

SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER

VALUE IN HEALTH SCIENCES

Ocak/Jan 2023 Cilt/Vol: 13 Sayı/Issue: 01

e-ISSN: 2792-0542

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ / DÜZCE UNIVERSITY

SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER

(Eski Adı: Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi)

Value in Health Sciences

(former name: Journal of Duzce University Health Sciences Institute)

**e-ISSN: 2792-0542
(Eski e-ISSN: 2146-443X)**

**Cilt/Volume 13 - Sayı/Issue 1
Ocak/January 2023**

Sağlık Bilimlerinde Değer (Sağlık Bil Değer)
e-ISSN: 2792-0542

Value in Health Sciences (Value Health Sci)

Düzce Üniversitesi Adına Sahibi / Owner
Prof. Dr. Nedim SÖZBİR

Baş Editör / Editor in Chief
Doç. Dr. Emel ÇALIŞKAN

Editörler / Editors

Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri / Internal and Surgery Medical Sciences

Prof. Dr. Adnan ÖZÇETİN
Prof. Dr. Ege GÜLEÇ BALBAY
Prof. Dr. Onur EŞBAH
Doç. Dr. Nevin İNCE
Uzm. Dr. Ali Ümit EŞBAH
Dr. Öğr. Üyesi Alpaslan YÜKSEL
Dr. Öğr. Üyesi Betül KEYİF

Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

Prof. Dr. Cihadiye Elif ÖZTÜRK
Prof. Dr. Meryem ÇAM
Doç. Dr. Görkem DÜLGER

Hemşirelik Bilimleri / Nursing Sciences

Doç. Dr. Nuriye YILDIRIM ŞİŞMAN

Mizanpaj / Layout

Dr. Öğr. Üyesi İlker KILIÇCIOĞLU
Araş. Gör. Dr. Merve ÇAKAR
Öğr. Gör. Ferhan AÇIKGÖZ

Dil / Language

Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK

İstatistik / Statistics

Öğr. Gör. Dr. Özge AKŞEHİRLİ
Öğr. Gör. Dr. Fisun KAŞKIR KESİN

İletişim / Contact

sabd@duzce.edu.tr

Sağlık Bil Değer, uluslararası hakemli bir dergidir ve yılda üç sayı elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir. Yayımlanan makalelerin sorumluluğu yazarlara aittir.

Value Health Sci is an international peer-reviewed journal and it is published three times a year electronically. The language of publication is Turkish or English. The responsibility of the articles published belongs to the authors.

Tarandığı İndeksler / Abstracting & Indexing

Türkiye Atıf Dizini (Turkey Citation Index), TR Dizin (TÜBİTAK/ULAKBİM), Türk Medline (Turkish Medline), Index Copernicus, Scientific Indexing Services, ResearchBib, Sobiad, Scientific World Index, Google Scholar, ROAD, CiteFactor



Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Uluslararası Editöryal Üyeler / International Editorial Members

Alireza Heidari, Prof.Dr., American International Standards Institute & BioSpectroscopy Core Research Laboratory, Faculty of Chemistry, California South University, Irvine, California, USA

Apar PATAER, Assoc.Prof.Dr., Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery - Research, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Elza ORUCOVA, Assoc.Prof.Dr., Department of Infectious Diseases, Faculty of Public Health, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan

James T. HARDEE, Assoc.Prof.Dr., Department of Internal Medicine, University of Colorado School of Medicine, Colorado, USA

Mirza ORUČ, SERIS, S.T.A., Study Programme Nursing, Faculty of Medicine, University of Zenica, Bosnia-Herzegovina

Rama SHANKER, Prof.Dr., Department of Statistics, Eritrea Institute of Technology, Asmara, Eritrea

Yayın Kurulu / Publication Board

İdris ŞAHİN, Prof.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Mustafa ÖZKAN, Prof.Dr., Psikiyatri A.D., Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, Türkiye

Safınaz ATAÖĞLU, Prof.Dr., Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Sezer ERER KAFA, Dr.Öğr.Üyesi, Tıp Tarihi ve Etik A.D., Tıp Fakültesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye

Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI, Doç.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye

Mevlûde KARADAĞ, Prof.Dr., Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Danışma Kurulu / Advisory Board

Abdullah BELADA, Dr. Öğr. Üyesi, Kulak Burun Boğaz A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ahmet ATAÖĞLU, Prof.Dr., Psikiyatri A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ahmet KAR, Dr.Öğr.Üyesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, Türkiye

Ahmet Tarık EMİNLER, Doç.Dr., İç Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye

Ali ANNAKAYA, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ali Rıza ÇETİN, Doç.Dr., Restoratif Diş Tedavisi, Diş Hekimliği Fakültesi, Konya, Türkiye

Ali TEKİN, Prof.Dr., Üroloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ali YAVUZCAN, Doç.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Alper BAŞBUĞ, Doç.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Anzel BAHADIR, Prof.Dr., Biyofizik A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Atilla Senih MAYDA, Prof.Dr., Halk Sağlığı A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Atiye ERBAŞ, Dr.Öğr.Üyesi, Cerrahi hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ayden ÇOBAN, Prof.Dr., Ebelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye

Ayfer AÇIKGÖZ, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye

Ayla KEÇECİ, Prof.Dr., Hemşirelikte Öğretim A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ayla ÜNSAL, Prof.Dr., Hemşirelik B., Sağlık Yüksekokulu, Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir, Türkiye

Aylin ÇAPRAZ, Dr.Öğr.Üyesi, Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Amasya Üniversitesi, Amasya, Türkiye

Aysel KARACA, Doç. Dr, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Aysun BARANSEL, Prof.Dr., Adli Tıp A.D., Tıp Fakültesi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep, Türkiye

Ayşe DEMİRAY, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelikte Öğretim A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ayşe KUZU, Dr.Öğr.Üyesi, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Hemşirelik B., Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye

Başak MUTLU, Dr.Öğr.Üyesi, Odyoloji A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Bedriye AK, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Bolu Sağlık Yüksekokulu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

Belgin AKIN, Prof.Dr., Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye

Belma ZENGİN KURT, Farmasotik Kimya A.D., Eczacılık Fakóltesi, Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Betül Seher UYSAL, Dr.Öğr.Üyesi, Göz Hastalıkları A.D., Tıp Fakóltesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Bora BÜKEN, Prof.Dr., Adli Tıp A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Bülent ERGUN, Prof.Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Tıp Fakóltesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Danışma Kurulu / Advisory Board

Çetin YILMAZ, Dr.Öğr.Üyesi, Sosyal Hizmet B., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Deniz ORUÇ, Dr.Öğr.Üyesi, Sosyal Hizmet B., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Deniz TANYER, Doç.Dr., Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye

Derya Deniz KANAN, Dr.Öğr.Üyesi, Fizyoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Nięde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Nięde, Türkiye

Derya ÖZÇELİK, Prof.Dr., Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D., Tıp Fakóltesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye

Dilek KONUK ŞENER, Dr.Öğr.Üyesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A. D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Dilek YEKENKURUL, Dr.Öğr.Üyesi, Enfeksiyon Hastalıkları A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ebru ÖZEN BEKAR, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelikte Yönetim A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Eda ŞAHİN, Dr.Öğr.Üyesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Giresun Üniversitesi, Giresun, Türkiye

Ege GÜLEÇ BALBAY, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Elif ATICI, Doç.Dr., Tıp Tarihi ve Etik A.D., Tıp Fakóltesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye

Emin ÖZLÜ, Doç.Dr., Dermatoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Emin Ulaş ERDEM, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon B., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye

Ersin BEYAZÇİÇEK, Dr.Öğr.Üyesi, Fizyoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ertuęrul KAYA, Prof. Dr., Farmakoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Esra UęUR, Doç.Dr., Hemşirelik Esasları ve Yönetimi A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, *Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi*, İstanbul, Türkiye

Esra GÜZEL, Dr.Öğr.Üyesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Eylem TÜTÜN YÜMİN, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon B., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

Ezgi MUTLUAY YAYLA, Dr.Öğr.Üyesi, İç Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Fatih DAVRAN, Dr.Öğr.Üyesi, Biyokimya A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Fatma AVCIOğLU, Doç. Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakóltesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

Fatma BAŞAR, Dr.Öğr.Üyesi, Doğum Kadın Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, T.C. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya, Türkiye

Fatma EKER, Doç.Dr., Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Fatma FURUNCUOęLU, Dr.Öğr.Üyesi, Endodonti A.D., Diş Hekimliği Fakóltesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye

Feyzahan UZUN, Doç.Dr., Göz Hastalıkları A.D., Tıp Fakóltesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize, Türkiye

Belma ZENGİN KURT

Filiz SÜZER ÖZKAN, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Funda ÖZDEMİR, Doç.Dr., Hemşirelik B., Hemşirelik Fakóltesi, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Gamze TEMİZ, Dr.Öğr.Üyesi, İç Hastalıkları Hemşireliği A.D., Hemşirelik Fakóltesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Görkem DÜLGER, Doç.Dr., Tıbbi Biyoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Gökhan GÖKTALAY, Prof.Dr., Farmakoloji A.D., Tıp Fakóltesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye

Gülbin YALÇIN SEZEN, Doç.Dr., Anestezi ve Reanimasyon A.D., Tıp Fakóltesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Gülay TAŞDEMİR YİğİTOğLU, Dr.Öğr.Üyesi, Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli,

Türkiye

Gülbahar KORKMAZ ASLAN, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, Türkiye

Gülcihan AKKUZU, Prof.Dr., Kadın Doğum ve Hastalıkları Hemşireliği A.D., Hemşirelik Yüksekokulu, Ufuk Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Gülengül MERMER, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Hemşirelik Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye

Güler BALCI ALPARSLAN, Doç.Dr., Hemşirelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye

Güler DURU AŞİRET, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Aksaray Üniversitesi, Aksaray, Türkiye

Gülhan OREKİCİ TEMEL, Doç.Dr., Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D., Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye

Hacer ALPTEKER, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Bolu Sağlık Yüksekokulu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

Hacer KARANİSOĞLU, Prof.Dr., Hemşirelik B., Hemşirelik Yüksekokulu, Maltepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Hacer GÜLEN SAVAŞ, Dr.Öğr.Üyesi, Kadın Doğum ve Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Danışma Kurulu / Advisory Board

Hafize ÖZTÜRK CAN, Doç.Dr., Ebelik A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye

Hakan CİNEMRE, Prof.Dr., İç Hastalıkları, New Kensington, Pennsylvania, ABD

Handan ANKARALI, Prof.Dr., Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Hatice KAHYAOĞLU SÜT, Dr.Öğr.Üyesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi Trakya Üniversitesi, Edirne, Türkiye

Hatice TAMBAĞ, Doç.Dr., Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Hatay Sağlık Yüksekokulu, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay, Türkiye

Hülya KULAKÇI ALTINTAŞ, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Zonguldak, Türkiye

Hüseyin YÜCE, Prof.Dr., Tıbbi Genetik A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Hüsna ÖZVEREN, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik Esasları A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, Türkiye

İdris ŞAHİN, Prof.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

İlker Mustafa KAFA, Doç.Dr., Anatomi A.D., Tıp Fakültesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye

İlknur ARSLANOĞLU, Prof.Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

İlknur AYDIN AVCI, Prof.Dr., Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye

İsmet DOĞAN, Prof.Dr., Biyoistatistik A.D., Tıp Fakültesi, AfyonKarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, AfyonKarahisar, Türkiye

İsmet ÖZAYDIN, Doç.Dr., Genel Cerrahi A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

İrşadi İstemi Alp YÜCEL, Prof.Dr., Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Kadriye ULU GÜZEL, Dr.Öğr.Üyesi, Pedodonti A.D., Diş Hekimliği Fakültesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye

Kayıhan KARAÇOR, Dr.Öğr.Üyesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Kenan KOCABAY, Prof.Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Kıvan ÇEVİK, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Manisa, Türkiye

Korhan ÖZKAN, Prof.Dr., Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Leyla KARAOĞLU, Prof.Dr., Halk Sağlığı A.D., Tıp Fakültesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize, Türkiye

Makbule TOKUR KESGİN, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Bolu Sağlık Yüksekokulu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

Manolya AKIN, Doç.Dr., Beden Eğitimi ve Spor Öğretmenliği A.D., Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye

Mehmet Ali SUNGUR, Dr.Öğr.Üyesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Meltem DEMİRGÖZ BAL, Doç.Dr., Ebelik A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Meral YILDIRIM ÇETİNKAYA, Dr.Öğr.Üyesi, Cerrahi hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Mertay BORAN, Dr.Öğr.Üyesi, Göğüs Cerrahisi A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Merve ALPAY, Doç.Dr., Biyokimya A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Meryem AYDIN, Dr.Öğr.Üyesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Meryem ÇAM, Prof. Dr. Histoloji ve Embriyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Arel Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Muhammet Ali KAYIKÇI, Doç.Dr., Üroloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Murat ACAT, Dr.Öğr.Üyesi, Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Kastamonu, Türkiye

Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSA, Dr.Öğr.Üyesi, Biyoistatistik A.D., Tıp Fakültesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye

Mustafa ALTINDIŞ, Prof.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye

Mustafa ASLAN, Prof.Dr., Beslenme ve Diyetetik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Mustafa ATASOY, Prof.Dr., Dermatoloji A.D., Kayseri Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

Mustafa BEHÇET, Doç. Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakültesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

Mustafa ÖZKAN, Prof.Dr., Psikiyatri A.D., Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, Türkiye

Mügem Aslı EKİCİ, Dr.Öğr.Üyesi, Endodonti A.D., Diş Hekimliği Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Nadire ERCAN TOPTANER, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Hemşirelik Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Nevin AKDOLUN BALKAYA, Prof. Dr. , Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla, Türkiye

Danışma Kurulu / Advisory Board

Nihal BOSTANCI, Dr.Öğr.Üyesi, Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kafkas Üniversitesi, Kars, Türkiye

Nevin INCE, Doç. Dr., Enfeksiyon Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Nurcan ÇALIŞKAN, Doç.Dr., Hemşirelik Esasları A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Nurhan DOĞAN, Doç.Dr., Biyoistatistik A.D., Tıp Fakültesi, AfyonKarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, AfyonKarahisar, Türkiye

Nurten KAYA, Prof.Dr., Ebelik A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

Okay Güven KARACA, Doç.Dr., Kalp ve Damar Cerrahisi A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Osman KAYAPINAR, Doç. Dr., Kardiyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Ömür KARACA, Dr.Öğr.Üyesi,, Anatomi A.D., Tıp Fakültesi, Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir, Türkiye

Önder ŞEMŞEK, Dr.Öğr.Üyesi, Spor Sağlık Bilimleri A.D., Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

Öner BALBAY, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Özlem ÖZER, Dr.Öğr.Üyesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, Türkiye

Peri ARBAK, Prof.Dr., Göğüs Hastalıkları A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Pınar ÇIÇEKOĞLU, Dr.Öğr.Üyesi, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi, Çankırı, Türkiye

Pınar GÖÇ RASGELE, Doç. Dr., Biyosistem Mühendisliği A.D., Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Rabia KEÇİALAN, Dr.Öğr.Üyesi, Çocuk Hemşireliği A.D., Bolu Sağlık Yüksekokulu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye

Safinaz ATAÖĞLU, Prof.Dr., Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Saide FAYDALI, Dr.Öğr.Üyesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği A.D., Hemşirelik Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya, Türkiye

Savaş Volkan GENÇ, Dr.Öğr.Üyesi, Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji A.D., Veteriner Fakültesi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, Türkiye

Seda ÇAĞLAR, Dr.Öğr.Üyesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D., Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

Selmin KÖSE, Dr.Öğr.Üyesi, Hemşirelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Semra ERDOĞAN, Doç.Dr., Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D., Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin, Türkiye

Serap BAYRAM, Doç. Dr.Sağlık Bakım Hizmetleri B., Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Serap EJDER APAY, Doç.Dr., Ebelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye
Serdar ÇOLAKOĞLU, Prof.Dr., Anatomi A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Sergül DUYGULU, Doç.Dr., Hemşirelikte Yönetim A.D., Hemşirelik Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye
Sevda ARSLAN, Doç.Dr., <i>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D.</i> , Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Sevgi TÜRKMEN, Dr.Öğr.Üyesi, Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Manisa Celâl Bayar Üniversitesi, Manisa, Türkiye
Sevil ŞAHİN, Dr.Öğr.Üyesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye
Seyit ANKARALI, Prof.Dr., Fizyoloji A.D., Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Sezer ERER KAFA, Dr.Öğr.Üyesi, Tıp Tarihi ve Etik A.D., Tıp Fakültesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye
Sinan SARAÇLI, Doç.Dr., Uygulamalı İstatistik A.D., Fen-Edebiyat Fakültesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyon, Türkiye
Şengül YAMAN, Doç.Dr., Doğum ve Kadın Sağlığı Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye
Şerif DEMİR, Prof.Dr., Fizyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Şerife YILMAZ GÖREN, Dr.Öğr.Üyesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Şule ERGÖL, Doç.Dr., <i>Kadın Doğum ve Hastalıkları Hemşireliği A.D.</i> , Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale, Türkiye
Şule KAYA, Dr.Öğr.Üyesi, Odyoloji A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye
Şükran ERTEKİN PINAR, Dr.Öğr.Üyesi, Ebelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, Türkiye
Şükriye ÖZDE, Dr. Öğr. Üyesi, Çocuk Hastalıkları A.D. Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Şükrü ÖKSÜZ, Prof.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Teoman ATICI, Doç.Dr., Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Tıp Fakültesi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa, Türkiye
Tuba UÇAR, Dr.Öğr.Üyesi, Ebelik B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye
Tuğçe TÜRTEN KAYMAZ, Dr.Öğr.Üyesi, İç Hastalıkları Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Ufuk KOCA ÇALIŞKAN, Prof.Dr., Eczacılık Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Umut Safiye ŞAY COŞKUN, Doç.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, Türkiye
Ülkü ÜŞENTİ, Dr.Öğr.Üyesi, Sosyal Hizmet B., Sağlık Bilimleri Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye

Danışma Kurulu / Advisory Board

Ümmühan AKTÜRK, Dr.Öğr.Üyesi, Halk Sağlığı Hemşireliği A.D., Sağlık Bilimleri Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye
Valentina MADJOVA, Prof. Dr., Department of Family Medicine, Medical University of Varna, Varna, Bulgaria
Yadigar ÇEVİK DURMAZ, Dr.Öğr.Üyesi, Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Hemşireliği A.D., Sağlık Yüksekokulu, Munzur Üniversitesi, Tunceli, Türkiye
Yalçın TURHAN, Doç. Dr., Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Yavuz SANISOĞLU, Prof.Dr., Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D., Tıp Fakültesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye
Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI, Doç.Dr., Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye
Yıldız DEĞİRMENCİ, Prof.Dr., Nöroloji A.D., Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Yusuf ÇELİK, Prof.Dr., Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi A.D., Tıp Fakültesi, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
Zehra KAN ÖNTÜRK, Dr.Öğr.Üyesi, <i>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D.</i> , Sağlık Bilimleri Fakültesi, <i>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi</i> , İstanbul, Türkiye
Zekeriya Okan KARADUMAN, Doç Dr., Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, Türkiye
Zeki AKKUŞ, Prof.Dr., Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D., Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, Türkiye
Zeynep ERDOĞAN, Dr.Öğr.Üyesi, İç Hastalıkları Hemşireliği A.D., Ahmet Erdoğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak, Türkiye

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ / RESEARCH ARTICLES

1-5	Gastroenterit Etkeni Virüslerin İmmünokromatografik Yöntem ve Multipleks PZR Yöntemiyle Araştırılması <i>Mücahede TOPÇU, Mehmet KÖROĞLU, Özlem AYDEMİR, Yusuf AYDEMİR, Mustafa ALTINDIŞ, Bahri ELMAS</i>
6-10	Abiraterone and Docetaxel Treatments Increase Phospho-PTEN Expression in Metastatic Prostate Cancer Cells <i>Hakan SOYLU, Kübra AKSU, İsmail ÜSTÜNEL, Kayıhan KARAÇOR, Özge BEYAZÇİÇEK</i>
11-14	Manyetik Rezonans Kontrast Ajanların Sıçan Beyni Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi <i>Fatma BEYAZAL ÇELİKER, Levent TÜMKAYA, Tolga MERCANTEPE, Mehmet BEYAZAL, Arzu TURAN, Gülen BURAKGAZİ, Nur HÜRSOY</i>
15-21	Is There a Relationship Between Perceived Activity Performance-Satisfaction Level and Quality of Life in Activities of Daily Living in Adults with Plantar Fasciitis? <i>Berkan TORPİL, Güleser GÜNEY YILMAZ, Gözde ÖNAL, Özgür KAYA</i>
22-28	Eczacılık Mesleğinde Yönetim Eğitimi <i>Abdurrahman KARAHAN, Muammer ÇALIKUŞU, Gülbin ÖZÇELİKAY</i>
29-34	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine Başvuran Hastaların Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Yöntemlerini Kullanma Durumları: Kesitsel Bir Araştırma <i>Rümeysa SAMANCI, Tuba Erdem SULTANOĞLU, Abdulkadir KAYA, Safinaz ATAĞLU</i>
35-45	COVID-19 Pandemic: Effects on Students Receiving Education in the Field of Health of Distance Education <i>Aslıhan ŞAYLAN, Ömür Gülsüm DENİZ, Murat DIRAMALI</i>
46-53	Investigation of Aggravating Risk Factors in COVID-19 Infection <i>Dilek YEKENKURUL, Nevin INCE, Mustafa YILDIRIM, Mehmet Ali SUNGUR, Elif EŞCAN, Fatih DAVRAN, Hasan Baki ALTINSOY, Betül DÖNMEZ, Güleser AKPINAR</i>
54-60	Kolorektal Kanser Hücrelerinde Boraksın Gpx4/ACSL4 Sinyal Yolu Aracılığıyla Sitotoksik Etkileri <i>Ceyhan HACIOĞLU, Fatih DAVRAN</i>
61-66	COVID-19 Pandemi Öncesi ve COVID-19 Pandemi Döneminde 3. Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Kişilerde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Astım Vakalarının Sıklıklarının Karşılaştırılması <i>Adem KOYUNCU, Davut SARI, Gülden SARI, CebraİL ŞİMŞEK, Ünal AKEL</i>
67-72	Cerrahi Tedavi Planlanan Lomber Disk Hernisi Hastalarında Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Tekniklerinin Kullanımı: Anket Çalışması <i>Güven KILIÇ, Ömer POLAT, Ali Ümit ERBAŞ</i>
73-79	COVID-19'a Bağlı Sitokin Fırtınasında Anakinra ve Tosilizumab Tedavilerinin Karşılaştırılması <i>Ali AKIN, Yılmaz SAFİ, Talat Soner YILMAZ</i>

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ /RESEARCH ARTICLES

80-86 **Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin İncelenmesi**
Zuhal KALAYCI ÇEKİN, Mustafa BEHÇET, Fatma AVCIOĞLU, Yusuf AFŞAR, Ersin ŞENTÜRK, Muhammet Güzel KURTOĞLU

87-92 **Anxiety Levels in Cancer Patients during the First Months of the COVID-19 Pandemic**
Seher Nazlı KAZAZ, Atilla YILDIRIM

93-98 **COVID-19 Olası/Kesin Tanılı Sigara Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Serbest Radikal ve Antioksidan Enzim Düzeylerinin Değerlendirilmesi**
Fatih DAVRAN, Ceyhan HACIOĞLU, Merve ALPAY, Pınar YILDIZ, Cihadiye Elif ÖZTÜRK, Nevin İNCE, Elif Nisa ÜNLÜ, Ali Nihat ANNAKKAYA

99-107 **Retrospective Analysis of the Effect of Hand-sewn and Stapler Closure of Pancreatic Stump After Distal Pancreatectomy on the Development of Postoperative Pancreatic Fistula**
Gülten ÇİÇEK OKUYAN

108-112 **Fokal Asimetrik Meme Dansitelerinin Değerlendirilmesinde Tomosentezin Tanıya Katkısı**
Derya GÜÇLÜ, İbrahim Feyyaz NALDEMİR, Elif Nisa ÜNLÜ, Ömer ÖNBAŞ

113-118 **Mültecilerde Sağlık Hizmetlerine Erişim**
Selma ALTINDİŞ, Mustafa Baran İNCİ, Ünal ERKORKMAZ

119-122 ***Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Kullanılan Kombine Tedavilerin Etkinliklerinin Karşılaştırılması**
Recep ÇAĞLAR

123-128 **Optic Coherence Tomography Findings in Hyperthyroid Patients without Ophthalmopathy**
Mehmet Tahir ESKİ, Kuddusi TEBERİK, Taha SEZER, Atilla ÖNMEZ

129-138 **Hemşirelik Doktora Öğrencilerinin Hemşirelik Metaparadigmalarına İlişkin Görüşleri: Nitel Bir Çalışma**
Sevda KORKUT, Meral BAYAT, Yağmur SEZER EFE

OLGU SUNUMLARI /CASE-REPORTS

139-141 **Post Kolesistektomi Sendromu: Kırk Sekiz Yaşında Kadın Hastada Kolon Kanseri Olgu Sunumu**
Hasan Can DEMİRKAYA, İsmet ÖZAYDIN, Mehmet Emin GÖNÜLLÜ, Nurgül ALTINSOY

DERLEMELER / REVIEWS

142-146 **Çocuk ve Adolesanlarda Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları: Diş Hekiminin Rolü**
Elçin BBAOĞLU, Elif Bahar TUNA İNCE

147-155

Halk Sağlığı Bakışıyla Obezite Yönetimi
Gamze DEMİRAY, Faruk YORULMAZ

156-164

İnvazif Kandida Enfeksiyonu
Gülşah ALTUN, Türkay AKBAş, Dilek YEKENKURUL

Gastroenterit Etkeni Virüslerin İmmünokromatografik Yöntem ve Multipleks PZR Yöntemiyle Araştırılması

Mücahide TOPÇU ¹, Mehmet KÖROĞLU ¹, Özlem AYDEMİR ¹, Yusuf AYDEMİR ²
Mustafa ALTINDIŞ ¹ Bahri ELMAS ³

ÖZ

Amaç: Akut gastroenterit (AGE), erken ve doğru tedavi edilmediğinde özellikle çocuklarda yüksek morbidite ve mortalite ile seyredilen ve tüm dünyada sık görülen bir enfeksiyondur. Çocukluk döneminde en sık Rotavirüsler, Adenovirüsler, Norovirüsler AGE'lere neden olmaktadır. Viral enfeksiyonların hızlı tanısında, immünokromatografik (ICT) veya ELISA temelli yöntemler tercih edilmekte iken, son yıllarda multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri de laboratuvarlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada Rotavirus, Adenovirus ve Norovirus tanısında immünokromatografik yöntem ve PZR yöntemi ile elde edilen sonuçların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya AGE tanılı hastaların ICT yöntemi ile Rotavirus ve/veya Adenovirus pozitif olarak saptanan 67 gaita örneği ve ICT yöntemi ile viral, bakteriyel, paraziter etkenler açısından negatif bulunan 17 gaita örneği dâhil edildi. Bu örneklerde Rotavirus, Norovirus RNA'sı ile Adenovirus DNA'sı multipleks PZR kiti kullanılarak araştırıldı.

Bulgular: ICT yöntemi ile örneklerin 62'sinde (%73,8) Rotavirus pozitif iken, gerçek zamanlı PZR yöntemi ile 49'unda (%58,5) Rotavirus pozitif bulundu. ICT yöntemi ile örneklerin beşinde (%5,9) Adenovirus pozitif bulunurken, multipleks gerçek zamanlı PZR yöntemi ile 40'ında (%47,6) Adenovirus pozitif tespit edildi. Örneklerin 11'inde (%13) Norovirus pozitif saptandı.

Sonuç: En sık karşılaşılan viral gastroenterit etkenleri olan Rotavirus ve Adenovirus tanısı için çok yaygın olarak ICT kullanılmaktadır. Ancak çalışmamızda da görüldüğü üzere; bu tür olgularda Norovirüs gibi diğer gastroenterit etkeni virüslerin de klinik tablodan sorumlu olabileceği göz ardı edilmemelidir. Rotavirus ve Adenovirus tanımlamasında ICT ve PZR yöntemleri arasında anlamlı ancak düşük düzeyde korelasyon saptandı.

Anahtar Kelimeler: Gastroenterit; Rotavirus; Adenovirus; Norovirus; PZR.

Investigation of Viruses Causing Gastroenteritis by Immunochromatographic Tests and Multiplex PZR Method

ABSTRACT

Aim: Acute gastroenteritis (AGE) is a common infection all over the world, which can progress with high morbidity and mortality, especially in children, if not treated early and correctly. Rotaviruses, Adenoviruses, Noroviruses most commonly cause AGEs in childhood. While immunochromatographic (ICT) or ELISA-based methods are preferred for rapid diagnosis of viral infections, multiplex polymerase chain reaction (PCR) tests have also been used in laboratories in recent years. In this study, it is aimed to compare the results obtained by immunochromatographic and real-time PCR methods in the diagnosis of Rotavirus, Adenovirus and Norovirus.

Material and Methods: The study included 67 stool samples of a patient diagnosed with AGE who were positive for Rotavirus and/or Adenovirus by the ICT method, and 17 stool samples that were found to be negative in terms of viral, bacterial and parasitic agents by the ICT method. Rotavirus, Norovirus RNA and Adenovirus DNA were investigated in all samples using multiplex real-time PCR kit.

Results: At least one of Rota/Adeno was found to be positive in 67 of the stool samples of 84 patients included in the study. While 62 (73.8%) of the samples were Rotavirus positive with the ICT method, 49 (58.5%) were positive with the real-time PCR method. While 5 (5.9%) of the samples were found to be Adenovirus positive with the ICT method, 40 (47.6%) of them were found positive with the real-time PZR method. Norovirus was positive in 11 (13%) of the samples.

Conclusion: ICT is widely used for the diagnosis of the most common viral gastroenteritis agents Rotavirus and

1 Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

2 Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

3 Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özlem Aydemir, e-mail: ozlemaydemir@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 15.02.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 26.09.2022

Adenovirus. However, as can be seen in our study; In such cases, it should not be ignored that other gastroenteritis-causing viruses, such as other Norovirus, may be responsible for the clinical picture. A significant but low level correlation was found between ICT and PCR methods in the identification of Rotavirus and Adenovirus.

Keywords: Gastroenteritis; Rotavirus; Adenovirus; Norovirus; PCR.

GİRİŞ

Akut gastroenteritler (AGE), tüm dünyada oldukça sık görülen, erken ve doğru tedavi edilmediğinde, özellikle çocukluk çağında yüksek morbidite ve mortalite ile seyredabilen enfeksiyonlardır. Bakteri, virüs ve parazit gibi birçok etken gastroenteritlere neden olmakla birlikte, çocukluk çağı akut gastroenterit vakalarının %70'den fazlasında virüslerin etken olduğu bilinmektedir (1-4). Özellikle Rotavirüsler, Adenovirüsler, Norwalk virüs, Norovirüsler çocukluk çağı gastroenteritlerinden sorumlu en sık viral etkenlerdir. Adenovirüsler çocukluk çağında hafif veya orta şiddette gastroenterite neden olurken rotavirüs ve norovirüs enfeksiyonları, çocuklarda genellikle orta ve/veya şiddetli gastroenteritlere neden olmaktadır (5,6). İshalli hastalarda altta yatan patojenin hızlı ve doğru teşhisi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada büyük katkı sağlamaktadır. Viral etkenlerin tanısında, elektron mikroskopisi, hücre kültürü, enzim-ışaretli immünolojik yöntemler, lateks aglutinasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi farklı yöntemler kullanılmakla birlikte halen virüslerin tanısında altın standart hücre kültür yöntemi olmaya devam etmektedir. Ancak bu yöntem zaman alıcı olması ve teknik zorluklar nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır (7). Günümüzde birçok laboratuvar gastroenterit etkeni virüslerin tanısında pratik ve düşük maliyetli olması nedeni ile immünokromatografik (ICT) veya ELISA temelli yöntemleri tercih etmektedir (1). Ancak bu yöntemlerde, kullanılan ticari kitlere göre değişken duyarlılık oranları görülebilmektedir (1). Buna karşın son yıllarda duyarlılık ve özgüllüklerinin yüksek olması, aynı anda birden fazla patojeni saptayabilmesi, hızlı sonuç vermesi gibi avantajları nedeniyle multipleks PZR birçok laboratuvar da kullanılmaya başlamıştır (8-10).

Bu çalışmada akut gastroenterit olan hastalardan toplanan gaita örneklerinde, Rotavirus, Adenovirus ve Norovirus enfeksiyonunun tanısında, immünokromatografik ve multipleks gerçek zamanlı PZR yöntemleri ile viral etkenlerin saptanması ve elde edilen sonuçların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda ishal ve kusma şikâyetiyle hastanemize başvuran 0-15 yaş arası çocuklardan alınarak laboratuvara gönderilen gaita örnekleri kullanılmıştır. Hastalara ait demografik bilgiler yedi sorudan oluşan anket formu ile elde edilmiştir.

