loose O, Achenbach L, Zellner J, Striegel H, et al. Injury analysis in professional soccer by means of media reports—only severe injury types show high validity. *Open Access J Sports Med.* 2020;11:123-31.
  14. Bompa TO, Keskin İ, Tuner B, Küçüköz H, Bağırhan T. Antrenman Kuramı Ve Yöntemi:Dönemleme. 6th ed. Ankara: Spor Yayınevi Ve Kitabevi; 2011.
  15. Kreher JB. Diagnosis and prevention of overtraining syndrome: An opinion on education strategies. *Open Access J Sports Med.* 2016;7:115-22.
  16. BCA, 490-1-0-0/1277-246-1/02.03.1938. 1938a.
  17. BCA, 490-1-0-0/1277-247-1/30.06.1938. 1938b.
  18. DA. DA, 539/220288-213313-5/02-05-1952 1952.
  19. Cumhuriyet Gazetesi, 20 Mayıs 1938, 6.
  20. Haber Gazetesi, 27 Mart 1938, 6.
  21. Cumhuriyet Gazetesi, 23 Mayıs 1938, 6.
  22. Kurun Gazetesi, 11 Nisan 1938, 7.
  23. Ulus Gazetesi, 11 Nisan 1938, 7.
  24. Son Posta Gazetesi, 11 Nisan 1938, 7.
  25. .Haber Gazetesi, 11 Nisan 1938, 8.
  26. Cumhuriyet Gazetesi, 2 Mayıs 1938, 6.
  27. Ulus Gazetesi, 2 Mayıs 1938, 7.
  28. Ulvi Yenal, Akşam Gazetesi, 2 Mayıs 1938, 8.
  29. Son Posta Gazetesi, 9 Mayıs 1938, 7.
  30. Haber Gazetesi, 9 Mayıs 1938, 8.
  31. Yıldırım DS, Akalan C, Ersöz G. Sporda beyin sarsıntısının (concussion) etkileri: Sistematik derleme. *Sportmetre.* 2020;18(4):14-27.
  32. Akşam Gazetesi, 27 Mart 1938, 11.
  33. Yeni Asır Gazetesi, 27 Mart 1938, 4.
  34. Cumhuriyet Gazetesi,27 Mart 1938, 6.
  35. Ulus Gazetesi, 27 Mart 1938, 7.
  36. Son Posta Gazetesi, 27 Mart 1938, 14.
  37. Ulus Gazetesi, 21 Şubat 1938, 5.
  38. Akşam Gazetesi, 21 Şubat 1938, 8.
  39. Haber Gazetesi, 21 Şubat 1938, 9.
  40. Yeniasır Gazetesi, 21 Şubat, 1938, 2.
  41. Cumhuriyet Gazetesi, 29 Mayıs 1938, 6.
  42. Ulus Gazetesi, 14 Şubat 1938, 8.
  43. Son Posta Gazetesi, 21 Mayıs 1938, 14.
  44. Akşam Gazetesi, 14 Mart 1938, 8.
  45. Ulus Gazetesi, 28 Şubat 1938, 5.
  46. Pedrinelli A, Cunha Filho Gard, Thiele ES, Kullak OP. Epidemiological study on professional football injuries during the 2011 Copa America, Argentina. *Rev Bras Ortop.* 2013;48:131-6.
  47. Yamaner F, Gumusdag H, Kartal A, Gumus M, Gullu A, Imamoglu O. The prevalence of injuries in professional Turkish soccer players. *Biomedical Human Kinetics.* 2011;3:6-9.
  48. Cromwell F, Walsh J, Gormley J. A Pilot study examining injuries in elite gaelic footballers. *Br J Sports Med.* 2000;34(2):104-8.
  49. Hawkins RD, Fuller CW. A Prospective epidemiological study of injuries in four English professional football clubs. *Br J Sports Med.* 1999;33(3):196-203.
  50. Hawkins R, Hulse M, Wilkinson C, Hodson A, Gibson M. The Association football medical research programme: An audit of injuries in professional football. *Br J Sports Med.* 2001;35(1):43-7.
  51. Junge A, Dvorak J, Graf-Baumann T. Football injuries during the World Cup 2002. *Am J Sports Med.* 2004;32(1 Suppl):23-7.
  52. Ekstrand J, Gillquist J. Soccer injuries and their mechanisms: A prospective study. *Med Sci Sports Exerc.* 1983;15(3):267-70.
  53. Ekstrand J, Häggglund M, Waldén M. Epidemiology of muscle injuries in professional football (soccer). *Am J Sports Med.* 2011;39(6):1226-32.
  54. Lüthje P, Nurmi I, Kataja M, Belt E, Helenius P, Kaukonen J, et al. Epidemiology and traumatology of injuries in elite soccer: A prospective study in Finland. *Scand J Med Sci Sports.* 1996;6(3):180-5.
  55. Hubertus V, Marklund N, Vajkoczy P. Management of concussion in soccer. *Acta Neurochir.* 2019;161(3):425-33.
  56. Tucker AM. Common soccer injuries. *Sports Med.* 1997;23(1):21-32.
  57. Khakimov S, Zaki P, Hess J, Hennrikus W. Abdominal organ injuries in youth soccer: A case series and review of literature. *Curr Sports Med Rep.* 2021;20(2):69-75.
  58. Dinçer Ş, Ertuna A. Aşırı antrenman sendromu. *Turk J Sports Med.* 2020;55(1):61-8.
  59. Lenjani B, Rashiti P, Shabani G, Demiri A, Pelaj B, Demi A, et al. Emergency medical care and management of sports injuries on the football court. *Albanian Journal Of Trauma And Emergency Surgery.* 2021;5(1):773-7.



## Ek 1: İçerik Analizine Tabi Tutulan Dönemin Gazete Kupürlerinde Yer Alan Yaralanmalar - 1

TAKIMLAR MAÇIN SKORU MAÇIN OYNANDIĞI TARİH	YARALANMA HİKAYESİ	YARALANAN VÜCUT BÖLGESİ	YARALANMA TİPİ	YARALANMA MEKANİZMASI	YAPTIRIM	KAYNAK *
1 Alsancak-Beşiktaş (0-3) 19 Şubat 1938	'25. dakikada Beşiktaş kaleşi karıştı. Oyuncular birbirleriyle vuruştı. Hafif surette yaralanan Fuat bir iki dakika dışarıda kaldı.'	*	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	Haber, 20 Şubat 1938, 6 Ulus, 20 Şubat 1938, 8
2 Harbiye-Galatasaray (0-1) 27 Şubat 1938	'Selim yediği bir tekme yüzünden sakatlandı, fakat yerini terk etmedi.'	*	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	Haber, 28 Şubat 1938, 12
3 Fenerbahçe-Beşiktaş (1-1) 6 Mart 1938	'İkinci dakikada müsait bir pas alan Niyazi seri bir akışla Beşiktaş kalesine doğru akarken Beşiktaş Müdafası ilk tedbirini aldı. Sert bir faul Niyazi'nin sakatlanmasını ve ümit verici bir muhacimin oyunun sonuna kadar istifade edilemez bir gölge halinde kalmasını temin etti. Beşiktaş'ın aleyhine ilk frikik neticesiz kaldı. Beşiktaşlılar gene aynı sert oyunlarını tutturdular. İlk dakikalarda Niyazi sakatlandı.'	*	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	Frikik	A. Bahtiyar, Akşam, 7 Mart 1938, 8 Son Posta, 7 Mart 1938, 7
4 Fenerbahçe-Güneş (2-5) 13. Mart 1938	'Melih seri bir hücum esnasında Necdete çarpışarak sakatlandı ve oyundan çıktıysa da on dakika sonra tekrar girdi. Fakat bu defa ilk hızını kaybetmişti.'	*	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	O.M. Kutnak, Haber, 14 Şubat 1938, 12
5 Demirçankaya-Galatasaray (1-2) 13 Mart 1938	'İzmir müdafilerinden Cemil, oyun başka tarafta oynanırken güneşli Melih'e bir tekme vurdu. Melih olduğu yerde kıvranırken yan hakemi vaziyeti hakeme ihtar etti ve hakem de Cemili oyundan çıkardı.'	*	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	Oyundan çıkarma	Ulus, 14 Mart 1938, 7
6 Güneş-Alsancak (4-2) 14 Mart 1938	'Güneşlilerin İzmir kalesine yaptıkları bir akın esnasında Halim Alsancaklı Cemilden bir tekme yedi ve sahada kıvranmağa başladı. Hakem Cemil'i sahadan çıkarmak istedi. Cemil çıkmayınca maç tatil edildi.'	*	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	Anadolu, 15 Mart 1938, 5
7 Güneş-Galatasaray (7-0) 20 MART 1938	'Galatasaray kaleşi önünde yeniden tehlikeli vaziyetler ihdas eden Melih, Reşad'ın bir tekmesi ile yaralanarak sahadan çıkarıldı. Topallaya topallaya tekrar girdi.'	Alt ekstremité	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	D.N, Cumhuriyet, 21 Mart 1938, 6
8 Harbiye-Galatasaray (3-0) 27 Mart 1938	'Bu sırada kayda değer iki hadise oldu. Biri çok sert oynayan Harbiye sağ içinin çarparak düşürdüğü Adnan'ın kolunun kırılması idi.'	Kol	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	Haber, 27 Mart 1938, 6
9 Muhafızgücü-Harbiye (2-0) 10 Nisan 1938	'Ankara'nın en beğenilen sol açığı Şerif kendisinden hiç beklenmeyen bir şarjla Muhafız kalecisi Fuad'a tekme vurdu ve bittabi hakem de Şerifi bu hareketinden dolayı sahadan çıkardı. Oyun tekrar başladıktan biraz sonra da Fuad iyileşerek yerini almış bulunuyordu.'	*	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	Ulus, 11 Nisan 1938, 7 Son Posta, 11 Nisan 1938, 7 Haber, 11 Nisan 1938, 8 Kurun, 11 Nisan 1938, 7
10 Güneş-Harbiye (2-0) 23 Nisan 1938	'Bir Harbiye akını sırasında da tekme yiyen Reşad oyunu terk etmek mecburiyetinde kaldı. Güneş on kişi ile devam etti.'  'Raşid yapmakta olduğu bir hücum esnasında bir Harbiyeli oyuncunun kazaen vurduğu bir tekme ile sakatlanarak oyunu terke mecbur kaldı.'	*	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	Ulus, 24 Nisan 1938, 7 Cumhuriyet, 24 Nisan 1938, 6 Son Telgraf, 24 Nisan 1938, 7 Haber, 24 Nisan 1938, 11
11 Alsancak-Galatasaray (3-2) 15 Mayıs 1938	'23'üncü dakikada Ali'nin topu bırakarak Haşim'e saldırıp tekme savurması, Bülend'in üzerine sıçrayarak yere yuvarlanması; hakemin umumi bir ihtarında bulunmasını inanç eyledi. Dizinden yaralanan Haşim beş dakika kadar oyundan ayrıldı.'  'Alsancak'tan Ali Haşim'e çarparak yaraladı.'	Diz	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	Anadolu, 17 Mayıs 1938, 4 Akşam, 16 Mayıs 1938, 8
12 Beşiktaş-Alsancak (5-0) 21 Mayıs 1938	'Böyle oynadığı taktirde daima sakatlanmaya mahkûm olan Cemil, Hüsnü ile bir çarpışma neticesinde dizine darbe yiyerek saha kenarında bir müddet tedavi edildi'	Diz	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	Cumhuriyet, 22 Mayıs 1938, 6

## Ek 1: İçerik Analizine Tabi Tutulan Dönemin Gazete Kupürlerinde Yer Alan Yaralanmalar / Devamı - 2

TAKIMLAR MAÇIN SKORU MAÇIN OYNANDIĞI TARİH	YARALANMA HİKAYESİ	YARALANAN VÜCUT BÖLGESİ	YARALANMA TİPİ	YARALANMA MEKANİZMASI	YAPTIRIM	KAYNAK *
13 Alsancak-Galatasaray (2-3) 22 Mayıs 1938	'Alsancak'ın sağ açığı Saim, bir tekme attığı Adnan'ın akıbetine uğrayarak oyundan çıkarıldı.'	*	Kontüzyon	Kontakt-Rakip	*	Cumhuriyet, 23 Mayıs 1938, 6
14 Güneş-Galatasaray (4-2) 5 Haziran 1938	'Melih ile Suavi'nin aynı anda bütün hızları ile bir vuruş yapmak istemeleri iki oyuncuyu bir hayli zaman sahada topallayarak dolaştırdı ve herkesi güldürdü.'	Alt ekstremité	Kontüzyon	Kontakt-Takım arkadaşı	*	Cumhuriyet, 6 Haziran 1938, 6
15 Güneş-Fenerbahçe (5-2) 13 Şubat 1938	'Melih'in Fenerbahçe kalecisinin bir şarj ile sakatlanması ve baygın bir halde sedye ile götürülmesi bu hakimiyeti bozdu. Devrenin bitmesine on dakika kala Melih yine oyuna girince Güneşin hücumları başladı. Demin sedye ile oyundan çıkan Melih koşarak oyuna girdi.' 'Yine bir Güneş hücumunda Fener kalecisi Necdet ile Melih çarpıştı. Melih sakatlanarak sahayı terk etti.' 'Devrenin bitmesine on dakika kala Melih vücudu sargılı bir şekilde tekrar oyuna girinceye kadar Güneş takımı vaziyeti idare etmekle iktila etti.'	Kafa	Konküzyon	Kontakt-Rakip	*	A. Bahtiyar, Akşam, 14 Şubat 1938, 10 Son Telgraf, 14 Şubat 1938, 6 Son Posta, 14 Şubat 1938, 14 Cumhuriyet, 14 Şubat 1938, 6 En.Er. Kurun, 15 Şubat 1938, 9
16 Fenerbahçe-Muhafızgücü (0-0) 19 Şubat 1938	'Oyun gittikçe ziyadeleşen bir sertlikle oynarken Fikret yediği bir tekme yüzünden sahayı terk etti.' 'Fikret yediği bir tekme yüzünden oyundan çıkarak Fenerliler en iyi oyuncularını kaybetmiş oldular.' 'Bir aralık Fikret'in bir daha oyuna giremeyecek şekilde sakatlanarak çıkması Fenerbahçe takımını on kişi bıraktı.' 'Fikret yediği bir tekme ile oyunu baygın bir halde terke mecbur oldu.'	Kafa	Kontüzyon-Konküzyon	Kontakt-Rakip	*	Kurun, 20 Şubat 1938, 3 Haber, 20 Şubat 1938, 6 Cumhuriyet, 20 Şubat 1938, 6 Ulus, 20 Şubat 1938, 8
17 Alsancak-Güneş (1-2) 26 Mart 1938	'Alsancak takımı müsabakanın 35 inci dakikasında kalecileri Hilmi'nin Güneş takımından Melih'in tekmesi ile yüzünden yaralanarak bayılması ve bir daha oynayamaması sebebi ile on kişi kalmıştır. Oyundan çıktıktan sonra hastaneye götürüldü.' 'Bir ayak darbesi kalecinin burnuna rast geldi, kaleci yuvarlandı, bayıldı, hastaneye gönderildi.'	Kafa (burun)	Konküzyon-Laserasyon?	Kontakt-Rakip	*	Akşam, 27 Mart 1938, 11 Yeni Asır, 27 Mart 1938, 4 Cumhuriyet, 27 Mart 1938, 6 Ulus, 27 Mart 1938, 7 Son Posta, 27 Mart 1938, 14 Haber, 27 Mart 1938, 6
18 Güneş-Beşiktaş (0-0) 8 Mayıs 1938	'Topu tutmuş vaziyette yerde yatan Mehmet Ali'ye Melih kasti bir tekme vurdu. Yüzüne isabet eden tekme ile Mehmet Ali bayıldıktan sonra Beşiktaşlılar, bilhassa Hakkı buna kızarak Melih'in üstüne yürüdü.'	Kafa	Konküzyon	Kontakt Rakip	*	Kurun, 9 Mayıs 1938, 9
19 Güneş-Galatasaray (4-2) 5 Haziran 1938	'Oyunun ilk dakikalarında Faruk o kadar hatalı bir hareket yaptı ki, az daha kafasını kırıyordu. Yerdeki topa kafa vurmaya kalktı. Bir hayli sersemledi. Ondan sonra da bir türlü oyun tutturamadı.' 'Aşağıdan gelen topa Faruk bir kafa vurdu ve bu sırada başını yere de çarptığından bir müddet sersemledi.'	Kafa	Konküzyon	Kontakt-Zemin ile	*	C. R. Şahingiray, Son Posta, 6 Haziran 1938, 7 Kurun, 6 Haziran 1938, 7
20 Galatasaray-Harbiye (1-0) 27 Şubat 1938	'Harbiyeliler tam gol pozisyonuna girdikleri anda Sacit ayaklarına atılarak yüzde yüz bir gole mâni olduysa da kendisi de sakatlandı. Bu yüzden oyun bir müddet inkıta uğradı ve Sacit tedavi edildikten sonra maça tekrar başlandı.'	*	Strain veya sprain	Nonkontakt	*	Haber, 28 Şubat 1938, 9

## Ek 1: İçerik Analizine Tabi Tutulan Dönemin Gazete Kupürlerinde Yer Alan Yaralanmalar / Devamı - 3

TAKIMLAR MAÇIN SKORU MAÇIN OYNANDIĞI TARİH	YARALANMA HİKAYESİ	YARALANAN VÜCUT BÖLGESİ	YARALANMA TİPİ	YARALANMA MEKANİZMASI	YAPTIRIM	KAYNAK <sup>a</sup>
21 Fenerbahçe-Beşiktaş (1-1) 6 Mart 1938	'Sağaçık Niyazi ikinci devre başlarken oyuna giremeyecek kadar topalladıktan sonra Fener hücum hattında akıcı eleman kalmamıştı. Niyazi'nin bacağına feda edeceğine kulüp muhabbeti ile takımda tekrar yer alması da vaziyeti değiştirmede. Çünkü tek ayağı ile seke seke koşmağa çalışıyordu. Amma onun artık bir şey yapamayacak hale geldiğini arkadaşları ile beraber rakipleri de çok iyi anlamışlardı.'	Alt ekstremité	Sprain-Strain	Nonkontakt	*	Tan, 7 Mart 1938, 6
22 Fenerbahçe-İsancak (9-1) 12 Mart 1938	'Sakat olan Fikret ile genç Müdafii Faruk'u her inişinde kolayca atlatan Saim... ...ikinci devre... birkaç dakika sonra da sol muavinin sakatlanması ile dokuz kişi kalan İsancaklılar bu kısmın ilk dakikasından itibaren tutturdıkları üstünlüğü kaybettiler.'	*	Sprain-Strain	Nonkontakt	*	Kurun, 13 Mart 1938, 3
23 Muhafızgücü-Üçok (3-1) 19 Mart 1938	'Üçoklular soldan muhafız kalesine sokulmağa çalıştılar. Bu sırada sol açık Süleyman sakatlanarak oyunu terk etmek mecburiyetinde kaldı. Fakat oyun durmadı.'	*	Sprain-Strain	Nonkontakt	*	Ulus, 20 Mart 1938, 6
24 Güneş-Galatasaray (7-0) 20 Mart 1938	'Melih dün saha üstünde en cana yakın ve sporcu numunesinin en iyi modeli idi. Sakatlanıp çıktığı halde tekrar seke seke sahaya girişi ve girdikten sonra canını esiremeyecek şekilde gayreti, şimdiye kadar futbol alemimizde yerleşmiş olan bütün şöhretleri söndürecek kadardı.'  'Melih Niyazi'den aldığı bir pasla Güneş'in 3'üncü golünü yaptı. Bu golden sonra sakatlanan Melih dışarı çıktı ve biraz sonra tekrar girdi. Melih sakatlığı yüzünden oyunun başındaki toplara tekrar giremiyor.'	*	Sprain-Strain	Nonkontakt	*	Tan, 21 Mart 1938, 6 Sencer, Son Telgraf, 21 Mart 1938, 7
25 Galatasaray-Muhafızgücü (3-1) 3 Nisan 1938	'Bülend havadan gelen bir topu kontrol etmeğe çalışırken sakatlanarak sahadan çıktı.'	*	Strain?	Nonkontakt	*	Ulvi Yenil, Akşam, 4 Nisan 1938, 8
26 Galatasaray-Beşiktaş (2-1) 1 Mayıs 1938	'Suavi (GS) oyunun beşinci dakikasinda sakatlanmakla takıma nafi olamadı. Suavi oyunlara müdahale edemeyecek derecede topallamağa başladı.' 'Suavi sakatlandığı için on beşinci dakikada sağ açığa geçti.'	Alt ekstremité	Strain-Sprain	Nonkontakt	*	Cumhuriyet, 2 Mayıs 1938, 6 Ulus, 2 Mayıs 1938, 7 Ulvi Yenil, Akşam, 2 Mayıs 1938, 8
27 Muhafızgücü-İsancak (3-2) 7 Mayıs 1938	'Muhafızlardan bir oyuncu yaralanarak oyundan çıktı.'	*	Sprain-Strain	Nonkontakt	*	Cumhuriyet, 8 Mayıs 1938, 6
28 İsancak-Harbiye (2-1) 8 Mayıs 1938	'19'uncu dakikada İsancak'ın merkez muavini sakatlanarak oyunu terk etti.' '19'uncu dakikada İzmir'in merkez muavini Enver sakatlanarak sahayı terk ettiğinden İsancaklılar bu maçı da 10 kişi ile oynamağa mecbur kaldılar.'	*	Sprain-Strain	Nonkontakt	*	Son Posta, 9 Mayıs 1938, 7 Haber, 9 Mayıs 1938, 8
29 Beşiktaş -Üçok (3-1) 20 Şubat 1938	'Adil kafa vuruşu yapmak isterken Beşiktaşlı Hüsnü, Adil düşürdü. Kafası yarılan Adil dışarıya çıktı ve Üçok 10 kişi oynamağa başladı. Adil on dakika müddetle tedavi edildi. Adil sonradan oyuna girdi. Fakat topa ayağını sürmedi.' 'Yedinci dakikada Adil başından yaralandı ve oyundan çıkarıldı. 15 dakika kadar on oyuncu ile oyuna devam etti.' 'Hüsnü topa ayak vurmamak isterken Adil'in yüzüne vurdu. Ve Adil'in kaşı ve yüzü yarıldı. Bir müddet sonra Adil tekrar oyuna girdi ise de topa kafa ile vuramadı.'	Kafa	Laserasyon Abrasyon Kontüzyon?	Kontakt	*	Ulus, 21 Şubat 1938, 5 Akşam, 21 Şubat 1938, 8 Haber, 21 Şubat 1938, 9 Yeniasır, 21 Şubat, 1938, 2
30 Güneş-Üçok (4-1) 26 Şubat 1938	'Başı sarılı olarak oynayan Adil, kafasını kullanmadığından birçok topları kaybetti.'	Kafa	Laserasyon- Abrasyon	Kontakt	*	Cumhuriyet, 27 Şubat 1938, 6
31 Muhafızgücü-İsancak (3-2) 7 Mayıs 1938	'ikinci devre başladıktan bir müddet sonra Salih İzlal ile bir çarpışmadan sonra başı yarılarak sahadan ayrıldı. Hakem bir İsancaklı oyuncuyu sahadan çıkardı. Takımlar Onar kişi kaldılar.'	Kafa	Laserasyon- Abrasyon	Kontakt	*	Ulus, 8 Mayıs 1938, 7