Örnekler, Rota/Adenovirus ICT test kiti (True Line Rota/Adeno Kaset Test[®], Biocare Diagnostic, Zhunzai, Çin Halk Cumhuriyeti) ile test edildi. Rotavirus ve/veya Adenovirus pozitif saptanan 67 örnek ile Rota/Adenovirus negatif ve bakteriyel/paraziter etken saptanmayan 17 örnek olmak üzere toplam 84 gaita

örneği çalışmaya dâhil edildi. Numuneler daha sonra PZR çalışılmak üzere -80°C de saklandı.

Örneklerin nükleik asit izolasyonu EZ1[®] Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen, Almanya) ile EZ1 Advanced otomatik izolasyon cihazında (Qiagen, Almanya) yapıldı. Multipleks real-time PZR kiti (MutaPLEX[®] GastroSys 1 real time RT-PZR kit, Bensheim, Germany) kullanılarak Rotavirus ve Norovirus (G1 ve G2) RNA'sı ile Adenovirus DNA'sı araştırıldı.

Bu çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.01.2015 tarih ve 17 sayılı etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda hastalara ait örneklerin PZR-ICT sonuçlarının istatistiksel analizi, Pearson korelasyon katsayısı (r değeri), Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi kullanılarak değerlendirildi. Pearson korelasyon katsayısında; $r < 0,2$ ise çok zayıf ilişki ya da korelasyon yok, $0,2-0,4$ arasında ise zayıf korelasyon, $0,4-0,6$ arasında ise orta düzeyde korelasyon, $0,6-0,8$ arasında ise yüksek korelasyon, $r > 0,8$ ise çok yüksek korelasyon olduğunu göstermektedir. Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans ve yüzde n(%) olarak verildi. ICT testinin PZR'a göre tanısal performansını belirlemek için ROC eğrisi altındaki alan (AUC), duyarlılık, özgüllük ve pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplandı. Hesaplanan AUC değeri 1'e yaklaştıkça testin referans yönetime uyumu açısından değerli kabul edildi. Çalışmalarda IBM SPSS 22.0 versiyonu (IBM Corp, Armonk, NY, ABD) kullanıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 42'si kadın, 42'si erkek toplam 84 hasta dâhil edildi. Hastaların 57'si (%67,9) 0-24 aylıktı. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastalara ait demografik ve diğer veriler (n=84)

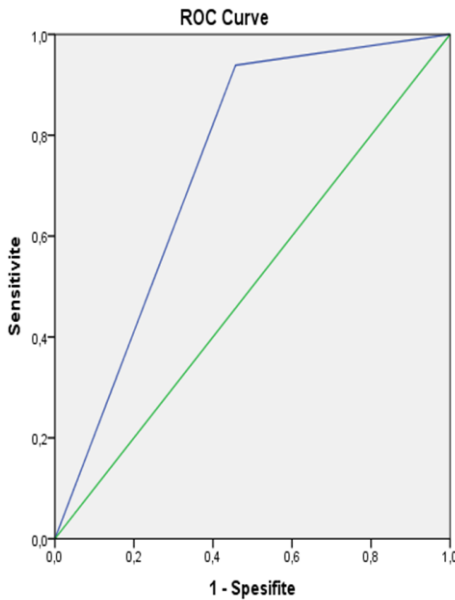
Demografik özellikler		n	%
Yaş	0-24 ay	57	67,9
	25 ay-60 ay	16	19
	60 ay üzeri	11	13,1
Cinsiyet	Erkek	42	50
	Kız	42	50
Klinik	Poliklinik	34	40,5
	Yatan	20	23,8
	Acil	30	35,7
Yaşadığı yer	Kırsal	17	20,2
	Kent	67	79,8
Kullanılan su	Şehir şebekesi	60	71,4
	Kuyu	2	2,4
	Şişe/damacana	11	13,1
	Kaynatma	5	6
	Arıtma	6	7,1
Tarım hayvancılık ilişkisi	Var	5	6
	Yok	79	94
Aşı	Evet	1	1,2
	Hayır	83	98,8

Seksen dört gaita örneğinin Rotavirus sonuçları; ICT yöntemi ile 62'si (%74) Rotavirüs pozitif, 22'si (%26) negatif saptanırken; gerçek zamanlı PZR yöntemi ile 49'unda (%58,5) Rotavirüs RNA'sı saptandı. Rotavirus için ICT ve PZR sonuçları sayı ve yüzdeler şeklinde Tablo 2'de verilmiştir. Rotavirus için ICT ve PZR sonuçları analiz edildiğinde iki test arasında anlamlı ve ancak orta düzeyde uyum olduğu gözlenmiştir (Rotavirus ICT/Rotavirus PZR $r=0,540$, $p<0,001$). Gerçek zamanlı

PZR referans yöntem kabul edildiğinde; Rotavirus ICT duyarlılığı, %93, özgüllüğü; %54,3, pozitif prediktif değer (PPD) %74, negatif prediktif değer (PPD) %76,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 2). ICT testi ile Rotavirus için üç örnekte (%3,5) yanlış negatif, 16 örnekte (%19) ise yanlış pozitif olduğu tespit edilmiştir. Rotavirus ICT/PZR ROC eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir (AUC değeri=0,741).

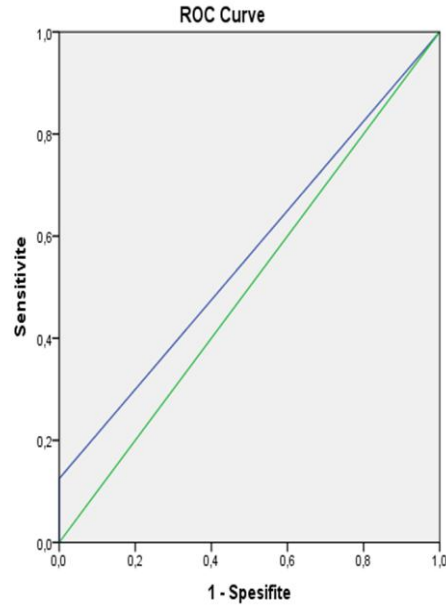
Tablo 2. Rotavirüs ve Adenovirüs için RT-PZR yöntemine göre ICT yöntemi analizi

Test	AUC (Eğri altı alan)	Standart sapma	%95 güven aralığı	p	Duyarlılık %	Özgüllük %	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer %
Rotavirüs ICT	0,741	0,59	0,626/ 0,856	<0,001	93	54,3	74	76,4
Adenovirüs ICT	0,563	0,063	0,438/ 0,687	0,325	12,5	100	100	55,7



Rotavirüs için PZR yöntemi referans alındığında ICT yöntemi ROC Eğrisi

Şekil 1. Rotavirüs ICT/PZR ROC eğrisi.



Adenovirüs için PZR yöntemi referans alındığında ICT yöntemi ROC Eğrisi

Şekil 2. Adenovirüs ICT/PZR ROC eğrisi.

Gaita örneklerinde Adenovirus sonuçları değerlendirildiğinde; ICT yöntemi ile 5'i (%6) pozitif iken, gerçek zamanlı PZR yöntemi ile 40 örnekte (%48) Adenovirus DNA'sı tespit edildi. Adenovirus için ICT ve PZR sonuçlarının sayı ve yüzdeler Tablo 4'te verilmiştir. Adenovirus için ICT ve PZR sonuçları analiz edildiğinde iki test arasında anlamlı ve oldukça zayıf/düşük düzeyde uyum olduğu gözlenmiştir (Adenovirus ICT/Adenovirus PZR $r=0,264$, $p=0,016$). Gerçek zamanlı PZR referans yöntem kabul edildiğinde; Adenovirus ICT duyarlılığı, %12,5, özgüllüğü; %100, PPD; %100, NPD; %55,7 olarak hesaplanmıştır (Tablo 2). ICT Adenovirus sonuçlarından 35'inin (%42) yanlış negatif olduğu tespit edilmiştir. Adenovirüs ICT/PZR ROC eğrisi Şekil 2' de gösterilmiştir (AUC değeri; 0,438).

PZR yöntemiyle test edilen örneklerden 23'ü Adenovirüs ve Rotavirüs birlikte pozitif olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda Norovirüs sadece gerçek zamanlı PZR yöntemi ile araştırılmış olup, örneklerin 11'inde (%13) Norovirus pozitif saptanmıştır.

Tablo 3. Rotavirüs için RT-PZR ve ICT pozitif-negatif sayı ve yüzdeleri

		Rotavirüs RT-PZR				Toplam
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
Rotavirüs ICT	Pozitif	46	55	16	19	62
	Negatif	3	3,5	19	22,5	22
Toplam		49	58,5	35	41,5	84

Tablo 4. Adenovirüs için gerçek zamanlı PZR ve ICT pozitif-negatif sayı ve yüzdeleri.

		Adenovirüs RT-PZR				Toplam
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
Adenovirüs ICT	Pozitif	5	6	0	0	5
	Negatif	35	42	44	52	79
Toplam		40	48	44	52	84

TARTIŞMA

Dünyada yaygın bir morbidite ve mortalite nedeni olan akut gastroenteritlerde, etkenin hızlı ve doğru tanımlanması, hızlı ve doğru tedavi alternatiflerinin seçilmesini sağlayacak, aynı zamanda gereksiz antibiyotik kullanımını engelleyecektir (1). Viral gastroenteritlerin tanısında immunokromatografik yöntemler, kullanımı, yorumlanması kolay yöntemler olması nedeni ile birçok laboratuvarıda tanı için yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Ancak bu testlerin moleküler testler ile karşılaştırıldığında çapraz reaksiyonlar nedeni ile yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar gibi dezavantajları bulunmaktadır (11). Son yıllarda gastroenterit etkeni enterik virüslerin tespiti için kullanıma giren multipleks PZR testleri virüslerin hızlı, doğru ve eşzamanlı olarak birden fazla etkenin aynı anda saptanmasını sağlamıştır (11-13). Gaita örneklerinde Rotavirus, Adenovirus ve Norovirus saptanmasında immünokromatografik yöntem ve gerçek zamanlı PZR yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırdığımız bu çalışmada 84 gaita örneğinin ICT yöntemi ile 62'si (%74) Rotavirus pozitif iken gerçek zamanlı PZR yöntemi ile 49'u (%58,5) pozitif saptandı. ICT yöntemi ile örneklerin beşinde (%6) Adenovirus pozitif bulunurken gerçek zamanlı PZR yöntemi ile 40'ı (%48) pozitif tespit edildi. Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada ICT ile Rotavirus antijeni pozitifliği saptanan örneklerin %78,2'sinde ters transkripsiyon PZR ile Rotavirüs RNA'sı tespit edilmiştir (14). Yüz elli çocuk hastanın gaita örnekleri ile yapılan bir çalışmada, ICT yöntemi ile %40'ında Rotavirus antijen pozitifliği bulunurken, RT-PZR ile hastaların %15,8'inde Rotavirüs RNA'sı tespit edilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ICT ile Rotavirus antijeni pozitifliği saptanan 62 örneğin %55'inde PZR ile Rotavirus RNA'sı tespit edildi. Kırdar ve ark.'nın çalışmasında ise; ICT yöntemi ile Rota/Adenovirus pozitif bulunan 80 örnek PZR yöntemi ile Rotavirus, Norovirus, Astrovirus, Adenovirus ve Bocavirus etkenleri araştırılmıştır. Bu çalışmada antijen testi ile araştırılan 80 dışkı örneğinin 74'ünde (%92,5) Rotavirus ve 6'sında (%7,5) Adenovirus tespit etmişler, aynı örnekler Multipleks PZR yöntemi ile araştırıldığında ise %90'ında Rotavirus, 6 (%7,5) Norovirus etkeni tespit etmişler, ancak Astrovirus ve Adenovirus tespit edememişlerdir (16). PZR yöntemi ile sadece iki örnekte Rotavirus RNA'sı saptayamamışlar ve bunun nedenin örneklerin derin dondurucuda saklanıp tekrar çözerek çalışılması nedeniyle oluşabilecek nükleik asit kaybı ya da dışkı örneklerinde bulunan ve yalnızca

negatif sonuçlara neden olabilen fenolik bileşikler, yağ, glikojen ve selüloz gibi inhibitörlerin etkisi ile olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Ancak oranlardaki bu farklılık ICT yönteminin yanlış pozitif sonuçları nedeni ile de olabileceği ihtimali de oldukça yüksektir.

Çalışmamızda Adenovirus sonuçları değerlendirildiğinde; ICT yöntemi ile hastaların sadece %6'sında pozitif saptanırken gerçek zamanlı PZR yöntemi ile bu oran %48 olarak saptandı. Bu durum Adenovirus saptanmasında ICT ve PZR arasında anlamlı ve oldukça zayıf/düşük düzeyde uyum olduğunu göstermektedir. Weitzel ve ark. çalışmasında; ICT sonuçlarının PZR sonuçlarına kıyasla duyarlılık ve özgüllüğünü Rotavirus için %75 ve %95, Adenovirus için %22 ve %85,5 arasında değişmektedir (17). Oranlardaki bu farklılıklar piyasada çok fazla sayıda ticari ICT kitinin bulunması ile açıklanabilir. Ticari olarak üretilen Rotavirus/Adenovirus ICT kitlerinin prospektüslerinde belirtilen duyarlılık ve özgüllük oranları genellikle %100'e yakın değerlerdir (18). Bizim çalışmamızda da kullandığımız kit prospektüsünde test duyarlılığı %95 olarak belirtilmiştir. Ancak bildirilen sonuçlar değerlendirildiğinde ticari bu kitlerin daha fazla çalışma ile değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Dışkı örneklerinde Rotavirus saptanması için yedi ticari Rotavirus antijen testinin in house PZR yöntemiyle karşılaştırıldığı bir çalışmada, test duyarlılıkları %80 ile %100 arasında iken, özgüllükleri bir ticari ICT kiti için %54,3 ve diğer analizler için %99,4 ile %100 arasında bulunmuştur. Bu nedenle, bir ticari ICT kiti dışında, diğerleri Rotavirus tespiti için genellikle güvenilir olarak rapor edilmiştir (19).

Avrupa'da yapılan bazı çalışmalarda, hastaneye yatış gerektiren akut şiddetli sporadik gastroenteritin ikinci en sık nedeninin Norovirus enfeksiyonu olduğu bildirilmektedir. Tran ve ark. 0-2 yaş arası çocuklarda görülen gastroenteritlerinde Rotavirüs ardından en sık Norovirüsleri etken olarak saptamışlardır (20). Bizim çalışmamızda da PZR yöntemi ile hastaların %13'ünde Norovirüsler etken olarak saptanmıştır. Ancak burada ICT yöntemi ile Norovirüs antijenine bakamadığımız için sonuçlarımızı PZR yöntemi ile kıyaslanamamıştır. Bu durum çalışmamızın negatif yönü olarak değerlendirilebilir. En sık karşılaşılan viral gastroenterit etkenleri Rotavirus ve Adenovirus tanısı için çok yaygın olarak ICT kullanılmaktadır. Ancak çalışmamızda da görüleceği üzere; bu tür olgularda diğer Norovirüs gibi diğer gastroenterit etkeni virüslerin de klinik tablodan sorumlu olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Sonuç olarak; ülkemizde ve dünyada, viral gastroenterit tanı yöntemlerinin karşılaştırıldığı az sayıda çalışmanın literatürde mevcut olduğu görülmüştür. ICT; ucuz, hızlı sonuç alınan, kullanışlı, pratik, donanım gerektirmeyen, küçük laboratuvarlara ve toplum taramalarına uygun bir testtir. Ancak ICT ve PZR yöntemleri arasında her iki değişken için de anlamlı olmakla beraber Rotavirus için orta ve Adenovirus için düşük düzeyde uyum olduğu saptanmıştır. ICT yöntemi ile Adenovirus için %42 oranında yanlış negatiflik, Rotavirus için %19 oranında yanlış pozitiflik saptanmıştır. ICT ile Rotavirus ve Adenovirus için negatif sonuç alındığında diğer gastroenterit etkeni virüslerin de klinik tablodan sorumlu olabileceği göz ardı edilmemelidir. Her iki yöntemde de



yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik durumları göz ardı edilmemelidir.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: M.K.,; Tasarım: M.K; Veri Toplama ve/veya İşleme: M.T., B.E.; Analiz ve/veya Yorum: M.K., M.T., Y.A. ; Literatür Taraması: M.K., M.T., Ö.A. ; Makale Yazımı: Ö.A.; Eleştirel İnceleme: M.A.

KAYNAKLAR

- Gonzalez-Serrano L, Munoz-Algarra M, Gonzalez-Sanz R, Portero-Azorin MF, Amaro MJ. Viral gastroenteritis in hospitalized patients: Evaluation of immunochromatographic methods for rapid detection in stool samples. *Journal of Clinical Virology*. 2020; 128: 104420.
- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Jun Zhu, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15:an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet*. 2016; 388 (10063): 3027-35.
- Fletcher M, McLaws ML, Ellis JT. Prevalence of gastrointestinal pathogens in developed and developing countries: systematic review and meta-analysis. *J. Public Health Res*. 2013; 2 (1): 42-53.
- Bányai K, Estes MK, Martella V, Umesh PD. Viral gastroenteritis, *Lancet*. 2018; 392 175-86.
- Sidoti F, Rittà M, Costa C, Cavallo R. Diagnosis of viral gastroenteritis: limits and potential of currently available procedures, *J. Infect. Dev*. 2015; 9 (6): 551-61.
- Akhter S, Türegün B, Kıyan M, Gerçeker D, Güriz H, Şahin F. Beş yaş altı çocuklarda gastroenterite neden olan yedi farklı RNA virusunun araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2014; 48(2): 233-41.
- Zboromyrska Y, Vila J. Advanced PCR-based molecular diagnosis of gastrointestinal infections: challenges and opportunities. *Expert review of molecular diagnostics*. 2016; 16(6): 631-40.
- Liu J, Kibiki G, Maro V, Maro A, Kumburu H, Swai N, et al. Multiplex reverse transcription PCR Luminex assay for detection and quantitation of viral agents of gastroenteritis. *J Clin Virol*. 2011; 50: 308-13.
- Bennett S, Gunson RN. The development of a multiplex real-time RT-PCR for the detection of adenovirus, astrovirus, rotavirus and sapovirus from stool samples. *J Virol Methods*. 2016; 242: 30-4.
- Feng W, Gu X, Sui W, Zhang M, Lu B, Wang M, et al. The application and epidemiological research of xTAG GPP multiplex PCR in the diagnosis of infectious diarrhea. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015; 95: 435-39.
- Hyun J, Ko DH, Lee SK, KimHS, Kim JS. Evaluation of a New Multiplex Real-Time PCR assay for detecting gastroenteritis-causing viruses in stool samples. *Annals of Laboratory Medicine*. 2018; 38(3): 220-5.
- Binnicker MJ. Multiplex molecular panels for diagnosis of gastrointestinal infection: performance, result interpretation, and cost-effectiveness. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 3723-8.
- Kim J, Kim H, Kim H, Kim J, Song W, Hong Y, et al. Evaluation of an immunochromatographic assay for the rapid and simultaneous detection of rotavirus and adenovirus in stool samples. *Ann Lab Med*. 2014; 34: 216-22.
- Durmaz R, Kalaycioglu AT, Acar S, Bakkaloglu Z, Karagoz A, Korukluoglu G, et al. Prevalence of rotavirus genotypes in children younger than 5 years of age before the introduction of a universal rotavirus vaccination program: report of rotavirus surveillance in Turkey. *PloS one*. 2014; 9(12): e113674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113674>
- Altındış M, Küçükkurt Ş, Kalaycı R, Aslan FG, Bükülmez A, Yoldaş Y. Akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirus, enterik Adenovirus ve Norovirus sıklığı, *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016; 1(1): 1-12.
- Kırdar S, Kahyaoğlu F, Yazıcı V, Aydın N. Antijen testi ile Rotavirus pozitif bulunan dışkı örneklerinde PZR ile viral gastroenterit etkenlerinin araştırılması. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017; 1(3): 88-93.
- Weitzel T, Reither K, Mockenhaupt PF, Stark K, Ignatius R, Saad E, et al. Field Evaluation of a Rota- and Adenovirus immunochromatographic assay using stool samples from children with acute diarrhea in Ghana. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007; 45(8): 2695-97.
- Ye S, Lambert SB, Grimwood K, Roczo-Farkas S, Nimmo GR, et al. Comparison of test specificities of commercial antigen-based assays and in-house PZR methods for detection of Rotavirus in stool specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015; 53(1): 295-97.
- Ye S, Lambert SB, Grimwood K, Roczo-Farkas S, Nimmo GR, et al. Comparison of test specificities of commercial antigen-based assays and in-house PZR methods for detection of Rotavirus in stool specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015; 53(1): 295-97.
- Tran A, Talmud D, Lejeune B, Jovenin N, Renois F, et al. Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in northern France. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(5): 1943-6.

Abiraterone and Docetaxel Treatments Increase Phospho-PTEN Expression in Metastatic Prostate Cancer Cells

Hakan SOYLU ¹, Kübra AKSU ², İsmail ÜSTÜNEL ², Kayıhan KARAÇOR ¹,
Özge BEYAZÇİÇEK ³

ABSTRACT

Aim: Prostate cancer is the second leading cause of death in cancer-related deaths in men. Docetaxel and abiraterone acetate are widely used in the treatment of castration-resistant metastatic prostate cancer. Phospho-PTEN triggers proliferation, migration, angiogenesis and survival in cells by causing oncogenic Akt hyperactivation. This study, it is aimed to investigate the effects of docetaxel and abiraterone acetate agents, which are widely used in the treatment of prostate cancer, on the expression of phospho-PTEN, which stimulates the oncogenic pathway.

Material and Methods: The effects of docetaxel and abiraterone acetate on phospho-PTEN expression in androgen receptor (+) and androgen receptor (-) metastatic prostate cancer cell lines were investigated in vitro by immunofluorescence method.

Results: Findings were compatible in both androgen receptor (+) and androgen receptor (-) metastatic prostate cancer cell lines. No statistically significant difference in phospho-PTEN expression was observed between the control and abiraterone acetate groups. Phospho-PTEN expression was increased statistically significant in docetaxel and abiraterone acetate+docetaxel groups compared to control. This increase was greater statistically significant in the combined group given the two agents compared to the docetaxel group.

Conclusion: A significant increase in phospho-PTEN was observed in the docetaxel and combined treatment groups. The increase of Phospho-PTEN causes oncogenic Akt hyperactivation. According to this information, docetaxel and combined drug treatments may support the oncogenic pathway in cells by increasing phospho-PTEN in patients. To eliminate these effects in patients, the administration of agents that dephosphorylate PTEN or agents that will stimulate the pathways that provide dephosphorylation may increase the total survival of the patients.

Keywords: Prostate; cancer; phospho-PTEN; docetaxel; abiraterone.

Abirateron ve Docetaxel Tedavileri Metastatik Prostat Kanseri Hücrelerinde Phospho-PTEN Ekspresyonunu Arttırır

ÖZ

Amaç: Prostat kanseri erkeklerde kanser ile ilişkili ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri tedavilerinde dosetaksel ve abirateron asetat yaygın olarak kullanılmaktadır. Phospho-PTEN, onkogenik Akt hiperaktivasyonuna sebep olarak hücrelerde proliferasyon, migrasyon, angiyojeniz ve hayatta kalmayı tetikler. Bu çalışmada prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan dosetaksel ve abirateron asetat ajanlarının onkogenik yolağı uyarıcı phospho-PTEN ekspresyonu üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: In vitro olarak antijen reseptör (+) ve androjen reseptör (-) metastatik prostat kanseri hücre hatlarında dosetaksel ve abirateron asetat'ın phospho-PTEN ekspresyonu üzerine etkisi immünofloresan yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Antijen reseptör (+) ve androjen reseptör (-) metastatik prostat kanseri hücre hatlarının her ikisinde de bulgular birbiriyle uyumluydu. Kontrol ve abirateron asetat grupları arasında phospho-PTEN ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Dosetaksel ve abirateron asetat+dosetaksel gruplarında phospho-PTEN ekspresyonu kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı. Bu artış iki ajanın birlikte verildiği kombine grupta

1 Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Duzce, Türkiye

2 Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Antalya, Türkiye

3 Duzce University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Duzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hakan SOYLU, e-mail: hknsyl85@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 03.06.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 26.09.2022

dosetaksel grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı.

Sonuç: Dosetaksel ve kombine tedavi gruplarında belirgin şekilde fosfo-PTEN artışı gözlemlendi. Fosfo-PTEN'in artışı onkojenik Akt hiperaktivasyonuna neden olmaktadır. Bu bilgilere göre, dosetaksel ve kombine ilaç tedavileri hastalarda fosfo-PTEN artışına sebep olarak hücrelerde onkojenik yolağı destekliyor olabilir. Hastalarda bu etkilerinin bertaraf edilebilmesi için PTEN'i defosforile edici ajanlar ya da defosforilasyonu sağlayan yolların uyarılmasını sağlayacak ajanların verilmesi hastaların toplam hayatta kalma sürelerini artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Prostat; kanser; fosfo-PTEN; dosetaksel; abirateron.

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) is the second most common type of cancer observed among men worldwide(1). Recent advances in prostate cancer screening and diagnosis enable the disease to be diagnosed at an early stage to a large extent. Early stage treatment options are more successful. Treatment at this stage may include surgery and radiation and is therapeutic. However, these treatments are only palliative in advanced and metastatic prostate cancer patients (2-4). In these patients, the initial response to androgen suppressive (castration) therapy, introduced by Huggins and Hodges in 1941, is quite good (5). Significant clinical regressions have been observed in patients receiving this therapy. However, approximately 12-18 months after the start of treatment, prostate cancer was observed to progress despite treatment (6). The result was that castration-insensitive prostate cancer emerged (Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC)). After the onset of progression, survival in these patients is around 18 months (2, 3, 7). Docetaxel is the first chemotherapy agent to increase survival in CRPC patients (8, 9). It has been shown that this chemotherapy agent binds beta tubulin in cell division causing microtubule stabilization and G2/M arrest, inhibition of nuclear translocation of androgen receptor, and apoptosis in cancer cells by B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) phosphorylation (10). Despite this treatment, the progression of the disease may continue. Abiraterone acetate, a new agent approved for the treatment of prostate cancer about ten years ago, has been observed to increase the survival rate of patients in pre- and post-docetaxel treatments (11, 12). Abiraterone acetate is a selective inhibitor of cytochrome P450 c17, an important enzyme in testosterone synthesis. This agent blocks androgen biosynthesis in adrenal glands, testicles, and prostate tumor tissue (13-15).

Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) is one of the most important tumor suppressor genes. PTEN is a lipid phosphatase that dephosphorylates the 3 positions of phosphatidylinositol-(3,4,5)-triphosphate (PI(3,4,5)P3) on the inositol ring to form PI(4,5)P2 (16, 17). PTEN limits Akt activation at the cell membrane by inhibiting the activity of the oncogenic PI3K pathway. Akt activation promotes oncogenic processes such as survival, proliferation, angiogenesis and growth (18). Loss of the tumor suppressor PTEN is common in prostate cancer patients. Loss of PTEN is detected in approximately 25-30% of

primary prostate cancer patients and approximately 40-60% of metastatic CRPC patients (19). In addition to the loss of PTEN, the phosphorylation of several critical phosphorylation sites in the PTEN C2 domain, including Ser-380, Thr382, and Thr383, causes PTEN inhibition. It has been shown that these phosphorylation sites increase the stability of PTEN and decrease the phosphatase activity of PTEN (20, 21). Phosphorylation of PTEN at S380 results in rapid migration of nuclear PTEN into the cytoplasm (22). It has also been shown that S380 phosphorylation of PTEN causes loss of phosphatase activity while stabilizing the protein against degradation (21, 23). In gastric carcinogenesis, the phosphorylation of PTEN from the ser380 region increased the tumorigenesis by causing inactivation of PTEN (24). In acute myeloid leucaemia (AML) and human fibro myomatous uteri, high levels of phosphorylation were detected in the Ser380/Thr382/Thr383 regions of PTEN (25, 26). Moreover, inactivation of the N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2) gene, which is associated with a protein that ensures PTEN dephosphorylation, contributes to Akt hyperactivation by causing phosphorylation in the Ser380/Thr382/Thr383 regions of PTEN. In addition, it has been shown that the expression of this gene is decreased in many cancer types (27). It has been shown that increased expression of fosfo-PTEN (Ser380) in prostate cancer cells causes Akt hyperactivation (28).

The loss of PTEN and the increase of fosfo-PTEN expression are important for tumorigenesis and Akt hyperactivation, considering the studies conducted. In previous studies reviewed, there was not found any information on how abiraterone acetate and docetaxel affect fosfo-PTEN expression. In this study, we aimed to investigate how abiraterone acetate and docetaxel, which are frequently used in the treatment of metastatic prostate cancer, affect the expression of fosfo-PTEN, which causes PTEN inhibition and related Akt hyperactivation.

MATERIAL AND METHODS

Cell lines and Reagents

Androgen-sensitive LNCaP derived from subclavicular lymph node metastasis of prostate cancer and androgen-insensitive PC3 prostate cancer cell lines derived from bone metastasis were used in the study (ATCC, Manassas, VA, USA). Cells were cultured in RPMI 1640 medium containing 10% FBS (fetal bovine serum) and penicillin-streptomycin (100 U/mL-100 µg/mL) in a 37 °C incubator in a 5% CO2 environment. In the study, IC50 doses and incubation time (72 hours) were used, which have been determined for abiraterone acetate (AA) and docetaxel (DTX) (MedKoo Biosciences, Inc. Morrisville, USA) from our previous studies (29). The study consisted of the control group administered only DMSO, the AA group administered only abiraterone acetate, the DTX group administered only docetaxel and the AA+DTX groups in which both agents were administered together.

Immunofluorescence

Cells were seeded into chamber slides with approximately 2×10^4 cells per well. After being incubated for 24 hours at 37 °C with 5% CO₂, AA and DTX were

incubated in the wells in the above-mentioned groups at the previously determined IC50 doses and for 72 hours. Chamber slides were washed with ice-cold PBS (phosphate buffer saline) and fixed with 1:1 methanol/acetone. The cells were permeabilized with 0.1% Triton-X-100 prepared with PBS and the cells were washed again. Primary antibody rabbit phospho-PTEN (Ser380, Cell Signaling #9551, 1:200 dilution) and secondary antibody goat anti-rabbit IgG (Alexa-fluor-488 labeled, 1: 500 dilution, Thermo Fisher Scientific, A-110034) were used. After imaging the immunostaining with a Zeiss AxioPlan fluorescence microscope (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany), the staining intensities were analyzed with ImageJ software (<http://imagej.nih.gov/ij/>).

Statistical Analysis

All experiments were repeated at least three times. The expression level of at least 10 cells in each group was assessed by measuring with ImageJ. All data were analyzed with GraphPad Prism 9 (GraphPad Software) for statistical significance. Data were expressed as median (minimum-maximum) or mean \pm standard deviation (SD), as appropriate. Data normality was assessed by the Shapiro–Wilk test. One-way ANOVA with Post Hoc Tukey test were used to evaluate the differences for multiple comparisons. $p < 0.001$ were considered statistically significant.

RESULTS

LNCaP cell's immunofluorescence localization of phospho-PTEN was both cytoplasmic and nuclear. Phospho-PTEN expression was weak in the control and AA groups, and there was no statistically significant difference in expression between control and AA groups (Figure 1.A and 1.B) ($p = 0.887$). Phospho-PTEN expression was strongly positive in DTX and AA+DTX groups. Phospho-PTEN expression was increased in DTX and AA+DTX groups compared to the control and AA groups, and this increase was statistically significant (Figure 1.A and 1.B) ($p < 0.001$). In the AA+DTX group, phospho-PTEN expression was strongly positive (Figure 1.A). The phospho-PTEN expression of AA+DTX group showed a statistically significant increase compared to the DTX group (Figure 1.A and 1.B) ($p < 0.001$).

The expression of phospho-PTEN in PC3 cells was both cytoplasmic and nuclear and was also consistent with LNCaP cells. Phospho-PTEN expression was weakly positive in the control and AA groups, and the expression level of both groups was similar (Figure 2.A and 2.B) ($p = 0.333$). DTX and AA+DTX groups phospho-PTEN expression was strongly positive (Figure 2.A). The nuclear structures of the cells of these groups were different and atypical from the control and AA groups (Figure 2.A). DTX and AA+DTX groups had higher phospho-PTEN expression than control and AA groups, and this difference was statistically significant (Figure 2.A and 2.B) ($p < 0.001$). In the AA+DTX group, phospho-PTEN expression was increased statistically significant more than the DTX group (Figure 2.A and 2.B) ($p < 0.001$).