## Ek 1: İçerik Analizine Tabi Tutulan Dönemin Gazete Kupürlerinde Yer Alan Yaralanmalar / Devamı - 4

TAKIMLAR MAÇIN SKORU MAÇIN OYNANDIĞI TARİH	YARALANMA HİKAYESİ	YARALANAN VÜCUT BÖLGESİ	YARALANMA TİPİ	YARALANMA MEKANİZMASI	YAPTIRIM	KAYNAK <sup>a</sup>
32 Beykoz-Süleymaniye (3-1) 28 Mayıs 1938	'Süleymaniye'den Nedretle Beykoz'dan Kemal havada kafa kafaya çarpıştılar. Biri Kaşından diğeri de alından yaralanan oyuncular kenarda tedavi edildikten sonra tetanos aşısı yapılmak üzere hastaneye kaldırıldılar. Bunlardan Kemal ikinci devrenin son kısımlarında tekrar oyuna girdi.'	Kafa	Laserasyon- Abrazyon	Kontakt-Rakip	*	Cumhuriyet, 29 Mayıs 1938, 6
33 Harbiye Muhafızgücü (2-2) 13 Şubat 1938	'Enerjik ve nefis diye andığımız Harbiyelileri son iki maçtır ikinci haftayı da pek yorgun düşüklerini görüyor hayret ediyoruz. Hiçbir sebebe atfedemeyeceğimiz Harbiyelilerin bu hali acaba fazla çalışma ve yorgunluk eseri olan bir şey midir? Hatırımza gelen yegâne sebep bu takımın sürantrene olmasıdır. Başta idarecilerin şimdiden bu halin önüne geçmek için tedbir almaları antrenmanları programlaştırmaları lazımdır.'	*	Yorgunluk	*	*	Ulus, 14 Şubat 1938, 8
34 Fener-Muhafızgücü (0-0) 19 Şubat 1938	'Fenerbahçe müdafaası bocaladı Muavinler onlara yardım etmek ve kendi vaziyetlerini de beraber görmek için bir hayli yoruludular. O kadar yoruludular ki maçtan sonra hakem oyunun bittiğini anlatan düdüğünü çaldıktan sonra Angelidis kendini rahatça yere bıraktı. Biraz istirahat ettikten sonra sahadan çıktı.'	*	Yorgunluk	*	*	C. Şahingiray, Son Posta, 20 Şubat 1938, 14
35 Galatasaray-Harbiye (1-0) 27 Şubat 1938	'Ankara şampiyonu, hastalığı dolayısı ile bugün takıma iltihak edemeyen en kıymetli uzvu olan sağ muavin Haşim'den mahrum olarak yer almış bulunuyordu.'	*	Hastalık	*	*	Ulus, 28 Şubat 1938, 5
36 Beykoz-Galatasaray (2-1) 13 Mart 1938	'Dün yapılan maçta ciddi bir şekilde yaralanan Necmi hastaneye kaldırılmıştır. Necmiye midesinden ameliyat yapılmak ihtimali vardır.'	Abdomen	Künt travma	Kontakt	*	Akşam, 14 Mart 1938, 8
37 Beşiktaş-Alsancak (5-0) 21 Mayıs 1938	'Yorgun oldukları için bu mağlubiyete uğradıklarını söyleyen İzmiriler: bugün Galatasaray'a galip gelmek bile beraberliği mutlak sayıyoruz. diyorlar. Kafile reisi bize dedi ki: Oyuncuların ekserisi talebedir. İmtihanlar dolayısı ile İstanbul'a gelemediler. Ve yol yorgunluğunun tesiri ile Beşiktaş'ın karşısında bu vaziyete düştük. Fakat Galatasaray'a galip gelmek bile berabere kalacağımızı mutlak sayıyoruz. Bugünkü karşılaşmada Galatasaray, yaralanarak tedavi görmekte olan 7 oyuncusundan dördüne iyileştikleri için takımda yer verilmiştir.'	*	-Yorgunluk -Oyuncu demografisi -Tedavi gören oyuncular	*	*	Son Posta, 21 Mayıs 1938, 14
38 Milli Küme maçları	'OYUNCULAR: Futbolu spor olarak ve spordan beklenen temiz gayelere ulaşmak için oynayınız. Bu gayeler arasında galibiyet ve mağlubiyetin tali derecelerde kaldığını unutmayınız ve bunları tabii bir şekilde karşılayınız. Sahayı arena, kendinizi gladyatör zannetmeyiniz ve nihayet rakiplerinizin birer düşman değil fakat aynı kanı taşıyan aynı milletin çocukları olduklarını göz önünde bulundurunuz.'	*	*	*	*	Cumhuriyet, 20 Mayıs 1938, 6

\*: Gazete kupürlerinde yeterli bilgi bulunmadığı için tespit edilememiştir.

a: Kaynak sütunu; (varsa) muhabir ismi, haberin yer aldığı gazetenin ismi, gazetenin yayınlanma tarihi ve sayfa numarası sırasıyla sunulmuştur.

## RESVERATROL ALLEVIATES METHOTREXATE-INDUCED OVARIAN INJURY VIA SUPPRESSING OXIDATIVE STRESS AND APOPTOSIS IN RATS

RESVERATROL SIÇANLARDA OKSİDATİF STRESİ VE APOPTOZU BASKILAYARAK METOTREKSAT KAYNAKLI YUMURTALIK HASARINI HAFİFLETİR

Kubra KISMET AKA<sup>1</sup>, Cigdem AYDIN ACAR<sup>1,2</sup>, Meltem OZGOCMEN<sup>3</sup>, Rahime ASLANKOC<sup>4</sup>, Sukriye YESILOT<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Health and Biomedical Sciences, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Bucak School of Health, Department of Nursing, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Suleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Faculty of Medicine, Department of Physiology, Suleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Aka Kismet K, Aydın Acar C, Ozgocmen M, Aslankoc R, Yesilot S. Resveratrol alleviates Methotrexate-induced ovarian injury via suppressing oxidative stress and apoptosis in rats. Med J SDU 2022; 29(3): 476-484.

### Öz

#### Amaç

Dişi siçanlarda Metotreksat (MTX) kaynaklı yumurtalık hasarına karşı Resveratrolün (RES) antioksidan ve antiapoptotik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmada ratlar 7 gruba ayrıldı: Kontrol; MTX (15mg/kg-1. gün); MTX (1. ve 3. gün); MTX (1., 3. ve 5. gün); MTX (1. gün) + RES (20mg/kg); MTX (1. ve 3. gün) + RES; MTX (1., 3. ve 5. gün) + RES. Grup 4 ve 6'da sadece bir hayvan kaldığı ve grup 7'de hiç hayvan olmadığı için bu gruplar değerlendirme dışı bırakıldı. Yumurtalık hasarı, siçanların yumurtalık dokularında hematoksilin-eozin (H-E) ve TUNEL boyaması yapılarak değerlendirildi. Yumurtalık dokularındaki toplam oksidan/antioksidan (TOS/TAS) durumu spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Ayrıca kandaki DNA hasarı comet testi ile değerlendirildi.

#### Bulgular

Biyokimyasal analizler sonucunda MTX gruplarında, grup 2 ve 3'te kontrol grubuna göre TOS düzeyleri ar-

tarken, grup 5'te anlamlı olarak azaldı. Öte yandan, grup 5'te grup 2 ve 3'e göre TAS düzeyi anlamlı olarak arttı. H-E boyama sonuçları, MTX kaynaklı hasarın RES (grup 5) tedavisi ile düzeldiğini gösterirken; maksimum TUNEL pozitif boyama görüntüsü; 2. ve 3. gruplarda eşit miktarlarda, ardından 5. grupta gözlemlenmiştir. Ayrıca DNA hasarını gösteren comet skoru 2. ve 3. gruplarda anlamlı olarak artarken, 5. grupta önemli ölçüde azalmıştır.

#### Sonuç

Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda, Resveratrol'ün antioksidan özelliğinden dolayı Metotreksat'a bağlı yumurtalık hasarına karşı koruyucu etki sağlayabileceği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan, Metotreksat, Rat, Resveratrol, Yumurtalık hasarı

#### Abstract

#### Objective

The study aimed to evaluate the antioxidant and antiapoptotic effects of Resveratrol (RES) against Methotrexate (MTX)-induced ovarian damage in

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** S.Y. / syesilot@mehmetakif.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 18.07.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.08.2022

**ORCID IDs of the authors:** K.K.A: 0000-0001-9268-3862; Ç.A.A: 0000-0002-1311-2314;

M.O: 0000-0003-3190-4486; R.A: 0000-0003-2664-9572; Ş.Y: 0000-0003-3354-8489

female rats and were divided into 7 groups:

### Material and Method

Control; MTX (15mg/kg-1st day); MTX (1st and 3rd day); MTX (1st, 3rd and 5th day); MTX (1st day) + RES (20mg/kg); MTX (1st and 3rd day) + RES; MTX (1st, 3rd and 5th day) + RES. Since there was only one animal left in groups 4 and 6 and no animals in group 7, these groups were excluded from the evaluation. Ovarian damage was evaluated by performing hematoxylin-eosin (H-E) and TUNEL staining on ovarian tissues of rats. Total oxidant/antioxidant status in ovarian tissues was evaluated spectrophotometrically. In addition, DNA damage in blood was assessed by comet assay.

### Results

As a result of biochemical analyzes, TOS levels increased in MTX groups, group 2 and 3, compared to the control group, while TOS level decreased

significantly in group 5. On the other hand, TAS level increased significantly in group 5 compared to groups 2 and 3. H-E staining results showed that MTX-induced damage improved with RES (group 5) treatment. Maximum TUNEL positive staining image; it was observed in equal amounts in groups 2 and 3, followed by group 5. In addition, the comet score, which indicates DNA damage, increased significantly in groups 2 and 3, while it decreased significantly in group 5.

### Conclusion

In line with the results of this study, it was observed that Resveratrol may provide protective effects against Methotrexate-induced ovarian damage due to its antioxidant properties.

**Keywords:** Antioxidant, Methotrexate, Ovarian damage, Rat, Resveratrol

## Introduction

Methotrexate (MTX), which is used in the treatment of a wide range of diseases ranging from neoplasia to psoriasis, is a folic acid antagonist and an antiproliferative agent that inhibits DNA and RNA synthesis by binding the dihydrofolate reductase enzyme (1,2). MTX, while inhibiting the synthesis of nucleic acids, thymidylates and proteins, it suppresses growth and proliferation in malignant and some non-cancerous cells, causing toxic effects especially on rapidly dividing cells (3).

The toxic effects of MTX may vary from patient to patient. Therefore, MTX is used in a wide dose range depending on the indication it is used in (4). Some of the most well-known side effects of MTX are listed as haematological, hepatic and pulmonary toxicity (5). It is thought that oxidative stress resulting from the effect of MTX may be responsible for most of the side effects (6-8). Karri and Vanithakumari (3) examined the histology of the ovaries, uterus, cervix, and vagina to reveal the mechanism of action of MTX, and the study results showed that dose-dependently, MTX limits preantral and antral follicular growth in the ovary. Studies have shown that the use of MTX can cause toxic effects on tissues and should be used together with antioxidant substances (8,9).

Resveratrol (RES), a polyphenol compound, is a powerful antioxidant with anti-aging properties that attracts attention in the health sector (10). The

synthesis of RES, which is a natural stilbene, is made by the stilbene synthase enzyme (11). RES is found mainly in grape skin, peanut, raspberry, mulberry, plum and some plants. RES is known to be a phytoalexin produced by plants, especially as a result of pathogens attacking plants, injury or exposure to ultraviolet (UV) light. Studies have shown that RES inhibits capillary occlusion by showing antioxidant activity and inhibits platelet aggregation in capillaries by modulation of apolipoprotein and lipid synthesis. The majority of research on RES has focused on cancer, and it has been determined that this compound has stopping and preventing properties in many stages of cancer (12, 13). However, RES has shown that it prevents the formation of helicobacter pylori, which causes gastritis, ulcers and cancer in the stomach, and the development of malignant cells in mammals (14). Ortega and Duleba (15) examined the effects of resveratrol on the ovaries in their study and reported that resveratrol increases follicular reserve and prolongs ovarian life. Furthermore, it has been shown in different studies on human cancers (such as breast, cervix, uterus, ovary) that RES exhibits anticancer properties as well as antioxidant properties (16).

In our study, we aimed to evaluate the protective effect of RES, which is a powerful antioxidant, on rat ovary against oxidative organ damage, biochemically, histochemically and immunohistochemically, after repeated and single dose administration of MTX to female rats.

## Material and Method

### Experimental Protocol

A total of 42 female Wistar Albino rats, weighing between 240-360 g, obtained from Mehmet Akif Ersoy University Experimental Animal Production and Experimental Research Center, were used in the study. Rats were housed in individual cages under standard light (12/12 h light/dark cycle) at 25°C in a well-ventilated area. Rats were fed with tap water and standard rodent chow ad libitum. Experiments were performed in accordance with the animal research guidelines of the National Institutes of Health and were approved by the Mehmet Akif Ersoy Animal Experiments Local Ethics Committee (Ethical number: 18.09.2019-545).

In our study, 7 different experimental groups, each consisting of 6 female rats, were formed. Group 1 served as the control group and treated with a single intraperitoneal injection (IP) of 0.9% saline (1 mL/kg) on the day 1st. Groups 2, 3, 4 and 5 were given a single dose of 15 mg/kg intraperitoneal MTX on the first day; Groups 5, 6 and 7 were given RES as an antioxidant at a dose of 20 mg/kg 1 hour before MTX administration by oral gavage. Groups 3, 4, 6 and 7 received repeated doses of MTX on the 3rd day, and group 4 and 7 on the 5th day. Groups 5, 6 and 7 were administered RES at the same time for 7 days (Table 1). 24 hours after the last administration, that is, on the 8th day, the animals were sacrificed by surgical anemia under anesthesia of 10% ketamine

HCl (Ketalar; Alfamin) and 2% xylazine (Alfazin) administered intramuscularly in groups.

### Hematoxylin-Eosin and TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase (tdt) mediated nick-end labeling) Staining

Ovarian tissue samples taken from rats were fixed in 10% neutral formalin solution for at least 24 hours. Tissues were washed for 48 hours, dried and cleared in xylene and embedded in paraffin and cut into 5 µm sections. Replicate sections were either stained with hematoxylin (Merck, Cat No.109249) and eosin (Tekkim, Cat No.TK400109) or stained with the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) assay kit (Abcam, Cat No. Ab206386). The ovarian sections analyzed (17) under the light microscope (Olympus Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan).

The staining score for H&E and IHC was evaluated as;

- (-), 0 none staining
- (+), 1 mild staining
- (++), 2 moderate staining
- (+++), 3 intense staining.

### Preparation of Ovarian Tissue Samples

Ovarian tissues of each group stored at -20 °C were weighed separately after being brought to room temperature and diluted 10 times with 50 mM phosphate buffer (pH 7.4). Homogenization

**Table 1** Animals and experimental design

Experiment Group	Number of Animals	Dose	Experiment Time
<b>Group 1 (Control)</b>	6	0.9% saline 1 mL/kg (1st day) i.p	7 days
<b>Group 2 (MTX1)</b>	6	15 mg/kg/day i.p. MTX (1st day)	7 days
<b>Group 3 (MTX2)</b>	6	15 mg/kg/day i.p. MTX (1st+3rd day)	7 days
<b>Group 4 (MTX3)</b>	6	15 mg/kg/day i.p. MTX (1st+3rd+5th day)	7 days
<b>Group 5 (MTX1+RES)</b>	6	15 mg/kg/day i.p. MTX (1st day)+ 20 mg/kg/day RES (during 7 days)	7 days
<b>Group 6 (MTX2+RES)</b>	6	15 mg/kg/day i.p. MTX (1st+3rd day) + 20 mg/kg/day RES (during 7 days)	7 days
<b>Group 7 (MTX3+RES)</b>	6	15 mg/kg/day i.p. MTX (1st+3rd+5th day) + 20 mg/kg/day RES (during 7 days)	7 days

was completed by treatment with Janke & Kuntel Ultraturrax T-25 (Germany) brand tissue shredder and then UW-2070 Bandeun Electronic (Germany) brand sonicator. Tissue samples were cooled by centrifugation at 10.000 rpm, 10 min. Supernatant was taken and transferred to eppendorf tubes.

**Total Oxidants and Antioxidants**

TAS (Total Antioxidant Status) and TOS (Total Oxidant Status) parameters were studied by spectrophotometric method using Rel Assay Diagnostic Assay kits and MultiskanGO (ThermoFisher Sci., Waltham, Massachusetts, USA) microplate reader in the supernatants obtained. TOS results were expressed in µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> equivalent/L (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eq/L). TAS value of the samples tested was expressed as mmol Trolox equivalent/L (mmol Trolox eq/L). Determination of OSI, which is an indicative parameter of oxidative stress level and the ratio of TOS to TAS was calculated using the following formula:

$$OSI \text{ (arbitrary unit)} = [(TOS, \mu\text{mol/L}) / (TAS, \mu\text{mol Trolox equivalent/L}) \times 100]$$

**Comet Assay**

Lymphocyte DNA damage was analyzed using the comet assay method. Briefly, 20 µL of whole blood sample was mixed with 150 µL of low melting point agarose (LMA) at 37 °C. 140 µL of the prepared mixture was placed on a slide pre-coated with normal melting agarose (NMA). The slides were incubated for 5 minutes at 4°C. The slides were then placed in the lysis solution for 1 hour. After lysis, it was placed in a tank filled with cold alkaline electrophoresis buffer (1

mmol/L EDTA and 300 mM NaOH, pH>13) for 30 min. Then, electrophoresis was performed at 25V, 300 mA for 25 minutes. After electrophoresis, the slides were neutralized (0.4 M Tris, pH 7.4) for 5 minutes. 100 cells were randomly analyzed under a fluorescence microscope (Olympus BX-50, Japanese) by adding ethidium bromide on slides. According to the degree of damage, cells were classified into 5 categories, 0, 1, 2, 3, 4, from undamaged (no DNA migration) to severely damaged (DNA migrated) (18-20).

**Statistical Analysis**

Statistical analyzes were performed using the IBM SPSS 20.0 program. Results are given as mean ± standard error. Kruskal-Wallis test was used for semi-qualitative evaluation in histological analysis. Non-parametric Mann-Whitney U test was used for pairwise comparisons. One-way ANOVA (post hoc Tukey test) was used for comparison between groups in comet assay, TAS and TOS analyses. P values below 0.05 were considered significant.

**Results**

**Histopathological Studies in Ovarian Tissue**

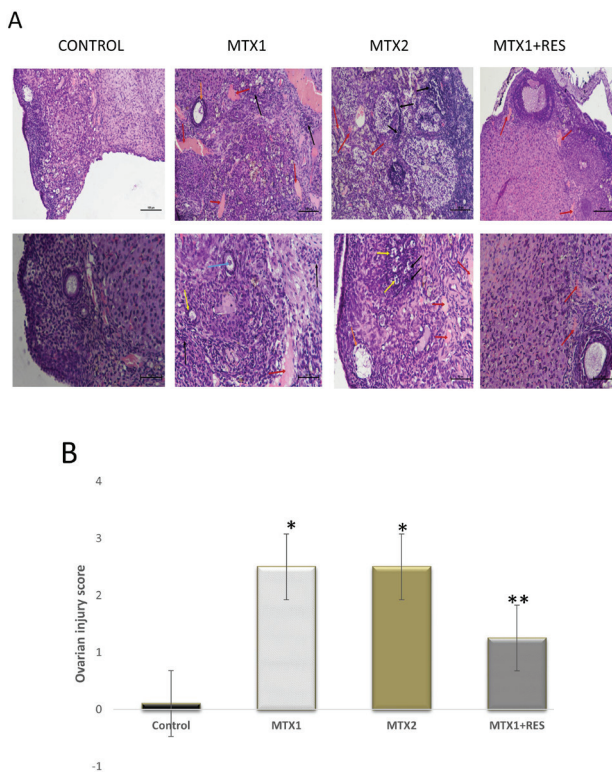
The histology of the H-E stained ovarian tissues of the MTX and RES treated rats are presented in Figure 1. While normal histological structures were observed in the ovarian tissue sections of the control group, hemorrhagic areas were observed in some sections, albeit partially. When the ovarian tissues of the experimental group (Groups 2-3) given MTX were

**Table 2** Grading of histological findings between groups

Groups	Group 1 Control (n=6)	Group 2 MTX1 (n=6)	Group 3 MTX2 (n=3)	Group 5 MTX1+RES (n=4)
Parameters/ Scores	- + ++ +++	- + ++ +++	- + ++ +++	- + ++ +++
Oocyte degenerations	-	+++	++	+
Zona pellucida degenerations in its structure	-	++	++	+
Mononuclear cell infiltrations	-	++	++	+
Decreases in the numberof follicles	-	+++	++	+
Vascular congestions	-	++	+++	++
Seperations between the granulosa cells of the follicles	-	++	+++	+
Hemorrhagic areas	-	+++	+++	+++
Follicular degenerations	+	++	+++	+



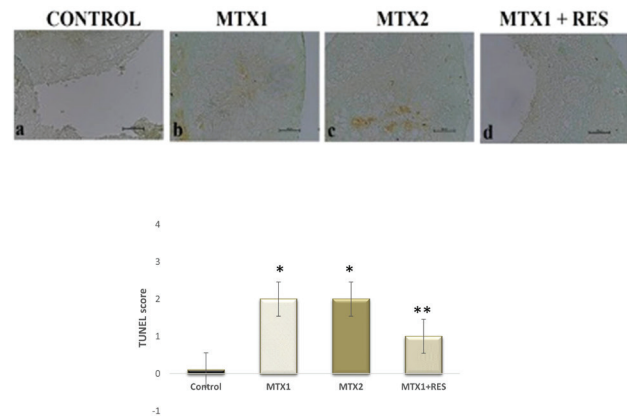
examined, compared to the control group; oocyte degenerations, separations between the granulosa cells of the follicles, degenerations in the zona pellucida structure, mononuclear cell infiltrations, hemorrhagic areas especially in the corpus luteum, vascular congestions, decreases in the number of follicles and follicular degenerations were observed (Table 2). Since the number of animals in group 4 decreased to one, the findings in this group could not be evaluated statistically, while the findings in group 2 and group 3 were evaluated. In the group given MTX and RES together (Group 5-6-7), compared to the damaged MTX group, many findings were improved except for the formation of hemorrhagic areas. Since the number of animals in group 6 decreased to one and there were no animals in group 7, the findings in these groups could not be evaluated, while the findings in group 5 were evaluated.



**Figure 1:** (A) Histopathology (H&E staining) of ovarian tissues. In the control group, hemorrhagic findings were observed, albeit partially, apart from the normal histological structures. Black arrows in other groups; mononuclear cell infiltrates, yellow arrow; follicle degenerations, blue arrows; oocyte degeneration, orange arrow; Separation of granulosa cells, red arrows; shows hemorrhagic areas. (B) Quantification of ovarian injury based on a semi-quantitative morphological scoring system from 0 to 3. \* $p < 0.05$  vs. control, \*\* $p < 0.05$  vs. MTX1

### TUNEL Staining of Ovarian Tissue Section

No positive staining was observed in the control group in the TUNEL staining of ovarian tissue sections. More positive staining was observed in the sections in group 2 and group 3 compared to group 1 (Figure 2). In the group given MTX and RES together (Groups 5-6-7); less positive staining was observed compared to the damaged MTX group. However, since the number of animals in group 6 decreased to one and there were no animals in group 7, the stainings in these groups could not be evaluated, whereas positive stainings were observed in group 5 and were evaluated. The highest positive staining in terms of staining degrees; observed in equal amounts in groups 2 and 3, then in group 5. Tunnel findings were consistent with histopathological findings.



**Figure 2:** TUNEL staining of ovarian tissue section. \* $p < 0.05$  vs. control, \*\* $p < 0.05$  vs. MTX1

### TAS and TOS Levels in Ovarian Tissue

Ovarian tissue TAS, TOS and OSI analysis results of the experimental groups are given in Table 3. Compared to the control group, TOS level increased significantly in group 2 and group 3, where the increased dose of methotrexate was applied (\* $p=0.000$ , \* $p=0.001$ , respectively). A significant decrease was observed in TOS levels in the group given RES by applying a single dose of MTX (Group 5) compared to both the control and Group 2. (\* $p=0.001$ , \*\* $p=0.000$ , respectively). TAS levels were significantly decreased in all groups compared to control (\* $p=0.041$ , \* $p=0.001$ , \* $p=0.002$ , respectively). However, there was no significant change in TAS levels in group 5 that received a single dose of MTX and concomitant RES, compared to group 2 that received only MTX ( $p < 0.05$ ). OSI values, which are indicative of oxidative stress, increased significantly in group 2 and group 3 in which increasing dose of

Table 3

Analysis of TAS, TOS and OSI parameters of the experimental groups.

Groups	TOS ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eq/L)		TAS (mmol Trolox eq/L)		OSI (AU)	
	Mean $\pm$ SD	P	Mean $\pm$ SD	P	Mean $\pm$ SD	P
Group 1	25.13 $\pm$ 2.28	**p=0.000	1.12 $\pm$ 0.08	**p=0.041	2.24 $\pm$ 0.32	**p=0.000
Group 2	38.62 $\pm$ 2.12	*p=0.000	0.99 $\pm$ 0.05	*p=0.041	3.87 $\pm$ 0.30	*p=0.000
Group 3	34.53 $\pm$ 2.15	*p=0.001	0.85 $\pm$ 0.08	*p=0.001	4.06 $\pm$ 0.69	*p=0.000
Group 5	16.06 $\pm$ 4.45	*p=0.001 **p=0.000	0.90 $\pm$ 0.08	*p=0.002	1.80 $\pm$ 0.62	**p=0.000

Data were presented as mean and standard deviation.

One way ANOVA (post hoc Tukey test) was used for comparison between groups. \*p: Comparison with control group,

\*\*p: Comparison with Methotrexate1 group. Group 1: control, Group 2: MTX1, Group 3: MTX2, Group 5: MTX1+RES (Other groups were not included in the statistical analysis due to insufficient number of animals due to animal deaths).

Table 4

Comet score analysis of groups.

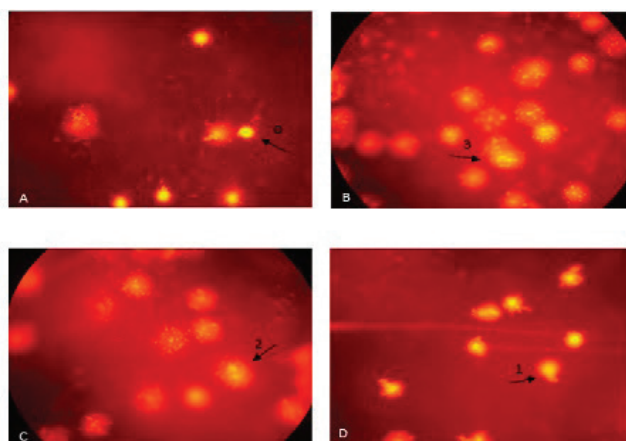
Groups	Comet score (Arbitrary Unit)	
	Mean $\pm$ SD	P
Group 1	121.50 $\pm$ 41.62	
Group 2	223.00 $\pm$ 92.61	*p=0.043
Group 3	342.00 $\pm$ 20.88	*p=0.000
Group 5	79.40 $\pm$ 23.96	**p=0.005

Data were presented as mean and standard deviation. One way ANOVA (post hoc Tukey test) was used for comparison between groups. \*p: Comparison with control group. \*\*p: Comparison with MTX1 group. Group 1: control, Group 2: MTX1, Group 3: MTX2, Group 5: MTX1+RES (Other groups were not included in the statistical analysis due to insufficient number of animals due to animal deaths).

methotrexate was applied compared to the control (\*p=0.000, \*p=0.000, respectively). In the group given RES by administering MTX1 dose (Group 5); A significant decrease was observed in OSI levels compared to MTX1 (Group 2) (\*\*p=0.000).

#### Effects of Resveratrol on Methotrexate-Induced DNA Damage

Lymphocytes DNA damage in the groups was performed by the comet assay. The comet scoring of the groups is shown in Table 4. It was determined that the animals in the MTX administered groups (Group 2 and Group 3) had more DNA damage than the control group (p=0.043, p=0.000, respectively). In the group treated with RES (Group 5), DNA damage was found to be significantly reduced compared to the groups treated with MTX alone (p=0.005). DNA damage images of all groups are shown in Figure 3.



**Figure 3:** Evaluation of DNA damage by Comet Assay (A) control, (B) MTX1, (C) MTX2, (D)MTX1+RES

## Discussion

Cancer is a leading cause of death in the worldwide. Drugs used in cancer treatment can cause infertility as a side effect (21). Many antioxidants have been tried in previous studies to prevent or reduce the side effects of these drugs. The main objective of the current study is to elucidate the mechanisms underlying MTX-related ovarian toxicity and to explore the possible ameliorative and protective effects of RES.

Methotrexate is used in the treatment of many diseases, especially cancer. However, it causes damage not only to pathological cells, but also to healthy cells. MTX use may cause oxidative stress-induced damage to tissues and organs (22, 23). Oxidative stress is a condition caused by excessive accumulation of ROS in tissues as a result of disruption of the oxidant/antioxidant balance. Negative effects of MTX are also observed in the testes and ovaries, as well as the kidney and liver, which are vital organs (24-27).

In our study, we preferred to use RES as one of the strongest antioxidants and confirmed its protective effect against MTX damage in ovarian tissue. Resveratrol is a natural polyphenol synthesized by plants as a phytoalexin that is activated under stress conditions such as ultraviolet radiation and fungal infection (28). This naturally occurring polyphenol found in grapes, strawberries and herbs has been suggested to exhibit antioxidant and anti-inflammatory activities and is a longevity agent. Many studies have examined the use of RES as a therapeutic agent to treat various pathological and metabolic disorders (15). In previous studies, the protective effects of resveratrol on MTX-induced liver damage (29), intestinal damage (30, 31) and ileum damage (32) has been reported.

In our study, a large number of animal deaths were observed in the groups that received two and three doses of MTX. For this reason, group 4, group 6 and group 7 were excluded from the evaluation. The cause of animal deaths encountered in the use of repeated doses of MTX has been investigated in the literature. Senol et al. (33) reported that the most common side effect of the use of chemotherapeutic agents is bone marrow suppression and infection due to neutropenia, which is the most common cause of death. Gonderen and Kapucu (34) also reported in their study that neutropenia is the most important side effect of chemotherapy and increases the death rate. We think that our causes of death may also be in this direction.

First, the damaging effect of MTX on the ovaries was evaluated histopathologically in this study. In the H&E staining of rat ovaries in the MTX groups, oocyte degenerations, separations between the granulosa cells of the follicles, degenerations in the structure of the zona pellucida, mononuclear cell infiltrations, hemorrhagic areas especially in the corpus luteum, vascular occlusions and reductions in the number of follicles were observed. Evaluating the protective effects of coenzyme Q on MTX-induced ovarian and uterine damage, Kiremitli et al. (35) also reported similar histopathological findings in the ovary after MTX administration. In our study, histopathological evaluation revealed that ovarian damage in the MTX + RES group was significantly milder than in the MTX group. In addition, the decrease in the number of follicles seen in MTX groups increased in MTX+RES groups. Similar to our study in the literature, Ata et al. (36) reported the effects of RES on MTX-induced ovarian damage. In this study, RES was shown to protect the ovary from damage caused by MTX. In addition, it has been shown that resveratrol provides this effect with decreased MDA and increased SOD and tGSH levels. However, apoptosis and DNA damage were not evaluated in this study. In previous studies, protective effects of alpha lipoic acid and lycopene on MTX-induced ovarian damage have also been demonstrated (37, 38). In another study, Chen et al. (39) studied the ovaries of aging rats and suggested that RES increases the follicle reserve in this process and prevents atresia. Ozdemir et al. (40), on the other hand, used RES as an antioxidant against cyclophosphamide-induced ovarian damage as a chemotherapeutic agent in rats and evaluated its effects at a microscopic level. In the cyclophosphamide group, increased TUNEL labeling in theca cells of stratified primary, secondary and graaf follicles decreased as a result of RES application, and it was reported that this decrease was more pronounced in stratified primary follicles. In conclusion, it has been suggested that RES may be an option to preserve fertility in women using chemotherapeutic agents.

Additionally, we found that in rats treated with MTX, the apoptotic index, which is an indicator of ovarian damage, increased approximately twenty times with the TUNEL method compared to the control group, and this increase was significantly reduced by RES application. This result demonstrated histopathologically the protective effect of RES on MTX-induced ovarian damage.

Also, in this study, a statistically significant increase in TOS and OSI levels, which are oxidative stress markers, and a decrease in TAS levels were observed

in ovarian tissue in groups 2 and 3 compared to the control group. Compared to groups 2 and 3, OSI levels were significantly reduced with RES administration in group 5 and no significant increase in TAS levels was noted. Gunyeli et al. (41), in their study with Astaxanthin (AXA) against MTX induced ovarian damage, analyzed TOS, OSI, and TAS levels. TOS and OSI levels increased significantly with MTX application in ovarian tissue, and these values were shown to decrease with AXA application. At the same time, Gunyeli et al. (41) reported that TAS levels decreased with MTX and increased with AXA administration. Our findings supported previous reports that MTX administration induces oxidative stress in various tissues (42-44).

In our study, the comet method was used to reveal DNA damage. Compared to the control group, the comet score increased significantly in the MTX administered groups, while the comet score decreased significantly in the MTX+RES administered group. Alturfan et al. (45) examined the effect of resveratrol on different tissues against acrylamide-induced oxidative stress on rats and reported that while the level of 8-OHdG, which expresses DNA damage, was statistically increased in the group given acrylamide, this level decreased significantly in the group given RES. Our findings indicate that the DNA damage-reducing effect of RES is consistent with the literature.

## Conclusion

As a result, we found that RES significantly protected the ovaries against damage due to a single dose of MTX. However, we experienced severe animal losses in the groups where we planned to see the effect of RES on the damage caused by repeated doses of MTX.

In conclusion, we think that the oral use of RES together with an important chemotherapeutic agent such as MTX will be successful due to its effects on reducing ovarian damage and preserving follicle reserve. These results may be promising for the protection of reproductive health for many women undergoing cancer treatment today. For this purpose, more comprehensive clinical studies are needed in the future.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

Experiments were performed in accordance with the animal research guidelines of the National Institutes

of Health and were approved by the Mehmet Akif Ersoy University Animal Experiments Local Ethics Committee (Date: 18.09.2019; No: 545).

## Funding

This research was supported by the Mehmet Akif Ersoy Scientific Research Projects Unit [Project number: 0615-YL-19].

## Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

## Authors Contributions

KKA and SY conducted the animal studies, wrote the article and contributed equally to this work. SY performed TAS - TOS analyzes, interpreted the data and participated in the statistical analysis. In addition to assisting with animal studies, CAA participated in TAS and TOS analysis, interpretation of results and article writing. MO undertook histological examinations. RA performed the comet assay. All authors have read and approved the article.

## References

1. Fridlington JL, Tripple JW, Reichenberg JS, Hall CS, Diven DG. Acute methotrexate toxicity seen as plaque psoriasis ulceration and necrosis: a diagnostic clue. *Dermatol Online J* 2011;17(11):2.
2. Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(4):187-207.
3. Karri S, Vanithakumari G. Lipid Alterations Instigated by Methotrexate and Leucovorin in Female Reproductive Tract of Albino Rats. *International Journal of Cancer Research and Prevention* 2011;4(3):253.
4. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703.
5. Kivity S, Zafrir Y, Loebstein R, Pauzner R, Mouallem M, Mayan H. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev* 2014;13(11):1109-1113.
6. Caron JE, Krull KR, Hockenberry M, Jain N, Kaemingk K, Moore IM. Oxidative stress and executive function in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(4):551-556.
7. Oktem F, Yılmaz R, Ozguner F, Olgar S, Ayata A, Uzar E, Uz E. Methotrexate-induced renal oxidative stress in rats: the role of a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester. *Toxicol Ind Health* 2006;22(6):241-247.
8. Uygur AG, Shingirik E, Yuçel AH. Protective effect of alpha lipoic acid in methotrexate-induced damage. *Archiv Rel J* 2019;28(3):227-236.
9. Kabakci M, Kurutas EB, Bakaris S, Gungor M. The effect of erythropoietin on methotrexate-induced renal damage in rats: biochemical and histopathological studies. *Çukurova Med J* 2015;40(1):98-106.
10. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J Cosmet Dermatol* 2008;7(1):2-7.
11. Mazza G. Anthocyanins in grapes and grape products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1995; 35(4):341-371.
12. Karabulut AB. Resveratrol and its effects. *Turkey Clinics J Med*

- Sci 2008;28(6):166-169.
13. Keskin N, Noyan T, Kunter B. Health from Grape by Resveratrol: Review. *J Med Sci* 2009;29(5):1273-1279.
  14. Mahady GB, Pendland SL. Resveratrol inhibits the growth of helicobacter pylori in vitro. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1849.
  15. Ortega I, Duleba AJ. Ovarian actions of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1348(1):86-96.
  16. Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an anti-cancer agent: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;58(9):1428-1447.
  17. Refaiy A, Muhammad E, ElGanainy EO. Semiquantitative smothelin expression in detection of muscle invasion in transurethral resection and cystectomy specimens in cases of urinary bladder carcinoma. *African J Urol* 2011;17(1):6-10.
  18. Chen CY, Wang YF, Huang WR, Huang YT. Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;189(3):153-9.
  19. Bausinger J, Speit G. The impact of lymphocyte isolation on induced DNA damage in human blood samples measured by the comet assay. *Mutagenesis* 2016;31(5):567-72.
  20. Collins AR. Measuring oxidative damage to DNA and its repair with the comet assay. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840(2):794-800.
  21. Gradishar WJ, Schilsky RL. Effects of cancer treatment on the reproductive system. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1988;8(2): 153-171.
  22. Yulug E, Turedi S, Alver A, Turedi S, Kahraman C. Effects of resveratrol on methotrexate-induced testicular damage in rats. *Scientific World Journal* 2013;2013:489659.
  23. Sonmez MF, Cilenk KT, Karabulut D, Unalmis S, Deligonuul E, Ozturk I, Kaymak I. Protective effects of propolis on methotrexate-induced testis injury in rat. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2016;79: 44-51.
  24. Asci H, Ozmen O, Ellidag HY, Aydin B, Bas E, Yilmaz N. The impact of gallic acid on the methotrexate-induced kidney damage in rats. *J Food Drug Anal* 2017;25(4):890-897.
  25. Erdogan E, Ilgaz Y, Gurgor PN, Oztas Y, Topal T, Oztas E. Rutin ameliorates methotrexate induced hepatic injury in rats1. *Acta Cir Bras* 2015;30(11):778-784.
  26. Vardi N, Parlakpınar H, Cetin A, Erdogan A, Cetin Ozturk I. Protective effect of  $\beta$ -carotene on methotrexate-induced oxidative liver damage. *Toxicol Pathol* 2010;38(4):592-597.
  27. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2012;10: 49.
  28. Gusman J, Malonne H, Atassi G. A reappraisal of the potential chemopreventive and chemotherapeutic properties of resveratrol. *Carcinogenesis* 2001;22(8):1111-1117.
  29. Tunali-Akbay T, Sehirli O, Ercan F, Sener G. Resveratrol protects against methotrexate-induced hepatic injury in rats. *J Pharm Pharm Sci* 2010;13(2):303-10.
  30. Yulug E, Turedi S, Alver A, Turedi S, Kahraman C. Effects of resveratrol on methotrexate-induced intestinal injury. *Bratisl Lek Listy* 2015;116(11):676-80.
  31. Arslan A, Ozcicek F, Keskin Cimen F, Altuner D, Yarali O, Kurt N, Tumkaya L, Ozturk C, Suleyman H. Protective effect of resveratrol against methotrexate-induced oxidative stress in the small intestinal tissues of rats. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):10491-500.
  32. Ozcicek A, Cetin N, Keskin Cimen F, Tumkaya L, Malkoc I, Gulaboglu M, Yarali O, Suleyman B. The Impact of Resveratrol on Oxidative Stress Induced by Methotrexate in Rat Ileum Tissue: Evaluation of Biochemical and Histopathological Features and Analysis of Gene Expression. *Med Princ Pract* 2016;25(2):181-6.
  33. Senol E. What happened in febrile neutropenia in the last year? Factors and epidemiology (literature review). Third Febrile Neutropenia Postgraduate Training Course. February 27–29. Bilkent Hotel, Ankara 2004. [https://www.febrilnotrope-ni.net/pdf/3\\_MSEK/literatur\\_degerlenensi.pdf](https://www.febrilnotrope-ni.net/pdf/3_MSEK/literatur_degerlenensi.pdf) (Access Date: 17.08.2021)
  34. Gonderen HHS, Kapucu S. Evaluation criteria for neutropenia and nursing care in the neutropenic patient. *Hacettepe University nursing faculty J* 2009;16(1):69-75.
  35. Kiremitli T, Kiremitli S, Erel O, Oguz E, Dinc K, Nayki U, Nayki C, Turkler C, Kirkinci A. Dynamic thiol/disulphide homeostasis and ischemic modified albumin levels in isolated oligohydramnios. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2021;60(6):1038-1042
  36. Ata N, Kulhan NG, Kulhan M, Turkler C, Kiremitli T, Kiremitli S, Keskin Cimen F, Suleyman H, Toprak V. The effect of resveratrol on oxidative ovary-damage induced by methotrexate in rats (Resveratrol oxidative ovary-damage). *Gen Physiol Biophys* 2019;38(6):519-524.
  37. Turkler C, Onat T, Yildirim E, Kaplan S, Yazici GN, Mammadov R, Sunar M. An experimental study on the use of lycopene to prevent infertility due to acute oxidative ovarian damage caused by a single high dose of methotrexate. *Adv Clin Exp Med* 2020;29(1):5-11.
  38. Soylu Karapınar O, Pinar N, Özcan O, Özgür T, Dolapçioğlu K. Protective effect of alpha-lipoic acid in methotrexate-induced ovarian oxidative injury and decreased ovarian reserve in rats. *Gynecol Endocrinol* 2017;33(8):653-659.
  39. Chen ZG, Luo LL, Xu JJ, Zhuang XL, Kong XX, Fu YC. Effects of plant polyphenols on ovarian follicular reserve in aging rats. *Biochem Cell Biol* 2010;88(4):737-745.
  40. Ozdemir HU. Investigation of the effects of resveratrol on cyclophosphamide-induced ovarian damage in rats at light and electron microscopic level. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Istanbul 2014.
  41. Gunyeli I, Saygin M, Ozmen O. Methotrexate-induced toxic effects and the ameliorating effects of astaxanthin on genitourinary tissues in a female rat model. *Arch Gynecol Obstet* 2021;304(4):985-997.
  42. Yuksel Y, Yuksel R, Yagmurca M, Haltas H, Erdamar H, Toktas M, Ozcan O. Effects of quercetin on methotrexate-induced nephrotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol* 2017;36(1):51-61.
  43. El-Sheikh AA, Morsy MA, Abdalla AM, Hamouda AH, Alhaider IA. Mechanisms of Thymoquinone Hepatorenal Protection in Methotrexate-Induced Toxicity in Rats. *Mediators Inflamm* 2015;2015:859383.
  44. Daggulli M, Dede O, Utangac MM, Bodakci MN, Hatipoglu NK, Penbegul N, Sancaktutar AA, Bozkurt Y, Türkçü G, Yüksel H. Protective effects of carvacrol against methotrexate-induced testicular toxicity in rats. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:5551–5516
  45. Alturfan AA, Tozan-Beceran A, Sehirli AO, Demiralp E, Sener G, Omurtag GZ. Resveratrol ameliorates oxidative DNA damage and protects against acrylamide-induced oxidative stress in rats. *Mol Biol Rep* 2012;39(4):4589-4596.