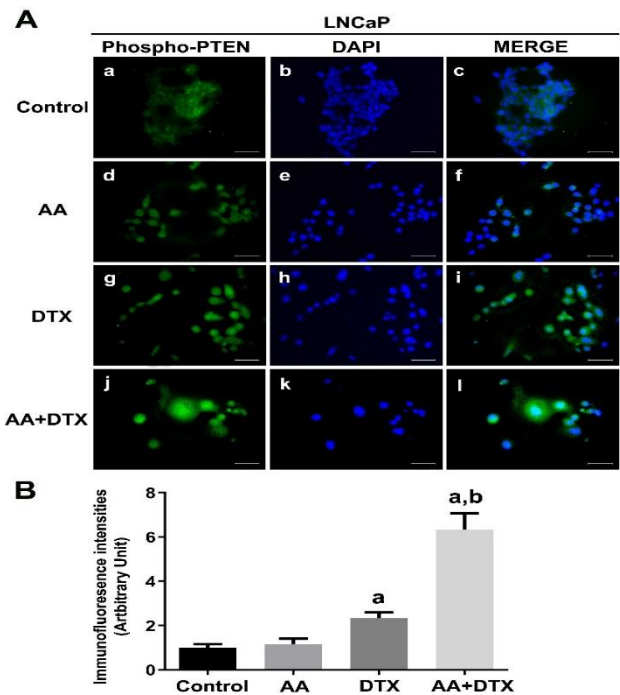


Figure 1.A. Phospho-PTEN immunofluorescent staining images in the androgen-sensitive LNCaP prostate cancer cell line. **B.** Statistical plot of immunofluorescence results after ImageJ analysis. Error bars are shown as mean \pm SD. Statistical significance ($p < 0.001$) compared with ^acontrol and AA, ^bDTX. AA; Abirateron aasetat, DTX; Docetaxel. Scale bar is 40 μ m.

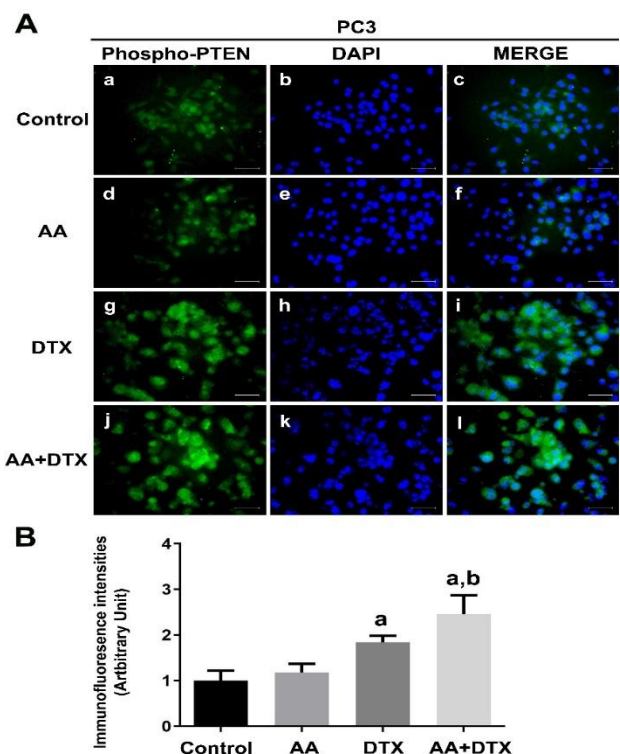


Figure 2. A. Phospho-PTEN immunofluorescent staining images in the androgen-insensitive PC3 prostate cancer cell line. **B.** Statistical plot of immunofluorescence results after ImageJ analysis. Error bars are shown as mean \pm SD. Statistical significance ($p < 0.001$) compared with ^acontrol and AA, ^bDTX. AA; Abirateron aasetat, DTX; Docetaxel. Scale bar is 40 μ m.

DISCUSSION

In the United States, it is predicted that approximately 268,500 people will be diagnosed with prostate cancer and 34,500 will die this year (30). Prostate cancer is the second most common cancer among men worldwide (1). Abiraterone acetate and docetaxel are commonly used in the treatment of late stage and metastatic prostate cancer patients (31). Despite these treatments, prostate cancer mortality rates are still high. Therefore, it is important to elucidate the molecular mechanisms that these treatments affect in cells to increase their effectiveness. PTEN controls the activation of the Akt pathway, which supports oncogenic processes such as survival, angiogenesis, migration and proliferation (18). Loss of PTEN has been observed in many cancers (19). In addition, phosphorylation of PTEN causes hyperactivation of Akt in many cancers (27). In our study, we investigated the effects of abiraterone acetate and docetaxel, which are widely used in prostate cancer treatments, on the expression of phospho-PTEN, which causes oncogenic Akt hyperactivation, in LNCaP and PC3 metastatic prostate cancer cell lines.

Abiraterone acetate and docetaxel treatments caused changes in Phospho-PTEN expression in LNCaP and PC3 cells. DTX and AA+DTX treatment groups increased Phospho-PTEN expression in LNCaP and PC3 cell lines compared to control and AA groups. It is known that tumor suppressor PTEN is lost in patients with organ-confined and metastatic prostate cancer (19). Modifications and mutations on the PTEN protein cause inhibition of this protein and a decrease in its tumor suppressor properties. In particular, it causes inhibition of phosphorylation from Ser-380, Thr382 and Thr383 regions located on the C2 domain of PTEN (20,21). PTEN loss and phosphorylation cause oncogenic Akt hyperactivation. Akt hyperactivation causes proliferation, metastasis, survival and angiogenesis (18). Phosphorylation causing this PTEN inhibition is also present in prostate cancer cells, and this phosphorylation caused Akt hyperactivation (28). Phospho-PTEN expression is also increased in acute myeloid leukaemia (AML), human fibromyomatous uteri and gastric carcinogenesis (24-26). Moreover, it has been determined that NDRG2 expression, a gene that provides PTEN dephosphorylation, that is, inhibits oncogenesis, is decreased in liver, stomach, glioblastoma and colon cancers (27). In LNCaP (AR+) and PC3 (AR-) cell lines, phospho-PTEN expression was increased in the combined treatments of docetaxel and abiraterone acetate. Considering the previous studies, when we evaluate our results; while docetaxel supports tumor suppression by stabilizing microtubule and G2/M arrest in prostate cancer cells, (10) according to our findings, it has been observed that it supports the oncogenic pathway by increasing phospho-PTEN expression in cancer cells. Combined treatment of docetaxel and abiraterone acetate caused overexpression of phospho-PTEN, which causes oncogenic Akt hyperactivation, although it appears to be a potent tumor suppressor with both microtubule stabilization and inhibition of androgen synthesis in prostate cancer cells. Treatments of docetaxel alone and in combination with abiraterone acetate provide an increase in patient survival with tumor suppressor

mechanisms in the early stages of treatment in prostate cancer cells. Increasing phospho-PTEN expression may decrease the recurrence-free survival and total survival of the patients. In our previous study, we have determined that docetaxel and abiraterone acetate increased HES1 expression in prostate cancer cells (29). Increased HES1 expression in prostate cancer suppresses PTEN expression (32). Therefore, docetaxel and abiraterone acetate act as tumor suppressors by suppressing PTEN expression via HES1, while the use of docetaxel and abiraterone acetate+docetaxel play an oncogenic role by increasing phospho-PTEN expression.

CONCLUSION

The use of docetaxel alone or in combination with abiraterone acetate may cause poor prognosis by increasing phospho-PTEN expression and proliferation, angiogenesis, migration and survival of cancer cells, especially in metastatic prostate cancer patients. The use of an agent that will provide PTEN dephosphorylation or cause the activation of genes that provide dephosphorylation with these agents may improve the prognosis of the patients. Many new studies are needed to develop these applications and agents and make them usable in patients.

Authors's Contributions: Idea/Concept: H.S., I.U.; Design: H.S., I.U.; Data Collection and/or Processing: H.S., K.A.; Analysis and/or Interpretation: H.S., K.A.; Literature Review: H.S.; Writing the Article: H.S., K.K., O.B.; Critical Review: H.S., K.K., O.B.

REFERENCES

1. 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.
2. Marques RB, Dits NF, Erkens-Schulze S, van Weerden WM, Jenster G. Bypass mechanisms of the androgen receptor pathway in therapy-resistant prostate cancer cell models. *PLoS One.* 2010; 5(10): e13500.
3. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol.* 2009; 6(2): 76-85.
4. Attard G, Sarker D, Reid A, Molife R, Parker C, de Bono JS. Improving the outcome of patients with castration-resistant prostate cancer through rational drug development. *Br J Cancer.* 2006; 95(7): 767-74.
5. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972; 22(4): 232-40.
6. Jenster G. The role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. *Semin Oncol.* 1999; 26(4): 407-21.
7. Attar RM, Takimoto CH, Gottardis MM. Castration-resistant prostate cancer: locking up the molecular escape routes. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(10): 3251-5.

8. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1513-20.
9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351(15): 1502-12.
10. Pienta KJ. Preclinical mechanisms of action of docetaxel and docetaxel combinations in prostate cancer. *Semin Oncol.* 2001; 28(4 Suppl 15): 3-7.
11. Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(21): 1995-2005.
12. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013; 368(2): 138-48.
13. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008; 68(11): 4447-54.
14. Molina A, Belldegrun A. Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. *J Urol.* 2011; 185(3): 787-94.
15. Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. *J Med Chem.* 1995; 38(13): 2463-71.
16. Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J Biol Chem.* 1998; 273(22): 13375-8.
17. Ramaswamy S, Nakamura N, Vazquez F, Batt DB, Perera S, Roberts TM, et al. Regulation of G1 progression by the PTEN tumor suppressor protein is linked to inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96(5): 2110-5.
18. Chow JT, Salmena L. Recent advances in PTEN signalling axes in cancer. *Fac Rev.* 2020; 9: 31.
19. Alvarez-Garcia V, Tawil Y, Wise HM, Leslie NR. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity. *Semin Cancer Biol.* 2019; 29: 66-79.
20. Vazquez F, Grossman SR, Takahashi Y, Rokas MV, Nakamura N, Sellers WR. Phosphorylation of the PTEN tail acts as an inhibitory switch by preventing its recruitment into a protein complex. *J Biol Chem.* 2001; 276(52): 48627-30.
21. Vazquez F, Ramaswamy S, Nakamura N, Sellers WR. Phosphorylation of the PTEN tail regulates protein stability and function. *Mol Cell Biol.* 2000; 20(14): 5010-8.
22. Chang CJ, Mulholland DJ, Valamehr B, Mosessian S, Sellers WR, Wu H. PTEN nuclear localization is regulated by oxidative stress and mediates p53-dependent tumor suppression. *Mol Cell Biol.* 2008; 28(10): 3281-9.
23. Barata JT. The impact of PTEN regulation by CK2 on PI3K-dependent signaling and leukemia cell survival. *Adv Enzyme Regul.* 2011; 51(1): 37-49.
24. Yang Z, Xie C, Xu W, Liu G, Cao X, Li W, et al. Phosphorylation and inactivation of PTEN at residues Ser380/Thr382/383 induced by *Helicobacter pylori* promotes gastric epithelial cell survival through PI3K/Akt pathway. *Oncotarget.* 2015; 6(31): 31916-26.
25. Cheong JW, Eom JI, Maeng HY, Lee ST, Hahn JS, Ko YW, et al. Phosphatase and tensin homologue phosphorylation in the C-terminal regulatory domain is frequently observed in acute myeloid leukaemia and associated with poor clinical outcome. *Br J Haematol.* 2003; 122(3): 454-6.
26. Kovacs KA, Lengyel F, Vertes Z, Kornyei JL, Gocze PM, Sumegi B, et al. Phosphorylation of PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten) protein is enhanced in human fibromyomatous uteri. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103(2): 196-9.
27. Nakahata S, Ichikawa T, Maneesaay P, Saito Y, Nagai K, Tamura T, et al. Loss of NDRG2 expression activates PI3K-AKT signalling via PTEN phosphorylation in ATLL and other cancers. *Nat Commun.* 2014; 5: 3393.
28. Bertacchini J, Mediani L, Beretti F, Guida M, Ghalali A, Brugnoli F, et al. Clusterin enhances AKT2-mediated motility of normal and cancer prostate cells through a PTEN and PHLPP1 circuit. *J Cell Physiol.* 2019; 234(7): 11188-99.
29. Soyulu H, Kirca M, Avci S, Ozpolat B, Ustunel I. Antiandrogen abiraterone and docetaxel treatments affect Notch1, Jagged1 and Hes1 expressions in metastatic prostate cancer cells. *Exp Mol Pathol.* 2021; 119: 104607.
30. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022; 72(1): 7-33.
31. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med.* 2019; 70: 479-99.
32. Bertrand FE, McCubrey JA, Angus CW, Nutter JM, Sigounas G. NOTCH and PTEN in prostate cancer. *Adv Biol Regul.* 2014; 56: 51-65.

Manyetik Rezonans Kontrast Ajanların Sıçan Beyni Üzerine Etkilerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi

Fatma BEYAZAL ÇELİKER¹, Levent TÜMKAYA², Tolga MERCANTEPE²,
Mehmet BEYAZAL¹, Arzu TURAN³, Gülen BURAKGAZİ¹, Nur HÜRİSOY¹

ÖZ

Amaç: Gadolinium tabanlı kontrast ajanlar (GBCA), manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) kontrast sağlamak amaçlı kullanılmaktadır. GBKA yapısına bağlı olarak beyin dokusu ve diğer dokularda birikim olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu prospektif hayvan çalışmasında, makrosiklik iyonik (Gadoterik asit) ve lineer noniyonik (Gadodiamide) GBKA'nın çoklu enjeksiyonlarının sıçan santral sinir sistemindeki etkisini histopatolojik olarak değerlendirmek ve moleküler yapısına göre karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlara haftada 4 gün gün aşırı, ve her seferinde 0.1 mmol (0,2 ml/kg) /mg/kg gadodiamide ve gadoterik asid 5 hafta boyunca uygulandıktan sonra 5 hafta ilaçsız bekletildi. Onuncu haftanın sonunda sıçanlar anestezi altında uyutulup beyin dokusundan örnekler alındı. Beyin dokusu örnekleri beyin dokusu üzerine yapılmış toksisite çalışmalarına uygun bir şekilde, serebral korteksten farklı alanlarda atipik nöron ve oligodendositler körlene olarak iki histopatolog tarafından ışık mikroskobu altında skorlanarak değerlendirildi. Elde edilen veriler Kruskal-Wallis testi ile ve gruplar arası karşılaştırmalar ise Tamhane T2 ile değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol ve serum fizyolojik grubuna ait deneklerin beyin dokusu ışık mikroskobik kesitlerinde gri ve beyaz cevher normal histolojik yapı özellikleri sergilediği izlendi. Gadodiamide uygulanmış grubun beyin dokusuna ait kesitlerinde tipik yapıda nöronlar ve oligodendrositler mevcut olup herhangi bir patoloji gözlemlenmedi. Gadoterik asit grubunda tipik yapıda oligodendrositler gözlenmekle beraber birkaç atipik nöron dışında herhangi bir patolojik yapı izlenmedi.

Sonuç: Gadolinium uzun süreli diagnostik alımlarında sıçan beyin hücrelerinde patolojik bulguya neden olmamaktadır. Bu bulgular kontrast maddenin kimyasal yapısına göre (lineer ya da makrosiklik) farklılık göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Beyin; gadodiamide; gadoterik asit; manyetik rezonans kontrast ajan.

Histopathological Evaluation of the Effects of Magnetic Resonance Contrast Agents on the Rat Brain

ABSTRACT

Aim : Gadolinium-based contrast agents (GBCA) are used to provide contrast in magnetic resonance imaging (MRI). Previous studies have reported that repeated administrations of linear gadolinium- based contrast agents lead to their accumulation in the brain and other tissues depending on the GBKA structure. The purpose of this prospective animal study was to investigate the effect of multiple administrations of macrocyclic ionic (gadoteric acid) and linear nonionic (gadodiamide) gadolinium-based contrast agents (GBCAs) on rat brain tissue and to compare these molecules in terms of tissue damage.

Material and Methods: Sprague-Dawley male rats were administered 0.1 mmol (0.2 ml/kg)/mg/kg gadodiamide and gadoteric acid 4 days per week for 5 weeks. He was then kept drug-free for 5 weeks. At the end of the tenth week, the rats were put to sleep under anesthesia and samples were taken from the brain tissue. Atypical neurons and oligodendocytes from brain tissue samples were scored and evaluated by two histopathologists under a light microscope. The data obtained were evaluated with the Kruskal-Wallis test and the comparisons between the groups were Tamhane T2.

Results: Gray and white matter tissue in the brain tissue of the subjects belonging to the control and saline groups were normal histological. Brain tissue sections of the gadodiamide group had typical neurons and oligodendrocytes, and no pathology was observed. However, no pathological structure was observed except for a few atypical neurons.

Conclusion: Gadolinium does not cause pathological findings in rat brain cells in long-term diagnostic intakes. These findings do not differ according to the chemical structure of the contrast agent (linear or macrocyclic).

1 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
2 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Histoloji Ve Embryoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
3 Acıbadem Bodrum Hastanesi, Muğla, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author Fatma BEYAZAL ÇELİKER, e-mail: fabece@yahoo.com
Geliş Tarihi / Received: 14.03.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 09. 10. 2022

GİRİŞ

Gadolinium bazlı MR kontrast ajanlar (GBKA), farklı şekillerde şelatlanmış gadolinium içeren maddeler olup manyetik rezonans görüntülemelerde kontrast sağlamak amaçlı kullanılmaktadır. GBKA'lar yapılarına göre lineer ve makrosiklik, iyonik- noniyonik olmak üzere sınıflanmıştır (1).

Uzun süre güvenli profile sahip oldukları bilinen GBKA'ların ilk olarak 2006 yılında lineer yapıdaki GBKA'nın böbrek yetmezliği bulunanlarda nefrojenik sistemik fibrosise (NSF) yol açtığı saptandı. GBKA'lar sitokin ve TGF-beta 1 GBKA gibi bazı maddelerin salınımına yol açarak NSF a yol açarlar (2). Lineer yapıda olanlar makrosiklik yapıdakilerle oranla NSK açısından daha risklidir (3). 2014 yılında Kanda ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kranial MR incelemelerde normal böbrek fonksiyonlu kişilerde beyin bazı bölgelerinde (globus pallidus and dentate nucleus) T1- ağırlıklı imajlarda GBKA ilişkili sinyal artışı olduğunu saptadı (4). Ancak GBKA ilişkili sinyal değişikliğinin histopatolojik değişikliğe yol açıp açmadığı belirsizliğini korumaktaydı. Son zamanlarda yapılan bir hayvan çalışmasında, iskemik felç oluşturulan beyin dokusunda lineer ve makrosiklik GBKA iskemik dokuda sağlam dokuya göre daha fazla biriktiği ve iskemik dokuda astrositlere hasar verdiği ancak makrosiklik GBKA lineerlere kıyasla daha fazla etkilediği bildirilmiştir (5). Ancak diğer nöral yapılarda etkisi hala net olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada, GBKA kullanımının merkezi sinir sistemini oluşturan nöron hücrelerinin yanında myelinin oluşumunda sorumlu olan oligodendrositler üzerindeki etkisini de araştırmak amaçlandı. Bu amaçla makrosiklik iyonik (Gadoterik asit) ve lineer noniyonik (Gadodiamide) GBKA'ların çoklu enjeksiyonlar şeklinde uygulandıktan sonra sıçan beyin dokusunda nöron ve oligodendrositler üzerindeki etkisi histopatolojik olarak değerlendirildi ve GBKA'nın moleküler yapılarıyla karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda ağırlıkları ortalama 250±38 gr olan 3-4 aylık Sprague-Dawley cinsi 32 adet erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Deneysel Hayvanları ve Araştırma Merkezinde (Rize, Turkey) üretildi. Bütün sıçanlar Ulusal Bilimler Akademisi tarafından hazırlanan ve Ulusal Sağlık Enstitülerince yayımlanan 'Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı için Kılavuz' bölümünde özetlenen ve Helsinki Bildirgesi kriterlerine uygun olarak bakıma alındı.

Çalışmamız, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu (Rize, Türkiye,) tarafından onaylandı (Etik Kurul No: 2017/4). Deneysel süresince sıçanlar 22±10C sıcaklıkta, standart 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde günlük su ile standart pelet yemler (Purina, Bayramoğlu, Erzurum, Turkey) verildi. Her grupta 8 adet olmak üzere sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Serum fizyolojik grubu [serum fizyolojik (0,1cc/kg)(mmol(0,2 ml/kg)], Grup 3: Gadodiamide grubu, Grup 4: Gadoterik asit grubu. IV (kuyruk veni) 5 hafta boyunca haftada 4 kez, gün aşırı 0,6 mmol(1.2 ml/kg)/mg/kg uygulandıktan sonra 5 hafta ilaçsız olarak bekletildi (6,7).

10 haftanın sonunda sıçanlar anestezi altında uyutulup beyin dokusundan örnekler alındı.

Örnekler, beyin dokusu üzerine yapılmış toksisite çalışmalarına uygun bir şekilde alındı.

Histopatolojik Analiz Porsedürü

Sıçanlardan elde edilen beyin dokusu materyalleri 10% formalin ile 36 saat boyunca fikse edildi (SigmaAldrich, St. Louis, MO, USA). Fiksasyondan sonra artan alkol (Merck, Darmstadt, Germany) ve ksilol (Merck, Darmstadt, Germany) ile sabitleştirilip sert ve yumuşak parafin (Merck, Darmstadt, Germany) inklüzyonu yapılarak bloklandı. Parafin bloklarından mikrotom (Leica, RM2125RT, Germany) ile 4-5 µm kalınlığında örnekler alındı. Beyin dokusuna ait örnekler hematoksilin (Harris hematoksilin, Merck, Germany) ve Eosin (H&E) (Eosin G, Merck, Germany) boyası ile boyandı. Örnekler ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Olympus Corporation, Tokyo, Japan) değerlendirildi. Gözlemlenen bulgulara ait fotoğraflar Olympus DP71 (Olympus Corporation, Tokyo, Japan) fotoğraf makinası ile fotoğraflandı.

Semi-Kantitatif Analiz

H&E boyası uygulanmış beyin dokusuna ait kesitlerde gözlemlenen histopatolojik değişiklikler daha önceki beyin dokusunda yapılmış çalışmalarda belirtildiği gibi atipik nöron ve oligodendrositler Tablo-1'de gösterildiği gibi skorlandı (8-14). Bu skorlama metodunda, birbirinden bağımsız iki histopatolog tarafından her bir preparat için beyin dokusunda randomize olarak belirlenmiş farklı on alanda semi-kantitatif analiz yapıldı.

Tablo 1. Serebral korteks histopatolojik skorlama metodu

Atipik/Dejeneratif Nöron	
Skor	Yüzde(%)
0	Hasar yok
1	0-25%
2	25-50%
3	50-75%
4	>75%
Atipik/dejeneratif Oligodendrosit	
Skor	Yüzde(%)
0	Hasar yok
1	0-25%
2	25-50%
3	50-75%
4	>75%
Lökosit İnfiltrasyonu	
Skor	Yüzde(%)
0	Hasar yok
1	0-25%
2	25-50%
3	50-75%
4	>75%

İstatistiksel Analiz

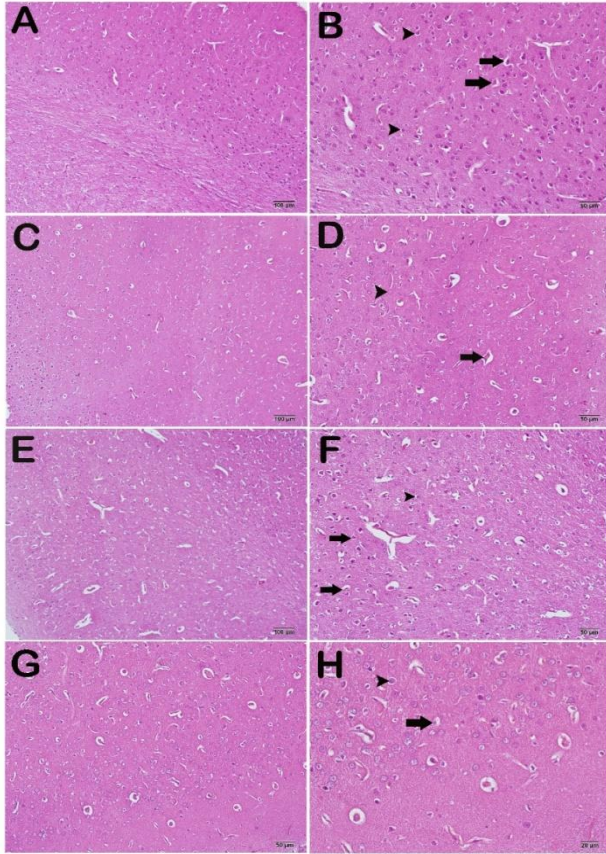
Çalışmamızda tüm veriler SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NJ, USA) istatistik programı kullanılarak hesaplanmıştır. Semi-kantitatif analizler sonucu elde edilen veriler maksimum ve minimum değerler göz önüne alınarak

median±standart sapma şeklinde hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar kullanılarak non-parametrik Kruskal Wallis testi ve bunu takiben bir Tamhane testi uygulanarak analizler yapıldıktan sonra, grupların sayısal verileri analize tabi tutuldu. p değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Histopatolojik Bulgular

Kontrol grubuna ait deneklerin beyin dokusu ışık mikroskopik kesitlerinde beyaz ve gri cevher normal histolojik yapı özellikleri sergilediği izlendi (Tablo 2) (şekil 1A-B)(HPS: 0,00±0,43). Serum fizyolojik grubuna ait beyin dokusu kontrol grubuna benzer olarak normal yapıda olduğu gözlemlendi (Tablo 2) (şekil 1C-D)(HPS: 0,00±0,52). Gadodiamide grubu beyin dokusuna ait kesitlerde tipik yapıda nöronlar ve oligodendrositler mevcut olup herhangi bir patoloji gözlemlenmedi (Tablo 2)(şekil 1E-F)(HPS: 0,50±0,46). Gadoteric acid grubunda tipik yapıda oligodendrositler gözlemlenmekle beraber birkaç atipik nöron dışında herhangi bir patolojik yapı izlenmedi (Tablo 2)(şekil 1G-H)(HPS: 1,00±0,52).



Şekil 1. Serebral korteks ışık mikroskopik görüntüsü. H&E.

Tablo 2. Histopatolojik Hasar Skorlaması (HPS) Analiz Sonuçları

Gruplar	HPS
Kontrol	0.00±0.43
Serum Fizyolojik	0.00±0.52
Gadodiamide	0.50±0.46
Gadoteric acid	1.00±0.52

*Median±Standart Deviation
[†]p<0.05 Kontrol grubuna kıyasla
 Kruskal Wallis -Tamhane's T2 test.

A(x10)-B(x20): Normal yapıdaki beyin dokusu izlenmekte. Tipik nöron (ok) ve oligodendrosit (ok başı)(HPS skor median değeri:0.00). **C(x10)-D(x20):** Serum fizyolojik grubuna ait kesitlerde normal yapıdaki nöronlar (ok) ve oligodendrosit hücreleri gözlenmekte. (HPS skor median değeri:0.00). **E(x10)-F(x20):** Gadodiamide grubuna kesitlerine ait ışık mikroskop görüntüsü. Nöronlar (ok). Oligodendrositler (ok başı). (HPS skor median değeri:0.50). **G(x20)-H(x40):** Gadoteric acid grubuna kesitlerine ait mikroskop görüntüsü. Nöronlar (ok). Oligodendrositler (ok başı) (HPS skor median değeri:1,00).

TARTIŞMA

Bu çalışma, lineer ve makrosiklik yapıda GBKA tekrarlayan uygulama sonrası serebral dokuda histopatolojik değişikliğe yol açmadığını göstermiştir (15). Histolojik olarak, sağlıklı sıçanlarda yapılan diğer çalışmalarda GBKA nöronal interstisyumda ve vasküler endotel duvarında az miktarda biriktiği ancak bizim çalışmamıza benzer şekilde, histolojik olarak analiz edilen beyinin farklı bölgelerine ait dokularda değişiklik saptanmadığı gözlenmiştir(16). Smith ve arkadaşlarının yaptığı başka bir hayvan çalışmasında da, lineer ve makrosiklik yapıda GBKA maruz bırakılan sıçanlarda beyin dokusunda erken ya da geç dönemde histopatolojik etki izlenmedi(6).

GBCA'nın sağlam bir kan-beyin bariyerini geçmediği düşünülmektedir bu nedenle gadolinyumun beyne ulaşma mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda sıçanlarda (17) ve insanlarda (18) serebrospinal sıvı yoluyla GBCA'ların olası bir beyin ekspresyonu yolu, böylece kan-beyin bariyerini aşarak ulaştığı tartışılmaktadır.

Taoka ve ark. (19) perivasküler boşluğun beyinde lenfatik sisteme karşılık gelen bir sistem oluşturduğunu varsaymış ve buna glia hücresi için 'gl' ve 'lenfatik' sistemi birleştiren bir kelime olan 'glimfatik sistem' adını vermiştir. Sistemik dolaşımdaki gadolinyum bazlı kontrast madde (GBCM) ile karşılaştırıldığında, beyin omurilik sıvısı boşluğuna glimfatik sistem yoluyla dağılan GBCM, beyin dokusunda uzun süre kalabildiğini belirtmektedir. Böylece glimfatik sistemin gadolinyum doku birikiminde rol oynayabileceği tahmin edilmektedir. GBCA'ların iskemik serebral yapılarda normal dokuya göre daha fazla birikimin olduğunu bildiren ve böylece kan-beyin bariyerinin bozulmasının beyin dokusunda Gd birikimini kolaylaştırabileceğini gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur (5). Kan-beyin bariyerinin oluşumunda rol alan endotel ve perisitlerle etkileşime giren astrositlerin GBCA gibi ekzojen ajanların taşınmasında ve depolanmasında rol aldığını söyleyen araştırmalar mevcuttur (20). İskemik hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda GBKA'nın astrositlerde morfolojik değişikliklere ve hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir (5). Astrositlerin, ekzojen nörotoksik ajanların taşınması ve birikmesinde çok önemli bir rol oynadığını bildiren başka bir çalışma ise Feng ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde sağlıklı sıçanlarla yaptıkları çalışmada, normal koşullar altında GBCA maruz bırakılan sıçan astrositlerinde hücre canlılığında önemli bir azalma, laktik dehidrojenaz (LDH) salınımında bir artış ve çekirdekte morfolojik

değişiklikler bildirmemiştir (21). Çalışmalarda oligodendrositlerle ilgili hücre bazlı değişiklikleri içeren çalışmaya raslamadık. Bu çalışma ile GBKA'nın kimyasal yapısına bağlı olmaksızın normal sıçan beyin dokusunda diğer nöronal yapılarla birlikte oligodendrosit üzerine de etkisinin olmadığını ve dolayısı ile myelin yapısında herhangi bir morfolojik değişiklik oluşturmayacağını göstermiş bulunmaktayız.

Sonuç olarak GBKA uzun süreli alımlarında sıçan beyin hücrelerinde nöron ve oligodendrositler üzerinde histopatolojik bulguya neden olmamaktadır. Bulgular kontrast maddenin kimyasal yapısına göre farklılık göstermemektedir. GBKA beyin dokusu üzerindeki etkilerinin ortaya konulması için özellikle elektron mikroskopik düzeyinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: F.B.Ç.; Tasarım: L.T.; Veri Toplama ve/veya İşleme: T.M.; Analiz: T.M.; Literatür Taraması: M.B.; Makale Yazımı: F.B.Ç., G.B.; Eleştirel İnceleme: A.T., N.H.