## GIDA KATKI MADDESİ OLARAK KULLANILAN SİTRİK ASİT, ASKORBİK ASİT VE SODYUM SİTRATIN İNSAN LENFOSİT HÜCRELERİNDE GENOTOKSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

GENOTOXICITY EVALUATION OF CITRIC ACID, ASCORBIC ACID AND SODIUM CITRATE USED AS FOOD ADDITIVES IN HUMAN LYMPHOCYTES

Dilek AŞCI ÇELİK<sup>1</sup>, Vehbi Atahan TOĞAY<sup>1</sup>, Gülçin YAVUZ TÜREL<sup>1</sup>, Nurten ÖZÇELİK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Aşci Çelik D, Toğay VA, Yavuz Türel G, Özçelik N. Gıda Katkı Maddesi Olarak Kullanılan Sitrik Asit, Askorbik Asit ve Sodyum Sitratın İnsan Lenfosit Hücrelerinde Genotoksitesinin Değerlendirilmesi. Med J SDU 2022; 29(3): 486-492.

### Öz

#### Amaç

Gıda katkı maddelerinin kullanımı endüstriyel gelişmeyle birlikte sürekli artmaktadır. Bu çalışmada sık kullanılan sitrik asit, askorbik asit ve sodyum sitratın insan lenfosit hücrelerinde DNA üzerine olan etkilerinin comet metodu ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem

Herhangi bir bilinen hastalığı ya da sürekli ilaç kullanımı olmayan, son 6 ayda radyolojik muayene geçirmemiş ve sigara içmeyen 18 – 45 yaş aralığında 4 erkek ve 4 kadın gönüllüden kan alınmış ve lenfositler izole edilerek 50, 150, 300 ve 600 µg/mL dozlarında sitrik asit, askorbik asit ve sodyum sitrat ile 1 s inkübasyona bırakılmıştır. Ardından comet metodu uygulanmış ve kuyruk DNA yüzdesi parametresi DNA hasarının göstergesi olarak Tek-yönlü Anova ile değerlendirilmiştir.

#### Bulgular

Sodyum sitrat 300 ve 600 µg/mL dozlarında DNA hasarında kontrol grubuna kıyasla sınırlı artış görülmektedir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir

( $p>0,05$ ). Sitrik asit 600 µg/mL dozu ise kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek DNA hasarına sebep olmuştur ( $p<0,001$ ). Aynı oranda doz uygulanan askorbik asit ve sodyum sitrat ile karşılaştırıldığında da yüksek DNA hasarına sebep olduğu görülmektedir ( $p<0,001$ ). Diğer gruplarda DNA hasarında anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir ( $p>0,05$ ).

#### Sonuç

Çalışma sonucunda, denenen dozlarda askorbik asitin herhangi bir DNA hasarına sebep olmadığı, sitrik asitin yüksek dozlarda DNA hasarına sebep olduğu ve sodyum sitratın ise yüksek dozlarda DNA hasarına sebep olabileceği tespit edilmiştir. Bazı katkı maddeleri her ne kadar antioksidan olarak sınıflandırılrsa da, yüksek dozlarda DNA hasarına sebep olabilir. Dolayısıyla bu katkı maddelerini içeren gıdaların tüketiminde bilinçli ve kontrollü olunması gerekmektedir. Ancak kesin bir yargıya varmadan önce gıda katkı maddeleri ile ilgili daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Comet Metodu, DNA Hasarı, E300, E330, E331

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: D.A.Ç. / dilekasci@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 17.08.2022 • Kabul tarihi/Accepted Date: 02.09.2022

ORCID IDs of the authors: D.A.Ç: 0000-0002-2914-4695; V.A.T: 0000-0003-4722-3845;

G.Y.T: 0000-0001-9481-4475; N.Ö: 0000-0003-2326-6090

## Abstract

### Objective

The use of food additives is constantly increasing with industrial development. In this study, we aimed to determine the effects of commonly used citric acid, ascorbic acid, and sodium citrate on DNA in human lymphocytes by the comet assay.

### Material and Method

Blood samples were collected from 4 male and 4 female volunteers, aged 18 to 45 years, who had no known disease or continuous drug use, had not undergone radiological examination in the past 6 months, and were nonsmokers. Lymphocytes were isolated and incubated for 1 h with citric acid, ascorbic acid, and sodium citrate at doses of 50, 150, 300, and 600 µg/mL. Subsequently, the Comet assay was applied and the tail DNA percentage was evaluated as evidence of DNA damage using One-way Anova.

### Results

A limited increase in DNA damage was observed at sodium citrate doses of 300 and 600 µg/ml compared

to the control group. This increase was not statistically significant ( $p>0.05$ ). The dose of 600 µg/mL citric acid caused significantly higher DNA damage compared to the control group ( $p<0.001$ ). Likewise, when compared to the same dose of ascorbic acid and sodium citrate, dose of 600 µg/mL citric acid caused significantly higher DNA damage ( $p<0.001$ ). No significant change in DNA damage was observed in any other groups.

### Conclusion

As a result, it was found that ascorbic acid did not cause DNA damage at all doses, citric acid caused DNA damage at high doses, and sodium citrate might cause DNA damage at high doses. Although some additives are classified as antioxidants, they may cause DNA damage at high doses. Therefore, it is necessary to be aware and controlled when consuming foods containing these additives. However, more detailed studies on food additives are needed before a definitive conclusion can be drawn.

**Keywords:** Comet Assay, DNA Damage, E300, E330, E331

## Giriş

Gıda katkı maddeleri ilk zamanlarda sadece gıdanın bozulmasını önlemek için kullanılmıştır. Daha sonraları ise gıdanın üretilmesi, işlenmesi, paketlenmesi ve depolanması (1) sırasında tadını, kokusunu, görünümünü, yapısını ve mikrobiyolojik güvenliğini sağlamak için uygulanmaya başlanmış olan doğal, yarı sentetik, sentetik veya biyoteknolojik ürünler haline gelmiştir (1-3). Endüstriyel gelişmeyle birlikte kullanımları artmakta (2) ve insanlar tüketilen birçok gıdada katkı maddelerine maruz kalmaktadır (3, 4).

Avrupa Birliği gıda katkı maddelerini gıdalardaki işlevlerine göre 26 işlevsel sınıfa ayırırken, Amerika Birleşik Devletleri koruyucular, besin katkı maddeleri, renklendirici maddeler, tatlandırıcılar, tekstüre edici maddeler ve diğer maddeler olmak üzere 6 gruba ayırmıştır. Koruyucular grubu antimikrobialer, antioksidanlar ve kararmayı önleyici ajanlardan oluşmakta ve E numaraları E200 ile E399 arasında değişmektedir (1).

Sitrik asit (SA, E330), alkolsüz içecekler, jöle, fırınlanmış besinler, reçel, marmelat, peynir ve peynir ürünleri, konserve sebze ve meyve gibi gıda ve içecek endüstrisinde asit düzenleyici, lezzet arttırıcı, koruyucu

ve antioksidan sinerjisti olarak yaygın kullanılan bir gıda katkı maddesidir (4-6).

Askorbik asit (ASA, E300) antioksidan ve stabilize edici özelliğe sahip olup gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ASA'nın diğer elementleri ve temel beslenme faktörlerini oluşturma yeteneği ve güçlü antioksidan aktivitesi, bu maddenin farklı gıda ürünlerinde kullanımına neden olmuştur. ASA bazlı katkı maddeleri, alkollü içecekler, reçel, şekerleme, ekmek ve unlu mamuller, meyve suları, et ve balık ürünleri gibi birçok gıdanın üretim ve dönüşüm aşamalarında kullanılmaktadır (7).

Sodyum sitrat (SS, E331), genellikle tatlandırıcı veya koruyucu olarak kullanılan hem ekşi hem de tuzlu tatlar verebilen, alkolsüz içeceklerde, reçel, jöle, et ürünleri, bebek maması ve süt tozunda kullanılan gıda katkı maddesidir (5, 8, 9).

Modern gıda teknolojisi ile kullanımları son derece artan bu maddelerin insan sağlığına olumsuz etkileri de olabilmektedir (10). Bazı katkı maddelerinin zararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiş olsa da düşük uygulama konsantrasyonları gerekçe gösterilerek halen kullanılmaktadır (2) ve tüketici sağlığı üzerindeki dolaylı veya doğrudan etkileri sebebiyle hala önemli



bir araştırma konusudur (1, 11, 12). Genotoksisite, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, hiperaktivite, alerji, diyabet, obezite, üreme ve gastrointestinal sistem bozuklukları gibi hastalıkların oluşum mekanizmalarında rol aldıkları düşünülmektedir (13-15). Farklı model organizmalarda ve dokularda, genotoksik ve kanserojen olabilecek etkiler de gösterilmiştir (3, 5, 13, 15-18). Bazılarının toksisiteye sahip olduğu belirlenerek kullanımları kısıtlanmış ya da yasaklanmıştır (13). Bazılarının ise düşük toksisiteye neden olduğu belirtilse de düşük konsantrasyonlarda bile genotoksisiteye neden olduğu gösterilmiştir (13). Dolayısı ile her gıda katkı maddesinin farklı konsantrasyonlarda ve farklı dokularda toksisitesinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Genotoksinler, DNA'nın yapısını doğrudan, hücre bölünmesi sırasında veya DNA'daki çeşitli kimyasal grupların modifikasyonlarıyla değiştirebilmektedir (19). DNA'daki modifikasyonlar tespit edilmeden nesilden nesile aktarılabilen ve sonradan ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, günümüzde bu tür maddelerin genotoksik potansiyelinin izlenmesi oldukça önemlidir (19).

In vivo ve in vitro çalışmalar bazı gıda katkı maddelerinin DNA hasarını indükleyebildiğini göstermektedir (3, 16, 18-22). DNA hasarı, hücre ve organizma için potansiyel olarak tehlike oluşturmakta, hücre ölümüne yol açabilmekte veya karsinogenezin başlamasına neden olabilmektedir. Dolayısı ile DNA hasarı, tanımlanmış bir ajanın riski değerlendirileceğinde en önemli belirteçlerden biridir (2). İnsan hücrelerinde indüklenen genotoksisitenin değerlendirilmesinde çeşitli analizler olmasına karşın, "tek hücre jel elektroforezi" veya daha yaygın adı ile "comet metodu", hassas ve hızlı sonuç verebilen, uygulanabilirliği kolay ve aynı zamanda düşük maliyetli olması nedeniyle DNA hasar tespitinde sık kullanılan ve önerilen bir yöntem haline gelmiştir (2, 11, 18). Ayrıca, diğer tekniklerin birçoğunun uygulanabilirliği zor, pahalı ve çok sayıda hücreye ihtiyaç duymaktadır (2).

Tüm bu bilgiler dikkate alındığında, bu çalışmada yaygın olarak kullanılan katkı maddelerinden SA, ASA ve SS'nin insan lenfosit hücrelerinde DNA üzerindeki etkisinin Comet metodu ile incelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Dizaynı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (13.02.2019 tarih ve 29 sayılı karar). Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüş

ve gönüllü katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Gönüllüler için katı dışlama kriterleri uygulanmış ve çalışmada herhangi bir bilinen hastalığı ya da sürekli ilaç kullanımı olmayan, son 6 ayda radyolojik muayene geçirmemiş ve sigara içmeyen 18 – 45 yaş aralığında 4 erkek ve 4 kadın yer almıştır. Gönüllülerden 10 mL kan alınmış ve çalışma dizaynında yer alan 14 grup için de tüm katılımcıların kanları ayrı ayrı kullanılmıştır (Tablo 1). Uygulanan dozlar literatür taraması sonucunda daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak seçilmiştir (4, 10, 20).

Çalışma için sitrik asit (E330, SA, CAS No: 77-92-9), askorbik asit (E300, ASA, CAS No: 50-81-7) ve sodyum sitrat (E331, SS, CAS No: 68-04-2) Sigma (St. Louis, MO, US)'dan yerel satıcılar aracılığı ile temin edilmiştir.

### Comet Metodunun Uygulanması

Comet metodu, OECD In Vivo Memeli Alkalin Comet Metodu Uygulama Kılavuzuna (23) uygun olarak küçük değişikliklerle yürütülmüştür. Kullanılan tüm kimyasallar aksi belirtilmediği sürece Merck (Darmstadt, Almanya) veya Sigma (St. Louis, MO, US) firmalarından yerel satıcılar aracılığı ile temin edilmiştir.

Kanların heparinize tüplere alınmasının ardından hemen comet prosedürüne geçilmiştir. Lenfositlerin ayrılması için kanlar 1:1 oranında histopak-1077 ile karıştırılmış ve 2000 RPM'de 20 dk santrifüj edilmiştir. Ayrılan lenfositler ayrı bir tüpe alındıktan sonra PBS ile 1:1 oranında 2500 RPM'de 10 dk tekrar santrifüj edilmiştir. SA, ASA ve SS ayrı bir tüpte Tablo 1'de görülen 4 farklı dozda direkt lenfositlere uygulanmış ve 37 °C'de 1 s inkübe edilmiştir. Hiçbir uygulama yapılmayan negatif kontrol ve 50 µM 5 dk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulaması yapılan pozitif kontrol grupları da karşılaştırma için kullanılmıştır. Uygulamaların sonrasında lenfositler PBS ile yıkanmış ve tüm örnekler 37 °C'de 1 s daha inkübe edilmiştir. Daha sonra 20 µL hücre süspansiyonu 100 µL % 0,7'lik düşük erime noktalı agaroz (LMA, Fisher Scientific, Massachusetts, ABD) ile karıştırılmış ve daha önceden % 1'lik normal erime noktalı agaroz (NMA, Serva Electrophoresis, Almanya) ile kaplanmış lamlara yayılmış ve lameller kapatılmıştır. Agaroz jel katılaştıktan sonra lameller çekilmiş ve lamlar taze olarak hazırlanmış soğuk lizis solüsyonunda (pH: 10, 2,5 M NaCl, 100 mM Na<sub>2</sub>-EDTA, 10 mM Tris, %10 DMSO ve %1 Triton X-100) karanlıkta ve +4 °C'de 90 dk bekletilmiştir. Ardından elektroforez aşamasına geçilmiştir. Lizis solüsyonundan dikkatlice çıkarılan lamlar buz soğukluğunda ve taze hazırlanmış elektroforez solüsyonunda (pH: 13, 300 M NaOH, 1 mM EDTA) karanlıkta ve +4 °C'de 30 dk bekletilmiştir. Daha sonra 25 V (1,02 V/cm) ve +4 °C'de 25

Tablo 1

Çalışmada yer alan gruplar. Grup 1: Kontrol; Grup 2-5: Sitrik Asit uygulanmış lenfositler; Grup 6-9: Askorbik Asit uygulanmış lenfositler; Grup 10-13: Sodyum Sitrat uygulanmış lenfositler

Gruplar	N	Uygulama	Doz
1	8	Yok (Negatif Kontrol)	-
2	8	Sitrik Asit (E330)	50 µg/mL
3	8	Sitrik Asit (E330)	150 µg/mL
4	8	Sitrik Asit (E330)	300 µg/mL
5	8	Sitrik Asit (E330)	600 µg/mL
6	8	Askorbik Asit (E300)	50 µg/mL
7	8	Askorbik Asit (E300)	150 µg/mL
8	8	Askorbik Asit (E300)	300 µg/mL
9	8	Askorbik Asit (E300)	600 µg/mL
10	8	Sodyum Sitrat (E331)	50 µg/mL
11	8	Sodyum Sitrat (E331)	150 µg/mL
12	8	Sodyum Sitrat (E331)	300 µg/mL
13	8	Sodyum Sitrat (E331)	600 µg/mL
14	8	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (Pozitif Kontrol)	50 µM/mL

dk elektroforez işlemi uygulanmıştır. 25 dk sonunda elektroforez tankından dikkatlice çıkarılan lamalar nötralizasyon solüsyonu ile 3 kez 5 dk yıkanmış ve kurumaya bırakılmıştır. Kuruma sürecinin ardından örnekler preparat başına 20 µL etidyum bromür ile boyanmış ve karanlık odada floresan mikroskop (Zeiss Imager A1) altında görüntülenmiştir. Her grup için 2 adet preparat hazırlanmış ve preparat başına 50 hücrenin fotoğrafı rastgele çekilmiştir (Zeiss Axiocam Icc 1). Fotoğraflar OpenComet (24) programı aracılığı ile DNA hasarının tespit edilebilmesi için analiz edilmiştir. Kuyruk DNA yüzdesi (TDNAP) parametresi DNA hasarının göstergesi olarak seçilmiştir.

### İstatistik Analiz

Hücrelerin TDNAP değerleri SPSS v20 (25) programında Tek – yönlü Anova testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak sunulmuş ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Elde edilen sonuçlar Tablo 2'de sunulmuştur. Katkı maddeleri, kendi içinde farklı dozları, kontrol grupları ve aynı doza sahip farklı gıda katkı maddeleri ile karşılaştırılmıştır. Buna göre bazı karşılaştırmalar için anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Pozitif kontrol grubu

beklediği gibi tüm gruplardan anlamlı şekilde yüksek DNA hasarına sebep olmuştur (p<0,001). Farklı gıda katkıları ise doza bağlı olarak farklı sonuçlar ortaya koymuştur. ASA (Grup 6 – 9), doz bağımsız şekilde kontrol grubuna kıyasla DNA hasarında anlamlı bir değişikliğe sebep olmamıştır (p>0,05). ASA dozları kendi aralarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

SS'de (Grup 10 – 13) 50 ve 150 µg/mL dozlarında DNA hasarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişiklik olmamıştır (p>0,05). Ancak 300 ve 600 µg/mL dozlarında DNA hasarında kontrol grubuna kıyasla sınırlı artış görülmektedir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). SS dozları da kendi aralarında karşılaştırıldığında DNA hasarında değişime gözlenirse de anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

SA dozlarında (Grup 2 – 5) ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Grup 2, 3 ve 4 kontrol grubuna kıyasla DNA hasarında anlamlı bir değişikliğe sebep olmamıştır (p>0,05). Ancak 600 µg/mL SA dozu uygulanan grup 5 kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek DNA hasarına sebep olmuştur (p < 0,001). Benzer şekilde diğer SA grupları ile kıyaslandığında da yüksek DNA hasarına sebep olmuştur (p < 0,001). Grup 5, aynı oranda doz uygulanan grup 9 (600 µg/mL ASA) ve grup 13 (600 µg/mL SS) ile karşılaştırıldığında da yüksek

Tablo 2

Ortalama "kuyruk DNA yüzdesi" değerleri ve istatistiksel anlamlılık seviyeleri

Gruplar	Ortalama Kuyruk DNA Yüzdesi (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)
1 (Kontrol)	2.07 $\pm$ 2.20
2 (Sitrik Asit, 50 $\mu$ g/mL)	0.94 $\pm$ 0.95
3 (Sitrik Asit, 150 $\mu$ g/mL)	0.96 $\pm$ 0.90
4 (Sitrik Asit, 300 $\mu$ g/mL)	0.93 $\pm$ 0.71
5 (Sitrik Asit, 600 $\mu$ g/mL)	11.65 $\pm$ 11.59 <sup>*,**, #</sup>
6 (Askorbik Asit, 50 $\mu$ g/mL)	0.96 $\pm$ 1.48
7 (Askorbik Asit, 150 $\mu$ g/mL)	1.29 $\pm$ 1.56
8 (Askorbik Asit, 300 $\mu$ g/mL)	0.89 $\pm$ 0.97
9 (Askorbik Asit, 600 $\mu$ g/mL)	0.95 $\pm$ 1.36
10 (Sodyum Sitrat, 50 $\mu$ g/mL)	1.20 $\pm$ 2.59
11 (Sodyum Sitrat, 150 $\mu$ g/mL)	0.90 $\pm$ 0.91
12 (Sodyum Sitrat, 300 $\mu$ g/mL)	3.53 $\pm$ 5.19
13 (Sodyum Sitrat, 600 $\mu$ g/mL)	2.88 $\pm$ 3.61
14 (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 50 $\mu$ L)	22.50 $\pm$ 10.83 <sup>##</sup>

\*Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p &lt; 0.001);

\*\* Grup 2, 3 ve 4 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p &lt; 0.001);

# Grup 9 ve 13 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p &lt; 0.001);

## Tüm gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p &lt; 0.001);

Her grup için 2 adet preparat hazırlanmış ve preparat başına 50 hücrenin fotoğrafı rastgele çekilmiştir

DNA hasarına sebep olmuştur (p < 0,001). Buna göre yüksek doz SA uygulaması insan lenfositlerinde DNA hasarına sebep olmuştur.