KAYNAKLAR

- Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: Structure, dynamics, and applications. *Chem Rev.* 1999; 99(9): 2293-352.
- Grobner T. Gadolinium - A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(4): 1104-8.
- Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann HJ. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37°C. *Invest Radiol.* 2008; 43(12): 817-28.
- Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: Relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology.* 2014; 270(3): 834-41.
- Huang XX, Jiang RH, Xu XQ, Zu QQ, Wu FY, Liu S, et al. Ischemic Stroke Increased Gadolinium Deposition in the Brain and Aggravated Astrocyte Injury After Gadolinium-Based Contrast Agent Administration: Linear Versus Macrocyclic Agents. *J Magn Reson Imaging.* 2021; 53(4): 1282-92.
- Smith APL, Marino M, Roberts J, Crowder JM, Castle J, Lowery L, et al. Clearance of gadolinium from the brain with no pathologic effect after repeated administration of gadodiamide in healthy rats: An analytical and histologic study. *Radiology.* 2017; 282(3): 743-51.
- Robert P, Lehericy S, Grand S, Violas X, Fretellier N, Idee JM, et al. T1-Weighted Hypersignal in the Deep Cerebellar Nuclei after Repeated Administrations of Gadolinium-Based Contrast Agents in Healthy Rats: Difference between Linear and Macrocyclic Agents. *Invest Radiol.* 2015; 50(8): 473-80.
- Tedeschi E, Caranci F, Giordano F, Angelini V, Coccozza S, Brunetti A. Gadolinium retention in the body: what we know and what we can do. *Radiol Medica.* 2017; 122(8): 589-600.
- Ramalho J, Ramalho M. Gadolinium deposition and chronic toxicity. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017;
- Al-boukai A a, Al-kassimi F a, Ibrahim GF, Shaik S a. Prediction of pulmonary hypertension in patients with or without interstitial lung disease. *Radiology.* 2011; 260(3): 875-83.
- Olchowy C, Cebulski K, Lasecki M, Chaber R, Olchowy A, Kałwak K, et al. The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity-A systematic review. *PLoS One.* 2017; 12(2): 1-14.
- Abnormalities I, McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Paolini MA, et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced mr imaging in adult patients without. *Radiology.* 2017; 000(0): 1-9.
- Öner AY, Barutcu B, Aykol Ş, Tali ET. Intrathecal Contrast-enhanced magnetic resonance imaging-related brain signal changes: residual gadolinium deposition? *Invest Radiol.* 2017; 52(4): 195-7.
- Lenkinski RE. Gadolinium retention and deposition revisited: how the chemical properties of gadolinium-based contrast agents and the use of animal models inform us about the behavior of these agents in the human brain. *Radiology.* 2017; 285(3): 721-4.
- McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2015; 275(3): 772-82.
- Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D, et al. Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue: Preliminary results from 9 patients with normal renal function. *Invest Radiol.* 2016; 51(7): 447-53.
- Jost G, Lenhard DC, Sieber MA, Lohrke J, Frenzel T, Pietsch H. Signal increase on unenhanced T1-weighted images in the rat brain after repeated, extended doses of gadolinium-based contrast agents comparison of linear and macrocyclic agents. *Invest Radiol.* 2016; 51(2): 83-9.
- Mamourian AC, Hoopes PJ, Lewis LD. Visualization of intravenously administered contrast material in the CSF on fluid-attenuated inversion-recovery MR images: An in vitro and animal- model investigation. *Am J Neuroradiol.* 2000; 21(1): 105-11.
- Taoka T, Naganawa S. Gadolinium-based contrast media, cerebrospinal fluid and the glymphatic system: Possible mechanisms for the deposition of gadolinium in the brain. *Magn Reson Med Sci.* 2018; 17(2): 111-9.
- Aime S, Caravan P. Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *J Magn Reson Imaging.* 2009; 30(6): 1259-67.
- Feng XD, Xia Q, Yuan L, Huang HF, Yang X Da, Wang K. Gadolinium triggers unfolded protein responses (UPRs) in primary cultured rat cortical astrocytes via promotion of an influx of extracellular Ca²⁺. *Cell Biol Toxicol.* 2011; 27(1): 1-12.

Is There a Relationship Between Perceived Activity Performance-Satisfaction Level and Quality of Life in Activities of Daily Living in Adults with Plantar Fasciitis?

Berkan TORPİL¹, Güleser GÜNEY YILMAZ², Gözde ÖNAL³, Özgür KAYA⁴

ABSTRACT

Aim: Plantar fasciitis (PF) is a disease that negatively affects quality of life (QOL) and activities of daily living and is the most common cause of heel pain. The aim of this study is to examine the relationship between QOL, perceived activity performance and satisfaction in adults with PF and to determine the activities that have problems in daily living. **Materials and Methods:** A total of 96 participants, 26 male and 70 female, aged between 18-65 years, with a mean age of 53.88±6.41 years diagnosed with PF completed the study. The Nottingham Health Profile was used to determine the QOL, the Canadian Occupational Performance Measure was used to determine the perceived activity performance and satisfaction level.

Results: The findings show the perceived activity performance and satisfaction levels of individuals with PF are negatively related to pain and energy levels, which are sub-dimensions of QOL (p=0.001; p=0.017; p=0.001; p=0.018). Moreover, it has been determined individuals have problems in many activities, such as walking, working, going up and down stairs, housecleaning and sleeping.

Conclusion: This study showed the QOL of individuals with PF decreases as activity performance and satisfaction level decrease. Pain is one of the most important factors affecting activity performance, and recurrent and increasing pain with activity may have limited activity participation in individuals with PF. Therefore, pain should be considered as a priority in the evaluation and intervention plans of individuals with PF. Also, activity-based intervention plans should be developed for activities where these individuals have problems in daily living.

Keywords: Activities of daily living; activity performance; plantar fasciitis; quality of life.

Plantar Fasiitli Erişkinlerde Günlük Yaşam Aktivitelerinde Algılanan Aktivite Performansı-Memnuniyet Düzeyi ve Yaşam Kalitesi Arasında İlişki Var mı?

ÖZ

Amaç: Plantar fasiit (PF), yaşam kalitesini ve günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyen bir hastalıktır ve topuk ağrısının en sık nedenidir. Bu çalışmanın amacı, plantar fasiitli erişkinlerde yaşam kalitesi (YK), algılanan aktivite performansı ve memnuniyeti arasındaki ilişkiyi incelemek ve bireylerin günlük yaşamda sorun yaşadığı aktiviteleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmayı 18-65 yaş arası, yaş ortalaması 53,88±6,41 yıl olan, PF tanılı 26 erkek, 70 kadın katılımcı olmak üzere 96 kişi tamamladı. Katılımcıların YK düzeyini belirlemek için Nottingham Sağlık Profili, algılanan aktivite performansı ve memnuniyet düzeyini belirlemek için Kanada Aktivite Performans Ölçümü kullanıldı.

Bulgular: Bulgular, plantar fasiitli bireylerin algılanan aktivite performansı ve memnuniyet düzeylerinin yaşam kalitesinin alt boyutları olan ağrı düzeyleri ve enerji düzeyleri ile negatif ilişkili olduğunu göstermektedir (p=0,001; p=0,017; p=0,001; p=0,018). Ayrıca bireylerin yürüme, çalışma, merdiven inip çıkma, ev temizleme ve uyuma gibi birçok aktivitede sorun yaşadıkları belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, plantar fasiitli bireylerin aktivite performans ve memnuniyet düzeyi azaldıkça yaşam kalitelerinin düştüğünü göstermiştir. Ağrı, aktivite performansını etkileyen en önemli faktörlerden biridir ve plantar fasiitli bireylerde aktivite ile tekrarlayan ve artan ağrı, bireylerin aktivite katılımını kısıtlamış olabilir. Bu nedenle ağrı, plantar fasiitli bireylerin değerlendirme ve müdahale planlarında öncelikli olarak dikkate alınmalıdır.

1 University of Health Sciences Türkiye, Faculty of Gülhane Health Sciences, Occupational Therapy Department, Ankara, Türkiye

2 Kütahya Health Science University, Kütahya, Türkiye

3 Nevşehir Hacı Bektaş University, Nevşehir, Türkiye

4 Lokman Hekim University, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gözde Önal, e-mail: gozdeonal0@gmail.com

Geliş Tarihi / Received:23.03.2022 Kabul Tarihi / Accepted:17.10.2022

Ayrıca bu bireylerin günlük yaşamda sorun yaşadığı aktivitelere yönelik aktivite-temelli müdahale planları geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Günlük yaşam aktiviteleri; aktivite performansı; plantar fasiit; yaşam kalitesi.

INTRODUCTION

Plantar fasciitis (PF) is a degeneration of the plantar aponeurosis and is the most common cause of heel pain (1). Although the exact cause of PF is not known, researchers have reported that it is a recurrent degenerative and inflammatory disease with mechanical overload and microtraumas (2). It is stated that PF is more common in people who stand for a long time due to work and productivity activities, and it is more common in individuals aged 40 and over (3,4). On the other hand, researchers stated that different lifestyles, such as inactiveness or sudden initiation of intense exercise, affect the incidence of this disease (5,6). When the formation mechanism of PF is examined, it has been stated that anatomical and environmental risk factors also different abnormalities in foot mechanics as well as had negative effects on foot biomechanics (7). Extremely flat feet or high arched feet are more prone to developing PF. Wearing unsupportive shoes on hard, flat surfaces places an abnormal load on the plantar fascia and can lead to PF (8,9).

Complaints are characterized by pain occurring in the heel region during the first steps taken after sleep or after a long period of inactivity, pain that decreases as the movement progresses and after a certain period, and recurrence of the pain depending on the physical tempo in activities of daily living (ADL) are expressed (10,11). It has been reported that, in addition to the restriction of physical activities in individuals due to the pain that occurs due to this disease, individuals are negatively affected both socially and psychologically due to these problems, and their quality-of-life decreases (12). On the other hand, PF has a negative impact on various aspects of the individual's ADL, as well as on sports and leisure time (especially active recreational activities) activities (13,14).

As well as our knowledge, there was no study that examines on relationship between quality of life and activity performance and satisfaction levels in ADL in individuals with PF. In addition, it has not been comprehensively determined in activities that have problems in daily life. The current study was carried out to examine the relationship between quality of life and perceived activity performance and satisfaction in adults with PF and to determine activities that have problems in daily life.

MATERIAL AND METHODS

The study was conducted in accordance with the Principles of the Declaration of Helsinki. Ethics committee approval was obtained for the study from the Lokman Hekim University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee on 12/04/2021 with the decision number 2021/035.

This study was carried out as a cross-sectional study and simple random sampling method was used. The study was conducted with 96 individuals with a diagnosis of PF between the ages of 18-65 who applied to the

Occupational Therapy Department between April 2021 and October 2021. The participants were informed about the study and the study was carried out by signing the consent form stating that they volunteered for the study.

Participants

The power of the study and effect sizes were analyzed using G*Power software, version 3.1.9.2. Power analysis was performed to calculate the sample size. When the sample size was calculated with a medium effect size, 95% confidence interval and 80% power, it was calculated that 96 individuals were required. 96 participants were selected according to the following inclusion and exclusion criteria and completed the study.

Inclusion criteria for the study; (1) between the age of 18-65; (2) pain with local compression on the medial calcaneal tubercle when the foot is in passive dorsiflexion; (3) plantar heel pain lasting longer than 3 months (especially in the first few steps in the morning, increasing with load during the day); (4) having a Mini Mental State Examination score of 24 and above; (5) volunteer to participate in the study.

Exclusion criteria were (1) any surgical or medication treatment for PF and (2) having any chronic disease that may affect the study in addition to the PF (such as diabetes mellitus, neurological, psychiatric, orthopedic, rheumatological diseases such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis etc.), (3) being pregnant.

Instruments

Demographic information form prepared by the authors, Mini Mental State Examination (MMSE), Canadian Occupational Performance Measure (COPM) and Nottingham Health Profile (NHP) were used to evaluate the participants.

Demographic Information Form: Participants' age, gender, body mass index and educational status were recorded.

Mini Mental State Examination (MMSE): This test was used to determine the cognitive status of individuals for inclusion criteria. MMSE consists of a total of 5 items and a total of 30 points under the headings of orientation (10 points in total), recording memory (3 points in total), attention and calculation (5 points in total), recall (3 points in total) and language (9 points in total). A value of 24 points is accepted as the threshold value (Less than 24 points refers to poor cognitive ability). The Pearson correlation coefficient for the test-retest reliability of the MMSE is $r=0.827$ (15,16). The validity and reliability study of the Turkish MMSE was performed by Güngen et al. (17). In the Turkish validity and reliability study of the test, it showed sensitivity at the level of 0.91 and specificity at the level of 0.95. The positive and negative predictive values and Kappa values are 0.90, 0.95, and 0.86, respectively (17).

Canadian Occupational Performance Measure (COPM): COPM was used to evaluate the perceived activity performance and satisfaction levels of individuals in ADL. This scale determines the problems faced by individuals in ADL with semi-structured interviews and evaluates the identified problems with the performance and satisfaction scores given by the individuals themselves. Initially, the problems experienced by the

individuals with ADL in the activity performance (self-care, productivity, and leisure) are determined and it is demanded to give an importance score based on a likert system, which is graded between 1 and 10 for each activity that has a problem. Afterwards, the activities with a maximum of 5 problems are determined according to the importance score, and they are asked to give performance and satisfaction points based on the Likert system, which is also rated between 1 and 10 for each activity. Performance and satisfaction scores are obtained by summing the performance and satisfaction scores and dividing them by the number of activities (18). Since the development article of COPM is a pilot study, validity and reliability findings are not included. Later, validity and reliability studies of the scale in many different languages and diagnostic groups took place in the literature. The Turkish adaptation, validity and reliability of the scale were determined by Torpil et al. The test-retest reliability of the Turkish version of COPM is 0.988 and the satisfaction is 0.986, indicating excellent reliability (19).

Nottingham Health Profile (NHP): NHP consists of 6 dimensions including energy, pain, emotional reactions, sleep, social isolation and physical activity and a total of 38 questions. Each question is answered yes or no and is scored between 0 and 100 (lower scores indicate a better quality of life) The NHP has both face and biological validity, as it is sensitive to differences between groups and to changes over time, can be administered easily and quickly, and can be used in several different populations, including the elderly. Content validity was established through semi-structured cognitive debriefing interviews during initial development of survey. The concurrent validity was measured through comparison to other questionnaires and ratings given by medical professionals (e.g., correlation coefficient = 0.74 when compared with McGill Pain Questionnaire; = 0.65 when compared with a physiotherapist's disability rating). The discriminant validity of the NHP is high. All six sections of the NHP showed significant differences ($p < 0.001$) between four groups of elderly people with distinct health statuses. Reliability has been evaluated using test/re-test methods; the NHP was found to have high reliability as an indicator of subjective physical, emotional, and social health status. Test-retest correlation coefficients at four weeks ranged from 0.75 to 0.88 for the six sections of Part I and from 0.44 to 0.86 (0.55-0.89 in a second group) for the seven items in Part II. Spearman correlations among domain scores ranged from 0.32 (sleep and social isolation) to 0.70 (pain and physical mobility). The intraclass correlation coefficient was found to be 0.95, with an effect size of 0.52 (20). In the Turkish NHP, test-retest reliability of the dimensions varied between 0.70 and 0.92, and internal consistency values ranged between 0.56 and 0.87 (21).

Statistical Analysis

The data were analyzed using the IBM SPSS 26.0 program. The descriptive statistics of the data are presented as n (%) and if the variable is normally distributed, the mean±standard deviation, otherwise the median (minimum-maximum) or median (1st quartile - 3rd quartile). The normality of data was analyzed with the Shapiro-Wilk Test. It was determined that the data did

not show normal distribution and non-parametric statistical methods were used. Correlations between variables were analyzed using the Spearman correlation coefficient.

RESULTS

The current study was completed with 96 participants, 26 male (27.10%) and 70 female (72.90%), and their mean age was 53.88±6.41 years. The mean body mass index of the participants was determined as 30.78±2.82 kg/m² and more than half of the participants were high school graduates. Table 1 presents the demographic data.

Table 1. Sociodemographic data of individuals with plantar faciit.

	n	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation
Age (year)	96	36.00	63.00	53.88	6.41
BMI	96	22.44	39.24	30.78	2.82
Educational status	n				%
Primary school	17				17.70
High school	53				55.20
University	26				27.10
Sex	n				%
Male	26				27.10
Female	70				72.90

Participants' quality of life and perceived activity performance and satisfaction problems were found. The quality of life and perceived activity performance levels of the participants are presented in Table 2.

Table 2. Quality of life and perceived activity performance and satisfaction results.

	n	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation
NHP-EL	96	0.00	60.80	22.15	16.29
NHP-P	96	19.45	69.77	43.04	13.55
NHP-ER	96	0.00	42.17	23.25	12.76
NHP-S	96	0.00	41.89	10.47	14.25
NHP-SI	96	0.00	55.93	17.09	13.84
NHP-PA	96	31.04	67.50	54.41	14.25
NHP-Total	96	51.90	291.03	170.42	39.94
	n	Minimum	Maximum	Mean	Standart Deviation
COPM-Performance	96	4.20	8.20	6.48	0.69
COPM-Satisfaction	96	3.00	9.00	7.01	0.87

COPM: Canadian Occupational Performance Measure; NHP: Nottingham Health Profile-Energy Level (EL)/Pain (P)/Emotional Reaction (ER)/ Sleep (S)/ Social Isolation (SI)/ Physical Abilities (PA).

There was no relationship between the participants' emotional reaction, social isolation, sleep and physical activity level in quality of life and perceived activity performance and satisfaction level ($p>0.05$). A mild negative correlation was found between pain and total quality of life of the participants and activity performance ($r=-0.213$, $p=0.023$) and satisfaction ($r=0.202$, $p=0.048$). A moderate negative correlation was found between energy in quality of life and perceived activity performance ($r=-0.449$, $p<0.01$) and satisfaction level ($r=-0.408$, $p<0.01$). The relationship between participants' quality of life and perceived activity performance and satisfaction levels is presented in Table 3.

Table 3. The correlations between quality of life and perceived activity performance and satisfaction.

		COPM- Performance	COPM- Satisfaction
NHP-EL	r	-0.449	-0.408
	p	0.001*	0.001*
NHP-P	r	-0.244	-0.241
	p	0.017*	0.018*
NHP-ER	r	-0.028	-0.062
	p	0.789	0.547
NHP-S	r	0.043	0.108
	p	0.672	0.295
NHP-SI	r	-0.059	0.33
	p	0.570	0.748
NHP-PA	r	0.139	0.148
	p	0.178	0.150
NHP-TOTAL	r	-0.233	-0.202
	p	0.023*	0.04*

COPM: Canadian Occupational Performance Measure; NHP: Nottingham Health Profile-Energy Level (EL)/Pain (P)/Emotional Reaction (ER)/ Sleep (S)/ Social Isolation (SI)/ Physical Abilities (PA)/ * $p<0.05$.

When the activities stated by the participants in COPM are examined; they had problems in self-care activities (48.53%), productivity activities (25.8%) and leisure time activities (25.8%) in ADL. Problems were expressed in self-care activities, personal care (25.16%), functional mobility (17.3%) and community management (6.06%). In productivity activities, the most problems were expressed in paid or unpaid work (11.91%) and household management (13.03%). When the leisure activities were examined, participants stated that the participants mostly experienced active recreation (18.87%) and socialization (6.29%) problems. The activities and distributions of the participants according to their activity performance areas are detailed in Table 4.

Table 4. The activities and distributions of the participants according to their activity performance areas.

	n (216)	(48.53%)
SELF-CARE		
PERSONAL CARE	n (112)	(25.16%)
Sleep	30	6.74
Wearing shoes	16	3.59
Taking a bath	15	3.37
Toilet	13	2.92
Get dressed	10	2.24
FUNCTIONAL MOBILITY	n (77)	(17.3%)
Going up/down stairs	42	9.43
Getting up after sleep	16	3.59
Walking from one place or room to another	15	3.37
Using public transportation	4	0.89
Going up or downhill	28	6.29
COMMUNITY MANAGEMENT	n (27)	(6.06%)
Driving a car	11	2.47
Shopping	11	2.47
Walking a pet	5	1.12
PRODUCTIVITY PAID OR UNPAID WORK	n (115)	(25.8%)
Working	34	7.64
Go to work	13	2.92
Go to the course	6	1.34
HOUSEHOLD MANAGEMENT	n (58)	(13.03%)
Cleaning house	32	7.19
Cooking	14	3.14
Ironing	12	2.69
SCHOOL AND/OR PLAY	n (4)	(0.89%)
Studying	4	0.89
LEISURE TIME QUIET RECREATION	n (114)	(25.6%)
Reading boks/newspapers	2	0.44
ACTIVE RECREATION	n (84)	(18.87%)
Walking	58	13.03
Doing sport or exercises (football, basketball, etc.)	26	5.84
SOCIALIZATION	n (28)	(6.29%)
Meeting friends	17	3.82
Meeting with family	11	2.47
TOTAL	445	100

n= Number of activities for which participants stated problems.

DISCUSSION

The current study was conducted to examine the relationship between quality of life and perceived activity performance and satisfaction in ADL in adults with PF and to determine the activities that they have problems in daily life. It was determined that energy problems, especially in quality of life, negatively affect perceived activity and performance in daily living activities in individuals with PF. On the other hand, it was determined that adults with PF had problems in many activities such as walking, working, going up and down stairs, cleaning the house and sleeping.

Body abnormalities, being overweight, age-related degenerative changes, and activities that require prolonged standing and/or ambulation are commonly known risk factors for PF (22). In most cases of PF, symptoms disappear within 12 months. However, in

some cases, complaints extending up to 12-18 months are an important problem that reduces the quality of life. In addition to having negative effects on physical and social activities, it causes losses in terms of financial resources and workforce (23). The restriction of physical activities by plantar heel pain and the fact that individuals put barriers both socially and psychologically due to this problem negatively affect health-related quality of life (24,25). Many previous studies have shown that plantar heel pain has adverse effects on various aspects of the individual's life, including ADL, quality of life related to the foot and ankle, and functions in sports and recreational activities (26). The authors stated that being exposed to activities such as walking on hard floors and standing for a long time is associated with pain. While D'Souza et al. (27) could not find a significant relationship between PF and obesity, they stated that there was a significant relationship between PF and faulty foot mechanics. An increase in BMI, standing for too long, and non-ergonomic working conditions may be the cause of PF and other musculoskeletal-related symptoms. Symptoms may also occur with prolonged standing, sometimes accompanied by stiffness, and in the chronic case, the pain worsens at the end of the day and limits the patient's daily activities (28). In the current study, a negative relationship was found between the energy levels and pain levels of individuals and their perceived activity performance and satisfaction levels. The increased pain level in individuals with PF negatively may affect the activity performance and satisfaction level that individuals perceived, especially in activities involving long standing and physical energy use. When the activities stated by the individuals in the COPM were examined, they had problems in self-care activities, productivity activities and leisure time activities in ADL. Davies et al. (29) stated that individuals with PF experience problems in ADL, especially in recreational activities. Individuals' perceived activity performance levels were relatively low. Pain is one of the important factors affecting the activity performance of individuals (30). Repetitive and increased pain with activity in individuals with PF may have limited their participation in activity. In addition, not being able to participate in some activities that increase the pain experience but are included in the basic daily life activities of the individual may have caused a decrease in the quality of life of the individuals.

The findings of the study showed that individuals with PF experience significant difficulties especially in physical activities that require standing skills such as going up and down stairs, walking, doing sports, and cleaning the house. It is known that the physical activity level of individuals affects the functional mechanics of the human musculoskeletal system and can clearly affect the geometry and biomechanics of the gait and be affected by the level of the plantar fascia, which is an important factor in the preservation of the arch system. Rchalis (31) reported that the degree of physical activity may influence the structural disposition of the foot soft tissues of which the plantar fascia cannot be excluded. In addition, the study showed that individuals with PF have difficulty in activities related to working life, which is

defined as productive activities. Since literature on the relative effect of work-related physical activity on plantar fascia and other soft tissues is scanty, there is a need to determine such relationships especially within our developing environment.

The study showed that there is a significant relationship between the general quality of life levels of individuals with PF and their perceived activity performance and satisfaction level. It is known from previous studies in the literature that individuals with PF have a lower quality of life than the general population (1,32). Fernández-Lao C et al. (32) observed a negative association between pain intensity and health in general (regardless of age or gender) in patients with PF. Patricia Palomo-López et al. (1) stated that PF has a significant negative impact on foot-specific and general health-related quality of life. In addition, it is stated that variables such as gender, height, and weight affect the level of quality of life associated with PF (1). With all these findings, it was important to observe that the negative impact of PF on quality of life is related to the activity performance level of individuals. While planning rehabilitation for individuals with PF, knowing the activity performance level and especially which activities are affected will guide activity-based interventions and may directly affect the quality of life of individuals.

Although the study has significant findings, it has several limitations. First, the radiographic images of the individuals with PF included in the study were not examined. PF can bring along the symptom of calcaneal epine, known as "heel spur" among the people, and this may affect the level of pain. Availability of radiography images to examine the presence of secondary symptoms such as calcaneal epin would have been useful for research.

The second limitation is that since the study mainly focused on the perceived activity performance and quality of life of individuals with PF, conditions such as symptom duration, date of diagnosis, and pain severity were not evaluated with specific measures in the study. In future studies, the effects of symptoms on daily living can be evaluated in detail by using symptom checklists and specific pain scales.

CONCLUSION

The current study is the first to examine the perceived activity performance levels of individuals with PF and the problems they experience in performance areas. The findings of the study show that the perceived performance level and satisfaction level of individuals with PF in their daily activities affect the quality of life of individuals. In addition, the most important symptom affecting activity performance was determined as pain. While organizing rehabilitation programs for individuals with PF, it is thought that together with symptomatic interventions, activity-based interventions to increase activity performance and satisfaction level will be beneficial for individuals' well-being and quality of life.

ACKNOWLEDGMENT

The authors want to thank all the participants who participated in this study.

Authors' Contributions: Idea/Concept: B.T.; Design: B.T.; Data Collection and/or Processing: B.T., Ö.K.; Analysis and/or Interpretation: B.T., G.G., G.Ö.; Literature Review: B.T., G.G., G.Ö.; Writing the Article: B.T., G.G., G.Ö.; Critical Review: B.T., Ö.K.

REFERENCES

- Palomo-Lopez P, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Rodriguez-Sanz D, Calvo-Lobo C, Lopez-Lopez D. Impact of plantar fasciitis on the quality of life of male and female patients according to the Foot Health Status Questionnaire. *J Pain Res.* 2018; 11: 875-80.
- Torun S, Torun MC, Mustafa K. Investigation of the Effect of self-myofascial release techniques applied to plantar fascia on hamstring flexibility in young football players. *National Journal of Kinesiology.* 2022; 2(2): 49-54.
- Kamonseki DH, Gonçaves GA, Yi LC, Junior IL. Effect of stretching with and without muscle strengthening exercises for the foot and hip in patients with plantar fasciitis: A randomized controlled single-blind clinical trial. *Man Ther.* 2016; 23: 76-82.
- Riddle DL, Pulisic M, Sparrow K. Impact of demographic and impairment-related variables on disability associated with plantar fasciitis. *Foot Ankle Int.* 2004; 25(5): 311-7.
- Dirim B, Resnick D, Ozenler NK. Bilateral Baxter's neuropathy secondary to plantar fasciitis. *Med Sci Monit.* 2010; 16(4): 50-3.
- Pollack A, Britt H. Plantar fasciitis in Australian general practice. *Aust Fam Physician.* 2015; 44(3): 90-1.
- Pohl MB, Hamill J, Davis IS. Biomechanical and anatomic factors associated with a history of plantar fasciitis in female runners. *Clin J Sport Med.* 2009; 19(5): 372-6.
- Chandler T, Kibler W. A biomechanical approach to the prevention, treatment and rehabilitation of plantar fasciitis. *Sports Medicine.* 1993; 15(5): 344-52.
- Chang R, Rodrigues PA, Van Emmerik RE, Hamill J. Multi-segment foot kinematics and ground reaction forces during gait of individuals with plantar fasciitis. *J Biomech.* 2014; 47(11): 2571-7.
- Boonchum H, Bovonsunthonchai S, Sinsurin K, Kunanusornchai W. Effect of a home-based stretching exercise on multi-segmental foot motion and clinical outcomes in patients with plantar fasciitis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020; 20(3): 411-20.
- Uğurlar M, Sönmez MM, Uğurlar ÖY, Adıyeke L, Yıldırım H, Eren OT. Effectiveness of four different treatment modalities in the treatment of chronic plantar fasciitis during a 36-month follow-up period: a randomized controlled trial. *J Foot Ankle Surg.* 2018; 57(5): 913-8.
- Drake C, Mallows A, Littlewood C. Psychosocial variables and presence, severity and prognosis of plantar heel pain: A systematic review of cross-sectional and prognostic associations. *Musculoskeletal Care.* 2018; 16(3): 329-38.
- Anderson J, Williams AE, Nester C. Musculoskeletal disorders, foot health and footwear choice in occupations involving prolonged standing. *Int J Ind Ergon.* 2021; 81: 103079.
- Tandel HI, Shukla YU. Effect of myofascial release technique in plantar fasciitis on pain and function-an evidence based study. *International Journal of Science and Healthcare Research.* 2021; 6(2): 332-7.
- 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(3): 189-98.
- Grigoletto F, Zappala G, Anderson DW, Lebowitz BD. Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology.* 1999; 53(2): 315.
- Güngen C, et al. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan› s› nda geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg.* 2002; 13(4): 273-81.
- Law M, Baptiste S, McColl M, Opzoomer A, Polatajko H, Pollock N. The Canadian occupational performance measure: an outcome measure for occupational therapy. *Can J Occup Ther.* 1990; 57(2): 82-7.
- Torpil B, Ekici Çağlar G, Bumin G, Pekçetin S. Validity and reliability of the turkish canadian occupational performance measure (COPM-TR) for people with multiple sclerosis. *Occup Ther Health Care.* 2021; 35(3): 306-17.
- Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A.* 1981; 15(3): 221-9.
- Küçükdeveci A, McKenna S, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res.* 2000; 23(1): 31-8.
- Cole C, Seto C, Gazewood J. Plantar fasciitis: evidence-based review of diagnosis and therapy. *Am Fam Physician.* 2005; 72(11): 2237-42.
- Luffy L, Grosel J, Thomas R, So E. Plantar fasciitis: A review of treatments. *JAAPA.* 2018; 31(1): 20-4.
- Mills KM, Preston EB, Choffin Schmitt BM, Brochu HK, Schafer EA, Robinette PE, et al. Embedding pain neuroscience education in the physical therapy management of patients with chronic plantar fasciitis: a prospective case series. *J Man Manip Ther.* 2021; 29(3): 158-67.
- Rhim HC, Kwon J, Park J, Borg-Stein J, Tenforde AS. A systematic review of systematic reviews on the epidemiology, evaluation, and treatment of plantar fasciitis. *Life.* 2021; 11(12): 1287.
- Werner RA, Gell N, Hartigan A, Wiggerman N, Keyserling WM. Risk factors for plantar fasciitis among assembly plant workers. *PM&R.* 2010; 2(2): 110-6.
- D'Souza JC, Franzblau A, Werner RA. Review of epidemiologic studies on occupational factors and lower extremity musculoskeletal and vascular disorders and symptoms. *J Occup Rehabil.* 2005; 15(2): 129-65.
- Young CC, Rutherford DS, Niedfeldt MW. Treatment of plantar fasciitis. *Am Fam Physician.*

- 2001;63(3):467-74, 477-8. Erratum in: Am Fam Physician 2001; 64(4): 570.
29. Davies MS, Weiss GA, Saxby TS. Plantar fasciitis: how successful is surgical intervention? Foot Ankle Int. 1999; 20(12): 803-7.
30. Rochman D. Occupational Therapy and Pain Rehabilitation Fact Sheet. Bethesda: The American Occupational Therapy Association, Inc; 2014.
31. Rchalis JH, Murdoch C, Winter SL. Mechanical properties of the Human heel pad: a comparison between populations. J Appl Biomech 2008; 24(4): 377-81.
32. Fernandez-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Martin-Martin L, Prados-Olleta N, Arroyo-Morales M, et al. Analysis of pressure pain hypersensitivity, ultrasound image, and quality of life in patients with chronic plantar pain: a preliminary study. Pain Med. 2016; 17(8): 1530-41.

Eczacılık Mesleğinde Yönetim Eğitimi

Abdurrahman KARAHAN¹, Muammer ÇALIKUŞU², Gülbin ÖZÇELİKAY³

ÖZ

Amaç: Yönetim becerileri, eczacılar için klinik bilgi ve fırsatları geliştirmenin yanında ikincil bir odak haline gelen meslek için temel becerilerdir. İnsan kaynakları becerileri (iletişim, empati), faturalandırma, geri ödeme ve diğer birçok yönetim odaklı konulardaki başarının temelidir. Eczacı tarafından sağlanan klinik hizmetlerde başarı, hem insan kaynakları yönetimi hem de uygulama optimizasyonu için işletme yönetimi konusunda bilgili ve verimli bir uygulayıcı olmadan var olamaz. Bu çalışma toplum eczacılarının yönetim eğitimi hakkındaki görüşleri ve bilgi ihtiyaçlarını tespit ederek eczane yönetim becerilerini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Araştırmacılar tarafından oluşturulan 5'li likert tipi soruların bulunduğu formlar, anket tekniği ile internet ortamında toplum eczacılarına yöneltilmiş, gönüllü olanların çalışmaya katılmaları istenmiştir. 107 katılımcının görüşleri değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülere sorulan sorular 4 bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm, demografik bilgiler; ikinci bölüm, yönetim eğitimi ve içeriği; üçüncü bölüm, yönetim becerileri ve uygulamaları ile ilgili tutumları ve son bölüm ise yönetim eğitimi ile ilgili önerileri belirlemek üzere hazırlanmıştır.

Bulgular: Çalışma sonuçlarına göre, eczacıların %33,65'i yönetim ile ilgili dersler aldığını, %66,35'i ise almadığını belirtmiştir. Yönetim ile ilgili eğitim aldığını bildiren katılımcıların %61,11'i meslek içi eğitimlerde, %30,56'sı kendi imkanlarıyla, %8,33'ü lisans eğitimi sırasında ve son olarak %2,78'i ise işletme alanında yüksek lisans programına katılarak yönetim dersleri aldıklarını belirtmişlerdir.

Sonuç: Günümüzde mesleki bilgiler yanında yönetim becerilerinin önemi her geçen gün artmaktadır; bu çalışma da bu görüşü destekler niteliktedir. Türkiye'deki Eczacılık Fakülteleri eğitim programı içinde az da olsa yönetim ile ilgili derslerin olduğu; ancak, yapılan bu çalışmayla lisans eğitimi sırasında yönetim ile ilgili konulara yeterli vurgunun yapılmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Eczacılık; eczacılık eğitimi; yönetim eğitimi; yönetim becerileri.

Management Education in the Pharmacy Profession

ABSTRACT

Aim: Management skills are essential for the profession that has become a secondary focus along side developing clinical knowledge and opportunities for pharmacists. Human resource skills (communication, empathy), billing, reimbursement, and many other management oriented subject knowledge are the foundations. Pharmacist-provided clinical services cannot exist without a knowledge able and efficient practitioner in business management for both human resource management and practice optimization. This study was conducted to evaluate pharmacy management skills by determining the opinions and information needs of community pharmacists about management education.

Material and Methods: The forms containing 5-point Likert type questions were directed to community pharmacists on the internet, and volunteers were asked to participate. The opinions of 107 participants were evaluated. The study consists of 4 parts. The first part is demographic information; the second is management education; the third is to determine the attitudes about management skills and practices, and the last part is to determine the suggestions about management education.

Results: According to the results of the study, 33.65% of the pharmacists stated that they took courses related to management, while 66.35% stated that they did not. 61.11% of the participants who reported that they received training on management, during the vocational training, 30.56% by their own means, 8.33% during their undergraduate education and finally 2.78% to the graduate program in the field of business administration.

Conclusion: Today, besides professional knowledge, their portance of management skills is increasing. There are few

1 Eczacı, Türkiye

2 Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Ankara, Türkiye

3 Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Ankara, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Muammer ÇALIKUŞU, e-mail: mcalikus@ankara.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 25.03.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 17.10.2022

courses related to management in the Pharmacy Schools' Education Program in Türkiye. However, this study determined that there wasn't enough emphasis on management-related issues during under graduate education.

Keywords: Pharmacy; pharmacy education; management education; management skills.

GİRİŞ

Yönetim eğitimi, özellikle yirminci yüzyılın 'Yönetim' çağı olarak kabul edilmesinden bu yana, son otuz yılda dünya çapında popülerlik kazanan alanlardan biridir (1-3). Yönetim eğitiminin amacı ise geleceğin yöneticilerini işyerlerinde karşılaşılabilecekleri çeşitli zorluklar ve tehditlerle başa çıkacak şekilde donatmaktır (4). Sürdürülebilir kalkınma için yönetim kavramının eğitim programlarına dahil edilmesinin önemini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5). Başlıca yönetsel özellikler; koşulları değerlendirebilme ve organizasyon-yöneticilik kararları alabilme, işletmenin ekonomik ve sosyal koşulları hakkında bilgi sahibi olarak uygun iş planları yapabileme, çatışma durumlarını çözebilme, personel yönetimi yöntemleri geliştirebilme, yenilikçi yönetim yaklaşımlarının uygulayabilme, yönetsel kararlardan sorumlu ve kaliteyi analiz edebilmenin yanı sıra bu doğrultuda gerçekleştirilen görevlerdir (6,7).

Eczacılar, hastalarının ihtiyaçlarını karşılamak ve modern sağlık sistemlerinde bulunan artan karmaşıklıkla başa çıkmak için farmasötik uzmanlıklarının yanı sıra yetkin yöneticiler olmalıdır. İyi gelişmiş iletişim, koordinasyon ve ekip liderliği karşılaşılabilecek zorlukların üstesinden gelmelerine yardımcı olacak en hayati becerilerden bazılarınıdır. Genişleyen sorumluluklar ve yeni geri ödeme modelleri, güçlü yönetim, finans ve pazarlama becerilerine sahip bireylere ihtiyaç duymaktadır. Eczacılık öğrencilerinin mesleklerinde gelişmek için lider ve yenilikçi olmaları gerekmektedir (8).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Eczacılık Eğitimi Geliştirme Merkezi (CAPE) ve Kanada'daki Eczacılık Fakülteleri Birliği, yönetim becerilerinin geliştirilmesinin çok önemli olduğunu altını çizmiştir (9, 10).

CAPE tarafından dile getirilen eczacıların uygulama yapması için gerekli olan mesleki beceriler şunları içerir: Farmasötik bakım sağlamak, uygulamayı yönetmek, ilaç kullanım sistemlerini yönetmek, halk sağlığını geliştirmek ve ilaç bilgisi ve eğitimi sağlamak. Mesleki uygulama bağlamında önemli olan 7 genel yetenek ise eleştirel düşünme, iletişim, etik karar verme, bağlamsal farkındalık, sosyal sorumluluk, sosyal etkileşim ve kendi kendine öğrenmeyi içerir (11). Öğrenme hedeflerinin çoğu eczacılık mesleği içindeki bir yöneticinin becerileri, bilgisi veya işlevleriyle bağlantılıdır: İlaç kullanım sistemleri yönetimi, problem çözme, meslekler arası iş birliği, iletişim, kendi kendine farkındalık, yenilik/girişimcilik ve profesyonellik (12).

Eczacıların hasta merkezli bir uygulama modeline doğru ilerlemeleri için eczacılık öğrencilerinin sadece hastaların ilaç tedavisi ve koşullarının yönetiminde değil, aynı zamanda eczane içinde çalışan eczane personeli veya yönetim becerileri kazandırılması gerekmektedir.

Türkiye'deki Eczacılık Fakülteleri'nde eğitim modelleri genellikle klasik, son yıllarda ise karma (klasik-entegre)

şeklinde (13). Üniversite mezunlarının bilgiye ulaşma, yorumlama, problem çözme, sonuca ulaşma ve sonuçları değerlendirme gibi yaşamın her alanında karşılaşılan konularda çözüm odaklı yeterliliklere ulaşması için eğitici merkezli (klasik yöntem) sistemden entegre, karma, öğrenci merkezli, probleme dayalı öğrenme yöntemlerinin (PDÖ) tercih edilerek müfredatların yenilenmesi ve güncellenmesi her zaman önerilmektedir (14-24).

Bu çalışma toplum eczacılarının yönetim eğitimi hakkındaki görüşleri ve bilgi ihtiyaçlarını tespit ederek eczane yönetim becerilerini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma belirleyici tip bir araştırmadır. Araştırmacılar tarafından oluşturulan beşli likert tipi soruların bulunduğu formlar, anket tekniği ile internet ortamında toplum eczacılarına yöneltilmiş, gönüllü olanların çalışmaya katılmaları istenmiştir. Araştırma verileri toplanmaya başlamadan önce Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'nun 24/05/2021 tarih ve 08/94 nolu kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülere sorulan sorular dört bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm, demografik bilgiler; ikinci bölüm, yönetim eğitimi ve içeriği; üçüncü bölüm, yönetim becerileri ve uygulamaları ile ilgili tutumları ve son bölüm ise yönetim ile ilgili önerileri belirlemek üzere hazırlanmıştır.

Çalışmanın yapıldığı dönemde Türkiye'deki toplum eczacı sayısı 26370 olup; bu evren büyüklüğünde, sapma miktarı $d=0,10$, incelenen olayın görülme olasılığının değişkenlik göstermesi nedeniyle $p=0,5$ ve görülme olasılığı ise $q=0,5$ alınarak örneklem büyüklüğü primer 100 kişi olarak belirlenmiştir (25,26). 107 katılımcının görüşleri değerlendirmeye alınmıştır.

BULGULAR

Türkiye'de toplum eczacılığı yapan eczacıların eğitimleri sırasında yönetim eğitimi alıp almadıkları, eğitim içeriği, tutumları ve yönetim eğitimine ihtiyaçlarını belirlemek üzere yapılan çalışmaya katılan gönüllülerin yanıtladığı anket sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Tablo 1' de çalışmaya katılan eczacılar hakkında genel bilgiler verilmektedir.

Tablo 1. Çalışmaya katılan eczacılar hakkında genel bilgiler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	65	60,75
Erkek	42	39,25
Mezuniyet Yılı		
2005 ve öncesi	24	22,43
2006-2010	15	14,02
2011-2015	25	23,36
2016 ve sonrası	43	40,19
Meslekte Geçirilen Yıl		
0-5	47	43,93
6-10	22	20,56
11-15	15	14,02
16-20	16	14,95
20 üzeri	7	6,54
Yönetim Eğitimi Alıp/Almama Durumu		
Evet	36	33,65
Hayır	71	66,35
Toplam	107	100,0

Türkiye’de 2022 yılında 27 devlet, 12 vakıf ve Kuzey Kıbrıs Türkiye Cumhuriyeti’nde ise 4 olmak üzere toplam da 43 üniversitede eczacılık eğitimi verilmektedir. Çalışmaya 18 farklı üniversiteden gönüllü mezunlar katılmıştır. Çalışmaya katılanların %60,75’i kadın %39,25’i erkekti. Katılımcıların %43,93’ü 0-5 yıl, %20,56’sı 6-10 yıl, %14,02’si 11-15 yıl, %14,95’i 16-20 yıl ve %6,54’ü 20 yıldan fazla mesleklerinde çalışmaktadır.

Katılımcıların %33,65’i yönetim ile ilgili dersler aldığını, %66,35’i ise almadığını belirtmiştir. Yönetim ile ilgili eğitim aldığını bildiren katılımcıların %61,11’i meslek içi eğitimlerde, %30,56’sı kendi imkanlarıyla, %8,33’ü lisans eğitimi sırasında ve son olarak %2,78’i ise işletme alanında yüksek lisans programına katılarak yönetim dersleri aldıklarını belirtmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya katılan eczacıların yönetim eğitimleri ile ilgili görüşlerinin dağılımı

EĞİTİM İÇERİĞİ ve TUTUM	Ortalama	Standart Sapma
Eğitimim sırasında ilaç yönetimi ile ilgili yeterlilik kazandım.	2,12	1,12
Eğitimim sırasında hasta yönetimi ile ilgili yeterlilik kazandım.	2,47	1,15
Eğitimim sırasında eczane yönetimi ile ilgili yeterlilik kazandım.	2,29	1,21
Eğitimim sırasında aldığım yeterlilikle liderlik ilkelerini mesleki uygulamalarımda kullanabilirim.	4,49	0,77
Eğitimim sırasında aldığım yeterlilikle etik ilkeleri uygulayabilirim.	4,12	0,92
İlaç harcamalarında maliyet minimizasyon analizleri yapabiliyorum.	4,33	0,82
Eczanede gelir-gider hesapları yapabiliyorum.	2,88	1,11
Eğitimim sırasında kriz yönetimi ile ilgili yeterlilik kazandım.	3,86	1,09
Eğitimim sırasında aldığım yeterlilikle eczanede oluşacak krizlerle başa çıkabiliyorum.	3,59	1,17
Eğitimim sırasında aldığım yeterlilikle kriz esnasında eczanede çalışan personelleri doğru yönlendirebilirim.	4,25	0,87
Eğitimim sırasında çevre yönetimi ile ilgili yeterlilik kazandım.	2,22	1,12
Eğitimim sırasında aldığım yeterlilikle eczanemin bulunduğu çevrenin analizini yapabiliyorum.	2,20	1,12
Eğitimim sırasında stok yönetimi ile ilgili yeterlilik kazandım.	2,26	1,22
Eğitimim sırasında aldığım yeterlilikle eczanede stok kontrolü yapabiliyorum.	2,22	1,12
Eğitimim sırasında pazarlama yönetimi ile ilgili yeterlilik kazandım.	2,29	1,15

Tablo 3: Çalışmaya katılan eczacıların yönetimle ilgili becerilerini değerlendirme sonuçları

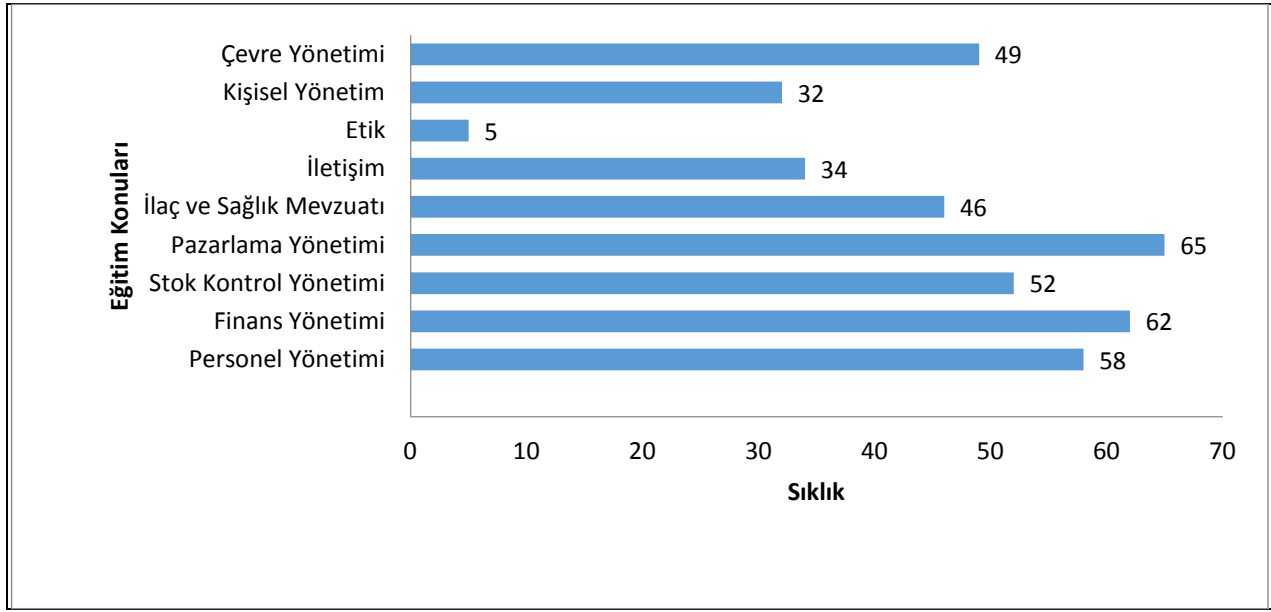
UYGULAMA	Ortalama	Standart Sapma
Çalışanlarımın ilettiği konuları dinlerim.	4,65	0,55
Karşımdaki kişilere yeterli ve dürüst geri bildirimler yaparım.	4,65	0,53
Çalışanlarımın motivasyonunu önemserim	4,59	0,60
Eleştirilmeye açık bir bakış açısına sahibim.	4,03	0,94
Tutarlı ve örnek davranışlar sergilemeye gayret ederim.	4,58	0,55
Çalışanlarıma adil davranmaya özen gösteririm.	4,73	0,51
Çalışanlarımı hak ettiklerinde takdir ettiğimi kendilerine iletirim.	4,48	0,73
Çalışanlarımdan daha fazla çalışırım.	4,07	0,99
Çalışanlarıma empati yaparım	4,57	0,53
Çalışanlarıma karşı hoşgörülüyümdür.	4,67	0,55
Genel olarak güler yüzlüyümdür.	4,48	0,78
Hedeflerimi belirler, ona göre davranırım.	4,26	0,85
Her zaman kendime güvenirim.	4,19	0,84
Eczanede çalışan personelimle iş birliği içinde olmam gerektiğini biliyorum.	4,65	0,55
Hekimlerle iş birliği içinde olmam gerektiğini biliyorum.	4,65	0,53
Meslek Örgütü ile iş birliği içinde olmam gerektiğini biliyorum.	4,59	0,60

Tablo 2’de çalışmaya katılan eczacıların yönetim eğitimleri ile ilgili görüşlerini belirlemek adına sorulan anket soruları ve katılımcıların yanıtları gösterilmektedir.

Çalışmaya katılan eczacıların çoğu eğitimleri sırasında ilaç, hasta ve eczane yönetimi ile ilgili yeterlilik kazanmadığını ifade etmiştir. Buna bağlı olarak eczacıların, personel, çevre, stok ve pazarlama yönetimi ile ilgili yeterlilikleri, verdikleri yanıtların ortalamasının altında olması nedeniyle eğitimleri sırasında yeteri kadar alamadıklarını düşündürmektedir. Bunun yanında, eczacılık uygulamaları sırasında ortaya çıkan etik problemlerin çözümünde etik ilkeleri kullanabildikleri, eczane yönetimi ile ilgili eğitimleri sırasında kazandıkları yeterlilik ortalamasının altında olmasına rağmen eczaneden gelir-gider hesaplarını yapıyor olmaları eczacıların bu yeterliliği eğitim sonrasında mesleki uygulamalar sırasında kazandığını göstermektedir.

Tablo 3’ te ise çalışmaya katılan eczacıların yönetimle ilgili becerilerini değerlendirmek için sorulan anket soruları ve katılımcıların yanıtları gösterilmektedir.

Katılımcılara, çalışmanın son kısmında yönetim ile ilgili eğitim almak istedikleri konu başlıkları sorulmuş; Şekil 1’de yer alan sonuçlar elde edilmiştir.



Şekil 1. Çalışmaya katılan eczacıların yönetim ile ilgili almak istedikleri eğitim konuları

Katılımcıların %45,79’u çevre, %39,91’i kişisel yönetim, %4,67’si etik, %31,78’i iletişim, %42,99’u ilaç ve sağlık mevzuatı, %60,75’i pazarlama, %48,60’ı stok kontrol, %57,94’ü finans, %54,21’i ise personel yönetimi eğitimi almak istediklerini belirtmiştir.

TARTIŞMA

Türkiye’de toplam 36.000 eczacı bulunmaktadır. Bunların büyük çoğunluğu eczane sahibidir; kalan kısımdaki eczacılar ise hastaneler, akademi, çeşitli kamu kuruluşları ve özel sektörde görev yapmaktadır (25). Özellikle toplum eczanesi sahibi eczacılar, reçete karşılama, ilaç ve diğer ürünlerin tüketicilere akılcı sunulması, temin edilmesi, depolanması, stok, finans ve personel yönetimi, taraflarla (hastalar, personel, meslek örgütü, sosyal güvenlik kurumu, hekimler, diğer eczacılar vb) etkili iletişim gibi işleri sürekli başarı ile yapmak durumundadır (27,28). Dolayısı ile Dünya Sağlık Örgütü’nün eczacılar için belirlediği işlevler arasında yer alan “yönetici” becerisinin gelişmiş olması gerekmektedir (29).

Türkiye’deki Eczacılık Fakülteleri’nin web sayfaları taranarak ders müfredatları incelendiğinde yönetim konusunun genel olarak Eczacılık Mevzuatı ve İşletmeciliği dersi içerisinde verildiği belirlenmiştir. Bazı

fakültelerde eczane yönetimi ve muhasebe dersleri de bulunmaktadır. Bu dersler, 45 Eczacılık Fakültesi’nin 13’ü dışında alanda akademik uzmanlığı bulunmayan kişiler tarafından haftada bir/iki saat ve sadece teorik ders anlatımı şeklinde yapılmaktadır. Sadece teorik verilen yönetim derslerinin yararlı ancak yeterli olmadığını gösteren çalışmalar yanında eczacılık öğrencilerinin yönetim becerilerinin gelişmesinde özellikle finans ve yönetim ilkeleri için vaka örnekleri ve gerçek dünya deneyimlerinin kullanılarak ders içeriklerinin yeniden yapılandırılması gerektiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (30,31).

ACPE ve CAPE’ nin akreditasyon standartları/yönergelerinde; eczanede uygulanan genel yönetim ilkeleri, personel yönetimi, muhasebe ve pazarlama gibi konular yeni eczacılık mezunları için gerekli yetkinlikler olarak belirtilmektedir (32,33).

Çalışmaya katılan eczacıların büyük çoğunluğu (%66,35) lisans eğitimi sırasında yönetim ile ilgili bir ders almadığını; eğitim aldığı belirtenlerin ise %61,11’i meslek içi eğitim programlarında, %30,56’sı kendi imkanlarıyla, %8,33’ü lisans eğitimi sırasında yönetim eğitimi aldıklarını belirtmiştir. Katılımcıların cevaplarından anlaşılacağı üzere yönetim eğitimi konusu

lisans eğitimi süresince ihmal edilmiştir. Oysa yönetim eğitimi hakkında Ulusal Eczacılık Çekirdek Eğitim Programı 2019' da kazandırılması gereken yeterlilikler bulunmaktadır (34).

Anket çalışmasının 'yönetim becerileri uygulamaları' bölümünde katılımcılara sorulan davranış ve tutum içeren ifadeler yüksek oranda olumlu yanıt verilmesine rağmen bu becerilerin lisans eğitiminden ziyade tecrübe ve kişisel çabalarla elde edildiği anlaşılmaktadır. Buradan hareketle eczacıların eczanelerini yönetebilmek için yönetim becerilerine sahip olmaları gerektiğinin farkında oldukları ancak bu becerileri lisans eğitimiyle değil, mesleki deneyim ve kendi çabaları ile elde ettikleri söylenebilmektedir.

Sağlık meslekleri eğitiminde birçok alanda ekiplerin etkin bir şekilde iş birliği sağlayarak hasta güvenliğini teşvik eden davranışları benimsemeleri için sağlık hizmetlerinde simülasyon tabanlı kriz yönetimi eğitimi verilmektedir. Bu eğitimlerin çok sayıda olumlu sonuçlarını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (35).

Eczacılık mezunlarının yönetim bilgi ve becerileri ile ilgili çalışmalara rastlanmamıştır. İşletme ilkeleri, deneyim ve eczane işletmeciliğine özgü gerekli bileşenlere yer veren kitaplara da oldukça az rastlanmaktadır (36,37). Amerika Birleşik Devletleri'nde ileri eczane uygulama deneyimleri olan ve eczane açma sınavlarına giren öğrencilerin işletme yönetimi bilgilerini değerlendiren hiçbir rapor bulunmamaktadır. Oysa işletme yönetimi ile ilgili konulara maruz kalmayan bir mezunun, eczane açma ve diğer standart sınavlarda ne kadar başarılı olursa olsun, işe başladığı andan itibaren ciddi bir dezavantaja sahip olacağına öngören çalışmalar bulunmaktadır (38-40). Türkiye'de eczacı işgücü ile ilgili yapılan bir çalışmada mezunların %79'unun bir toplum eczanesi sahibi olduğu belirtilmiştir (25). Dolayısı ile yeni mezun bir eczacı eczanesini işletmeye başladığında Amerika'da olduğu gibi eczanesini yönetmek; stok, personel ve finans yönetimini yapmanın yanı sıra eczanedan yararlananların memnuniyetini değerlendirmekten de doğrudan sorumlu olacaktır.

SONUÇ

Yönetim konusu, eczacılık müfredatının genellikle korkulan, yüzeysel işlenen ve ihmal edilen bir yönü olmuştur. Türkiye'de Eczacılık Fakülteleri eğitim programı içinde az da olsa yönetim ile ilgili derslerin olduğu; ancak, yapılan bu çalışmayla lisans eğitimi sırasında yönetim ile ilgili konulara yeterli vurgunun yapılmadığı tespit edilmiştir. Toplum eczacılarının yöneticilik becerilerini geliştirebilmek için yönetim derslerinin müfredatta zorunlu hale getirilmesi, lisans eğitimi sırasında probleme dayalı çözüm üretmek amacı ile vakalar üzerinden simüle eczane ortamları kullanılarak bir eczane işletmesinin operasyonlarının simülasyonu ve aktif öğrenme, popüler televizyon programlarının kullanımı ve duygusal zeka gibi yönetim eğitiminde yenilikçi öğrenme stratejilerinin kullanılması ile yönetim derslerinin ilgi çekici hale getirilerek aktif öğretme teknikleriyle verilmesi önerilmektedir.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: A.K., G.Ö.; Tasarım: A.K., M.Ç., G.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme: A.K., M.Ç.; Analiz ve/veya Yorum: A.K., M.Ç.,

G.Ö.; Literatür Taraması: A.K.; Makale Yazımı: A.K., M.Ç., G.Ö.; Eleştirel İnceleme: M.Ç., G.Ö.

KAYNAKLAR

1. Keulen S, Kroeze R. Introduction: The era of management: a historical perspective on twentieth-century management. *Management & Organizational History*. 2014; 9(4): 321-35. <https://doi.org/10.1080/17449359.2014.982658>.
2. Shetty NS. Management education in India: Trends, relevance and challenges ahead. *Nitte Management Review*. 2014; 8(2): 139-48.
3. Mohajan HK. The roles of knowledge management for the development of organizations. *Journal of Scientific Achievements*. 2017; 2(2): 1-27. <https://mpr.ub.uni-muenchen.de/83038/>.
4. Balaji R. Trends, issues, and challenges in management education. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*. 2013; 2(4): 1257-262.
5. Oza V, Parab S. Three pillars of quality management education in India in the 21st century. *International Journal of e-Education, e-Business, e-Management and e-Learning* 2012; 2(1): 67-71.
6. Yadav A, Prakash A. Factors influencing sustainable development integration in management education: An empirical assessment of management education institutions in India. *The International Journal of Management Education* 2022; 20(1): 100604. <https://doi.org/10.1016/j.ijme.2022.100604>.
7. Geschwill R, Nieswandt M. A brief history of the management ideas of the twentieth century. In: *Lateral Management. Future of Business and Finance*. Cham: Springer; 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-46496-7_2.
8. Slavcev RA, Waite NM, Jennings B. Shaping pharmacy students' business and management aptitude and attitude. *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*. 2016; 5(8): 672-80. <https://doi.org/10.1016/j.cptl.2016.06.003>.
9. Medina MS, Plaza CM, Stowe CD, Robinson ET, DeLander G, Beck DE, et al. Center for the advancement of pharmacy education 2013 educational outcomes. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2013; 77 (8): 162. <https://doi.org/10.5688/ajpe778162>.
10. Association of Faculties of Pharmacy of Canada. Educational Outcomes for First Professional Degree Programs in Pharmacy (Entry-to-Practice Pharmacy Programs) in Canada. [Internet]. [Cited: 2021 September 10]. Available from: <http://www.afpc.info/sites/default/files/AFPC%20Educational%20Outcomes.pdf>.
11. Nemire RE, Meyer SM. Educating students for practice: Educational outcomes and community

- experience. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2006; 70(1): 20-7.
<https://doi.org/10.5688/aj700120>
12. Mospan CM. Management education within pharmacy curricula: A need for innovation, *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*. 2017; 9(2): 171-4.
<https://doi.org/10.1016/j.cptl.2016.11.019>.
 13. Eczacılık Fakülteleri Dekanlar Konseyi. Eczacılık Fakülteleri İçin Kapsamlı Müfredat. [Internet]. [Cited: 2021 September 13]. Available from: <https://docplayer.biz.tr/570123-Eczacilik-fakulteleri-icin-kapsamli-mufredat.html>
 14. Kaptan F, Korkmaz H. Fen eğitiminde probleme dayalı öğrenme yaklaşımı. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2001; 20: 191-2.
 15. Torp T. What is problem-based learning? *Wing spread Journal*. 1997; 1-5.
 16. Saban A. Öğrenme öğretme süreci. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2000.
 17. Peterson F, Eaguest D. Learning to teach primary science through problem based learning. *Science Education*. 1998; 82: 215-37.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-237X\(199804\)82:2%3C215:AID-SCE6%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-237X(199804)82:2%3C215:AID-SCE6%3E3.0.CO;2-H)
 18. Hmelo C, Silver E. Problem based learning; What and how do students learn? *Educational Psychology Review*. 2004; 16 (39): 235-63.
 19. Major CH, Baden MS. Issues in problem-based learning: A message from guest editors. *Journal on Excellence In College Teaching*. 2000; 1-14.
 20. Dahlgren MA, Castensson R, Dahlgren LO. PBL from the teachers' perspective, conceptions of the tutor's role within problem based learning. *Higher Education*. 1998; 36: 437-44.
 21. Rhem J. Problem-based learning: An introduction. *The National Teaching & Learning Forum*. 1998; 8(1): 1-4.
 22. Duch B. Problems: A key factor in PBL. *About Teaching*. 1996; 50: 7-8.
 23. Yu-chen H. Evaluation theory in problem based learning approach. *The National Convention of the Association for Educational Communications and Technology*. 1999; 21: 458-68.
 24. Winning T, Skinner V, Townsend G, Drummond B, Kieser J. Developing problem- based learning packages internationally: An evaluation of outcomes. *Innovations in Education and Teaching International*. 2004; 41(2): 125-44.
 25. Çalıküşu M, Özçelikay G. Türkiye'de eczacılık mesleğinin gelecek işgücü kapasitesinin analizi. Özçelikay G, Yıldız İ, editörler. *Eczacılıkta Yenilikler-3*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; (2020), 145-56.
 26. Yazıcıoğlu Y, Erdoğan S. SPSS uygulamalı bilimsel araştırma yöntemleri. Ankara: Detay Yayıncılık; 2014.
 27. Sağlığa Yol Açan Eczacılık, TEB (Türk Eczacıları Birliği) Yayınları; ISBN: 978-975-8037-73-5, Fersa Matbaacılık Paz.San.ve Tic.Lim.Şti. 2022.
 28. Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Yönetmelik, 12.04.2014 tarih, 28970 sayılı Resmi Gazete.
 29. Thamby, SA, Parasuraman, S. The Nine-Star Pharmacist: An Overview. *Journal of Young Pharmacists*. 2015; 7(4).
 30. Latif DA. Model for teaching the management skills component of managerial effectiveness to pharmacy students, *Am J Pharm Educ*. 2002; 66(4): 377-80.
 31. Woods, P., Gapp, R., King, MA. Researching pharmacist managerial capability: philosophical perspectives and paradigms of inquiry, *Res Social Adm Pharm*. 2015; 11(2): 265-79.
<https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2014.07.004>.
 32. Accreditation Council for Pharmacy Education. PharmD Program Accreditation. [Internet]. [Cited: 2021 September 11]. Available from: <http://www.acpe-accredit.org/deans/standards.asp>.
 33. American Association of Colleges of Pharmacy. CAPE Educational Outcomes. [Internet]. [Cited: 2021 September 15]. Available from: <https://www.aacp.org/resource/cape-educational-outcomes>.
 34. Yüksek Öğretim Kurumu. Ulusal Eczacılık Çekirdek Eğitim Programı. [Internet]. [Cited: 2021 September 13]. Available from: https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/eczacilik_cep.pdf
<https://doi.org/10.1080/1470329042000208666>
 35. Tremblay ML. Simulation-based crisis resource management in pharmacy education. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2018; 82(6): 6531.
<https://doi.org/10.5688/ajpe6531>
 36. Latif DA. Using emotional intelligence in the planning and implementation of a management skills course, *Pharm Education*. 2004; 4(2): 81-9.
<https://doi.org/10.1080/15602210410001701685>
 37. Rollins B.L, Broedel-Zaugg K, Reisman J, Sullivan D. Assessment of pharmacy students' perceived business management knowledge: Would exclusion of business management topics be detrimental to pharmacy curricula?. *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*. 2012; 4(3): 197-01.
<https://doi.org/10.1016/j.cptl.2012.04.001>
 38. Piascik P. CAPE Outcomes 2013: Building on two decades of advances to guide the future of pharmacy education. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2013; 77(8): 160.
<https://doi.org/10.5688/ajpe778160>

39. Zgarrick DP, Alston GL, Moczygemba LR, Desselle SP. Pharmacy management: Essentials for all practice settings. California: Touro University; 2016.
40. Chisholm-Burns MA, Vaillancourt AM, Shepherd M. Pharmacy management, leadership, marketing, and finance. Burlington: Jones & Bartlett Publishers; 2012.

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine Başvuran Hastaların Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Yöntemlerini Kullanma Durumları: Kesitsel Bir Araştırma

Rümeysa SAMANCI ^{1,2}, Tuba Erdem SULTANOĞLU ¹, Abdulkadir KAYA ^{2,3},
Safnaz ATAĞLU ¹

ÖZ

Amaç: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastaların geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamalarını kullanma durumları sorgulamak ve ayrıca ağrı şikayeti veya romatolojik bir hastalığın bu uygulamaları kullanma durumunu etkileyip etkilemeyeceğini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu araştırma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine 2020 yılı Kasım ayı ile 2021 yılı Nisan ayı arasında başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden 119 hasta ile gerçekleştirildi. Araştırmada veri toplama aracı olarak; literatür taraması sonucunda araştırmacılar tarafından oluşturulan ve toplam 26 sorudan oluşan anket formu yüz yüze görüşme tekniği ile uygulandı.

Bulgular: Katılımcıların %63,6'sı herhangi bir GETAT uygulamalarını duymuştu ve %17,8'i de bu uygulamalarından en az birini yaptırmıştı. GETAT uygulamalarını duyan katılımcılar arasında en çok duyulan GETAT uygulamaları akupunktur (%74,7), hiruidoterapi (%73,3) ve kupa terapi (%62,7) iken GETAT uygulamalarını yaptıran katılımcılar arasında en çok yaptırılan GETAT uygulamaları ise kupa terapi (%71,4), hiruidoterapi (%23,8), fitoterapi (%19) idi. Katılımcıların cinsiyet, ekonomik durum, çalışma durumu, eğitim durumu, medeni durum, ağrı şikayeti ve süresi, kronik hastalık, romatizmal hastalıklar ile GETAT yöntemlerini kullanma durumlarının ilişkisi incelendiğinde sadece kronik hastalık ve fibromiyalji ile GETAT yöntemlerini kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05).

Sonuç: Bu çalışmada, ek bir kronik hastalığa sahip olanlarda ve fibromiyaljisi olan hastalarda GETAT uygulamalarının kullanım sıklığının arttığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Geleneksel tıp; tamamlayıcı tıp; fiziksel tıp ve rehabilitasyon.