## Tartışma

İnsan periferik kan lenfositleri (KL), DNA hasarını tespit etmek için oldukça sık kullanılmaktadır. Tüm dokuları dolaşması ve uzun ömürlü olması nedeniyle tercih edilmektedir. Her 1 mL kanda 1–3x10<sup>6</sup> lenfosit bulunmaktadır ve bireylerden düşük maliyetle kolayca tekrar elde edilebilir (26). Bu sebeple çalışmamızda DNA hasarının değerlendirilmesi için lenfositler tercih edilmiştir.

KL'de SA'nın 24 ve 48 s süreyle 50, 100, 200 ve 3000  $\mu$ g/mL konsantrasyonlarda genotoksik etkileri değerlendirilmiş ve kromozomal aberasyonlarda (KA) önemli bir artışa neden olduğu belirtilmiştir. SA, 24 s 100 ve 200  $\mu$ g/mL konsantrasyonlarında ve 48 s tüm konsantrasyonlarda mitotik indeksi azaltırken, kardeş kromatid değişimini (SCE) ve mikronükleus (MN) sıklığını da artırmıştır (4). Çalışmamızda SA 50 – 300  $\mu$ g/mL dozlarında DNA hasarına sebep olmamıştır. 600  $\mu$ g/mL do-

zunda ise kontrol grubuna kıyasla oldukça yüksek DNA hasarına sebep olmuştur. Bu araştırma ve çalışmamız arasında ortaya çıkan farklılıklar Yılmaz vd. (2008)'de uygulanan uzun inkübasyon süreleri ile bağlantılı olabilir.

SA, fosforik asit (PA) ve bunların kombinasyonları ile benzoik asit (BA) ve kalsiyum propiyonat (CP) gibi antimikrobiyal katkı maddelerinin etkisi KL'de comet testi ile değerlendirilmiştir. SA, PA, BA ve CP sırasıyla 200, 25-200, 50-500, 50-1000  $\mu$ g/mL 1 s in vitro maruziyet sonrası DNA hasarında artışa neden olmuştur. Sonuç olarak kullanılan gıda katkı maddelerinin konsantrasyonlarının DNA hasarını indüklediği ve genotoksik etkinin en fazla PA'da ve en az da SA'da olduğu belirtilmiştir (27). Bir diğer çalışmada lenfositler sodyum asetat (50, 100 ve 200 mM), sodyum asit pirofosfat (25, 50 ve 100 mM/L) ve SA (100, 200 ve 300  $\mu$ g/mL) için belirlenen konsantrasyonlar ile inkübe edilmiştir. Hücre canlılığında ve proliferasyonda konsantrasyona bağlı azalma gözlemlenirken comet testi ile doza bağlı olarak DNA hasarında artış olduğu tespit edilmiştir (20). İnsan sperm hücreleri SA, BA, brilliant blue (BB)

ve sunset yellow (SY) ile 50, 100, 200 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarda 1 saat 32°C'de inkübe edilmiş ve DNA hasarı comet metodu ile değerlendirilmiştir. SA, BA, BB ve SY'nin sperm hücrelerinde doza bağlı olarak DNA hasarında artışa neden olduğu belirtilmiştir. Kontrol hücrelerine göre DNA hasarında en yüksek artışa SY'nin neden olduğu ve ardından sırası ile BB, BA ve SA'nın sebep olduğu bildirilmiştir (10). Bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da SA doza bağlı olarak DNA hasarında artışa sebep olmuştur.

Her ne kadar SS ve ASA'nın genotoksitesinin KL'de değerlendirilmesi için yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlı olsa da benzer amaçlarla kullanılan diğer gıda katkı maddeleri KL'de DNA hasarı açısından tartışılmıştır. 100, 200, 400 ve 800 µg/mL konsantrasyonlarda uygulanan sodyum sorbatın tüm konsantrasyonlarda DNA hasarına neden olduğu ve en yüksek konsantrasyonlarda KL için genotoksik olduğu bildirilmiştir (21). Aroma maddesi olarak kullanılan benzil türevlerinin (benzil alkol, benzil asetat, benzoik asit ve benzaldehit) genotoksitesitesi KL'de comet testi ile değerlendirilmiştir. Benzil alkol 25 ve 50 mM, benzil asetat 50 mM, benzaldehit 10 ve 25 mM, benzoik asit 5 mM konsantrasyonlarda DNA hasarına neden olmuştur (11). BA, potasyum sorbat (PS), klorofil, tartrazin ve bütillenmiş hidroksianisolin (BHA) hematolojik, biyokimyasal, histopatolojik ve genotoksik olarak değerlendirilmiş ve BHA dışında diğer katkı maddelerinin DNA hasarına neden olduğu comet metodu ile gösterilmiştir (18). Mamur ve ark. (2010), PS'nin 125, 250, 500 ve 1000 µg/mL'lik dozlarının lenfosit hücreleri üzerindeki genotoksik etkisini MN, SCE ve comet metodu ile incelemiştir. PS'nin 500 ve 1000 µg/mL'lik konsantrasyonlarının KA frekansını önemli derecede arttırdığı; 250, 500, 1000 µg/mL'lik dozlarının 24 s uygulamada ve 125, 250, 500, 1000 µg/mL'lik dozlarının 48 s uygulamada SCE frekansını önemli derecede arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca comet testi ile PS'nin tüm dozlarda DNA hasarını arttırdığı da gösterilmiştir (28). Sodyum benzoatın (SB) 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100 µg/mL'lik konsantrasyonlarda ve potasyum benzoatın 62,5, 125, 250, 500 ve 1000 µg/mL'lik konsantrasyonlarda genotoksik etkisi kültüre edilmiş KL hücrelerinde KA, SCE, MN ve comet testlerini kullanılarak değerlendirilmiş ve bütün uygulama dozlarında kontrol gruplarına göre KA, SCE ve MN frekansında önemli bir artış olduğu ve mitotik indeksi düşürdüğü belirtilmiştir (29). Potasyum bromatın (PB) KL'de genotoksik etkileri SCE, KA ve MN ile in vitro olarak araştırılmıştır. KL hücreleri 24 ve 48 s boyunca 400, 450, 500, 550 µg/ml PB ile muamele edilmiştir. SCE sıklığında tüm doz ve sürelerde artış tespit edilmesine karşın yalnızca 48 s uygulamada istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. KA da 24 ve 48 saat uygulama sonrası anlamlı artış tespit edilmiştir. PB hücre

proliferasyon ve mitotik indekslerini de azaltmıştır. MN oluşumu 24 saat maruziyet sonrası doza bağlı olarak indüklenirken, 500 ve 550 µg/mL dozlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 48 s uygulama sonrası ise tüm dozlarda anlamlı artış bulunmuştur (30).

## Sonuç

Çalışma sonucunda, denenen dozlarda ASA'nın herhangi bir DNA hasarına sebep olmadığı, SA'nın yüksek dozlarda DNA hasarına sebep olduğu ve SS'nin ise yüksek dozlarda DNA hasarına sebep olabileceği tespit edilmiştir. Bazı katkı maddeleri her ne kadar antioksidan olarak sınıflandırılrsa da DNA hasarına sebep olabilir. Dolayısı ile bu katkı maddelerini içeren gıdaların tüketiminde bilinçli ve kontrollü olunması gerekmektedir. Tükettiğimiz birçok gıdada bulunan katkı maddelerinin sürekli ve uzun süreli tüketimleri sonucunda kümülatif etkiler oluşturabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak kesin yargılara varmadan önce gıda katkı maddeleri ile ilgili daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Etik Kurul Onayı

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (13.02.2019 tarih ve 29 sayılı karar). Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

## Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

## Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

## Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede mevcuttur.

## Yazar Katkıları

DAÇ: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Makalenin Yazımı.

VAT: Çalışmanın planlanması; Formal Analizler; Makalenin düzenlenmesi.

GYT: Araştırma; Makalenin düzenlenmesi

NÖ: Kaynakların Sağlanması; Denetim; Makalenin düzenlenmesi

## Kaynaklar

- Carocho M, Barreiro MF, Morales P, Ferreira IC. Adding molecules to food, pros and cons: A review on synthetic and natural food additives. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2014;13(4):377-99.
- Peycheva E, Alexandrova R, Miloshev G. Application of the yeast comet assay in testing of food additives for genotoxicity. *LWT-Food Science and Technology*. 2014;59(1):510-7.
- Abd-Elhakim YM, Hashem MM, Anwar A, El-Metwally AE, Abo-El-Sooud K, Moustafa GG, et al. Effects of the food additives sodium acid pyrophosphate, sodium acetate, and citric acid on hemato-immunological pathological biomarkers in rats: Relation to PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  and tnfr $\alpha$  signaling pathway. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2018;62:98-106.
- Yılmaz S, Ünal F, Yüzbaşıoğlu D, Aksoy H. Clastogenic effects of food additive citric acid in human peripheral lymphocytes. *Cytotechnology*. 2008;56(2):137-44.
- Türkoğlu Ş. Genotoxicity of five food preservatives tested on root tips of *Allium cepa* L. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2007;626(1):4-14.
- Chen X, Lv Q, Liu Y, Deng W. Effects of the food additive, citric acid, on kidney cells of mice. *Biotechnic & Histochemistry*. 2015;90(1):38-44.
- Varvara M, Bozzo G, Celano G, Disanto C, Pagliarone CN, Celano GV. The use of ascorbic acid as a food additive: technical-legal issues. *Italian journal of food safety*. 2016;5(1).
- Sammel L, Claus J, Greaser M, Richards M. Investigation of mechanisms by which sodium citrate reduces the pink color defect in cooked ground turkey. *Meat science*. 2006;72(4):585-95.
- Lenzi LJ, Lucchesi PM, Medico L, Burgán J, Krüger A. Effect of the food additives sodium citrate and disodium phosphate on Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and production of stx-phages and Shiga toxin. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:992.
- Pandır D. DNA damage in human germ cell exposed to the some food additives in vitro. *Cytotechnology*. 2016;68(4):725-33.
- Demir E, Kocaoğlu S, Kaya B. Assessment of genotoxic effects of benzyl derivatives by the comet assay. *Food and chemical toxicology*. 2010;48(5):1239-42.
- Carocho M, Ferreira IC. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food and chemical toxicology*. 2013;51:15-25.
- Dosay-Akbulut M. Determination of DNA Damage Caused by Food Additives Using Comet Assay Method: Food Additives DNA damage via comet assay. *Progress in Nutrition*. 2021;22(4):e2020071.
- Raya SA, Aboul-Enein AM, El-Nikeety MM, Mohamed RS, Abdelwahid WM. In Vivo comet assay of food additives' combinations and their effects on biochemical parameters in albino rats. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2020;24:9170-83.
- Ali MY, Hassan GM, Hassan AMS, Mohamed ZA, Ramadan MF. In vivo genotoxicity assessment of sunset yellow and sodium benzoate in female rats. *Drug and Chemical Toxicology*. 2020;43(5):504-13.
- Shimada C, Kano K, Sasaki YF, Sato I, Tsudua S. Differential colon DNA damage induced by azo food additives between rats and mice. *The Journal of toxicological sciences*. 2010;35(4):547-54.
- Dorier M, Béal D, Marie-Desvergne C, Dubosson M, Barreau F, Houdeau E, et al. Continuous in vitro exposure of intestinal epithelial cells to E171 food additive causes oxidative stress, inducing oxidation of DNA bases but no endoplasmic reticulum stress. *Nanotoxicology*. 2017;11(6):751-61.
- Abo-EL-Sooud K, Hashem MM, Badr YA, Eleiwa MM, Gab-Alaha AQ, Abd-Elhakim YM, et al. Assessment of hepato-renal damage and genotoxicity induced by long-term exposure to five permitted food additives in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25(26):26341-50.
- Mpountoukas P, Vantarakis A, Sivridis E, Lialiaris T. Cytogenetic study in cultured human lymphocytes treated with three commonly used preservatives. *Food and Chemical Toxicology*. 2008;46(7):2390-3.
- Abd-Elhakim YM, Anwar A, Hashem MM, Moustafa GG, Abo-El-Sooud K. Sodium acetate, sodium acid pyrophosphate, and citric acid impacts on isolated peripheral lymphocyte viability, proliferation, and DNA damage. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2018;32(8):e22171.
- Mamur S, Yüzbaşıoğlu D, Ünal F, Aksoy H. Genotoxicity of food preservative sodium sorbate in human lymphocytes in vitro. *Cytotechnology*. 2012;64(5):553-62.
- Ataseven N, Yüzbaşıoğlu D, Keskin AÇ, Ünal F. Genotoxicity of monosodium glutamate. *Food and Chemical Toxicology*. 2016;91:8-18.
- OECD. Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. Paris: OECD Publishing; 2016.
- Gyori BM, Venkatachalam G, Thiagarajan P, Hsu D, Clement M-V. OpenComet: an automated tool for comet assay image analysis. *Redox biology*. 2014;2:457-65.
- IBMCorp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.; 2011.
- Lerda D, Biaggi Bistoni M, Peralta N, Ychari S, Vazquez M, Bosio G. Fumonisin in foods from Cordoba (Argentina), presence and genotoxicity. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2005;43(5):691-8.
- Yılmaz S, Ünal F, Yüzbaşıoğlu D, Celik M. DNA damage in human lymphocytes exposed to four food additives in vitro. *Toxicology and Industrial Health*. 2014;30(10):926-37.
- Mamur S, Yüzbaşıoğlu D, Ünal F, Yılmaz S. Does potassium sorbate induce genotoxic or mutagenic effects in lymphocytes? *Toxicology in vitro*. 2010;24(3):790-4.
- Zengin N, Yüzbaşıoğlu D, Ünal F, Yılmaz S, Aksoy H. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: Sodium benzoate and potassium benzoate. *Food and Chemical Toxicology*. 2011;49(4):763-9.
- Kaya FF, Topaktaş M. Genotoxic effects of potassium bromate on human peripheral lymphocytes in vitro. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2007;626(1-2):48-52.



## THE POSSIBLE ROLE OF MIR-1910-3P, MIR-4649-3P, MIR-4296, AND MIR-210 IN THE PATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS: MAY MIR-4296 PLAY CRUCIAL ROLES IN THE DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS?

ATOPIK DERMATİT PATOGENEZİNDE MİR-1910-3P, MİR-4649-3P, MİR-4296 VE MİR-210'UN OLASI ROLÜ: MİR-4296 ATOPIK DERMATİT GELİŞİMİNDE ÖNEMLİ ROL OYNAYABİLİR Mİ?

Havva Hilal AYVAZ ÇELİK<sup>1</sup>, Kuyaş HEKİMLER ÖZTÜRK<sup>2</sup>, Emrah ATAY<sup>3</sup>, İjlal ERTURAN<sup>1</sup>, Selma KORKMAZ<sup>1</sup>, Mehmet YILDIRIM<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Public Health Expertise, Eskişehir Provincial Health Directorate, Eskişehir, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Ayvaz Çelik HH, Hekimler Öztürk K, Atay E, Erturan İ, Korkmaz S, Yıldırım M. The Possible Role of Mir-1910-3p, Mir-4649-3p, Mir-4296, and Mir-210 in The Pathogenesis of Atopic Dermatitis: May Mir-4296 Play Crucial Roles in The Development of Atopic Dermatitis? Med J SDU 2022; 29(3): 494-503.

### Öz

#### Amaç

Atopik dermatit (AD), patogenezinde açıklanamayan noktaları olan kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Plazmadaki mikroRNA'ların (miRNA, miR) değişmiş ekspresyonları, hastalıklı bireyleri sağlıklı kontrollerden ayıran belirteçler olarak hizmet edebilir. Bu çalışmada, AD'li hastalarda miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296 ve miR-210'un plazma ekspresyon düzeyleri araştırıldı.

#### Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışmaya 40 AD'li hasta ve 40 sağlıklı kontrol alındı. MiRNA'ları ölçmek için real-time PCR kullanıldı.

#### Bulgular

Ortalama plazma miR-4296 düzeyi hasta grupta daha yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). SCORAD skorları ile miR-210 seviyeleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptandı ( $r: -0.340$ ,  $p=0.032$ ). miR-210 seviye-

leri hastalık şiddeti arttıkça azalmaktaydı. Lojistik regresyon analizinde plazma miR-4296 seviyelerinde bir artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $OR = 5.464$ ,  $p < 0.001$ ). Diğer analizlerde anlamlı bir farklılık bulunmasa da miR-1910-3p seviyelerinde bir azalma da istatistiksel olarak anlamlıydı.

#### Sonuç

MiRNA'lar AD patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar. Artan miR-4296 ekspresyon seviyeleri, AD hastalarını sağlıklı kişilerden ayırt etmede önemli ölçüde daha iyi görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Atopik dermatit, miR-4296, miR-1910-3p, miR-210, SCORAD

#### Abstract

#### Objective

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with unexplained points in its pathogenesis. Altered expressions of microRNAs (miRNA, miR) in

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** H.H.A.Ç. / drhhilalayvaz@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 19.08.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 02.09.2022

**ORCID IDs of the authors:** H.H.A.Ç: 0000-0002-6576-2431; K.H.Ö: 0000-0002-7075-8875;

E.A:0000-0002-6581-8626; İ.E:0000-0002-0640-2292; S.K:0000-0003-3877-3976;

M.Y:0000-0003-3373-9074

plasma can serve as markers that distinguish diseased individuals from healthy controls AD. In the present study, plasma expression levels of miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296 and miR-210 were investigated in AD.

### Material and Method

Forty patients with AD and forty healthy control subjects were included in the present study. Quantitative real-time PCR was used to measure miRNAs.

### Results

The mean plasma miR-4296 level was higher in the patient group ( $p < 0.001$ ). There was a significant negative correlation between SCORAD scores and

miR-210 levels ( $r:-0.340$ ,  $p=0.032$ ). miR-210 levels decreased with increasing disease severity. In logistic regression analyses, an increase in plasma miR-4296 levels was found to be statistically significant (OR =5.464,  $p<0.001$ ). Moreover, although not significant in other analyzes, a decrease in the miR-1910-3p was shown statistically significant.

### Conclusion

MiRNAs are crucial in the pathogenesis of AD. Increased miR-4296 seems to be significantly better at discriminating AD patients from healthy individuals.

**Keywords:** Atopic dermatitis, miR-4296, miR-1910-3p, miR-210, SCORAD

## Introduction

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disease that has significant negative impacts on the lives of patients and their families [1-3]. The enlightened part of the pathogenesis of AD includes barrier dysfunction, genetic factors, dysfunction in cell-mediated immunity, Immunoglobulin E (IgE)-mediated hypersensitivity and the imbalance of T lymphocytes, dysfunction in the synthesis of cytokines, antimicrobial peptides, chemokine, IgE, proteases, and their inhibitors involved in the correct structuring of epithelial cells, and environmental factors [2, 4, 5]. MicroRNAs (miRNAs, miRs) are silent non-coding RNAs that regulate the target genes' expressions post-transcriptionally [6]. Many studies reported that miRNAs could be detected in serum, urine, and amniotic fluid, and altered miRNA expression regulates many processes including progression, differentiation, maturation of cells, programmed cell death, and immune system homeostasis [7, 8]. Furthermore, many studies reported that miRNAs in plasma might serve as reliable markers to distinguish sick individuals from healthy controls, and determine the disease's severity and prognosis [9-13]. The miRNA topic is promising and popular in pathogenesis, genetics, and disease severity markers. They may become the regulators of future gene therapies in many dermatological diseases, also in AD [7]. Many authors evaluated many miRNAs in patients with AD [5, 6, 13, 14]. To our knowledge, no study is present evaluating plasma miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, and miR-210 expression levels in AD. Few studies have been conducted on miR-210 alone in other allergic conditions such as asthma [15-17]. Thus, the current study was aimed to evaluate these miRs mentioned above, which target the Treg cells, and compare the results between patients with

AD and healthy controls, and also to determine the potential of these miRs in the molecular pathogenesis of AD.

### Material and Method

Ethics Committee of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine approved this study (decision 10 on 16.01.2020) which was conducted in line with the principles of the "Helsinki Declaration". A signed consent form was obtained from all participants.

**Study population:** Patients diagnosed with AD according to Hanifin-Rajka criteria [18], with an age between 18-65, admitting to the dermatology clinic of our Hospital between February 2020- January 2021, were included in this study. Patients who has cardiovascular disease, active infection, and systemic diseases such as diabetes mellitus, rheumatic diseases, and/or inflammatory bowel diseases or other skin diseases than AD were excluded. All patients were selected from those who had not received any systemic therapy including phototherapy for at least 12 weeks before the study. The severity of the disease was evaluated with the SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index [19] in the patient group and they were divided into three subgroups according to their SCORAD scores: mild disease with 0-24 score, moderate disease with 25-50 score, severe disease with >50 score.

Age- and sex-matched healthy volunteers with same criteria mentioned above were also enrolled as the control group.

**miRNA extraction and cDNA synthesis:** 4 ccs of peripheral venous blood from participants were



centrifuged, and the plasma portion was put into a 1.5 ml Eppendorf tube. The plasma was separated into Eppendorf tubes and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until miRNA isolation.

The isolation of miRNA from the samples was performed with the Hybrid-RTM miRNA Isolation Kit (GeneAll Biotechnology, Korea) according to instructions. The concentration and purity of the isolated total miRNAs were measured with a Thermo Fisher NanoDrop™ spectrophotometer. The WScript™ cDNA Synthesis Kit was used to obtain cDNA from the miRNA. Reverse transcription was performed using the SimpliAmp Thermal Cyclor (Thermo Fisher Scientific, USA) according to instructions. The obtained cDNA samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until quantitative real-time-PCR (qRT-PCR) analysis was performed.