Use of Traditional and Complementary Medicine Methods among Patients Admitted to Physical Medicine and Rehabilitation Outpatient Clinic: A Cross-sectional Research

ABSTRACT

Aim: It was aimed to question the use of traditional and complementary medicine (TCM) applications to patients who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic, and also to investigate whether a complaint of pain or a rheumatological disease would affect the use of these applications.

Material and Methods: This study was carried out with 119 patients who applied to Düzce University Faculty of Medicine Research and Practice Hospital, Physical Medicine and Rehabilitation Polyclinic between November 2020 and April 2021 and agreed to participate in the study. As a data collection tool in the research; The questionnaire form, consisting of a total of 26 questions, was created by the researchers as a result of the literature review and was applied by face-to-face interview technique.

Results: 63.6% of the participants had heard of any TCM applications and 17.8% had at least one of these applications. While the most common TCM applications among the participants who heard about TCM applications were acupuncture (74.7%), hiruidotherapy (73.3%) and cupping therapy (62.7%), the most common TCM applications among the participants who had TCM applications were cup therapy (71.4%), hiruidotherapy (23.8%) and phytotherapy (19%). When the relationship between the participants' gender, economic status, employment status, education status, marital status, pain complaint and duration, chronic disease, rheumatic diseases and the use of TCM methods was examined, a statistically significant difference was found between only chronic disease and fibromyalgia and their use of TCM methods (p<0.05).

Conclusion: In this study, we found that the frequency of use of TCM applications increased in patients with an

1Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, Düzce, TÜRKİYE

2Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Merkezi, Düzce Üniversitesi, Düzce, TÜRKİYE

3Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği ABD, Düzce, TÜRKİYE

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Rumeysa Samanci, e-mail: rumeysakolukisa@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 29.03.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 24.10.2022

additional chronic disease and in patients with fibromyalgia.

Key Words: Traditional medicine; complementary medicine; physical medicine and rehabilitation

GİRİŞ

Tüm dünyada giderek artan geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamaları ülkemizde de giderek yaygınlaşmış ve daha popüler hale gelmiştir. Hala isimlendirme olarak ortak bir uzlaşa sağlanamamış olsa da genellikle ‘tamamlayıcı tıp’, hastalık tedavisinde modern tıp uygulamaları ile birlikte kullanılan ancak mevcut sağlık hizmetlerine tam entegre olamamış uygulamaları ifade ederken; ‘geleneksel tıp’ ise ruhsal ve bedensel hastalıklardan korunma, bunları teşhis etme, iyileştirme veya tedavi etme ile birlikte genel iyilik halinin sürdürülmesinde de kullanılan, yüzyıllar boyunca farklı kültürel dokular ile beslenerek nesilden nesile aktarılmış dini inanç ve tecrübelerle dayalı -açıklaması yapılabilen veya yapılamayan- bilgi, beceri ve uygulamaların tümüne verilen addır (1, 2).

Ülkemizde 2012 yılında Geleneksel, Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı, Sağlık Bakanlığı koordinatörlüğünde kurulmuştur. Ancak 2014 yılında adı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) Uygulamaları Daire Başkanlığı olarak değiştirilmiş, en son olarak da Geleneksel, Tamamlayıcı ve Fonksiyonel Tıp Uygulamaları Dairesi Başkanlığı olarak güncellenmiştir. 2014 yılında Resmi Gazete’de Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği yayımlanmıştır. Bu yönetmelikte, 15 adet GETAT uygulaması tanımlanmış olup bunlar şu uygulamaları kapsamaktadır: Akupunktur, apiterapi, fitoterapi, hipnoz, sülük uygulamaları, homeopati, kayropratik, kupa uygulaması, proloterapi, larva uygulaması, mezoterapi, osteopati, ozon uygulaması, refleksoloji ve müzik terapi. Ayrıca, bu yönetmelikte her bir uygulama için bu uygulamaları yapacak personel, endikasyon/kontrendikasyon, uygulama merkezinde bulunması gereken malzemeler ayrıntılı ve net bir şekilde açıklanmış olup bu şekilde, usulsüz yapılan GETAT uygulamalarının önüne geçilmesi ve denetlemelerin artırılması hedeflenmiştir (3).

Yaşlanırken malignite, diyabet, hipertansiyon, osteoartrit gibi kronik hastalıkların artmasıyla birlikte aynı zamanda sağlıklı kalmak için günümüzde birçok insan artık modern tıbbı ek olarak yan etkilerinin az olması ve daha az girişimsel olması sebebiyle tamamlayıcı tedavileri sıklıkla tercih etmektedirler. Birçok hastalıkta kullanım yeri olan GETAT uygulamalarının en başında ise kas iskelet sistemini ilgilendiren hastalıklar gelmektedir (4). Bu çalışmada herhangi bir sebeple Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastaların GETAT uygulamalarını kullanma durumlarını, ne sebeple kullandıklarını, ağrı şikayeti yada romatolojik bir hastalığın kullanma durumunu etkileyip etkilemeyeceğini araştırmak hedeflendi. Ayrıca, araştırmamızda sorduğumuz sorular ile hastaların GETAT yöntemlerine farkındalıklarını artırmak da amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tanımlayıcı ve kesitsel araştırma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine 2020 yılı Kasım ayı

ile 2021 yılı Nisan ayı arasında başvuran 119 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışmaya 18 yaş ve üzerinde olan, herhangi bir sebeple Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalar dâhil edildi. İletişim problemi olan ve soruları cevaplayamayacak olan hastalar, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvurusu olan ancak çalışmaya katılmak istemeyen hastalar ile 18 yaş altında olan hastalar dahil edilmedi.

Araştırmada veri toplama aracı olarak; gerekli literatür taraması sonucunda araştırmacılar tarafından oluşturulan ve toplam 26 sorudan oluşan anket formu yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır. Ankette katılımcının sosyodemografik özelliklerini içeren tanımlayıcı sorular ile katılımcıların 2014 yılında yayımlanan GETAT Uygulamaları Yönetmeliği’nde belirtilen GETAT uygulamalarını kullanım durumu ve nedenlerinin değerlendirildiği sorular yer almaktadır.

Çalışmaya başlanmadan önce Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 02.11.2020 tarihli ve 2020-237 sayılı kararı ile onay alındı. Anket doldurulmadan önce hastalardan bilgilendirilmiş sözlü ve yazılı onam alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiği yapılırken tanımlayıcı istatistiklerde sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin dağılımına histogram grafikleri ile bakıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Katılımcıların %74,8’i (n=89) kadın, %25,2’si (n=30) ise erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması $40,20 \pm 11,3$ olarak hesaplandı. Hastalara ait diğer demografik veriler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Katılımcılara ait demografik bilgiler

Özellikler	n	%	
Yaş (Ortalama±SS)	40,20±11,3		
Cinsiyet	Erkek	30	74,8
	Kadın	89	25,2
Medeni durum	Hiç evlenmemiş	21	17,6
	Evli	82	68,9
	Boşanmış	13	10,9
	Eşi ölmüş	3	2,5
Öğrenim Durumu	Okuryazar değil	6	5,0
	İlkokul	33	27,7
	Ortaokul	20	16,8
	Lise	28	23,5
	Yüksekokul-üniversite-lisansüstü	32	26,9
Çalışma durumu	Çalışıyor	52	43,7
	Çalışmıyor	67	56,3
Ekonomik durumu	İyi	29	24,4
	Orta	77	64,7
	Kötü	13	10,9

Katılımcıların ağrı durumu, kronik hastalık ve romatizmal hastalık bilgileri Tablo 2’de yer almaktadır.

Tablo 2. Katılımcıların ağrı durumu, kronik hastalık ve romatizmal hastalık bilgileri

	n	%
Ağrı şikayeti	110	92,4
Kronik hastalık	67	6,3
Romatizmal hastalık	45	66,2
Romatoid artrit	20	43,5
Ankilozan spondilit	9	19,6
Psöriatik artrit	5	10,9
Fibromiyalji	16	34,8
Enteropatik artrit	1	2,2
Sistemik lupus eritematosus	0	0,0
Sjögren	0	0,0
Sistemik skleroz	0	0,0
Gut	0	0,0

Katılımcıların %63,6’sı herhangi bir GETAT uygulamalarını duymuştu ve %17,8’i de bu uygulamalarından en az birini yaptırmıştı. Katılımcıların GETAT uygulamalarını duyma ve yaptırma oranları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarını duyma ve yaptırma oranları

GETAT uygulamaları	Duyma oranları (n=75)		Yaptırma oranları (n=21)	
	n	%	n	%
Akupunktur	56	74,7	1	4,8
Apiterapi	5	6,7	0	0,0
Fitoterapi	32	42,7	4	19,0
Hipnoz	21	28,0	0	0,0
Sülük (Hirudoterapi)	55	73,3	5	23,8
Homeopati	7	9,3	2	9,5
Kayropratik	3	4,0	1	4,8
Kupa (Hacamat)	47	62,7	15	71,4
Larva (Maggot)	7	9,3	0	0,0
Mezoterapi	7	9,3	0	0,0
Proloterapi	1	1,3	0	0,0
Osteopati	2	2,7	0	0,0
Ozon	33	42,7	1	4,8
Refleksoloji	6	8,0	1	4,8
Müzik terapi	7	9,3	0	0,0

‘Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerinden daha detaylı bilgi almak ister misiniz?’ sorusunu katılımcıların %63,4’ü ‘evet’, %35,6’sı ‘hayır’ şeklinde cevaplamıştır. GETAT uygulamalarını duyan katılımcıların %43,42’si internet, radyo, televizyon, gazete gibi yollarla, %17,11’i aile/akraba, %13,16’sı ise arkadaş aracılığıyla GETAT uygulamalarını duymuştu. GETAT uygulamalarını yaptıran katılımcılar ‘Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri size nerede uygulandı?’ sorusuna en çok %61,9 oran ile ‘sağlık kuruluşu dışında bir yer’ cevabını vermişlerdir. GETAT uygulamalarını yaptıran katılımcılar ‘Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerini kullanırken ne tür sorunlar yaşadınız?’ sorusuna %71,4’ü hiç sorun yaşamadığını, %23,8’i maddi olarak zorlandığını, %4,8’si yan etkilerle karşılaştığını belirtmiştir. GETAT uygulamalarını yaptıran katılımcılar ‘Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerini kullandığınızda hangi sonuca ulaştınız?’ sorusuna %42,9’u kısmen yarar sağladığını, %28,6’sının yarar sağladığı, %28,6’sının da ne yarar, ne zarar sağladığını düşünmüştür. ‘Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri kullanıyorsanız sebebi nedir?’ sorusuna %38,14’ü daha önce hiç duymadığı için, %24,74’ü ayrıntılı bilgisi olmadığı için, %23,71’i etkinliğine inanmadığı için, %13,4’ü ise zarar vereceğini düşündüğünden dolayı tercih etmemiştir. GETAT uygulamalarını yaptıran katılımcılar ‘Tekrar geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerini tercih eder misiniz?’ sorusuna %85,7’si ‘evet’, %14,3’ü ‘hayır’ şeklinde cevaplamıştır. GETAT uygulamalarını yaptıran katılımcılara sorulan anket sorularına ait veriler Tablo 4’te yer almaktadır.

Katılımcıların cinsiyet, ekonomik durum, çalışma durumu, eğitim durumu, medeni durum, ağrı şikayeti ve süresi, kronik hastalık, romatizmal hastalıklar ile GETAT yöntemlerini kullanma durumlarının ilişkisi incelendiğinde sadece kronik hastalık ve fibromiyalji ile GETAT yöntemlerini kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (Kronik hastalık ve fibromiyalji için p değerleri sırasıyla: p=0,048, p=0,021) (Tablo 5).

Tablo 4. Katılımcılara sorulan anket sorularının verileri

		n (118)	%
Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerinden daha detaylı bilgi almak ister misiniz?	Evet	76	63,4
	Hayır	42	35,6
Geleneksel ve tamamlayıcı tedavilerden hangi yolla haberiniz oldu?	İnternet, radyo, televizyon, gazete vb.	33	43,42
	Arkadaş	10	13,16
	Aile /akraba	13	17,11
	Hekim	6	7,89
	Hemşire /eczacı/ diğer sağlık mensupları	5	6,58
	Komşu	5	6,58
	Diğer hastalar	4	5,26
Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri kullanmıyorsanız sebebi nedir ?	Daha önce hiç duymadım	37	38,14
	Etkinliğine inanmıyorum	23	23,71
	Zarar vereceğini düşünüyorum	13	13,40
	Ayrıntılı bilgim olmadığı için	24	24,74
GETAT uygulamalarını yaptıran katılımcılara sorulan anket sorularının verileri		n (21)	%
Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerini en son ne zaman kullandınız?	6 ay veya daha az	8	38,1
	1-3 yıl	10	47,6
	4-7 yıl	1	4,8
	10 yıl ve üstü	2	9,5
Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri size nerede uygulandı?	Devlet hastanesi	2	9,5
	Özel hastane/Merkez	3	14,3
	Özel hekim muayenehanesi	3	14,3
	Sağlık kuruluşu dışında bir yer	13	61,9
Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerini kullanırken ne tür sorunlar yaşadınız?	Hiç sorun yaşamadım	15	71,4
	Maddi olarak zorlandım	5	23,8
	Yan etkilerle karşılaştım	1	4,8
	Temin etmekte zorlandım	0	0,0
	Tıbbi tedavimi aksattım	0	0,0
Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerini kullandığınızda hangi sonuca ulaştınız?	Yarar sağladı	6	28,6
	Kısmen yarar sağladı	9	42,9
	Ne yarar, ne zarar sağladı	6	28,6
	Zarar sağladı	0	0,0
Tekrar geleneksel ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerini tercih eder misiniz?	Evet	18	85,7
	Hayır	3	14,3

GETAT: Geleneksel ve tamamlayıcı tıp.

Tablo 5. Katılımcıların cinsiyet, ekonomik durum, çalışma durumu, eğitim durumu, medeni durum, ağrı şikayeti ve süresi, kronik hastalık, romatizmal hastalıklar ile GETAT yöntemlerini kullanma durumlarının ilişkisi

		Evet		Hayır		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	17	80,95	71	73,20	0,459
	Erkek	4	19,05	26	26,80	
Ekonomik durum	İyi	4	19,05	25	25,77	0,468
	Orta	16	76,19	61	62,89	
	Kötü	1	4,76	11	11,34	
Çalışma durumu	Çalışıyor	9	42,86	42	43,30	0,970
	Çalışmıyor	12	57,14	55	56,70	
Eğitim durumu	Okuryazar değil	1	4,76	5	5,15	0,641
	İlkokul	3	14,29	30	30,93	
	Ortaokul	4	19,05	16	16,49	
	Lise	6	28,57	22	22,68	
	Yüksekokul-Üniversite-Lisansüstü	7	33,33	24	24,74	
Medeni durum	Hiç evlenmemiş	2	9,52	18	18,56	0,151
	Evli	14	66,67	68	70,10	
	Boşanmış	5	23,81	8	8,25	
	Eşi ölmüş	0	0,00	3	3,09	
Ağrı şikayeti	Var	20	95,24	90	92,78	0,685
	Yok	1	4,76	7	7,22	

Tablo 5 devamı		Evet		Hayır		p
		n	%	n	%	
Ağrı süresi	1 yıldan az	3	15,00	22	24,44	0,182
	1-5 yıl	13	65,00	36	40,00	
	5-15 yıl	4	20,00	25	27,78	
	15 yıldan fazla	0	0,00	7	7,78	
Kronik hastalık	Evet	16	76,19	51	52,58	0,048
	Hayır	5	23,81	46	47,42	
Romatizmal hastalık	Evet	11	68,75	34	65,38	0,804
	Hayır	5	31,25	18	34,62	
Romatoid artrit	Evet	2	18,18	18	51,43	0,052
	Hayır	9	81,82	17	48,57	
Fibromiyalji	Evet	7	63,64	9	25,71	0,021
	Hayır	4	36,36	26	74,29	
Ankilozan spondilit	Evet	3	27,27	6	17,14	0,460
	Hayır	8	72,73	29	82,86	
Psöriatik artrit	Evet	2	18,18	3	8,57	0,372
	Hayır	9	81,82	32	91,43	
Enteropatik artrit	Evet	1	9,09	0	0,00	0,071
	Hayır	10	90,91	35	100,00	

TARTIŞMA

Günümüzde kas iskelet ağrısı şikayetleri olan hastalar, modern tıbbi tedavilerin yanı sıra GETAT tedavi yöntemlerini de sıklıkla tercih etmektedirler. GETAT kullanım sıklığı geniş bir yelpazede olup kullanım için en önemli endikasyon ise kas iskelet sistemi ağrıları ve romatolojik hastalıklar oluşturmaktadır (5).

Çalışmamızdaki katılımcıların %63,6'sı herhangi bir GETAT uygulamasını duymuştu. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında, GETAT yöntemlerini bilme oranlarının %60-90 arasında olduğu görülmektedir (6). Bizim çalışmamızdan elde edilen bulgular da literatür ile benzerlik göstermektedir.

Fizik tedavi polikliniğine başvuran 318 hasta ile yapılan bir çalışmada, %32,1'inin herhangi bir GETAT uygulaması yaptığını tespit etmişlerdir (7). Kronik kas iskelet ağrısı nedeniyle fizik tedavi gören hastalarda GETAT yöntemlerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %12'si ağrı nedeniyle en az bir GETAT yöntemini tercih etmişti (4). Bizim çalışmamızda ise katılımcıların %17,6'sı da GETAT uygulamalarından en az birini yaptırmıştı. Ülkemizde kas iskelet sistemi hastalıklarında tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemleri kullanım sıklığının değerlendirildiği bazı çalışmalarda oranlar % 35,4 ila %46,2 arasında değişmekteydi (4, 8, 9). Bizim çalışmamızdaki uygulama oranlarının daha az olmasının sebebi sadece Sağlık Bakanlığı tarafından onay alınan GETAT uygulamalarının sorgulanmasından kaynaklı olabilir.

Aydil ve arkadaşları Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalar ile yaptığı bir çalışmada GETAT yaptıran hastaların %58,8'inin hacamat, %47,1'inin masaj, %20,6'sının sülük tedavisi yaptığını belirtmişlerdir (7). Ferahman ve arkadaşlarının fizik tedavi ünitesinde tedavi alan hastalar arasında yaptığı çalışmada ise GETAT yaptıran hastalar arasında en yaygın olanı yine kupa tedavisiydi (%57) ve ardından sırasıyla akupunktur (%24) ve sülük tedavisi (%19) gelmekteydi (4). Bizim çalışmamızda ise GETAT

uygulamalarını yaptıranlar arasında sırasıyla en çok kupa terapi (%71,4), sülük tedavisi (%23,8) ve fitoterapi (%19,0) tercih edilmişti.

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki hastaların GETAT uygulamalarının büyük çoğunluğu ile ilgili bilgiyi daha çok internet, medya ve yakın çevrelerinden edinmektedir (7, 8, 10). Bizim çalışmamızda hastalar en sık internet, radyo, tv, gazete gibi yollarla GETAT uygulamalarını duymuştu.

Literatürde GETAT yöntemlerini kullanan hastaların memnuniyet düzeyinin genel olarak yüksek olduğu görülmüştür (11, 12). Bizim çalışmamızda ise GETAT uygulaması yaptıran hastaların %71,5'inin kısmen ya da tamamen fayda gördüğünü, %28,6'sının ise hiç fayda görmediğini tespit ettik ve ayrıca GETAT uygulaması yaptıran hastaların %85,7'si tekrar GETAT uygulamalarını tercih edeceğini belirtmişti.

Yapılan çalışmalar, inflamatuvar romatizmal hastalıkları olan hastaların tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanma olasılıkları, noninflamatuvar romatizmal hastalıkları olan hastalara göre daha az olduğunu göstermektedir (8, 13, 14). Bizim çalışmamızda da ankilozan spondilit, romatoid artrit gibi inflamatuvar romatizmal hastalığı olan hastaların GETAT kullanım oranı açısından anlamlı fark yok iken fibromiyaljisi olan hastalarda GETAT kullanım oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bu durum, inflamatuvar romatizmal hastalıkları olan hastaların, mevcut tıbbi tedavileri ile birlikte GETAT yöntemleri arasında etkileşim olabileceği korkusuyla olabilir (8). Diğer bir sebep ise fibromiyaljisi olan hastalarının modern tıbbi tedaviler ile tam karşılanamamış tedavi ihtiyacı GETAT kullanımını artırmış olabileceğidir.

Literatürde kronik hastalığı olanlarda GETAT yöntemlerinin kullanım sıklığı arttığı gösterilmiştir (9, 15). Bizim çalışmamızda da kronik hastalığa sahip olanların GETAT kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Bu durum, kronik seyreden

hastalıklarda modern tıbbi tedavilerden zaman zaman duyulan memnuniyetsizlikten kaynaklı olabilir (15).

Bazı doğu ülkelerinde GETAT önemli bir sağlık hizmeti biçimi olarak kabul edilmiştir ve sağlık sigortası sistemleri tarafından verilen hizmetler kısmen karşılanmaktadır (8). Bizim ülkemizde ise halen sağlık sigortası ile karşılanmamaktadır. Bundan dolayıdır ki biz de çalışmamızda GETAT uygulamalarını yaptırılan hastaların %23,8'ünün maddi olarak zorlandığını bulduk. Bizim çalışmamızın en önemli kısıtlılığı COVID-19 pandemisinden dolayı örneklem sayısının az olması ve tek merkezli yürütülen bir çalışma olmasıdır.

SONUÇ

Bu çalışmada, kronik hastalıkların varlığı ve fibromiyalji varlığında GETAT kullanımında anlamlı oranda artış görülmüştür. Hastaların GETAT yöntemlerini daha çok internet, radyo, tv, gazete gibi yollar aracılığı ile duymuş olmasından dolayı GETAT yöntemleriyle ilgili halkı doğru bilgilendirmek için onların dikkatlerini daha çok çekecek kamu spotu, pano, afiş gibi yöntemlerle destekleyip toplumun daha çok bilinçlendirilmesi sağlanabilir. Ayrıca, GETAT yöntemleriyle ilgili yapılacak yeni araştırmalar literatüre ışık tutacaktır.

Yazar Katkıları: Fikir/Kavram: R.S.; Tasarım R.S.; Denetleme/Danışmanlık: R.S.; Veri Toplama ve/veya İşleme: R.S.; Analiz ve/veya Yorum: A.K.; Kaynak Taraması: R.S.; Makalenin Yazımı: R.S.; Eleştirel İnceleme: T.E.S., S.A.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Geneva: WHO Books; 2000: 80.
- Tokaç M. Geleneksel tıbbi akademik yaklaşım: GETTAM. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi. 2013; 28: 82-5.
- Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği, Resmi Gazete Sayı No:29158 (27.10.2014).
- Ferahman D, Öneş K, Şirin B, Aydın T, Yıldırım MA, Bardak AN, et al. Evaluation of traditional and complementary medicine methods in patients undergoing physical therapy for chronic musculoskeletal pain. International Journal of Traditional and Complementary Medicine Research. 2020; 1(3): 107-11.
- Ay S, Tur BS, Deniz E. Kas iskelet sistemi hastalıklarında sık uygulanan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları. Kocatepe Tıp Dergisi. 2019; 20(3): 147-56.
- Özer Z, Turan G, Bakır E. Dahiliye polikliniğine başvuran hastaların geleneksel ve tamamlayıcı tıbbi karşı tutumları ve etkileyen faktörler. J Health Pro Res. 2020; 2(3): 102-12.
- Aydil S, Arifoğlu Karaman Ç, Küçükakkaş O. Fizik tedavi polikliniğine ağrı ile başvuran hastalarda geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları hakkındaki farkındalığın değerlendirilmesi: tanımlayıcı ve kesitsel araştırma. J Tradit Complem Med. 202; 4(2): 22.
- Ulusoy H, Kaya Güçer T, Aksu M, Arslan Ş, Habiboğlu A, Akgöl G, et al. The use of complementary and alternative medicine in Turkish patients with rheumatic diseases. Archives of Rheumatology. 2012; 27(1): 31-7.
- Güngörmüş Z, Kıyak E. Ağrı yaşayan bireylerin tamamlayıcı ve alternatif tedaviye ilişkin bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. Ağrı. 2012; 24(3): 123-9.
- Ünal M, Dağdeviren HN. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri. Fam Med. 2019; 8(1): 1-9.
- Kılıç KN, Soylar P. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarına başvuran bireylerin tutumları, başvurma nedenleri ve memnuniyet düzeylerinin incelenmesi. J Tradit Complem Med. 2019; 2(3): 97-105.
- Kaur J, Hamajima N, Yamamoto E, Saw YM, Kariya T, Soon GC, et al. Patient satisfaction on the utilization of traditional and complementary medicine services at public hospitals in Malaysia. Complement Ther Med. 2019; 42: 422-8.
- Breuer GS, Orbach H, Elkayam O, Berkun Y, Paran D, Mates M, et al. Use of complementary and alternative medicine among patients attending rheumatology clinics in Israel. Isr Med Assoc J. 2006; 8: 184-7.
- Rao JK, Kroenke K, Mihaliak KA, Grambow SC, Weinberger M. Rheumatology patients' use of complementary therapies: results from a one-year longitudinal study. Arthritis Rheum. 2003; 49: 619-25.
- Ak N, Baran Aksakal FN. Bazı Aile sağlığı merkezlerine başvuranların geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları ile ilgili bazı bilgi ve tutumları. J Tradit Complem Med. 2020; 3(2): 191-8.

COVID-19 Pandemic: Effects on Students Receiving Education in the Field of Health of Distance Education

Aslıhan ŞAYLAN ¹, Ömür Gülsüm DENİZ ¹, Murat DIRAMALI ³

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is the evaluation of distance education system, the transition to which occurred suddenly due to coronavirus pandemic that affected the whole world, by students receiving education in the field of health.

Material and Methods: A questionnaire of 43 questions which was answered by 505 students studying at Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Dentistry (FD), Faculty of Health Sciences (FHS), Faculty of Medicine (FM) and Vocational Health School (VS), where distance education has an important place, was analyzed with factor analysis. Socio-demographic data were expressed as numbers and percentage. In the evaluation of factors in terms of sociodemographic variables, Mann-Whitney U was used for gender, while Kruskal-Wallis test was used for the variables of education, school and way of access to distance education.

Results: 357 (70.69%) female and 148 (29.31%) male students participated in the study. In this context, significant differences were found in terms of students' gender and professional anxiety ($p=0.030$) and following courses online ($p=0.001$). In addition, significant differences were observed in terms of systemic infrastructure ($p=0.007$) and online course follow-up ($p=0.029$) by education level. No significance was found between the school students were attending and professional anxiety ($p=0.101$).

Conclusion: While students have positive views about distance education, the factors that affect their satisfaction vary. Although distance education is considered to be a good alternative in pandemic conditions, students prefer face-to-face education in terms of applied courses.

Keywords: COVID-19; pandemic; health; distance education.

COVID-19 Pandemisi: Uzaktan Eğitimin Sağlık Alanında Eğitim Gören Öğrenciler Üzerindeki Etkileri

ÖZ

Amaç: Tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirüs salgını sebebiyle aniden geçilen uzaktan eğitim sisteminin sağlık alanında eğitim alan öğrenciler tarafından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Uygulamalı eğitimin önemli bir yer tuttuğu Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Tıp Fakültesi ve Sağlık Meslek Yüksekokulu'nda öğrenim gören 505 öğrenci tarafından cevaplandırılan 43 soruluk anket çalışması faktör analizi ile incelendi. Sosyo-demografik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Faktörlerin sosyodemografik değişkenlere göre değerlendirilmesinde cinsiyet için Mann-Whitney U; eğitim, okul ve uzaktan eğitime erişim şekli için ise Kruskal-Wallis testleri kullanıldı.

Bulgular: Anket çalışmasına 357 (%70,69) kadın, 148 (%29,31) erkek öğrenci katıldı. Bu kapsamda; öğrencilerin cinsiyetleri ile mesleki kaygı ($p=0,030$) ve online ders takibi ($p=0,001$) bakımından anlamlı farklılıklar bulundu. Ek olarak eğitim düzeyine göre sistemik altyapı ($p=0,007$) ve çevrimiçi ders takibi ($p=0,029$) açısından anlamlı farklılıklar görülmüştür. Öğrencilerin okudukları okul ile mesleki kaygı arasında ise anlamlılık gözlenmedi ($p=0,101$).

Sonuç: Öğrencilerin uzaktan eğitime bakışları olumlu olmakla birlikte, memnuniyetlerini etkileyen faktörler değişmektedir. Her ne kadar pandemi koşullarında uzaktan eğitim iyi bir alternatif olarak düşünülse de uygulamalı dersler açısından öğrenciler yüz yüze eğitimi tercih etmektedirler.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; pandemi; sağlık; uzaktan eğitim.

¹ Histology and Embryology Department, Bolu Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Bolu, Turkey

² Anatomy Department, Bolu Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Bolu, Turkey

INTRODUCTION

Viruses named “corona”, which start with flu symptoms, are a large scale species that cause the formation of severe diseases such as “Middle East Respiratory Syndrome-(MERS)” and “Severe Acute Respiratory Syndrome-(SARS)” (1). This new species called coronavirus (COVID-19) was first seen in the Wuhan city of China towards the end of December 2019 (2,3). This virus, which has not been previously identified in humans, was identified on January 13, 2020 as a result of studies conducted on patients who showed symptoms such as cough, fever, shortness of breath, chest pain or pressure, fatigue, and joint pain (1,4). As it spread rapidly from person to person through droplets and spread to the world, it was declared as a pandemic by World Health Organization (WHO) on March 11, 2020 (5). In line with the recommendations of World Health Organization and the guidance of scientists, countries made various attempts to prevent the spread of the virus by taking a large number of precautions within their existing conditions. In this context, various precautions were taken such as social isolation, cancellation of national and international flights, suspension or cancellation of many activities (congresses, festivals, sports tournaments, etc.) and partial or full curfew (6).

Education sector is one of the institutions most affected by the pandemic after health sector. On March 16, 2020, education was suspended by the Council of Higher Education in our country (7) and as of March 23, 2020, face-to-face education was replaced by online education (8). The aim was to establish social distance during the pandemic period and to prevent the risk of transmission by ensuring that young people stayed at home (4,9).

In our country, universities with distance education unit implemented their educational activities by using their own infrastructure (7). There are many technologies available for distance education that allows education regardless of time and space (2). During this time, many universities switched to online mode by using platforms such as Blackboard, Microsoft Teams, Zoom, etc. (10). However, these technologies may cause many problems such as download errors, login problems, and problems related with sound and video (2). In addition to the problems that occur with these technological tools, it is also possible for individuals to experience individual problems. Issues such as decrease in student motivation, decreased attention, anxiety, the fact that online education content does not allow applied courses, lack of communication and experiencing difficulty in understanding goals also pose obstacles to online education (11,12). However, since social distance may continue in the future, increasing the quality of online education is very important (2). In addition, since it is possible that life after COVID-19 may not be as in the past, distance education may continue with face-to-face education. Due to the length of the pandemic and uncertainties in the possibility of reinfection, social distance may come to the agenda again. For this reason, educational institutions should be prepared to shift most of their curricula to digital online platforms and to change the structure and content of courses appropriately (10). Therefore, it is important to develop renewed

communication technologies and digital learning practices (13).

The effects of COVID-19 pandemic on our society are deep especially for the health sector (14). During the pandemic period, the need for health professionals increased day by day. For this reason, it is important for students who complete their applied courses and internship with distance education due to COVID-19 process to gain a sense of owning the profession (15). It is clear that the distance education provided in this process will create problems in faculties that provide practice-oriented education such as faculties of education, dentistry, nursing and vocational health schools. The aim of this study is to find out the views of students studying in the field of health about distance education.

MATERIAL AND METHODS

Type of study

This study was planned as a descriptive study in line with quantitative research method in order to research the comments of students studying in the field of health about distance education.

Population and Sample of the Study

G*Power 3.1.9.7 program was used to compute the sample size. When the effect size was 0.90, the α value 0.05, and the β was 0.95, it was seen that the minimal sample size was 70. Population of the study was determined as 600 students studying at FM, FD, FHS, VS providing theoretical and applied education at Bolu Abant İzzet Baysal University during 2021-2022 academic year. Sample of the study consists of 505 students who agreed to participate in the study and who filled in the questionnaire completely.

Ethics Committee

Permission was taken from Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine Clinical Researches Ethics Committee (Date of decision: 14.09.2021 and number of decision: 2021/224).

Data Collection Tool

Data was collected with a distance education assessment questionnaire formed by the researchers in line with the purpose of the study which was conducted to find out the views of students receiving education in the field of health about continuing distance education due to COVID-19 pandemic. An informed consent explaining the purpose of the study to the participants was added to the questionnaire and the participants were told that they could participate in the study voluntarily. The first part of the questionnaire included socio-demographic questions such as gender, age, educational status, faculty/department, place of education and way of accessing distance education. The second part of the questionnaire consists of 43 items. This part includes questions about accessibility to distance education system, adequacy of systematic infrastructure of distance education, communication in distance education, access to course materials, focusing on the course, exam system, motivation and professional development. The participants were asked to state their degree of agreeing with the given expression in 5-likert type. Scoring of the Questionnaire was evaluated as “Strongly disagree”, “Disagree”, “Neutral”, “Agree” and “Strongly agree”.

Application of the Study

A message giving information about the study and the survey link was prepared on the digital survey platform called Google Forms on 22.05.2020. Link of the survey form was sent to students through a closed online communication program they used communicate. https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScv65Jsqq_d9_CdeZS30eA9fsDT4TzDSNhXTXCOVppl2I9gWQ/viewform?usp=sf_link

Statistical Analysis

The data were analyzed by using IBM SPSS version 21.0 program (IBM Corp., N.Y., USA). The conformity of the sociodemographic data to the normal distribution was checked with the Shapiro-Wilk test. Descriptive statistics of the data are presented as n (%) and median (minimum-maximum) otherwise. Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) sample adequacy and Bartlett Sphericity tests were used to find out whether the data were suitable for factor analysis. The factor analysis that was based on >1 Eigenvalue, the data were grouped under 6 headings related to the total factor scores. According to the Shapiro-Wilk test result, in the evaluation of data in terms of sociodemographic variables, Mann-Whitney U test was used for gender, while Kruskal-Wallis test was used for education, school and way of accessing distance education. Post-hoc analysis was made with Dunn-Bonferroni approach and adjusted p values were used; $p < 0.05$ was accepted for statistical significance.

RESULTS

This section includes results obtained about the thoughts, problems and experiences of students studying in the field of health related with distance education. Table 1 shows the demographic information about the students who participated in the study. A total of 505 students receiving associate, undergraduate and graduate education at the faculties of dentistry, health sciences and medicine and vocational school of health participated in the study. 357 (70.69%) female and 148 (29.31%) male students participated in the survey. 82 (16.24%) of these students are associate degree students, while 413 (81.78%) are undergraduate students and 10 (1.98%) are graduate student.

The aim of the questions in the second part of the survey was the evaluation of educational activities carried out through distance education method during the COVID-19 pandemic process by students receiving theoretical and applied education in the field of health. Kaiser-Meyer-Olkin sample adequacy was found as 0.93 and p value for Bartlett Sphericity test was determined $p < 0.001$. Exploratory Factor Analysis was performed to find out the structural validity of the scale used in the study. New independent variables were created according to the factor load values obtained as a result of factor analysis. These variables were named as perceptions on distance education, systematically infrastructure in distance education, efficiency of distance education, professional anxiety, perceptions on face-to-face education and following courses in distance education, respectively (Table 2).

Table 1. Socio-demographic characteristics of the students

Characteristics		n	%
Gender	Female	357	70.69
	Male	148	29.31
Age range	18-25	496	98.22
	26-30	6	1.19
	31-35	3	0.59
Educational status	Associate	82	16.24
	Undergraduate	413	81.78
	Post graduate	10	1.98
Department	Faculty of dentistry	40	7.92
	Faculty of health sciences	144	28.51
	Vocational school of health services	73	14.46
	Faculty of medicine	248	49.11
Place of residence	Village	41	8.12
	Town	5	0.99
	District	96	19.01
	City centre	355	70.30
	Abroad	8	1.58
Way of accessing distance education	I have internet at home	340	67.33
	I don't have internet at home, I use the internet of a relative	11	2.18
	I don't have internet at home, I connect with my phone	100	19.80
	I don't have internet at home, I connect from outside the home (café, etc.)	54	10.69

“Perceptions on distance education” factor was the factor students agreed with the highest mean. In terms of distance education, students stated that course presentations were regularly uploaded to the system, course contents were suitable and they could reach the relevant person when they needed. Students also suggested theoretical courses and exams to be carried out online, while they suggested practices to be performed face-to-face (Table 3).

Table 2. Eigenvalues and variance of the present study factors

Factor	Eigenvalues	% of Variance	Cumulative %	Cronbach alpha
Perceptions on distance education	10.31	24.56	24.56	0.270
Systematic infrastructure in distance education	7.20	17.14	41.69	
Efficiency of distance education	2.92	6.95	48.64	
Professional anxiety	1.59	3.78	52.43	
Perceptions on face-to-face education	1.30	3.10	55.53	
Following distance education courses	1.10	2.61	58.14	

Results regarding the variable of gender

As a result of the Mann-Whitney U test conducted with the scope of the study, significant differences were found in terms of the gender of the students and Professional anxiety and Following distance education courses ($p=0.030$, $p=0.001$, respectively). In the questions of survey for professional anxiety, most of the male students were adversely affected in terms of their professional development during the distance education system in the pandemic process and it is stated that the inability to

apply what they learned theoretically in the health units reduced their professional self-confidence. When a similar comparison is made for Following distance education courses, it has been seen that female students follow online courses more easily than male students, and they can easily access information at the specified time. The descriptive data of the factors by gender and the comparison results between groups were given in Table 3.

Table 3. Comparison of factor scores by gender (SD=Standard deviation)

	Male		Female		p
	Median	Min-Max	Median	Min-Max	
Perceptions on distance education	47.50	33-62	48.00	32-62	0.706
Systematic infrastructure in distance education	40.00	23-53	39.00	19-55	0.256
Efficiency of distance education	27.00	18-34	27.00	20-39	0.426
Professional anxiety	6.00	2-9	6.00	2-8	0.030
Perceptions on face-to-face education	9.00	3-15	10.00	3-15	0.133
Following distance education courses	2.00	1-5	3.00	1-5	0.001

Results regarding the variable of education

When the participants' education levels were examined, it was found that the number of undergraduate students was higher (Table 1). It was found that the lowest number of participation was in postgraduate students (Table 1). As a result of Kruskal-Wallis non-parametric variance analysis, significant differences were found in education level in terms of systematic infrastructure and following courses (respectively $p=0.007$, $p=0.029$). Table 4 shows the comparison of factor scores by level of education. When post-hoc tests, which were conducted to determine which group leads to the differences were examined, it

was seen that undergraduate students stated that they were less satisfied with the Systemic Infrastructure of Distance Education compared to associate degree students ($p=0.005$). In addition, the meaningful difference in the answers to the questions about course follow-up in distance education could not be clarified. Post-hoc pairwise comparison results of education level are displayed in Table 4. Figure 1 shows the post-hoc paired comparison results of level of education.

Table 4. Comparison of factor scores by level of education

Factors	Postgraduate		Undergraduate		Associate		p
	Median	Min-Max	Median	Min-Max	Median	Min-Max	
Perceptions on distance education	49.00	40-53	48.00	32-62	46.00	35-60	0.220
Systematic infrastructure in distance education	40.00	27-55	39.00 _a	19-53	41.50 _a	20-53	0.007
Efficiency of distance education	27.00	24-30	27.00	18-39	28.00	21-36	0.180
Professional anxiety	6.00	5-7	6.00	2-9	6.00	2-8	0.173
Perceptions on face-to-face education	9.00	4-10	9.00	3-15	10.00	3-15	0.259
Following distance education courses	2.00	1-3	3.00	1-5	3.00	1-5	0.029 _b

Median, Minimum (Min) and Maximum (Max). a= According to post-hoc test statistically different at p=0.005 level. b=Statistical difference couldn't be shown by post-hoc test.

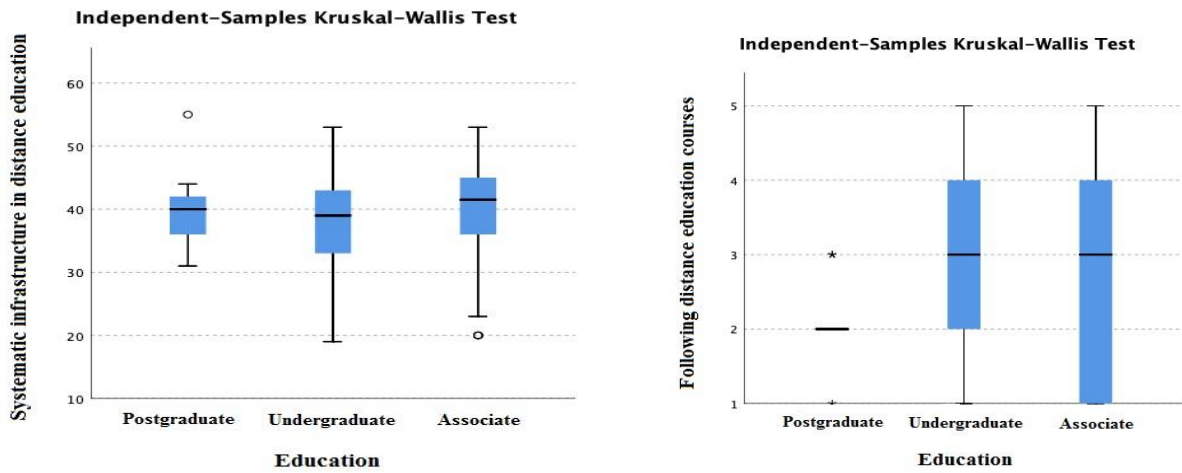


Figure 1. Distribution of systematic infrastructure and following courses in distance education by level of education. The boxplots which were drawn using median and IQR values display the distribution of systematic infrastructure and following courses in distance education by level of education

Results Regarding the Variable of School

In terms of the faculty/school undergraduate students attended, the highest number of participation was from medical faculty students. The lowest number of participation was from students who attended the FD (Table 1). As a result of Kruskal-Wallis non-parametric variance analysis, significant differences were found between the faculty/school undergraduate students attended in terms of perceptions of distance education, systematic infrastructure in distance education, efficiency of distance education and following distance education courses (p=0.013, p<0.001, p=0.038, p<0.001). Table 5 shows the comparison of factor scores by school.

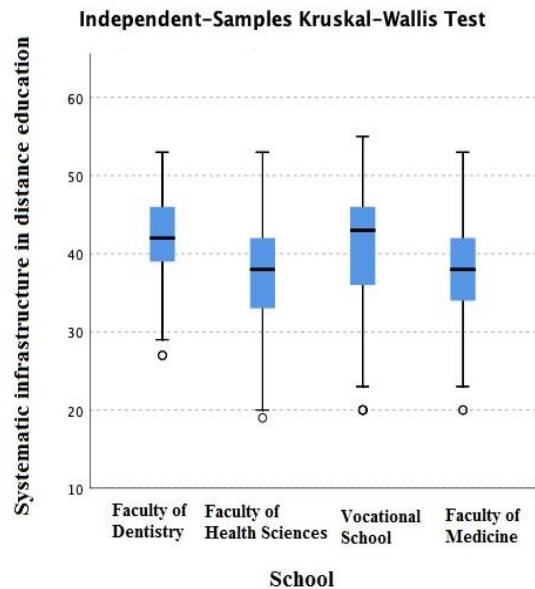
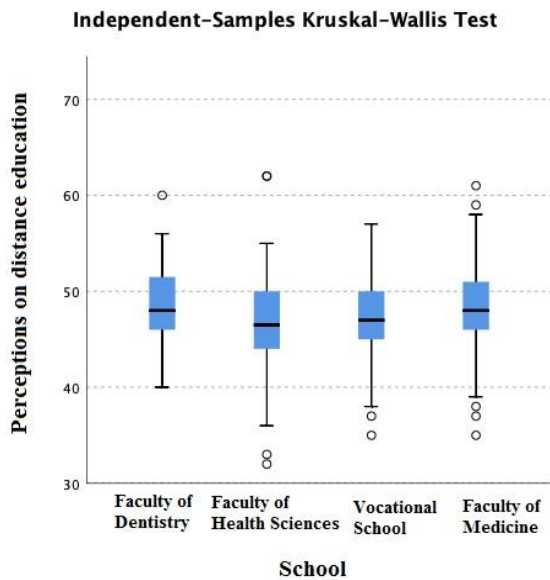
When the post-hoc tests conducted to determine which group caused to the differences, it was seen that the Perception of Distance Education of the medical faculty students was higher than the students studying in the health sciences faculty (p=0.017, Table 5). Students studying at the FHS said that they forgot the information they learned through distance education more quickly and that the courses' content were not suitable. They also stated that face-to-face education improves their multifaceted perspectives and that the information is

more permanent. Medical faculty students, on the other hand, stated that distance education makes it easier to get information at any time and that they do not feel obliged to attend during the course because there are course registrations. In addition, the measures to be taken in face-to-face education will not be sufficient during the epidemic process. They argued that distance education is important for the continuity and public health in pandemic conditions and should continue throughout the epidemic. When the students were evaluated in terms of Systemic Infrastructure in Distance Education, it was seen that the students studying at the FM and FHS were not satisfied (p values in order FHS-VS=0.001, FHS-FD=0.001, FM-VS=0.002, FM-FD= 0.001, Table 5). In both groups, students stated that they had more problems with internet Access. So; they indicated that systematic infrastructure should be uninterrupted and the course presentations should be supported visually. Similarly, students studying at FD reported that the lack of classroom environment which affected their motivation badly and they had difficulty in following the lessons. Post-hoc pairwise comparison results of the faculty/school variable of undergraduate students were shown in Table 5.

Table 5. Comparison of factor scores by school

	Faculty of Dentistry		Faculty of Health Sciences		Vocational School		Faculty of Medicine		p
	Median	Min-Max	Median	Min-Max	Median	Min-Max	Median	Min-Max	
Perceptions on distance education	48.00	40-60	46.50 _a	32-62	47.00	35-57	48.00 _a	35-61	0.013
Systematic infrastructure in distance education	42.00 _b	27-53	38.00 _{b, c}	19-53	43.00 _c	20-55	38.00	20-53	<0.001
Efficiency of distance education	28.00	23-33	27.00	20-39	28.00	21-36	27.00	18-35	0.038 _d
Professional anxiety	6.00	3-7	6.00	2-9	6.00	2-8	6.00	2-9	0.101
Perceptions on face-to-face education	9.00	3-14	10.00	6-15	9.00	3-14	9.00	3-15	0.237
Following distance education courses	2.00 _{e, f}	1-5	3.00 _e	1-5	3.00	1-5	3.00 _f	1-5	<0.001

Median, Minimum (Min) and Maximum (Max). a= According to post-hoc test statistically different at p=0.017 level. b= According to post-hoc test statistically different at p=0.001 level. c= According to post-hoc test statistically different at p=0.001 level. d=Statistical difference couldn't be shown by post-hoc test. e= According to post-hoc test statistically different at p<0.001 level. f= According to post-hoc test statistically different at p=0.001 level.



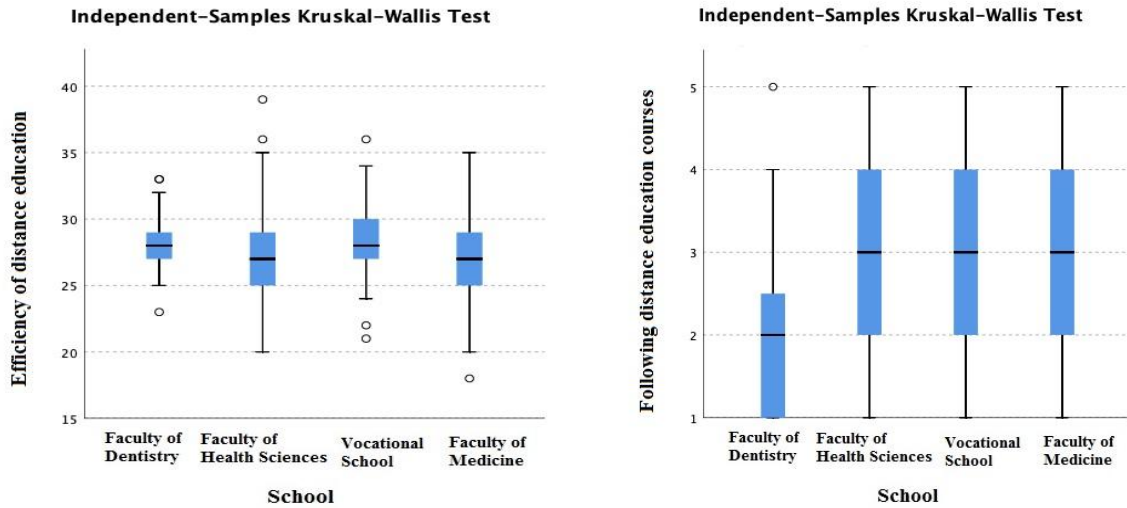


Figure 2. Distribution of the factors of perceptions of distance education, systematic infrastructure in distance education, efficiency of distance education and following distance education courses by school. The boxplots which were drawn using median and IQR values display the distribution of the factors of perceptions of distance education, systematic infrastructure in distance education, efficiency of distance education and following distance education courses by school

Results Regarding the Variable of Access

When the participants’ ways of accessing distance education were examined, it was found that the most frequently used method was home internet, while the least used one was neighbour’s internet (Table 1). As a result of Kruskal-Wallis non-parametric variance analysis, significant differences were found between ways of accessing the internet in terms of the factors of perceptions of distance education, systematic infrastructure in distance education, efficiency of distance education and following distance education courses ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.045$, $p < 0.001$).

When post-hoc tests were examined, it was determined that students using internet of any cafe and mobile phone internet were in difficulty in terms of following distance education compared to the students using the home internet ($p < 0.001$, Table 6 for both groups). Except this; it was stated that students’ knowledge using the home internet was not permanent. Besides; they had difficulties due to limited opportunities in internet and computer, and they could not reach the relevant unit without any problems when they had technical problems. Post-hoc pairwise comparison results were shown in Table 6.

Table 6. Comparison of factor scores by access

	Home		Mobile phone		Cafe		Neighbour		p
	Median	Min-Max	Median	Min-Max	Median	Min-Max	Median	Min-Max	
Perceptions on distance education	48.00 _a	35-62	46.00 _a	32-56	47.00	38-61	46.00	39-56	<0.001
Systematic infrastructure in distance education	41.00 _{b,c}	20-55	36.00 _b	19-53	36.00 _c	20-51	35.00	20-47	<0.001
Efficiency of distance education	27.00 _d	20-36	27.00	18-39	26.00 _d	21-33	27.00	23-33	0.045
Professional anxiety	6.00	2-9	6.00	2-9	5.00	3-7	6.00	3-6	0.052
Perceptions on face-to-face education	9.00	4-15	9.00	3-14	10.00	3-14	10.00	6-12	0.369
Following distance education courses	2.00 _{e,f}	1-5	4.00 _e	1-5	4.00 _f	1-5	3.00	1-5	<0.001

Median, Minimum (Min) and Maximum (Max). a= According to post-hoc test statistically different at $p < 0.001$ level. b= According to post-hoc test statistically different at $p < 0.001$ level. c= According to post-hoc test statistically different at $p < 0.001$ level. d= According to post-hoc test statistically different at $p = 0.029$ level. e= According to post-hoc test statistically different at $p < 0.001$ level. f= According to post-hoc test statistically different at $p < 0.001$ level.

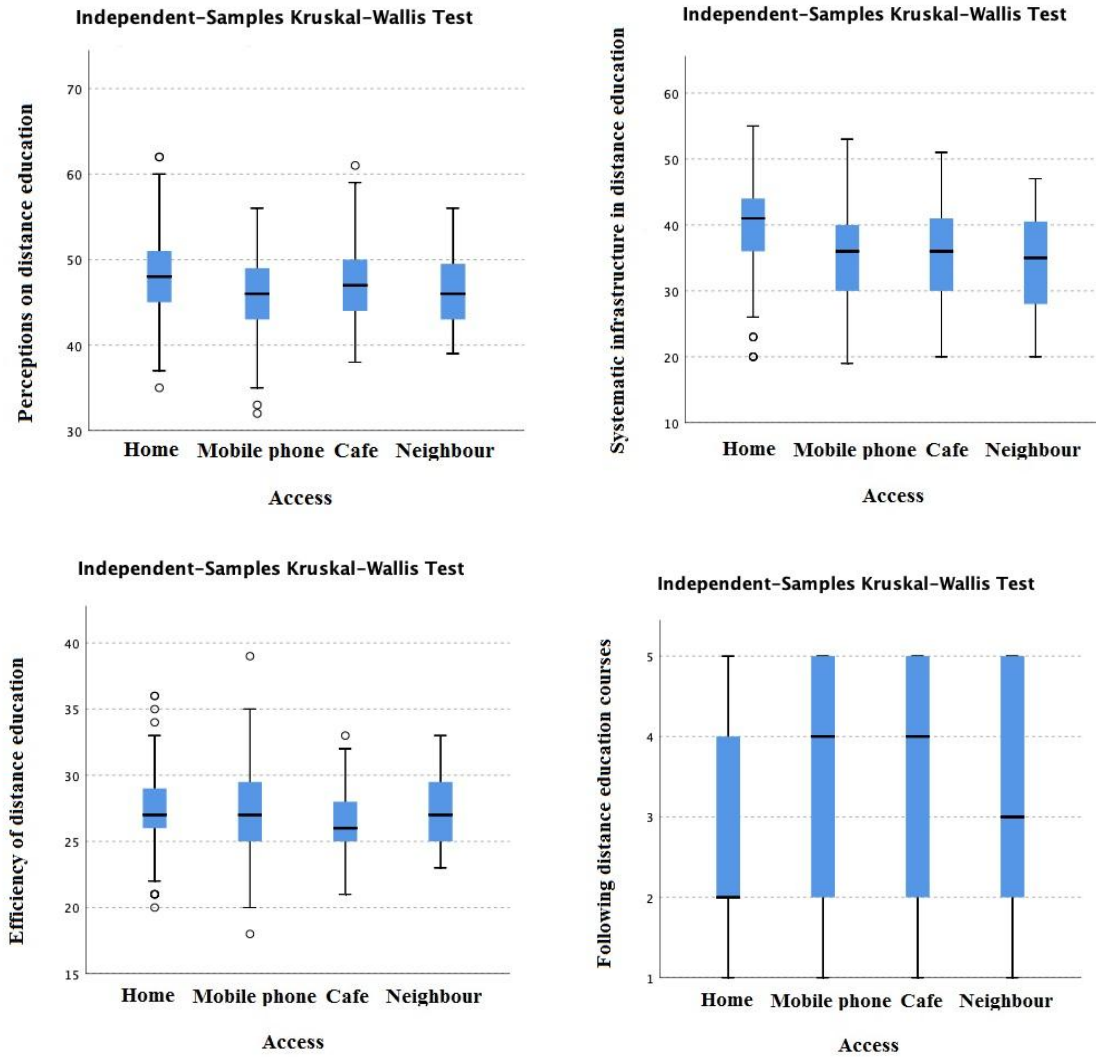


Figure 3. Distribution of the factors of perceptions of distance education, systematic infrastructure in distance education, efficiency of distance education and following distance education courses by access.

	Rotated Component Matrix ^a					
	1	2	3	4	5	6
S27	.813	-.151	-.212	.028	.095	.157
S38	.797	-.043	-.253	.038	-.129	.176
S31	.775	-.026	-.031	.058	.067	.060
S39	.743	-.028	-.324	.053	.005	.098
S25	.738	-.082	-.059	-.034	.063	.078
S23	.711	-.060	-.034	.079	.099	-.001
S24	.705	.168	.003	-.067	.038	.012
S42	.689	.078	.087	.070	-.033	-.273
S35	.688	.011	-.004	-.036	.100	.055
S20	.662	-.069	-.268	.115	.292	.284
S9	.603	.215	-.199	.081	-.032	.055
S30	.572	-.068	.168	.174	-.064	.254
S5	.471	.400	.259	-.285	-.092	.200
S16	-.099	.809	.028	-.073	-.024	-.025
S17	-.031	.747	.239	-.057	-.059	-.208
S8	-.159	.721	.084	-.010	.039	-.074
S15	-.157	.719	.091	.075	.171	-.012
S19	-.246	.666	.184	-.227	-.181	.071
S7	-.247	.632	.249	.015	.005	.121
S4	-.083	.628	.065	.065	-.039	-.223
S18	.160	.625	.129	-.114	-.462	-.055
S3	-.277	.595	.145	-.022	.048	-.193
S14	-.179	.564	.201	-.126	.043	-.080
S21	-.033	.545	.350	-.067	-.321	.122
S2	-.424	.521	.314	-.040	-.164	.051
S13	.414	.439	.283	-.326	.002	.098
S33	-.212	.306	.717	-.026	.007	-.034
S32	-.382	.206	.673	.115	.065	.085
S36	-.058	.286	.660	-.001	.075	-.020
S29	-.049	.054	.653	-.069	-.077	.132
S34	-.049	.400	.645	-.072	-.035	-.103
S41	-.073	.033	.634	.108	.003	-.051
S40	-.080	.029	.606	.188	.010	-.142
S28	.008	.411	.570	-.078	-.035	-.087
S22	-.455	.353	.544	.064	-.061	.033
S43	.044	-.072	.172	.823	.131	.121
S44	.308	-.106	.063	.806	.001	.056
S12	.184	.009	.187	.029	.754	-.096
S10	.424	-.015	-.127	.078	.521	.150
S11	.439	-.114	-.151	.084	.457	.351
S1	.363	-.253	-.116	.060	.107	.633
S26	.419	-.248	.031	.208	-.088	.589

Extraction Method: Principal Component Analysis.
 Rotation Method: Varimax with Kaiser Normalization.
 a. Rotation converged in 6 iterations.

DISCUSSION

There is no doubt that one of the groups affected by the pandemic is students. Both teachers and students were caught unprepared for this rapid change they encountered in their education lives (16). Distance education is defined as an educational system independent of time and place, where a fast and effective method is followed in accessing information and technology is used in the best way (17). In addition, being an alternative way that can be used in imperative situations can be seen as its most important advantage. In a study conducted on Indian students, Muthuprasad et al. found that during the pandemic process, students were ready to prefer distance education system. It was also reported that online learning provided students with flexibility and ease. It was found that students mostly preferred mobile phone for online education (10). In line with this study, most of the students in our study thought that online education was effective in decreasing the pandemic. In addition to its advantages, distance education also has disadvantages. It is stated that problems may be experienced such as limiting the socialization of students, disruptions in communication, limitations in practical learning, deficiencies in individual learning, dependence on

infrastructure and communication technologies and discipline problems in internet assisted distance learning practices (17). For this reason, it is thought that developing distance education system or finding out similar methods is important (18). It has been shown that especially the expectations of students who receive education in the field of health towards the development of professional skills are not met with distance education since they cannot have clinical practice. It is natural to need face-to-face education in applied courses since the curriculum has theoretical and applied courses; on the other hand, it can be predicted that for a pandemic period in which face-to-face education cannot be realized, problems can be solved partially with a more developed technological software and this way the efficiency of applied distance education can be increased (19). In one study, reasons such as “distance education”, “Professional anxiety” and “limited means in accessing the internet” were shown as the issues students were most worried about in the pandemic period (18). In a study they conducted with students in faculties of medicine and dentistry, Dhahri et al. reported that distance education provided in the pandemic affected students psychologically negative. It has been found that professional anxiety of especially male students increased (20). In a study conducted on paramedic students, Güngör et al. reported that pandemic affected the moods of students, the changes in mood could cause negativities in working life such as decreased job satisfaction, not being able to fully conduct tasks and responsibilities (19). In a study they conducted with undergraduate and postgraduate students of various universities, Keskin and Kaya stated that distance education had a higher contribution to level of theoretical information than their practical skills. This result brings to mind that students need face-to-face education more especially in applied units. Students’ having one-to-one practice after listening to course content can contribute more to students’ professional practice skills (21).

According to Sahu, the most important issue students complained about was the insufficient infrastructural conditions in the education system of the university they attended. For this reason, students emphasized that they experienced access problems when too many students were in the system at the same time, they could not follow courses regularly and courses were not efficient. Distance education is not a new situation for many universities. However, urgency due to the pandemic forced all institutions and distance education became problematic (22). In our study, it can be seen that distance education is advantageous since it enables students to learn information with the speed they like whenever they want. However, students’ being away from classroom environment, having more difficulty in adapting to course, problems in internet access and forgetting the subjects they listen to quickly are considered as the disadvantages of the distance education structure. It is thought that taking only theoretical information and not applying this information may cause them to forget the subjects quickly. In a study conducted on physiotherapy and rehabilitation students, Yılmaz reported that all courses, whether theoretical or applied, will be insufficient with distance education (23).

It has been reported that low cooperation and lack of social connection may decrease social interactions of students and therefore they may have low performance and high wear out rates (24). Similarly, it was reported in a study by Keskin and Kaya that 36% of the students thought distance education decreased team work by leading students to study individually (21). In parallel with the results of this study, the results found in our study showed that students thought creating online classroom environment was not sufficient in courses taught with distance education. Students stated that not being able to meet socialization and physical activity needs is a determinant on motivation. In a study conducted by Ceviz et al, a great majority of participants (81%) stated that they did not want distance education to continue. This distance education model, which was not adapted by a great majority of the students in the study had to be used as the uncertainty of pandemic continued. For this reason, researchers suggested that distance education method had to be developed in line with the wishes of students and it had to be applied and performed again with the start of face-to-face education period (16). It is impossible to disregard the advantages of distance education during the pandemic process. In other words, although the learning process will be carried out as distance and online, efforts can be shown to make this process more humane (2). In Terzi et al.’s study, it was found that especially female students followed courses more regularly. The significant correlation between high level of following courses and perceptions of distance education can be interpreted as the indicator that students get efficiency from courses. In addition, strong systematic infrastructure increases the rates of following courses and affects satisfaction from distance education (25). In a study conducted by Karagöz et al., it was concluded that multimedia elements should be increased in materials uploaded to distance education system, educational materials should be made more comprehensible and materials in the system should have a specific order (11). In one study, Saltürk and Güngör emphasized the significance of removing prejudices towards distance education and being open to innovations. In another study, it was found that the factors that increased the satisfaction of students about distance education were uploading course content to the system before classes, supporting the content visually and increasing understandability with videos. As mentioned in Terzi et al.’s study, in addition to a strong systematic infrastructure, high technology using skills of students increase online learning level and satisfaction (25). In one study, Özses et al. suggested that students’ having internet access with laptops and stable internet line that enables more stable connection rather than mobile phones may be an advantage about the efficiency of education. However, the presence of students who need support in these issues should not be disregarded and alternative strategies about how this need can be met should be developed. It was found in this study that distance education contributed most to students’ theoretical level of knowledge, next to their knowledge of general culture, and least to their level of professional skills (19). In a study they conducted, Saltürk and Güngör concluded that the courses taught with distance education were in

parallel with course content and course durations were sufficient. However, they also stated that there was a need to redesign curricula in a way that will increase students' curiosity and answer students' needs (2).

Limitations of the Study

Associate, undergraduate and graduate students between the ages of 18 and 35 who received distance education due to the pandemic in the field of health were included in the study. Students who had suspended their education process for non-pandemic reasons were excluded from the study.

CONCLUSION

Working on ways to develop of distance education in terms of fulfilling the existing conditions and being more prepared when such a situation occurs again is important. It is also recommended to provide psychological support so that students can cope with stress, to make sure that students with limited means can follow courses on equal terms with everyone, to enrich course content, to improve infrastructure problems, to repeat applied courses in the future.

Acknowledgements: Authors would like to thank the students of BAİBÜ Faculty of Dentistry, Faculty of Health Sciences, Faculty of Medicine and Vocational School of Health who gave their support by participating in the survey.

Conflict of Interest: None declared by the authors.

Financial Disclosure: None declared by the authors.

Author Contributions: Idea/Concept: AS; Design: AS, OGD; Data Collection/Processing: AS, OGD; Analysis/Interpretation: OGD, MD; Literature Review: AS, MD, OGD; Drafting/Writing: AS, OGD; Critical Review: AS, OGD.