**Primer sequences and quantitation of candidate miRNAs:** For miR-210: Forward: 5'-TAGCACCATTT-GAAATCGGTTA-3' (Accession No: MIMAT0000681). For miR-1910: Forward: 5'-AGGCAAGATGCTGG-CATAGCT-3' (Accession No: MIMAT0000089). For miR-4649: Forward: 5'-AGGCAAGATGCTGGCATAG-CT-3' (Accession No: MIMAT0000089). For miR-4296: 5'-TAAGGTGCATCTAGTGCAGATAG-3' (Accession No: MIMAT0000072), U6 snRNA as a housekeeping gene includes primers as follows: Forward: 5'-GCTT-CGGCAGCACATATACTAAAAT -3'.

For RNA integrity; on a gel safe dye stained %1.4 agarose gel, RNA integrity was tested by the presence of intact bands of 18S and 28S. The quantitation of the obtained miRNAs was carried out with Rotor-Gene Q (Qiagen, Hiden, Germany) following the manufacturer's instructions. miRNAs were analyzed using the SYBR green (miRCURY LNA SYBR Green PCR Kit cat no: 339346) method using U6 snRNA as an internal control (housekeeping gene). The cycle threshold (CT) values of miRNAs were determined and the obtained CT values were normalized to RNU6. The fold change of each miRNA expression was calculated using the  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  equation.

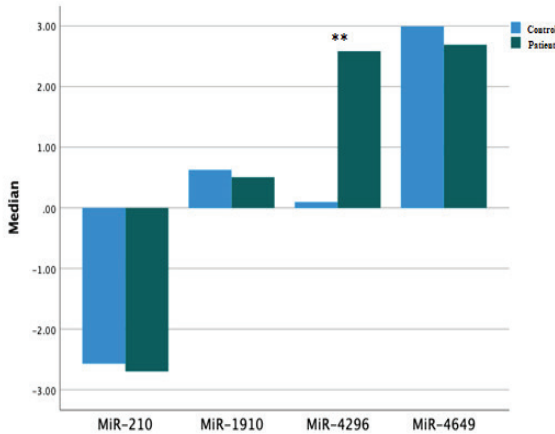
### Statistical Analysis

SPSS Statistics 27.0 was used to analyze data. The values of descriptives were presented as mean  $\pm$  standard deviation. The categorical variables were presented as frequency and percentage, and Chi-Square analysis was used for them. The distribution characteristics were examined with the Shapiro Wilk test. Mann Whitney U or Kruskal Wallis test was used for non-parametric distributions according to the number of groups. For analysis of 2 scale/continuous type variables, Spearman correlation analysis was

used. In logistic regression analysis, there are several methods for determining the independent variables that are added to the regression model. One of these methods is to select variables that are significant in univariate analyses. Although this is a common method, we preferred a different variant when building the model. Measurement of the expression level of miRs is relatively laborious and expensive. At this point, the evaluation of these parameters must be multidimensional. Therefore, we decided to include every possible related variable in the logistic regression model, even if significant or not. This is because in univariate analyses, some variables may not be significant due to masking of unpredictable conditions, and regression analyses can clarify this situation. In our analyses, a variable is observed in 1910 that is not significant in the univariate analysis but is significant in the multivariate logistic regression. In all analyses, a p-value of  $<0.05$  was accepted as significant.

### Results

As shown in Table 1, 40 patients with AD and 40 controls were included. 12 (30%) of the patients were male and 28 (70%) were female, which is the same as the control group ( $p=0.999$ ). The mean age of the patient group was 37.35 years, whereas it was 38.20 in the control group ( $p=0.923$ ). Descriptive features of the subjects are shown in Table 1. Of these patients, 11 (27.5%) had mild, 16 (40%) had moderate and, 13 (32.5%) had severe disease according to the SCORAD. Furthermore, 24 (60%) patients had a high level of serum IgE ( $>200$  IU/mL). 4 (10%) patients had concurrent allergic asthma, 4 (10%) had allergic rhinitis, 3 (7.5%) had urticaria and, 1 (2.5%) had allergic conjunctivitis. In contrast, there have been no personal concurrent allergic diseases in the control group ( $p=0.001$ ). 12 (30%) patients had an atopy history in their family, whereas 11 (27.5%) healthy controls had an atopy history in their family as well ( $p=0.999$ ). These AD patients with other allergic diseases were not using regular medical treatment, and they had not used any systemic drug for at least 12 weeks, either. The mean levels of miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296 and miR-210 were compared between the two groups (Table 2). The mean miR-4296 level of the patient group was significantly higher ( $p<0.001$ ) (Figure 1). While the levels of miR-1910-3p, miR-4649-3p, and miR-210 were compared, there was no significant difference (Table 2). In logistic regression analyses, an increase in plasma miR-4296 levels was seen statistically significant in developing AD (OR =5.464,  $p<0.001$ ) (Table 3). Although there was no significant difference between the patient



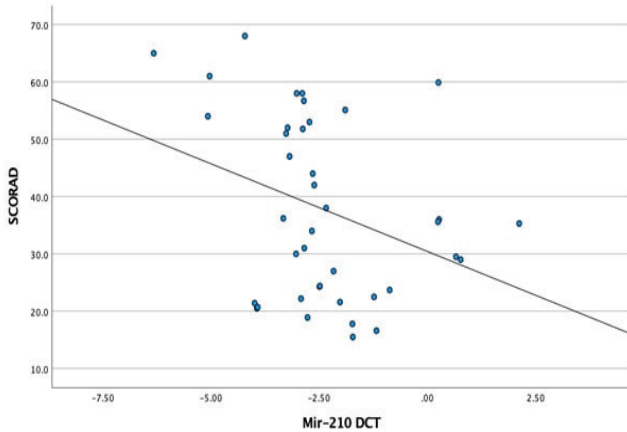
**Figure 1:**

Relative miRNA expression of AD according to healthy controls. \*\*p<0.001, statistically significant. The relative expression value of the control group was accepted as 1. Expression levels of specific miRNAs: miR-210, miR-1910-3p, miR-4296, miR-4649-3p (FC=0.8, p=0.722; FC=1.4, p=0.312; FC=0.2, p=0.000, FC=0.9, p=0.501, respectively) in 40 AD patients, and 40 control were analyzed using parametric Mann-Whitney U Test. Data are presented as a median of normalized miRNA expression in log<sub>2</sub>(2<sup>-ΔΔCT</sup>).

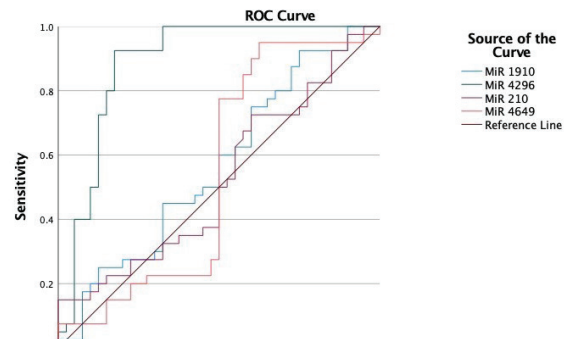
**Table 1** Baseline characteristics of the study groups

	Patient group (n=40)			Control group (n=40)	p value*
Age, years	37.35 ± 14.29			38.20 ± 15.78	0.923
Female, n (%)	28 (70%)			28 (70%)	0.999
Male, n (%)	12 (30%)			12 (30%)	
	Mean ±Std <sup>†</sup>	Median	Minimum-Maximum		
Total IgE (IU/mL)	528.87 ± 624.19	529.37	10-2500		
Duration of disease, years	9.78 ± 9.2	10.16	1-35		
Mild disease, n (%)	11 (27.5%)				
Moderate disease, n (%)	16 (40%)				
Severe disease, n (%)	13 (32.5%)				
Other allergic conditions ‡	12 (30%)			0 (0%)	
Smokers, n (%)	5 (12.5%)			3 (7.5%)	0.453
Non-smokers, n (%)	35 (87.5%)			37 (92.5%)	
Alcohol users, n (%)	9 (22.5%)			2 (5%)	0.712
Non-alcoholics, n (%)	31 (77.5%)			38 (95%)	
Atopy in the family, n (%)	12 (30%)			11 (27.5%)	0.999
No family history of atopy, n (%)	28 (70%)			29 (72.5%)	

p\*: Mann Whitney U †: Standart deviation, ‡: Concurrent allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, asthma, urticaria



**Figure 2:**  
Correlation graphic between miR-210 levels and SCORAD



**Figure 3:**  
Evaluation of plasma miRNA levels by ROC Curve Analysis

and the healthy control group, it was shown in the logistic regression analysis that the decrease in miR-1910-3p may be significant in the development of the disease (OR=0.421,  $p = 0.009$ ) (Table 3). A significant negative correlation was observed between SCORAD and miR-210 levels ( $r:-0.340$ ,  $p=0.032$ ) (Table 4). According to this correlation analysis, miR-210 levels decreased as the disease got more severe (Figure 2). No correlation was seen between the severity of

the disease and plasma miR-1910-3p, miR-4649-3p, and miR-210 levels (Table 4). Furthermore, no correlation was obtained between miRNA levels and groups according to serum IgE levels (Table 5). Moreover, the Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) analysis revealed that AD patients could be significantly differentiated from healthy controls by plasma miR-4296 levels (Table 6, Figure 3).

**Table 2**

Baseline characteristics of the study groups

	N	Mean $\pm$ Std <sup>†</sup>	Median	Minimum	Maximum	p value*
<b>miR-210</b>						
Patients	40	-2.38 $\pm$ 1.69	-2.69	-6.32	2.12	0.722
Controls	40	-2.69 $\pm$ 1.55	-2.57	-6.78	-0.05	
<b>miR-1910-3p</b>						
Patients	40	0.51 $\pm$ 1.28	0.50	-1.48	3.74	0.312
Controls	40	0.94 $\pm$ 1.59	0.62	-1.37	4.47	
<b>miR-4296</b>						
Patients	40	2.68 $\pm$ 0.93	2.58	1.02	5.57	<0.001
Controls	40	0.58 $\pm$ 1.39	0.097	-1.09	4.43	
<b>miR-4649-3p</b>						
Patients	40	3.11 $\pm$ 1.34	2.69	-0.03	6.40	0.501
Controls	40	3.04 $\pm$ 1.59	2.99	0.31	5.65	

<sup>†</sup>: Standart deviation \*p: Mann-Whitney U test

**Table 3** Evaluation of miRNA levels and other parameters by logistic regression analysis

	B	Odds Ratio Exp(B)	95% CI for EXP(B)		P*
			Lower	Upper	
miR-210	.113	1.120	.620	2.022	0.708
miR-1910-3p	-.864	.421	.221	.803	<b>0.009</b>
miR-4296	1.698	5.464	2.680	11.140	<b>&lt;0.001</b>
miR-4649-3p	.102	1.107	.683	1.794	0.679
Age	.002	1.002	.954	1.053	0.930
Sex	1.364	3.911	.545	28.071	0.175
Smoking	.203	1.225	.222	6.762	0.816
Alcohol intake	-.147	.864	.077	9.663	0.905
Constant	-2.294	.101			0.112

p\*: Logistic regression analysis

**Table 4** Correlations between plasma miRNA levels and SCORAD

	SCORAD	p value*
miR-210	-.340	<b>0.032</b>
miR-1910-3p	-.304	0.057
miR-4296	.036	0.824
miR-4649-3p	-.096	0.554

p\*. Spearman correlation analysis (Non-parametric)

**Table 5** Correlations between plasma miRNA levels and groups according to IgE levels

	N	Mean $\pm$ Std <sup>†</sup>	Median	Minimum	Maximum	p *
<b>miR-210</b>						
Normal IgE <sup>‡</sup>	16	-2.41 $\pm$ 1.34	-2.68	-3.99	0.77	0.999
Higher IgE	24	-2.36 $\pm$ 1.92	-2.72	-6.32	2.12	
<b>miR-1910-3p</b>						
Normal IgE <sup>‡</sup>	16	0.28 $\pm$ 0.86	0.50	-1.16	1.61	0.692
Higher IgE	24	0.66 $\pm$ 1.50	0.42	-1.48	3.74	
<b>miR-4296</b>						
Normal IgE <sup>‡</sup>	16	2.86 $\pm$ 0.97	3.02	1.02	4.50	0.192
Higher IgE	24	2.55 $\pm$ 0.89	2.49	1.24	5.57	
<b>miR-4649-3p</b>						
Normal IgE <sup>‡</sup>	16	3.05 $\pm$ 1.36	2.62	0.86	6.40	0.754
Higher IgE	24	3.15 $\pm$ 1.35	2.72	-0.03	5.88	

\*p: Mann-Whitney U test †: Standart deviation ‡: Normal IgE level is between 0-200 IU/mL

Table 6

Evaluation of plasma miRNA levels by Roc curve analysis

	AUC*	p value**
miR-1910-3p	0.566	0.312
miR-4296	0.887	<0.001
miR-210	0.523	0.725
miR-4649-3p	0.544	0.501

\* Area under the curve (AUC) P\*\*&lt;0.05

## Discussion

In this study, we showed that increased miR-4296 expression level is particularly better at discriminating AD patients from healthy subjects 5.4 times. miR-4296 targets the mRNA of FOXP3 and inhibits it according to MicroRNA Target Prediction Database (miRDB). The expression of miR-4296 was higher in the patient group as expected. However, to our knowledge, there is no study about miR-4296 in AD till now. Previous studies reported an altered expression of miRNAs in the lesional skin or serum of patients with AD [20-28]. In these studies, increased expressions of let-7i, miR-24, miR-27a, miR-222, miR-21, miR-146a, miR-29a, miR-193a, miR-199a, miR-20a, miR17-5p, miR-106b and, decreased expressions of miR-326, miR-215, miR-122a, miR-133a, miR-133b were shown in the lesional skin of AD patients as well as in psoriasis [21, 22]. Furthermore, reduced expressions of miR-515-5p, miR-33, miR-483, and miR-519d have been found only in patients with AD [23].

In a recent study by Nousbeck et al, miRNA expression profiles were investigated in plasma samples of pediatric patients with AD. They showed eight dysregulated plasma miRNAs and ten differentially expressed miRNAs in peripheral mononuclear cells of AD infants compared to controls. They noticed that only the differential expression of miR-451a was similar in both plasma and mononuclear cells of the patients. They claimed that miR-451a could be a potential diagnostic marker for pediatric AD patients [24]. In our study, miR-4296 may serve as a discrimination marker for adult AD patients as well.

In a study by Lv et al, [25] a genome-wide miRNAs profiling was performed in pediatric patients with AD to determine any potential biomarkers. They showed that miR-203 and miR-483-5p levels were significantly elevated in the serum whereas paradoxically miR-203 was significantly decreased in the urine samples of the patient group. They also found an association between

increased miR-203 in serum and the expression of sTNFR1 and sTNFR2 in pediatric patients with AD. In the same study, it was reported that patients with higher IgE levels had significant higher miR-203 expressions ( $p=0.0011$ ). Furthermore, patients with normal or elevated serum IgE levels had significantly higher serum levels of miR-483-5p compared to healthy subjects ( $p=0.0157$ ,  $p=0.0094$ , respectively). We did not determine any difference or correlation between expressions of miRNAs among patients according to serum IgE levels. Previous studies found significantly increased and decreased serum miR-125b and miR-146a levels in patients with AD [26, 27].

Dissanayake et al. tried to identify alteration of miRNAs between maternal serum and umbilical cord serum of pediatric AD patients. They showed elevated umbilical cord serum miR-144-3p level in the pediatric AD patients who were diagnosed in the first year of their lives [28]. Gu et al showed up-regulated miR-29b expressions in both lesional skin and serum of patients with AD than controls. Furthermore, they also showed that the serum level of miR-29b was positively correlated with the severity of the disease [29]. In our study, we established a negative correlation between miR-210 and SCORAD scores. Herberth et al. demonstrated increased miR-223 levels in maternal and cord blood, which was also correlated with lower Treg cell numbers. Therefore, they revealed that prenatal maternal tobacco smoke might result in increased expression of miR-223 level and increase the risk of development of AD in childhood [30].

In another study by our team, we compared serum expression levels of the same miRNAs as miR-4649-3p, miR-4296, miR-210, miR-1910-3p, and also miR-6867-5p between the patients with psoriasis and controls. We reported that serum miR-1910-3p levels were significantly lower and miR-4649-3p levels were significantly higher in the patient group. Furthermore, the decreased expression levels of miR-1910-3p could differ psoriatic patients from healthy controls [31]. In

the present study, Although there was no significant difference between the patient and the healthy control group, it was shown in the logistic regression analysis that the decrease in miR-1910-3p may be significant in the development of the disease. Based on this result, miR-1910-3p may have a role in the pathogenesis of AD, however, it needs to be investigated in studies with a larger sample.

In the present study, we also found that expression levels of miR-210 may alter according to the severity of AD disease. miR-210 is one of the most evaluated miRNAs in dermatologic and allergic diseases [15-17, 36-38]. In a study, miR-210 was found to increase in both psoriasis patients and mice models. They alleged that miR-210 promotes Th17 and Th1 cell differentiation, whereas it suppresses Th2 differentiation [36]. Likewise, in another study topical inhibition of miR-210 was shown to inhibit the psoriasis-like inflammation in the skin of mice [37]. Moreover, in a study miRNA expression profile of lesional skin samples of tumor stage mycosis fungoides (MF) was compared to skin samples of healthy controls. They found differently expressed 154 miRNAs between the two groups, and miR-29a, let-7a, miR-34a, and miR-210 were over-expressed in the patient group. Thus, they stated that these miRNAs may play significant roles in the pathogenesis of tumor stage MF disease [35]. In the present study, miR-210 levels were higher in patients, but this elevation was not significant. In addition, we also showed that the miR-210 level was negatively correlated with the severity of the disease. In a study by Long et al., the roles of miRNAs in chemical sensitization by toluene diisocyanate of occupational asthma were evaluated, and the expression level of miR-210 in lymph nodes of mice was reported. According to the results, the authors claimed that miR-210 might have an inhibitory role in the Treg function [15]. In another study, miR-210 was significantly correlated with airway obstruction in pediatric patients and, it was claimed that miR-210 might be necessary for the development of Th2 response in asthma [16]. A cell-culture study evaluating driving signalings for the differentiation of airway epithelium cells into smooth muscle especially in asthma patients showed miR-210 might have crucial roles in this process besides epidermal growth factor receptor [17]. In the present study, finding a negative correlation between miR-210 and SCORAD scores may show that miR-210 may help establish the severity of the disease in AD patients. Apart from AD and other dermatological conditions -especially malignancies-, many studies examine the expression of miRNAs that we evaluated in the present study. In these studies, authors claimed that miR-1910-3p may serve as a novel marker for the

diagnosis of breast cancer [32], or may have protective roles for colorectal carcinoma [33]; miR-4649-3p serum levels have the potential to determine treatment responses in patients with malign melanoma [34]. In our study, there are some limitations, such as no inflammatory marker was studied apart from miRNAs. It is a cross-sectional study including a relatively small number of participants and the numbers of miRNA in this study were relatively low. Furthermore, participants in both groups who are smokers were included in this study. This fact may affect and alter the expressions of miRs [38]. Therefore, our results should be verified by prospective longitudinal future studies with a higher number of participants who are non-smokers, and the expressions of miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, and miR-210 should be investigated in the lesional skin of patients with AD and mice models with AD.

This is the first report evaluating serum expression levels of miR-1910-3p, miR-4649-3p, miR-4296, and miR-210 in AD patients. We suggest that up-regulated miR-4296 in serum may be indicative of the development of disease in patients with AD, and miR-210 may serve as a marker to determine the disease severity in patients with AD. In the future, even detecting miRNAs in the perinatal period could show the development of diseases as well as AD in infancy. In addition, we also believe that miRNAs in serum and/or tissue may become the targets for future gene therapies in many diseases including dermatologic disorders in which cure therapies are very scarce.

#### **Conflict of Interest Statement**

The authors have no conflicts of interest to declare.

#### **Ethical Approval**

This prospective case-control study was approved by the Ethics Committee of Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine (decision 10 on 16.01.2020) and was conducted in line with the principles of the "Helsinki Declaration".

#### **Consent to Participate and Publish**

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

#### **Funding**

This work was supported by the Suleyman Demirel University Scientific Research Projects Office (Project no TAB-2020-8244).

#### **Availability of Data and Materials**

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

### Authors Contributions

**HHAÇ:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Resources; Validation; Visualization; Writing-original draft.

**KHÖ:** Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Supervision; Validation; Writing-review & editing.

**EA:** Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Writing-original draft.

**İE:** Investigation; Visualization; Writing-original draft.

**SK:** Supervision; Writing-review & editing.

**MY:** Supervision; Writing-review & editing.

### Editorial

Although SK, one of the authors of the article, is editorial board member of the journal, she has not taken part in any stage of the publication processes of this article.

### References

- Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *The American journal of managed care* 2017;23(8):115-123.
- David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Advances in experimental medicine and biology* 2017;1027:21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0\_3.
- Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatric Dermatology*. 2005;22(3):192-199. doi: 10.1111/j.1525-1470.2005.22303.x.
- Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2015;45(3):566-574. doi: 10.1111/cea.12495.
- Makeyev EV, Maniatis T. Multilevel regulation of gene expression by microRNAs. *Science* 2008;319(5871):1789-1790. doi: 10.1126/science.1152326
- Schneider MR. MicroRNAs as novel players in skin development, homeostasis and disease. *The British journal of dermatology* 2012;166(1):22-28. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10568.x.
- Yu X, Wang M, Li L, Zhang L, Chan MTV, et al. MicroRNAs in atopic dermatitis: A systematic review. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2020; 24(11):5966-5972. doi: 10.1111/jcmm.15208
- Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *British journal of haematology* 2008; 141(5):672-675. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x.
- Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circulation research* 2010;107(6):810-817. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.110.226357.
- Rashmi R, Rao KS, Basavaraj KH. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. *Clinical and experimental dermatology* 2009; 34(6):658-663. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03410.x.
- Sullivan M, Silverberg NB. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clinics in dermatology* 2017; 35(4):349-353. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.006.
- Klonowska J, Gleń J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis-New Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences* 2018;19(10):3086. doi: 10.3390/ijms19103086.
- Rożalski M, Rudnicka L, Samochocki Z. MiRNA in atopic dermatitis. *Postepy dermatologii i alergologii* 2016;33(3):157-162. doi: 10.5114/ada.2016.60606.
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases *Cell research* 2008, 18: 997-1006. doi: 10.1038/cr.2008.282.
- Long CM, Lukomska E, Marshall NB, Nayak A, Anderson SE. Potential Inhibitory Influence of miRNA 210 on Regulatory T Cells during Epicutaneous Chemical Sensitization. *Genes (Basel)*. 2016;8(1):9. doi:10.3390/genes8010009
- Bartel S, La Grutta S, Cilluffo G, et al. Human airway epithelial extracellular vesicle miRNA signature is altered upon asthma development. *Allergy*. 2020;75(2):346-356. doi:10.1111/all.14008
- O'Sullivan MJ, Jang JH, Panariti A, et al. Airway Epithelial Cells Drive Airway Smooth Muscle Cell Phenotype Switching to the Proliferative and Pro-inflammatory Phenotype. *Front Physiol*. 2021;12:687654. doi:10.3389/fphys.2021.687654.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica* 1980; 92:44-47. doi: 10.2340/00015555924447
- Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31. doi: 10.1159/000247298.
- Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, et al. MicroRNAs in body fluids: the mix of hormones and biomarkers. *Nature reviews. Clinical oncology* 2011; 8: 467-477. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.76.
- Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy and Clinical Immunology* 2016;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5.
- Bhardwaj N. MicroRNAs in atopic dermatitis: A review. *Journal of translational genetics and genomics* 2017;1: 15-22. doi: 10.20517/jtgg.2017.01
- Sonkoly E, Wei T, Janson PC, Sääf A, Lundeberg L, et al. MicroRNAs: Novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PLoS One* 2007;2: e610. doi: 10.1371/journal.pone.0000610.
- Nousbeck J, McAleer MA, Hurault G, Kenny E, Harte K, et al. MicroRNA analysis of childhood atopic dermatitis reveals a role for miR-451a\*. *British journal of dermatology* 2021; 184: 514-523. doi: 10.1111/bjd.19254.
- Lv Y, Qi R, Xu J, Di Z, Zheng H, et al. Profiling of serum and urinary microRNAs in children with atopic dermatitis. *PLoS One*. 2014; 22;9(12):e115448. doi: 10.1371/journal.pone.0115448.
- Koga Y, Jinnin M, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, et al. Analysis of expression pattern of serum microRNA levels in patients with psoriasis. *Journal of dermatological science* 2014;74(2):170-171. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.01.005.
- Yan F, Meng W, Ye S, Zhang X, Mo X, et al. MicroRNA-146a as a potential regulator involved in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Molecular medicine reports* 2019;20(5):4645-4653. doi: 10.3892/mmr.2019.10695.
- Dissanayake E, Inoue Y, Ochiai S, Eguchi A, Nakano T, et al. Hsa-mir-144-3p expression is increased in umbilical cord serum of infants with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2019;143(1):447.e11-450.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.024.
- Gu C, Li Y, Wu J, Xu J. IFN-γ-induced microRNA-29b up-regulation contributes to keratinocyte apoptosis in atopic dermatitis through inhibiting Bcl2L2. *International journal of clinical and experimental pathology* 2017;10(9):10117-10126.

30. Herberth G, Bauer M, Gasch M, Hinz D, Röder S, et al. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014;133(2):543-550. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.036.
31. Karabacak M, Erturan İ, Hekimler Öztürk K, Ayvaz HH, Korkmaz S, et al. 'Is microRNA 1910-3p (miR-1910-3p) a really distinctive marker for psoriasis?'. *Turkish journal of medical sciences* 2020; 28. doi: 10.3906/sag-2009-156.
32. Wu R, Zeng J, Yuan J, Deng X, Huang Y, et al. MicroRNA-210 overexpression promotes psoriasis-like inflammation by inducing Th1 and Th17 cell differentiation. *The Journal of clinical investigation* 2018;128(6):2551-2568. doi: 10.1172/JCI97426.
33. Feng H, Wu R, Zhang S, Kong Y, Liu Z, et al. Topical administration of nanocarrier miRNA-210 antisense ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice. *The Journal of dermatology* 2020;47(2):147-154. doi: 10.1111/1346-8138.15149.
34. Papadavid E, Braoudaki M, Bourdakou M, Lykoudi A, Nikolaou V, et al. Aberrant microRNA expression in tumor mycosis fungoides. *Tumour biology* 2016; 37(11):14667-14675. doi: 10.1007/s13277-016-5325-2.
35. Wang B, Mao JH, Wang BY, Wang LX, Wen HY, et al. Exosomal miR-1910-3p promotes proliferation, metastasis, and autophagy of breast cancer cells by targeting MTMR3 and activating the NF-κB signaling pathway. *Cancer letters* 2020;489:87-99. doi: 10.1016/j.canlet.2020.05.038.
36. Shen Y, Gao X, Tan W, Xu T. STAT1-mediated upregulation of lncRNA LINC00174 functions as a ceRNA for miR-1910-3p to facilitate colorectal carcinoma progression through regulation of TAZ. *Gene* 2018;666:64-71. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.001.
37. Bustos MA, Gross R, Rahimzadeh N, Cole H, Tran LT, et al. A Pilot Study Comparing the Efficacy of Lactate Dehydrogenase Levels Versus Circulating Cell-Free microRNAs in Monitoring Responses to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Melanoma Patients. *Cancers* 2020;12(11):3361. doi: 10.3390/cancers12113361.
38. Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, Stevens JR, Slattery ML. Association of cigarette smoking and microRNA expression in rectal cancer: Insight into tumor phenotype. *Cancer Epidemiol.* 2016;45:98-107. doi:10.1016/j.canep.2016.10.011



## EVALUATION OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET LYMPHOCYTE RATIO AND MEAN PLATELET VOLUME IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUKTA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI, TROMBOSİT LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Süleyman KORKUT<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Antalya, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Korkut S. Evaluation of Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Major Depressive Disorder. Med J SDU 2022; 29(3): 504-509.

### Öz

#### Amaç

Kronik inflamasyonun psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) sistemik inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde yeni belirteçler olarak görülmektedir. Bu kapsamda, bu çalışmanın amacı, majör depresif bozukluk (MDB) hastalarında NLO, PLO ve OTH düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi, MDB ile bu biyobelirteçler arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

#### Gereç ve Yöntem

Kesitsel tarzda tasarlanan çalışma 15 Temmuz 2020-15 Mayıs 2021 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Polikliniğinde yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden 92 MDB hastası (DSM-5 tanı kriterlerine göre) ve 72 sağlıklı kontrol ile çalışma yürütüldü. Tüm katılımcılar ile yüzyüze görüşüldü ve sosyodemografik veri formu dolduruldu. Ayrıca MDB hastalarına hastalığın şiddetini belirlemek için Hamilton Depresyon Ölçeği uygulandı.

#### Bulgular

Gruplar arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). MDB'li hastalar ve sağlıklı kontroller NLO, PLO ve OTH puan orta-

lamaları açısından karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ayrıca hasta grubunda depresyon şiddetine göre (hafif, orta, ciddi) NLO, PLO ve OTH puan ortalamaları karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

#### Sonuç

Bu çalışma, MDB hastalarında NLO, PLO ve OTH biyobelirteçlerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırarak aynı anda değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmada NLO, PLO ve OTH düzeyleri ile MDB arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Ayrıca depresyon şiddeti ile bu belirteçler arasında da anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Bunları ve başka biyobelirteçleri konu alan daha kapsamlı ve daha ileri çalışmalar, MDB'deki inflamatuvar süreç hakkında daha fazla bilgi sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Majör depresif bozukluk, Nötrofil lenfosit oranı, Ortalama trombosit hacmi, Platelet lenfosit oranı

#### Abstract

#### Objective

The relationship between chronic inflammation and psychiatric disorders has been evaluated in previous studies. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: S.K. / dr.korkut@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 20.07.2022 • Kabul tarihi/Accepted Date: 21.09.2022

ORCID IDs of the authors: S.K: 0000-0003-2196-176X

lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) appear to be new markers for the evaluation of systemic inflammatory response. In this study, it was aimed to evaluate the levels of NLR, PLR and MPV biomarkers in patients with major depressive disorder (MDD) by comparing them with healthy controls, and also investigate the relationship between biomarkers and MDD.

### Material and Method

This cross-sectional study was carried out from July 15, 2020 to May 15, 2021. The study was conducted with 92 patients with diagnosed MDD and 72 healthy controls who agreed to participate. The sociodemographic data form and SCID-5/CV form were filled out for each participant through face-to-face interviews with all participants. Additionally, Hamilton Depression Scale was applied to the patient group to determine the severity of MDD.

### Results

Patients with MDD and healthy controls were compared in terms of the mean scores of NLR, PLR

and MPV, and no statistically significant difference was found between the groups ( $p>0.05$ ). Additionally, in the patient group, there was no statistically significant difference between the levels of depression severity (mild, moderate, severe) in terms of the mean scores of NLR, PLR, and MPV ( $p>0.05$ ).

### Conclusion

This is the first study to evaluate NLR, PLR and MPV biomarkers simultaneously in MDD patients by comparing them with healthy controls. In this study, it was found that there was no significant relationship between NLR, PLR and MPV levels and MDD. Additionally, it was determined that there was no relationship between the severity of depression and the aforementioned markers. Further studies investigating these and another biomarkers with prospective and larger studies will provide more insight into the inflammatory process in MDD.

**Keywords:** Major depressive disorder, Mean platelet volume, Neutrophil lymphocyte ratio, Platelet lymphocyte ratio

## Introduction

Immune ability in major depressive disorder (MDD) has been assumed to only change in a decreasing direction for a long time. However, it has recently been found that stress and MDD cause inflammatory activation in addition to suppressing immunity. Serum concentrations of lymphocytes, B cells and T cells decrease in MDD. There may be an increase in autoantibodies. Lymphocyte proliferation and T natural killer activity decrease or disrupt (e.g. there is not enough lymphocyte production against viruses) (1). The role of inflammation on MDD etiopathogenesis is evaluated in previous studies (2-4). White blood cells have an important role in inflammatory processes. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and Platelet lymphocyte ratio (PLR) are considered as new determinants in the evaluation of inflammatory response (5). Previous studies indicated that NLR is higher among patients with MDD, schizophrenia and Alzheimer's disease (6-8). Additionally, it has been reported in a meta-analysis study that NLR and PLR values were increased in mood disorders (MDD and bipolar disorder) (9). Peripheral platelet models are commonly used as the indicators of central serotonin (5-HT) metabolism since they reflect central serotonergic function (10). Mean platelet volume (MPV) is a potential indicator of platelet activity (11), and a significant relationship has

been reported between MPV and MDD (12).

In summary, chronic inflammation is associated with MDD. PLR, NLR, and MPV have been considered as new biomarkers for the inflammatory response. In this context, we aimed to evaluate the levels of MPV, PLR, and NLR biomarkers in MDD patients by comparing them with healthy controls, and also investigate the relationship between biomarkers and MDD. In addition, the relationship between these biomarkers and depression severity will be evaluated.

### Material and Method

The patient group included 92 participants who applied to Antalya Training and Research Hospital Psychiatry Outpatient Clinic from July 15, 2020 to May 15, 2021 and who were diagnosed with MDD based on the DSM-V criteria (13). Patients who have not a comorbid psychiatric disorder and have not a history of psychiatric treatment in the last 1 month were included in the study. The control group consisted of 72 healthy volunteers who had not a history of any psychiatric disorders. Hemogram samples were obtained from each participant and complete blood parameters were studied in the Biochemistry Laboratory of Antalya Training and Research Hospital. Participants who agreed to participate were interviewed face to face, sociodemographic data form and SCID-5/CV form were filled out for each

participant and also Hamilton Depression Scale (HDS) was applied to patients diagnosed with MDD. The participants were informed about the study and written informed consent was obtained from each participant. This study conducted in accordance with the principles stated in the Declaration of Helsinki, and ethical approval was obtained from the Ethical Committee of Antalya Training and Research Hospital (decision dated 04.06.2020, and numbered 8/19).

The exclusion criteria for the all participants were as following; a) having inflammatory or autoimmune diseases, severe neuropsychiatric diseases that may cause mental cognition problems, (epilepsy, dementia, mental retardation, cerebrovascular disease, etc.), chronic systemic diseases, (diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, renal failure, etc.), blood cell diseases (hematopoietic disease, malignancy, acute infection, etc.) and using medication (chemotherapy, glucocorticoid treatment within the last three months), b) pregnancy or being in the breastfeeding period, c) history of alcohol/ substance abuse or addiction, d) being under 18 years old.

#### Assessment Tools

Structured Clinical Interview for DSM-5 Clinical Version (SCID5/CV): SCID-5/CV is an interview guide developed to establish major DSM-5 diagnoses (14). It is administered by a mental health professional with clinical experience. The Turkish validity and reliability study of the scale was performed by Elbir et al. (15).

Hamilton Depression Scale (HDS): HDS scale developed by Hamilton to evaluate depression severity and depression subtypes in patients (16). HDS is administered by the clinician. The scale consists of 17 items and the highest score to be obtained from the test is 53. In the evaluation, 0-7 points are considered as normal, 8-15 points as mild depression, 16-28 points as moderate depression, and 29 and above

points as severe depression. The Turkish validity and reliability study of the scale was performed by Akdemir et al. (17). The Cronbach's alpha of the HDS is 0.86 in this study.

#### Statistical Analysis

In statistical analysis, Kruskal-Wallis test, t-test and Mann-Whitney U test were used to determine differences between groups in independent samples. Chi-square ( $\chi^2$ ) test was used to determine group differences of categorical variables. ANOVA test was used to compare between groups. The statistical significance level was determined as  $p < 0.05$ . Statistical analyzes were performed with SPSS Windows version 21.0.

#### Results

This study was conducted with a sample of 92 MDD patients and 72 healthy volunteers. The mean ages of the patient group and the control group were  $36.60 \pm 11.34$  (min: 18, max: 67) years and  $35.78 \pm 11.84$  (min: 18, max: 65) years, respectively. No statistically significant difference was found between the groups in terms of mean age ( $p > 0.05$ ). The ratio of male/female participants in the patient group was 46.1% / 53.9% ( $n=29/63$ ), and was 46.9% / 53.1% ( $n=23/49$ ) in the control group. The mean age and gender distribution between the groups is shown in Table 1. No statistically significant difference was found between the groups in terms of gender distribution ( $p > 0.05$ ). The mean scores of NLR, PLR and MPV of the patient and control groups are presented in Table 2. According to the findings, no statistically significant difference was found between the groups in terms of the mean scores of NLR, PLR, and MPV ( $p > 0.05$ ). The mean score of HDS in the patient group was found to be  $22.28 \pm 4.29$ . Additionally, the rates of MDD severity levels according to HDS scores were found to be as normal, mild, moderate, and severe; 8.7% ( $n=8$ ), 30.4% ( $n=28$ ), 45.7% ( $n=42$ ) and 15.2% ( $n=14$ ),

Table 1

Comparison of the mean age and gender distribution between the groups

	Patient group (n= 92)	Control group (n= 72)	p
Age (m $\pm$ sd)	36.60 $\pm$ 11.34	35.78 $\pm$ 11.84	0.687*
Male	29 (46.1%)	23 (46.9%)	0.104**
Female	63 (53.9%)	49 (53.1%)	

\*t test, \*\* $\chi^2$  test, m: mean, sd: standard deviation

Table 2

Comparison of the mean scores of NLR, PLR and MPV between the groups

	Patient group (m ± sd)	Control group (m ± sd)	p
NLR	2.26±0.86	2.14±0.82	0.396*
PLR	136.3±52.3	129.5±51.9	0.225*
MPV	10.83±1.05	10.65±0.93	0.332**

\*Mann-Whitney U test, \*\*t test, m: mean, sd: standard deviation, NLR: neutrophil lymphocyte ratio, PLR: platelet lymphocyte ratio, MPV: mean platelet volume

Table 3

Comparison of the mean scores of NLR, PLR and MPV according to the levels of disease severity

	Mild (m ± sd)	Moderate (m ± sd)	Severe (m ± sd)	p
NLR	2.35±0.98	2.16±0.73	2.14±1.25	0.302*
PLR	138.26±55.81	127.99±46.41	120.65±46.01	0.525*
MPV	11.38±1.09	10.32±1.03	10.23±0.98	0.453**

\* Kruskal-Wallis test, \*\*ANOVA test, m: mean, sd: standard deviation, NLR: neutrophil lymphocyte ratio, PLR: platelet lymphocyte ratio, MPV: mean platelet volume

respectively. On the other hand, the comparison of the mean scores of NLR, PLR, and MPV values in terms of disease severity levels is presented in Table 3. No statistically significant difference was found between the levels of disease severity in terms of the mean scores of NLR, PLR, and MPV ( $p>0.05$ ).

## Discussion

White blood cell count and sub-parameters are some of the determinants of chronic inflammation. NLR and PLR and MPV, which can be obtained through a simple blood count such as a hemogram, are studied as newer determinants in the evaluation of inflammatory response. In the literature, it is seen that the number of studies on NLR more than others. In addition to neuropsychiatric studies (7, 8, 18), there have been studies in several systemic diseases (19, 20). On the other hand, although many studies have reported that NLR levels are higher in MDD patients (9, 21), results can be vary according to study design. In this study, it was found that there was no significant difference between MDD patients and healthy controls.

There have been studies which reported that PLR level is better in measuring the severity of inflammation

than NLR (22, 23). It was determined that psychiatric studies on PLR were mostly in the field of mood disorders. In a meta-analysis study, while PLR levels were higher in bipolar disorder patients, no difference was found in MDD patients (9). Consistent with this, no significant difference was found between MDD patients and healthy controls, in this study.

There is a limited number of studies that reported a significant relationship between MDD and MVP value. According to findings in a study, it has been reported that the MPV value is higher in MDD patients (12). However, in this study, it was found that there was no significant difference between MDD patients and healthy controls in terms of mean score of MPV. Another remarkable finding of this study is that there was no relationship between the severity of depression (mild, moderate, severe) and the levels of NLR, PLR, and MPV. Consistent with this result, it was stated in a study that there was no significant relationship between the severity of depression and NLR, and PLR values (24).

This study has some limitations. The generalizability of the findings is limited due to the fact that the study was single-centered and the sample was comparatively

low. Due to the design of the study, the results obtained reflect a certain time interval and temporal variation could not be evaluated. Another limitation is that the efficacy of the treatment was not evaluated after follow-up with antidepressant treatment. Despite these limitations, the remarkable findings obtained in the present study will be useful for further studies.

## Conclusion

To the author's best knowledge, this is the first study to evaluate the NLR, PLR and MPV biomarkers together in comparison with MDD patients and healthy controls. According to the findings, it was found that there was no significant relationship between NLR, PLR and MPV levels and MDD. Additionally, it was determined that there was no relationship between the depression severity and the aforementioned markers. Further studies investigating these and another biomarkers with prospective and larger studies will provide more insight into the inflammatory process in MDD.

## Acknowledgment

The author thanks to statistician Dr. Alper Sinan who assisted in the statistical analysis of the study.

## Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Ethical Approval

The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration. Ethical approval was obtained from the Ethical Committee of Antalya Training and Research Hospital (decision dated 04.06.2020, and numbered 8/19).

## Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from all individual participants included in the study.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Availability of Data and Materials

The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

## Authors Contributions

SK: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-original draft.

## References

1. Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003; 13:142-150.
2. Gümrü S, Arıcıoğlu F. Inflammation in depression: the role of cytokines. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2012; 2:103-107.
3. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83:495-502.
4. Raedler TJ. Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. Curr Opin Psychiatry 2011; 24:519-525.
5. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. Clin Exp Hypertens 2014; 36:217-221.
6. Sunbul EA, Sunbul M, Yanartas O, Cengiz F, Bozbay M, Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors. Psychiatry Investig 2016; 13(1):121-126.
7. Semiz M, Yildirim O, Canan F. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. Psychiatr Danub 2014; 26(3):220-225.
8. Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA. The evaluation of neutrophil lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 34:69-74.
9. Mazza, M. G., Lucchi, S., Tringali, A. G. M., Rossetti, A., Botti, E. R., & Clerici, M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2018; 84, 229-236
10. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies. Psychosom Med 2000; 62(3):326-336.
11. Yetkin E. Mean platelet volume not so far from being a routine diagnostic and prognostic measurement. Thromb Haemost. 2008;100:3-4.
12. Canan F, Dikici S, Kutlucan A. Association of mean platelet volume with DSM-IV major depression in a large community-based population: the MELEN study. J Psychiatr Res 2012; 46(3):298-302.
13. APA, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.
14. First, M. B., Williams, J. B. W., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2015). Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5 for DSM-5) Arlington, VA: American Psychiatric Association.
15. Elbir M, Alp Topbaş Ö, Bayad S, Kocabaş T, Topak OZ, Çetin Ş, Özdel O, Ateşçi F, Aydemir Ö. DSM-5 Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Klinik Versiyonunun Türkçeye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması [Adaptation and Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5-Disorders - Clinician Version (SCID-5/CV) to the Turkish Language]. Turk Psikiyatri Derg. 2019 Spring;30(1):51-56. Turkish. PMID: 31170307.
16. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:56-62.
17. Akdemir A, Türkçapar MH, Örsel SD, Demiregi N, Dağ I, Özbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. Compr Psychiatry 2001; 42: 161-165.
18. Ayhan MG, Cicek IE, Inanli I, et al. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in all mood states of bipolar disorder. Psychiatr Clin Psychopharmacol. 2017;27:278-282.
19. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2008;102:653-657.
20. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2008;34:55-60

21. Atlı A, Demir S, Bulut M, İbiloglu AO, Gunes M, Kaya MC, Demirpence O, Sir A. Neutrophil–lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015; 2253.
22. Turkmen K., Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, Demirtas L, Turk S, Tonbul HZ. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013 Jul; 17(3):391-396.
23. Yaprak M, Turan MN, Dayanan R, Akin S, Degirmen E, Yildirim M, Turgut F. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts mortality better than neutrophil-to lymphocyte ratio in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2016.
24. Kayhan F, Gunduz S, Ersoy SA, Kandeger A, & Annagur BB. Relationships of neutrophil–lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Research* 2017; 247, 332–335.

# CİDDİ TRAVMATİK BEYİN HASARINDA AMANTADİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: OLGU SERİSİ VE LİTERATÜR DERLEMESİ

## EFFECTIVENESS OF AMANTADINE FOR SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY: CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW

Pınar KARABACAK<sup>1</sup>, Özlem POLAT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Karabacak P, Polat Ö. Ciddi Travmatik Beyin Hasarında Amantadin Etkinliğinin Değerlendirilmesi: Olgular Serisi ve Literatür Derlemesi. Med J SDU 2022; 29(3): 510-514.

### Öz

Travmatik beyin hasarı (TBH) genç nüfus arasında sık görülen bir ölüm sebebidir. Bu hastaların yaklaşık % 10-15'nde ciddi komorbiditeler görülmektedir ve vegetatif bir hayat ile taburcu edilmektedirler. Amantadin, NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör antagonisti ve indirekt dopamin agonisti gibi davranmaktadır. Fakat etki mekanizması net değildir. TBH olan hastalarda uyanıklığı artırmak için hala kullanılmaktadır. Bu olgu serisinde, TBH ile yoğun bakımda takip edilen ve tedavilerinde amantadin kullanılan 8 hasta sunulmuştur. Olguların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Travmatik beyin hasarı olan tüm hastalar geldiklerinde bilinçsizdi ve entübe edildiler. Tüm hastalara sedasyon için tiyopental sodyum 3 mg/kg yükleme sonrası 3-5 mg/ kg / saat infüzyon dozlarında kullanıldı. Amantadin sülfat tedavisine ilk saatte 200 mg / gün olarak başlandı ve tedaviye en az 10 gün devam edildi. Travmatik beyin hasarı (TBI), sosyal ve ekonomik sonuçları olan ciddi bir sağlık problemidir. Nörolojik iyileşmeyi artırmak için pek çok yöntem bulunmasına rağmen hala spesifik bir tedavisi yoktur. Amantadin, TBH'li hastaların nörolojik iyileşmesi için güvenilir ve sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Literatürde TBH'li hastalarda amantadin kullanımına ilişkin çalışmalar kontrol grubu ve çeşit-

li parametreler ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar, amantadin grubunda nörolojik iyileşmenin daha iyi olduğunu göstermiştir. Glasgow Koma Ölçeği (GKS), Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) skalası ve yoğun bakım ve hastanede kalış süresi gibi bazı değişkenler kullandık. FOUR skalası entübe hastalarda nörolojik durumu daha iyi yansıtır. Etkinliği gösteren sınırlı sayıda makale olmasına rağmen TBH'li hastalarda amantadin kullanımı, dozu, süresi ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Amantadin, Nörolojik İyileşme, Şiddetli Travmatik Beyin Hasarı

### Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is the most common cause of death among young population. Approximately 10-15% of these patients, are associated with many severe comorbid conditions, are discharged in vegetative state. Amantadine acts as both a NMDA receptor antagonist and an indirect dopamine agonist. But its exact mechanism of action is still unknown. It is frequently use to increase alertness in patients with TBI. In this presentation, we aimed to present the eight cases with TBI which were treated with Amantadine

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** P.K. / drpinara@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 13.01.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.04.2022

**ORCID IDs of the authors:** P.K: 0000-0002-6210-5962; Ö.P: 0000-0003-3806-5574

in Intensive Care Unit (ICU). The characteristics of the cases are given in Table 1. All of patients with traumatic brain injury were intubated and unconscious upon arrival. We used Thiopental sodium for sedation to all patients. Amantadine sulfate treatment was started in the first hour as 200 mg / day and treatment was continued for at least 10 days.

Traumatic brain injury (TBI) are serious health problems with social and economic consequences. Although there are many methods for to increase neurological recovery, there is still no specific treatment. Amantadine is a reliable and frequently used drug for to improve the neurological recovery of the patients with TBI. In the literature, the

studies on the use of amantadine in patients with TBI was compared with the control group and various parameters. These studies were shown that neurological recovery was better in the amantadine group. We used some variables such as Glasgow Coma Scale (GKS), Full Outline of Unresponsiveness (FOUR) scale and duration of stay at ICU and hospital. FOUR scale are better reflects the neurological status in intubated patients. Although there are a limited number of articles indicating efficacy, new studies on amantadine use, dose, and duration are needed in patients with TBI.

**Keywords:** Amantadine, Neurological Recovery, Severe Traumatic Brain Injury

## Giriş

Travmatik beyin hasarı (TBH) genç nüfus arasında sık görülen bir ölüm sebebidir. Ölümle sonuçlanmayan hastalarda ise ciddi komorbiditeler görülmekte ve vejetatif bir hayat ile yaşamlarına devam etmektedirler. Ekonomik ve sosyal açıdan kötü sonuçları olabilen TBH olan hastalar için son günlerde pek çok tedavi denenmekle birlikte günümüzde etkinliği net olarak kanıtlanmış bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör antogonisti ve indirekt dopamin agonisti olan amantadin, TBH olan hastalarda nörolojik durumu iyileştirmek için kullanılan tedavi seçeneklerinden biri olarak son yıllarda kullanılmaktadır. Amantadinin TBH'li hastalardaki nörolojik durumu iyileştirme mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte bu hastalarda nörolojik durumu iyileştirebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ve TBH olan hastalarda uyanıklığı artırmak için hala kullanılmaktadır.

Bu olgu serisinde, Isparta Şehir Hastanesi genel yoğun bakımda TBH ile takip ettiğimiz, amantadin kullanılan 8 olgu; hastane, yoğun bakım yatış süreleri ve nörolojik durumları GKS, FOUR gibi skalalar ile değerlendirilerek literatürden elde edilen yeni bilgiler ile sunulmuştur. Olgu sunumunda sunulan tüm hastaların yazılı ve sözlü onamları alınmıştır.

## Olgu Sunumu

Yaşları 19-63 arasında değişen çeşitli nedenlerle (4 hastada epidural kanama, 2 hastada yaygın subaraknoid kanama, 1 hastada subdural hematoma ve subaraknoid kanama ve 1 hastada intraparaknoid

kanama mevcuttu) beyin hasarı gelişen ve yoğun bakımda takip edilen 8 olgunun özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir. Tüm olgular geliş GKS düşük ( $\leq 8$ ) olması nedeniyle entübe edildi. Tüm hastalar 3 gün, 3mg/ kg yükleme sonrası 3-5 mg/ kg infüzyon dozlarında tiyopental sodyum ile sedatize edildi. Richmond ajitasyon skalası (RASS) ile sedasyon düzeyi takip edildi ve RASS değeri -4 olarak hedeflendi. Tüm hastalara analjezi amaçlı remifentanil infüzyonu uygulandı. Tüm hastalara antiödem tedavi amacıyla mannitol 1 gram/kg dozunda başlandı.

Tüm olgularımıza amantadin sülfat tedavisi ilk 1 saat içerisinde intravenöz olarak 200 mg/gün 6 saat infüzyon olacak şekilde başlandı. 10 gün intravenöz tedavi sonrası 100 mg/ gün olacak şekilde oral forma geçildi ve tedavi azaltılarak 20 güne tamamlandı. Hastalara yoğun bakım yatış süresinde sedasyonları kesildikten sonra fizyoterapi uygulandı. Hastaların GKS değerinde, 7. Gün artış gözlemlendi fakat bu artış klinikle uyumlu değildi. FOUR skalasında ise 7. Gün klinik düzelme ile uyumlu olarak artış gözlemlendi.

Amantadin kullanımına bağlı olgu 3 de tedavinin 9. Gününde gözde kuruluk ve hiperemi olması üzerine göz hastalıkları tarafından korneal ülserasyon düşünüldü ve tedavisi düzenlendi. Amantadin tedavisi kesildi. Hastanın semptomları 2 haftada düzeldi. 2 olguda karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme saptandı. Fakat normal değerlerin 2 katından daha azdı bu nedenle günlük KCFT takibi yapıldı fakat amantadin tedavisi kesilmedi. Takiplerinde KCFT değerleri normal seviyelere döndü. Bunun dışında tüm hastalarımızda amantadin iyi tolere edildi ve her hangi bir yan etki görülmedi.



Tablo 1 Olguların Verileri

	Yaş	Neden	APACHE 2	GKS 1. gün	GKS 7. gün	FOUR 1. gün	FOUR 7. gün	Yoğun Bakım Kalış Süresi	Hastane Kalış Süresi	Yan etkiler	Sonuç
<b>Olgu 1</b>	18	Trafik Kazası	18	5	7	4	10	23	50	Yok	Taburcu
<b>Olgu 2</b>	35	Trafik Kazası	21	5	5	1	2	36	52	KCFT yüksekliği	Taburcu
<b>Olgu 3</b>	27	Trafik Kazası	20	5	5	3	6	38	64	Korneal ülserasyon	Taburcu
<b>Olgu 4</b>	23	Yüksekten Düşme	14	7	8	4	10	26	34	KCFT yüksekliği	Taburcu
<b>Olgu 5</b>	22	Trafik Kazası	16	7	8	8	12	33	60	Yok	Taburcu
<b>Olgu 6</b>	19	Yüksekten Düşme	17	6	15	9	16	10	15	Yok	Taburcu
<b>Olgu 7</b>	63	Trafik Kazası	19	8	7	7	7	16	16	Yok	Eksitus
<b>Olgu 8</b>	24	Trafik Kazası	17	8	3	9	0	11	11	Yok	Eksitus

## Tartışma

TBH, her yıl milyonlarca insanı etkileyen ciddi bir sağlık problemidir. Mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksek bir klinik durumdur (1, 2). TBH olan hastalarda travmanın etkisi ile doğrudan doku ve beyin metabolizmasında bir hasar oluşumu söz konusudur. NMDA reseptörleri, glutamat, aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin aşırı salınımı sonrasında aktive olmakta ve sonrasında hücre içine giren sodyum ve kalsiyum nedeniyle hücre ölümü meydana gelmektedir. Bunun sonucunda kan beyin bariyeri bozulmakta ve çoğu zaman geri dönüşümsüz olan nöron hasarı gelişmektedir. Günümüzde tedaviler bu patofizyoloji üzerinde etkili ilaçlar kullanılarak denetlenmektedir. NMDA reseptör antagonisti bir ilaç olan amantadinin etkinliği net olarak aydınlatılmasa da TBH olan hastalarda faydalı olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (3, 4).

Amantadin ilk olarak 1966 yılında İnfluenza A tedavisi için keşfedilmiş, 3 yıl sonra Parkinson hastalığının tedavisinde özellikle parkinsonizm, diskinezi gibi klinik semptomları azalttığı için kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır. Dopaminerjik etkinliği nedeniyle inhibitör nörotransmitterlerin baskılanması gibi etkileri nedeniyle TBH olan olgularda kullanılabileceği farkedilmiştir. İlk olarak 1988 yılında kullanıma girmiş ve bu amaçla en çok kullanılan ilaç olmuştur (5-7). Ülkemizde 200 mg

ve 100 mg amantadin sülfat içeren oral ve intravenöz kullanıma uygun preparatları mevcuttur. Biz tedavide hastalarımıza intravenöz formu kullandıktan sonra oral forma geçerek tedavi dozunu azaltarak sonlandırdık.

Amantadin, glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile idrardan değişmeden atılmaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılması gerekmektedir. Bu hastalarda amantadin klirensi önemli derecede azalır (7, 8). Hastalarımızda böbrek yetersizliği gibi bir komplikasyona rastlamadık. Amantadin, NMDA reseptör antagonisti ve indirekt dopamin agonisti olarak etki etmektedir. Etki mekanizması net olmasa da dopamin geri alımını azaltarak ve dopamin düzeyini artırarak beyinde duyu durum üzerine etkinliğinin olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda NMDA antagonisti etkisi ile glutamat aktivasyonunu azaltarak uyanıklığı artırmaktadır. Yine NMDA antagonistlerinin beyin ödemi ve aşırı glukoz kullanımını azalttığı, enerji dengesi ve nörolojik durumu düzelttiği gösterilmiştir (3, 9, 10). Amantadin yan etkileri arasında, ekstrapiramidal yan etkiler az olarak görülebilmektedir. Periferik ödem, nöbet aktivitesinde artış, ajitasyon, deliryum, kalp yetmezliği, korneal ödem ve korneal hücre kaybı bildirilen az sayıda olgu bulunmaktadır (11-14). Yine mekanizması net olmasa da karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik görülebilmektedir. Olgularımızdan ikisinde KCFT yüksekliği

görülmüş fakat artış normal üst sınırın iki katını geçmediği için hastalar takip edilmiştir, Tedaviyi kesmeye gerek kalmadan takiplerinde normal düzeye dönmüştür (11). Bunun yanında amantadin yan etkileri az olan ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir ilaçtır. Literatürde amantadin kullanımına bağlı korneal ülserasyon bildirilen olgu sunumları bulunmaktadır. Korneal ülserasyon tedavi edilmediğinde körlük ile sonuçlanan ciddi bir komplikasyondur (14-16). Olgularımızdan birinde, tedavinin 9. Gününde korneal ülserasyon gelişti ve semptomatik tedavi ve ilaç kesildikten sonra düzeldi. Korneal ülserasyon için tanının erken konulması önemlidir. Bu nedenle amantadin kullanan hastalar günlük olarak bu açıdan değerlendirilmelidir. Amantadin kullanımı sırasında görülebilen bir diğer durum ise kardiyak yan etkilerdir. Amantadin, kalp yetmezliği yapabilen ilaçlar arasında olmasına rağmen kardiyak yan etki olgularımızın hiçbirinde görülmemiştir (17). Literatürde; intihar amaçlı yüksek doz amantadin alımı sonrası EKG (elektrokardiyografi) değişiklikleri, disritmilerin olabileceği bildirilmiştir (18).

TBH olan, 184 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada, amantadin alan grupta iyileşmenin plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha hızlı olduğu ve iki grup arasında yan etkiler açısından fark olmadığı gösterilmiştir (19). Bu hasta grubunda 200 mg/ gün şeklinde başlanan tedavi dozu hastaların durumlarına göre artırılmıştır. Biz de çalışmamızda 200 mg/ gün dozunu kullandık.

Literatürde; TBH olan hastalarda amantadin kullanımı ile yapılan çalışmalarda amantadin etkisi kontrol grubu ile çeşitli parametreler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu parametreler nörolojik iyileşmeyi veya nörolojik sonucu gösteren skalalar veya mortalite gibi değişkenlerdir. Amantadin alan grupta nörolojik sonuçların daha iyi olduğu değerlendirilmiştir (20-24). Biz de hastalarımızı değerlendirirken GKS, FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) skalası ve yoğun bakım çıkış süresi, hastane çıkış süresi gibi değişkenler kullandık. FOUR skalası, 2005 yılında kullanıma girmiş GKS ile kıyaslandığında nörolojik durumu daha iyi yansıtması nedeniyle önerilen fakat kullanımı yaygınlık kazanmamış bir ölçektir. GKS ile kıyaslandığında entübe hastada kullanımı daha kolay ve uygundur. FOUR skalası; göz cevabı, motor cevap, beyin sapı refleksleri ve solunum olmak üzere dört parametreden oluşmaktadır. Her bölümden en fazla dört puan alınabilir ve toplamda en fazla 16 puan alınabilir. Bu da tam uyanıklık ve farkındalığın olduğunu göstermektedir. 0 puan ise derin koma halini göstermektedir. İki skalayı karşılaştıran çalışmalarda FOUR skalası özellikle yoğun bakımda ve entübe hastalarda etkin ve güvenilir bir skala olarak kabul edilmektedir (25,26). Kullanımı ko-

lay bir skala olması ve hastalarımızın gelişlerinde entübe olmaları nedeniyle çalışmamızda GKS yanında FOUR skalası kullandık. Çalışmamızda hastalarımızı, yoğun bakım yatışının 1. Gününü ve 7. gününde GKS ve FOUR skalası ile değerlendirdik. Hastalarımızda nörolojik ve klinik iyileşme hali olmasına rağmen GKS değerlerinde anlamlı artış olmamıştır. FOUR skalasında, klinik ile uyumlu olarak 7. gün artış gözlenmiştir. Sonuç olarak; TBH, sosyal ve ekonomik açıdan ciddi sonuçları olabilen önemli bir sağlık sorunudur. Nörolojik iyileşmeyi artıran pek çok tedavi denense de spesifik bir tedavisi yoktur. Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek olan bu hasta grubunda amantadin nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığı düşünülen, sık kullanılan ve güvenilir bir ilaçtır. Etkinliğini gösteren sınırlı sayıda makale olsa da, TBH olan hastalarda amantadin kullanımı, dozu, süresi üzerine yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### Etik Kurul Onayı

Çalışma olgu sunumu olduğundan dolayı etik kurul onayına ihtiyaç bulunmamaktadır.

#### Bilgilendirilmiş Onam

Bu olgu sunumunda yer alan tüm bireylerden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

#### Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

#### Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler üçüncü parti kısıtlamalar sebebi ile paylaşılamamaktadır.

#### Yazar Katkıları

PK: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Araştırma, Metodoloji; Proje Yönetimi; Kaynakların Sağlanması; Makalenin yazımı; Makalenin düzenlenmesi

ÖP: Çalışmanın planlanması; Verilerin işlenmesi; Denetim; Makalenin yazımı; Makalenin düzenlenmesi

#### Kaynaklar

1. Daugherty J, Waltzman D, Sarmiento K, Xu L. Traumatic Brain Injury-Related Deaths by Race/Ethnicity, Sex, Intent, and Mechanism of Injury - United States, 2000-2017. MMWR. Morb Mortal Wkly Rep 2019; 68(46): 1050-6.
2. Peterson AB, Xu L, Daugherty J, Breiding MJ. Surveillance

- report of traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths, United States; Centers for Disease Control and Prevention National Center for Injury Prevention and Control; 2019.
3. Ng Si Yun, Alan Yiu Wah Lee. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 528.
  4. Whyte J, Katz D, Long D, et al. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 453-62.
  5. Wendel HA, Snyder MT, Pell S. Trial of amantadine in epidemic influenza. *Clin Pharmacol Ther* 1966; 7(1): 38-43.
  6. Chandler MC, Barnhill JL, Gualtieri CT. Amantadine for the agitated head-injury patient. *Brain inj* 1988; 2(4): 309-11.
  7. Hughes S, Colantonio A, Santaguida PL, Paton T. Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005; 19(14): 1197-206.
  8. Miller KS, Miller JM. Toxic effects of amantadine in patients with renal failure. *Chest* 1994; 105(5): 1630.
  9. Aksu NM, Şenlikçi H, Akkaş M, Özmen MÖ. The Neurological Improvement of a Patient After Amantadine Infusion. *JAMCR* 2013; 4: 161-3.
  10. Stelmaschuk S, Will MC, Meyers T. Amantadine to Treat Cognitive Dysfunction in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma Nurs* 2015; 22(4): 194-203.
  11. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
  12. Stelmaschuk S, Will MC, Meyers T. Amantadine to Treat Cognitive Dysfunction in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *J Trauma Nurs* 2015; 22(4):194-203.
  13. Yang Y, Teja S, Baig K. Bilateral corneal edema associated with amantadine. *CAMJ* 2015; 20: 187(15):1155-8.
  14. Lin CC, Cheng CY, Hu PS, Lin CP, Hsu SL. Amantadine-related corneal edema and endothelial cell loss: Four case reports. *Taiwan J Ophthalmol* 2014;4: 137-40
  15. Hughes B, Feiz V, Flynn SB, Brodsky MC. Reversible amantadine-induced corneal edema in an adolescent. *Cornea* 2004; 23(8): 823-4.
  16. Deogaonkar M, Wilson K, Vitek J. Amantadine induced reversible corneal edema. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 298-9.
  17. Maxwell CB, Jenkins AT. Drug-induced heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 1791-804.
  18. Schwartz M, Patel M, Kazzi Z, Morgan B. Cardiotoxicity after massive amantadine overdose. *J Med Toxicol* 2008; 4(3): 173-9.
  19. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012; 366(9): 819-26.
  20. Wheaton P, Mathias JL, Vink R. Impact of Early Pharmacological Treatment on Cognitive and Behavioral Outcome After Traumatic Brain Injury in Adult: a Meta-Analysis. *Jclin Psychopharmacol* 2009; 29: 468-77.
  21. Abbasivash R, Valizade Hasanloei MA, Kazempour A, Mahdkeh A, Shaaf Ghoreishi MM, Akhavan Masoumi G. The Effect of Oral Administration of Amantadine on Neurological Outcome of Patients With Diffuse Axonal Injury in ICU. *J Exp Neurosci* 2019; 27: 13.
  22. Saniova B, Drobny M, Kneslova L, Minarik M. The outcome of patients with severe head injuries treated with amantadine sulphate. *J Neural Transm* 2004; 111: 511-4.
  23. Hughes S, Colantonio A, Santaguida PL, Paton T. Amantadine to enhance readiness for rehabilitation following severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005; 19: 1197-1206.
  24. Hammond FM, Bickett AK, Norton JH, Pershad M. Effectiveness of amantadine hydrochloride in reduction of chronic traumatic brain injury irritability and aggression. *J Head Trauma Rehabil* 2014; 29: 391-9.
  25. Şahin AS, Şahin M, Öztürk NK, Kızılateş E, Karslı B. Comparison Of GCS And FOUR Scores Used In The Evaluation Of Neurological Status In Intensive Care Units. *J Contemp Med* 2015; 5(3): 167-72.
  26. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Annals of neurology* 2005; 58(4): 585-93.