REFERENCES

- Gohel KH, Patel PB, Shah PM, Patel JR, Pandit N, Raut A. Knowledge and perceptions about COVID-19 among the medical and allied health science students in India: An online cross-sectional survey. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2021; 9(7): 104-9.
- Saltürk A, Güngör C. Üniversite öğrencilerinin gözünden COVID-19 pandemisinde uzaktan eğitime geçiş deneyimi. *Adıyaman Üniversitesi Sos Bilim Enstitüsü Derg*. 2020; (36): 137-74.
- Erişen MA, Yılmaz FÖ. Investigation of individuals' expenditures in the period of COVID-19 pandemic. *Gaziantep Univ J Soc Sci*. 2020; 19(COVID-19 Special Issue): 340-53.
- Buluk B, Esitti B. Learning by tourism undergraduate students in the process of coronavirus (Covid-19). *J Aware Cilt*. 2020; 5(3): 285-98.
- WHO. Coronavirus Disease (Covid-19) Outbreak [Internet]. 2020. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-e>
- Taşar HH. The effects of the Covid-19 pandemic process on school principals. *Ahi Evran Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Derg*. 2021; 22: 171-96.
- YÖK. Pandemi Döneminde Uzaktan Eğitim [Internet]. 2020. Available from: <https://portal.yokak.gov.tr/makale/pandemi-doneminde-uzaktan-egitim/>
- Rajab MH, Gazal AM, Alkattan K. Challenges to online medical education during the COVID-19 pandemic. *Cureus*. 2020; 12(7): 1-11.
- Kurtuncu M, Kurt A. Problems of nursing students in distance education in the Covid-19 pandemia period. *Eurasian J Res Soc Econ*. 2020; 7(5): 66-77.
- Muthuprasad T, Aiswarya S, Aditya K, Girish K. Students' perception and preference for online education in india during COVID -19 pandemic. *SSRN Electron J*. 2020; 3(4): 1-11.
- Karagöz N, Ağadayı E. Behaviors and problems of a medical school students' related to distance education in pandemic medical education in the pandemic process. *J Turkish Fam Physician*. 2020; 11(4): 149-58.
- Yadav RK, Baral S, Khatri E, Pandey S, Pandeya P, Neupane R, et al. Anxiety and depression among health sciences students in home quarantine during the COVID-19 pandemic in selected provinces of Nepal. *Front Public Heal*. 2021; 9(3): 1-9.
- Gaur U, Majumder MAA, Sa B, Sarkar S, Williams A, Singh K. Challenges and opportunities of preclinical medical education: COVID-19 crisis and beyond. *SN Compr Clin Med*. 2020; 2(11): 1992-7.
- Ulenaers D, Grosemans J, Schrooten W, Bergs J. Clinical placement experience of nursing students during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Nurse Educ Today*. 2021; 99(1): 1-6.
- S Güngör, Avan H, Argın V. COVID-19 salgını sonrası paramedik öğrencilerinin mesleğe bakış açılarının belirlenmesi. *J Heal Serv Educ*. 2021; 1(1): 26-32.
- Öz Ceviz N, Tektaş N, Basmacı G, Tektaş M. COVID-19 pandemi sürecinde öğrencilerin uzaktan eğitime bakışı. *Ulakbilge Sos Bilim Derg*. 2020; 574(52): 1322-35. doi: 10.7816/ulakbilge-08-54-06.
- Sayan H. COVID-19 Pandemisi sürecinde öğretim elemanlarının uzaktan eğitime ilişkin görüşlerinin değerlendirilmesi. *AJIT-e Online Acad J Inf Technol*. 2020; 11(42): 100-22.
- Wang C, Cheng Z, Yue X-G, McAleer M. Risk management of COVID-19 by universities in China. *J Risk Financ Manag*. 2020; 13(2): 1-6.
- Ozsos M, Dinçer Dalessandro H, Ozbal Batuk M, Sennaroglu G. Audiology students opinions on distance learning during the COVID-19 pandemic: Experience from Hacettepe University. *Turkish J Audiol Hear Res*. 2021; 4(1): 11-7.
- Dhahri AA, Arain SY, Memon AM, Rao A, Mian MA. The psychological impact of COVID-19 on medical education of final year students in Pakistan: A cross-sectional study. *Ann Med Surg*. 2020; 60(9): 445-50.
- Keskin M, Özer Kaya D. Evaluation of students' feedback on web-based distance education in the COVID-19 process. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Derg*. 2020; 5(2): 59-67.
- Sahu P. Closure of universities due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Impact on education and mental health of students and academic staff. *cureus*. 2020; 2019(4): 4-9.
- Altuntaş Yılmaz N. Yükseköğretim kurumlarında COVID-19 pandemisi sürecinde uygulanan uzaktan

eğitim durumu hakkında öğrencilerin tutumunun tartışılması: fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümü örneği. Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilim Fakóltesi Derg. 2020; 3(1): 15-20.

24. Cheng G, Chau J. Exploring the relationships between learning styles, online participation, learning achievement and course satisfaction: An empirical study of a blended learning course. Br J Educ Technol. 2016; 47(2): 257-78.
25. Terzi D, Akalın RB, Erdal B. Covid-19 salgınının sağlık alanındaki öğrencilerin eğitimine etkisi: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu örneği. Namık Kemal Tıp Derg. 2020; 8(3): 279-87.

Investigation of Aggravating Risk Factors in COVID-19 Infection

Dilek YEKENKURUL¹, Nevin INCE¹, Mustafa YILDIRIM¹, Mehmet Ali SUNGUR²,
Elif EŞCAN¹, Fatih DAVRAN³, Hasan Baki ALTINSOY⁴, Betül DÖNMEZ⁵,
Güleser AKPINAR⁶

ABSTRACT

Aim: Coronavirus disease-2019 caused an epidemic that started in China about two years ago but affected the whole world. It was aimed to evaluate patients followed up with coronavirus disease-2019 infection, to determine risk factors and indicators for severe infection.

Material and Methods: Patients who received treatment as inpatient with coronavirus disease-2019 infection between March 15- June 01 2020 were investigated. Patients were divided into two groups according to their oxygen saturation; patients with oxygen saturation over 90% were group 1, patients with 90% or less were determined as group 2. This two groups were compared in terms of aggravating risk factors.

Results: In this study, 90 patients (46 female, 44 male) were included. Moderate-severe pneumonic involvement in computed tomography of thorax (p=0.002) and high fever (p<0.001) were thought to be indicators for severe infection. Presence of chronic disease (p=0.018) and asthma (p=0.041) were found to be aggravating risk factors. High levels of tests such as C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, ferritin, neutrophil-lymphocyte ratio, lactate dehydrogenase (p<0.001), procalcitonin, D-dimer, creatine kinase, triglyceride, and low levels of tests such as lymphocytes, hemoglobin were thought to indicate severe disease.

Conclusion: Parameters such as low level of lymphocyte and high level of C-reactive protein, D-dimer, ferritin are frequently used as indicators of poor prognosis. However, we also believe that high level of procalcitonin, lactate dehydrogenase, erythrocyte sedimentation rate, creatine kinase and triglyceride, low level of hemoglobin, in addition the presence of asthma and high fever may be indicators of poor prognosis.

Keywords: Coronavirus disease-2019; aggravating factors; oxygen saturation.

COVID-19 Enfeksiyonunda Ağırlandırıcı Risk Faktörlerinin Araştırılması

ÖZ

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019, yaklaşık iki yıl önce Çin'de başlayan ancak tüm dünyayı etkisi altına alan bir salgına neden olmuştur. Koronavirüs hastalığı-2019 enfeksiyonu ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi, ciddi enfeksiyon için risk faktörlerinin ve göstergelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Koronavirüs hastalığı-2019 enfeksiyonu ile 15 Mart- 01 Haziran 2020 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hastalar araştırıldı. Hastalar oksijen saturasyonlarına göre iki gruba ayrıldı; oksijen saturasyonu % 90'ın üzerinde olan hastalar grup 1, % 90 ve altı olan hastalar grup 2 olarak belirlendi. Bu iki grup ağırlandırıcı risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Bu çalışmaya 90 hasta (46 kadın, 44 erkek) dahil edildi. Bilgisayarlı toraks tomografisinde orta-şiddetli pnömonik tutulum (p=0,002) ve yüksek ateş (p<0,001) ciddi enfeksiyon belirteçleri olarak düşünüldü. Kronik hastalık (p=0.018) ve astım (p=0.041) varlığı ağırlandırıcı risk faktörleri olarak bulundu. C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, ferritin, nötrofil-lenfosit oranı, laktat dehidrogenaz (p<0,001), prokalsitonin, D-dimer, kreatin kinaz, trigliserid gibi testlerin yüksek ve lenfosit, hemoglobin gibi testlerin düşük olmasının şiddetli hastalığı gösterdiği düşünüldü.

Sonuç: Lenfosit düşüklüğü ve C-reaktif protein, D-dimer, ferritin yüksekliği gibi parametreler kötü prognoz göstergesi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak prokalsitonin, laktat dehidrogenaz, eritrosit sedimentasyon hızı, kreatin kinaz ve

1 Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey

2 Department of Biostatistics and Medical Informatics, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey

3 Department of Medical Biochemistry, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey

4 Department of Radiology, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey

5 Department of Medical Microbiology, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey

6 Department of Emergency Medicine, Düzce University Faculty of Medicine, Düzce, Turkey

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Dilek YEKENKURUL, e-mail: dr.dilekakinci@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 24.02.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 09.11.2022

trigliserid seviyelerinin yüksek, hemoglobin düzeylerinin düşük olmasının yanında astım ve yüksek ateş varlığının da kötü prognoz göstergesi olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs hastalığı 2019; ağırlaştırıcı faktörler; oksijen satürasyonu.

INTRODUCTION

In December 2019, cases of pneumonia of unknown cause were observed in Wuhan, China, and SARS-CoV2 (2019-nCoV) was isolated in these patients on January 7, 2020 (1). It was later named coronavirus disease-2019 (COVID-19) by the World Health Organization (WHO) in February 2020 (2). Later on time, it has become an epidemic that affects the whole world in the form of person-to-person transmission (3). COVID-19 progresses in some patients and causes acute respiratory distress syndrome (ARDS). Respiratory failure and shortness of breath are more prominent in these patients (4,5).

Patients are categorized according to the clinical course of the disease. Although there are some differences but generally; patients without pneumonia or with mild lung involvement and who have mild symptoms are examined in the mild disease group. Patients with hypoxia and dyspnea, who have severe symptoms or wider lung involvement, are examined in the severe disease group. Patients with clinical tables such as shock, respiratory failure, multiorgan failure requiring intensive care follow-up are examined in the critical disease group (6). Besides, there are laboratory markers of patients that should be followed such as leukopenia, thrombocytopenia, lymphopenia, the elevation of C-reactive protein (CRP), and elevation of D-dimer (5). In the course of infection, cytokine storm caused by activation of the immune system increases morbidity and mortality by causing uncontrolled organ damage and death in patients (7). Since there is still no standard treatment for COVID-19, it is very important to identify prognostic risk factors (8). There are studies on mortality risk factors in the literature; however, few studies are examining aggravating risk factors. In our study; patients were investigated who received treatment as an inpatient in our hospital's Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic between 15 March-01 June 2020. It was aimed to determine the aggravating risk factors and indicators in terms of severe infection.

MATERIAL AND METHODS

Study Setting

Patients who have positive Polymerase Chain Reaction (PCR) and/or thoracic computed tomography (CT) findings interpreted in favor of COVID-19 and who were clinically diagnosed and given COVID-19 treatment were chosen for this study. Ninety patients who were hospitalized with the diagnosis of COVID-19 infection, between 15 March-01 June 2020, at the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of Düzce University Research and Practice Hospital, a tertiary university hospital, were retrospectively evaluated. Our university hospital, located in the northwest of Turkey has a 316-bed capacity, and serves a region with a population of approximately 370,000. Patients under 18 years of age and outpatients were excluded from the

study. Nine patients with an additional admission diagnosis such as bacterial pneumonia or myocardial infarction were not included to the study, because of increased disease severity and acute phase reactants. This study was approved by Düzce University Research and Application Hospital Medical Ethics Committee (Date: 20.07.2020; No: 2020/144).

COVID-19 Diagnosis

COVID-19 was first seen in our country in March 2020. Since that date, the follow-up and treatment of the COVID-19 patients have been carried out under the leadership of the guidelines published and frequently revised by the Republic of Turkey Ministry of Health. For this reason; patients, with positive PCR results taken in the form of oropharyngeal and nasopharyngeal swabs or thoracic CT findings were interpreted in favor of COVID-19, were diagnosed with COVID-19 following the guidelines of the Ministry of Health of the Republic of Turkey (3). Thoracic CT results of the patients were reported according to the severity of findings. Some patients with positive PCR did not show signs of pneumonia in the lung. While evaluating thorax CT results, it has been reported as non-pneumonia or as mild, moderate, or severe involvement. Again, with the recommendation of the guide, hydroxychloroquine sulfate 200 mg tablets were given for five days with 12-hour intervals in all our patients.

Study Group

The patients were divided into two groups according to severity of diseases. For the first group (group 1); patients were selected with room air oxygen saturation (sO₂) above 90% and respiratory rate below 30/min on admission or during hospitalization. For the second group (group 2); patients were selected who with room air oxygen saturation (sO₂) below 90% or 90% on admission or during hospitalization. Patients' demographic characteristics, comorbidities, habits, clinical complaints, vital signs (fever, respiratory rate, pulse, blood pressure arterial), oxygen saturation, drugs they use chronically, blood parameters, PCR results, thorax CT findings were examined.

Statistical Analysis

The distribution of the data was examined with the Kolmogorov-Smirnov test, and group comparisons for continuous variables with normal distribution were made using independent samples t-test and One-Way ANOVA, and for continuous variables not normally distributed, Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test were used. Cut-off values were calculated by ROC curve analysis for parameters that differ significantly in group comparisons in terms of the course of the disease (mild/severe). Relationships between categorical variables were examined using the Pearson chi-square or Fisher's exact and Fisher-Freeman-Halton tests. Categorical variables were summarized by number (percentage), while numerical variables were given as mean \pm standard deviation or median (interquartile width) [minimum-maximum] depending on the distribution pattern. Statistical analyzes were made with the SPSS v.22 package program and the level of significance was taken into account as 0.05.

RESULTS

A total of 90 patients 46 (51%) women and 44 (49%) men whom were inpatient with the diagnosis of COVID-19 in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic were included to the study. The mean age of patients was 55.63 ± 14.95 years. Group 1 consists of 34 (52.3%) male, 31 (47.7%) female total 65 patients (72%);

group 2 consists of 10 (40%) male, 15 (60%) female, total 25 patients (28%). In the statistical analysis made between the groups; there was no difference in terms of smoking and demographic characteristics such as age, age over 65 and gender (Table 1).

Table 1. Patients' demographic features, chronic diseases and chronic drug use information

Features	Group 1 (n=65)	Group 2 (n=25)	p value
Demographic features			
Age (years)	54.22±15.83	59.32±11.89	0.148
>65 years old(n,%)	19 (29.2)	8 (32)	0.797
Gender (n,%)			0.295
Female (n,%)	31 (47.7)	15 (60)	
Male (n,%)	34 (52.3)	10 (40)	
Smoking (n=59 vs 25,%)			0.522
No	52 (88.1)	20 (80)	
Yes	5 (8.5)	3 (12)	
Old smoking	2 (3.4)	2 (8)	
Chronic diseases n (%)			
Yes	44 (67.7)	23(92)	0.018
No	21 (32.3)	2 (8)	
Number of diseases (n=44 vs 23)	2 (2) [1-6]	2 (3) [1-9]	0.270
Diseases n (%)			
Hypertension	31 (47.7)	10 (40)	0.512
Anemia	15 (23.1)	10 (40)	0.108
Diabetes mellitus	9 (13.8)	8 (32)	0.070
CAD	9 (13.8)	2 (8)	0.721
Asthma	6 (9.2)	7 (28)	0.041
Cancer	2 (3.1)	2 (8)	0.308
CHF	2 (3.1)	3 (12)	0.129
Epilepsy	2 (3.1)	3 (12)	0.129
Depression	2 (3.1)	1 (4)	1.000
Immunosuppression	2 (3.1)	2 (8)	0.308
COPD	1 (1.5)	0 (0)	1.000
CRF	1 (1.5)	0 (0)	1.000
CVD	1 (1.5)	1 (4)	0.481
Chronic hepatitis	1 (1.5)	1 (4)	0.481
Obesity	1 (1.5)	3 (12)	0.063
Other diseases	8 (12.3)	9 (36)	0.016
Using chronic drug n (%)			0.223
Yes	35 (53.8)	17 (68)	
No	30 (46.2)	8 (32)	
Number of drug using chronically (n=35 vs 17)	1 (1) [1-6]	2 (2) [1-8]	0.046
Using drug n (%)			
Hypertension drug	25 (38.5)	9 (36)	0.829
DM drug	9 (13.8)	7 (28)	0.132
Psychiatric drug	4 (6.2)	1 (4)	1.000
Epilepsy drug	2 (3.1)	3 (12)	0.129
Cancer drug	0 (0)	1 (4)	0.278
Other drug	12 (18.5)	11 (44)	0.013

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CRF: Chronic renal failure, CVD: Cerebrovascular disease, CAD: Coronary artery disease, CHF: Congestive heart failure, DM: Diabetes mellitus

Table 2. Vital signs, symptoms, last status, PCR and CT results of the patients

Features	Group 1 (n=65)	Group 2 (n=25)	p value
Vital signs			
Pulse / minute	83 (20)[60-122]	90 (14) [65-111]	0.024
SBP mm/Hg	110(23)[80-180]	110(20)[90-200]	0.212
DBP mm/Hg	70 (13) [50-100]	70 (10) [50-100]	0.085
RR/min	22 (0) [20-28]	24 (3) [20-32]	<0.001
Fever °C	37.46±0.86	38.38±0.79	<0.001
Oxygen sat.	95.26±1.96	86.68±4.49	<0.001
Presence of symptoms n (%)			
Number of symptoms	2 (1) [1-8]	6 (4) [1-10]	<0.001
Symptoms: n (%)			
Fever	23 (35.4)	21 (84)	<0.001
Cough	39 (60)	24 (96)	0.001
Shortness of breath	13 (20)	14 (56)	0.001
Chills	11 (16.9)	20 (80)	<0.001
Weakness	23 (35.4)	22 (88)	<0.001
Nasal congestion	0 (0)	1 (4)	0.278
Headache	9 (13.8)	12 (48)	0.001
Sputum	0 (0)	0 (0)	
Loss of appetite	6 (9.2)	12 (48)	<0.001
Abdominal pain	0 (0)	2 (8)	0.075
Diarrhea	3 (4.6)	1 (4)	1.000
Loss of smell	1 (1.5)	2 (8)	0.186
Throat ache	2 (3.1)	2 (8)	0.308
Nausea-vomiting	4 (6.2)	1 (4)	1.000
Muscle pain	8 (12.3)	2 (8)	0.720
Joint pain	6 (9.2)	2 (8)	1.000
Impaired consciousness	1 (1.5)	0 (0)	1.000
Loss of taste	5 (7.7)	2 (8)	1.000
PCR results n (%)			
Positive	37 (56.9)	18 (72)	0.189
Negative	28 (43.1)	7 (28)	
CT results n (%)			
No pneu.	7 (10.8) ^a	0 (0.0) ^a	0.002
Mild pneu.	39 (60.0) ^a	7 (28.0) ^b	
Modarate pneu.	16 (24.6) ^a	13 (52.0) ^b	
Severe pneu.	3 (4.6) ^a	5 (20.0) ^b	
Last status n (%)			
Healing	62 (95.4)	22 (88)	0.022
Enthusiasm	3 (4.6)	0 (0)	
Exitus	0 (0)	3 (12)	

PCR: Polymerase Chain Reaction, CT: Computed Tomography,

SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure,

Min: Minute, RR: Respiratory rate, Pneu: Pneumonia, Sat: Saturation

^{a,b}: Different subscript letters denote a significant difference between column proportions at the 0,05 level

In terms of vital signs, body temperature measurement ($p < 0.001$), respiratory rate per minute ($p < 0.001$) and pulse ($p = 0.024$) were significantly higher in group 2. It was observed that patients had more symptoms in group 2 than in group 1 ($p < 0.001$). Complaints of fever, chills, cough, shortness of breath, headache, weakness, and anorexia were more common in group 2 compared to

group 1. It was noteworthy that there was no sputum complaint in both groups. When the thorax CT results were examined, it was seen that the lung involvement of the patients in group 2 was more severe than in group 1 ($p = 0.002$) and the mortality rate was higher in group 2 ($p = 0.022$) (Table 2).

Table 3. Laboratory results of patients

Laboratory test	Group 1 (n=65)	Group 2 (n=25)	p value
CRP mg/dL	2.32 (6.42) [0.03-16.00]	7.81 (6.67) [0.58-49.00]	<0.001
ESR mm/h (n=48 vs 24)	32.5 (34) [5-119]	68.5 (32) [26-105]	<0.001
Procalcitonin ng/mL (n=53 vs 24)	0.06 (0.06) [0.01-1.05]	0.10 (0.25) [0.02-1.23]	0.007
≥0.5 ng/mL Procalcitonin (n=53 vs 24)	1 (1.9)	4 (16.7)	0.031
D-Dimer µg/mL (n=58 vs 24)	0.38 (0.36) [0.20-1.44]	0.58 (1.35) [0.20-5.18]	0.001
≥0.5 µg/mL D-Dimer (n=58 vs 24)	17 (29.3)	16 (66.7)	0.002
Ferritin ng/mL (n=54 vs 24)	153 (124) [13-834]	556 (774) [60-2000]	<0.001
≥500 ng/mL Ferritin (n=54 vs 24)	2 (3.7)	14 (58.3)	<0.001
White blood cell /uL	4500 (2100) [2000-14100]	4100 (2450) [2600-15000]	0.430
Hemoglobin g/dL	12.63±1.67	11.74±1.98	0.035
Neutrophil /uL	2880 (1935) [1140-10500]	3670 (5340) [1680-10870]	0.115
Lymphocyte /uL	1200 (640) [380-2850]	790 (275) [330-2080]	<0.001
<800 /uL Lymphocyte	14 (21.5)	14 (56.0)	0.002
NLR	2.78 (3.29) [0.73-23.00]	5.99 (5.58) [1.71-25.42]	<0.001
Platelet x10 ³ /uL	208 (99) [68-442]	185 (89) [52-305]	0.119
Triglyceride mg/dL (n=55 vs 24)	132 (64) [57-752]	154 (123) [64-377]	0.048
Prothrombin time sc (n=62 vs 25)	10.92±3.18	10.61±2.21	0.656
INR (n=62 vs 25)	1.16±0.21	1.17±0.23	0.761
aPTT sc (n=62 vs 25)	33.33±7.12	35.20±5.19	0.237
LDH U/L	256 (97) [152-652]	332 (135) [217-582]	<0.001
CK mg/Dl	92 (85) [37-819]	130 (202) [50-1046]	0.008
Rule of five	2 (3.1)	17 (68.0)	<0.001

CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, NLR: Neutrophil/lymphocyte rate, INR: International normalized ratio, aPTT: Activated partial thromboplastin time, LDH: Lactate dehydrogenase, CK: Creatine kinase, sc=second, Rule of five: If four-fifths were positive (D-Dimer≥0,5 µg/mL, NLR≥5, CRP≥5 mg/dL, ESR ≥50 mm/h, Ferritin≥500 ng/mL)

In about three months, our three patients who were aged 46, 56, and 73, died. One of them was female and two were male. Our overall mortality rate was 3%.

CRP (p <0.001), erythrocyte sedimentation rate (p <0.001), neutrophil lymphocyte ratio (NLR) (p <0.001), lactate dehydrogenase (LDH) (p <0.001), ferritin (p<0.001), procalcitonin (p = 0.007), D-dimer (p = 0.001), creatine kinase (p = 0.008) and triglyceride (p = 0.048) levels were found to be significantly higher in

group 2. Lymphocyte (p <0.001) and hemoglobin (p = 0.035) levels were significantly lower in patients in group 2. While the white blood cell count was over 11,000 / uL in only three patients, it was below 4000 / uL in 37 (56.9%) patients. However, there was no difference (p = 0.430) between the groups in terms of white blood cell count (Table 3).

Table 4. ROC analysis data for some laboratory tests

Laboratory test	AUC	95% CI	p value	Cut-off	Sensitivity	Specificity
CRP	0.786	0.687 – 0.884	<0.001	≥5.01	84.0	69.2
ESR	0.805	0.704 – 0.906	<0.001	≥61.5	70.8	83.3
Procalcitonin	0.693	0.566 – 0.820	0.007	≥0.075	70.8	60.4
D-Dimer	0.724	0.598 – 0.851	0.001	≥0.49	66.7	70.7
Ferritin	0.774	0.636 – 0.913	<0.001	≥393	66.7	94.4
Hemoglobin	0.637	0.507 – 0.767	0.045	≤12.35	68.0	58.5
Lymphocyte	0.778	0.676 – 0.880	<0.001	≤905	88.0	72.3
NLR	0.750	0.639 – 0.861	<0.001	≥3.69	76.0	67.7
Triglyceride	0.641	0.504 – 0.777	0.048	≥160.5	45.8	78.2
LDH	0.765	0.662 – 0.867	<0.001	≥277.5	80.0	66.2
CK	0.633	0.501 – 0.765	0.050	≥186	40.0	86.2

CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, NLR: Neutrophil/lymphocyte rate, LDH: Lactate dehydrogenase, CK: Creatine kinase

In the ROC analysis performed to predict poor prognosis in patients, it was seen that the cut-off values for CRP was 5.01 mg/dL (AUC: 0.786; 95% CI: 0.687 - 0.884; $p < 0.001$), for erythrocyte sedimentation rate (ESR) 61.5 mm/h (AUC: 0.805; 95% CI: 0.704 - 0.906; $p < 0.001$), for D-dimer 0.49 $\mu\text{g/mL}$ (AUC: 0.724; 95% CI: 0.598 - 0.851; $p < 0.001$), for ferritin 393 ng/mL (AUC: 0.774; 95% CI: 0.636 - 0.913; $p < 0.001$), for NLR 3.69 (AUC: 0.750; 95% CI: 0.639 - 0.861; $p < 0.001$); and above these levels. On the other hand, it was seen that the lymphocyte cut-off value was 905/ μL (AUC: 0,778; 95% CI: 0,676 – 0,880; $p < 0,001$), and the hemoglobin cut-off value was 12.35 g/dL (AUC: 0,637; 95% CI: 0,507 – 0,767; $p = 0,045$) or less these levels (Table 4, figure 1).

For our study to add a difference to the literature; some boundaries were drawn considering the statistically calculated cut-off values and clinical features. For this, the results of CRP, ESR, NLR, D-dimer, and ferritin which had highest separation success according to ROC analysis were selected. Some levels were determined as five and their multiples. Levels $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ for D-dimer, $\geq 5 \text{ mg/dL}$ for CRP, ≥ 5 for NLR, $\geq 50 \text{ mm/h}$ for ESR and finally $\geq 500 \text{ ng/mL}$ for ferritin were considered positive. Patients, whose four of these five parameters were positive, were determined. Four of five parameters were found to be positive in only two patients (3.1%) in group 1, and 17 patients (68%) in group 2. It was observed that this classification was statistically significantly different ($p < 0.001$) (rule of five, Table 3).

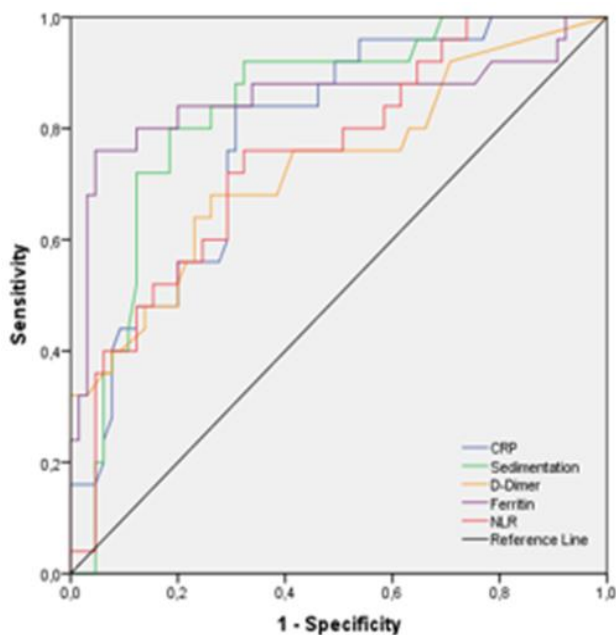


Figure 1. ROC analysis of five laboratory parameters (CRP: C-reactive protein, Sedimentation: Erythrocyte sedimentation rate, NLR: Neutrophil/lymphocyte rate)

DISCUSSION

COVID-19, a new type of coronavirus, has affected the whole world and caused a pandemic and great losses. In some studies, risk factors of patients have been tried to be determined. One of these; was a meta-analysis made by Yang et al. In this study, the researchers reported that; diabetes mellitus, hypertension, respiratory system, and cardiovascular system diseases were the most common diseases in COVID-19 patients and comorbid disease, advanced age were associated with severe disease (9). Our study showed that the presence of chronic disease increased the severity of the disease in COVID-19 patients. However, not the most common diseases such as diabetes mellitus and hypertension; asthma ($p = 0.041$) and other ($p = 0.016$) diseases were seen more in the severe group (group 2).

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, some studies have stated that the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is a parameter that provides information about the patient's condition, and the NLR has been evaluated as data indicating the patient's inflammatory status (10,11). In our study, NLR ($p < 0.001$) was also found to be a poor prognostic indicator. Zhou et al. in their study which

examining mortality risk factors; thought that high Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, advanced age, and D-dimer results higher than 1 µg/mL might be risk factors (12). In our study, age was not seen as a factor and D-dimer cut-off value was found lower as 0.49 µg/mL (AUC: 0.724; 95% CI: 0.598 - 0.851; p: 0.001). In a similar study, it was concluded that the presence of diabetes mellitus, age, high body temperature, high SOFA score, high D-dimer, high CRP, and low albumin values may indicate severe disease (13). In a large meta-analysis, it was seen that patients admitted to the intensive care unit had higher leukocyte count, lactate dehydrogenase, and procalcitonin (14). Leukocytosis was rare in our patients and the incidence of leukopenia was higher; however, when the white blood cell averages were evaluated, there was no difference between the two groups (p = 0.430). Besides, although those with bacterial infection were not included, our procalcitonin values were found to be higher in the desaturated group and the procalcitonin cut-off value was 0.075 ng/mL (AUC: 0.693; 95% CI: 0.566 - 0.820; p: 0.007).

In a study conducted in our country, hypertension was reported as the most common comorbid disease with COVID-19, and it was shown that intensive care patients were significantly different from other patients in terms of advanced age, male gender, and diabetes mellitus (15). During the pandemic period, in our hospital, patients who met the criteria of intensive care were not followed up in our clinic. But, unlike the studies conducted, although our patients had similar chronic diseases between the groups, it was observed that the number of drugs they used due to chronic disease was significantly higher (p = 0.046) in the group with severe disease (group 2).

In the guidelines published by our Ministry of Health, lymphocyte count (<800/µl), CRP (>10mg/L), ferritin (>500ng/ml) and D-dimer (>1000 ng/ml) are emphasized as poor prognostic indicators (16). However, in our study, other than these parameters; high levels of ESR, procalcitonin, NLR, triglyceride, LDH, creatinine kinase and low levels of hemoglobin were also found to be poor prognostic indicators. In addition, in our study, the predictive values of these four indicators (lymphocyte count, CRP, ferritin, D-dimer) for poor prognosis were different from the levels specified in the guidelines published by our Ministry of Health. Lymphocyte count <905/uL, CRP >5.01 mg/dL (50.1 mg/L), ferritin >393 ng/ml, and D-dimer >0.49 µg/mL (490 ng/ml) were found to be predictive values for poor prognosis. Considering that some innovations are needed in the process of COVID-19 disease, which is difficult to manage, five parameters with a high prediction of the severe disease have been determined to contribute to the literature. Some levels were determined as five and their multiples. Levels ≥ 0.5 µg/mL for D-dimer, ≥ 5 mg/dL for CRP, ≥ 5 for NLR, ≥ 50 mm/h for ESR and finally ≥500 ng/mL for ferritin were considered positive. Patients separated who were positive four of these five parameters. It has been observed that this classification is statistically significantly different (p<0.001) (rule of five). Scoring methods have been used frequently in some diagnoses or units from past to present and provide convenience in patient follow-up. For example, in the

follow-up of patients admitted to intensive care units, various scoring systems such as Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II (Apache-II) and SOFA are used, as a means of defining the degree of organ failure or as a mortality risk determinant (17). However, large-scale studies are needed to make this practical scoring method (rule of five) definite.

According to the data from the World Health Organization, the global mortality rate has been approximately 2% for COVID-19 infection; the reported death rate in our country is 2.67% (18,19). In our study, our mortality rate was found to be 3% similar to the literature. Three of our patients who were followed up died. All three of these patients did not smoke; however, it was observed that they had at least two chronic diseases. Besides, although there was no significant difference between the groups (p = 0.129); it was remarkable that two male patients (46 and 56 years old) who died, had epilepsy as a chronic disease and used antiepileptic drugs. In all patients followed, the compatibility of drugs used chronically with drugs used for COVID-19 was controlled and provided following the guidelines of the Ministry of Health (20). Nevertheless; of the five patients using antiepileptic drugs, two died, one had a severe illness, and one was referred. There were case reports on epilepsy, but no data on mortality risk or disease severity in patients with epilepsy were found (21,22). More studies are needed on this topic.

Statistical analysis of rare diseases such as epilepsy and rheumatoid arthritis could not be performed separately due to insufficient numbers. Research with a wide range of patients is needed, where individual analyses of all diseases are carried out. Besides, the absence of intensive care patients and the lack of SOFA score in our study were other shortcomings.

CONCLUSION

In conclusion, there is a need for studies that can be path guides in the follow-up of patients with COVID-19 infection, which has caused the death of thousands of people all over the world and whose effective treatment has not yet been found for about two years. We believe that knowing the aggravating risk factors of this disease and the parameters, that may be signs of severe disease will guide this fight. Some poor prognostic indicators have been reported in studies and in our Ministry of Health COVID-19 guide. It should be considered that apart from those known as poor prognostic indicators; the presence of asthma, high fever, high level of procalcitonin, lactate dehydrogenase, ESR, creatine kinase, triglyceride, and low level of hemoglobin may indicate poor prognosis. These patients should also be followed closely. The poor prognosis levels of some tests such as D-dimer, ferritin and lymphocyte should be reconsidered. In addition, we believe that not only one parameter should be evaluated, but all parameters should be evaluated and some facilitating tables such as the scoring system should be added to the guides.

Conflict of interest: There is no person/organization that supports the study financially and the authors do not have any interest-based relationship.

Authors's Contributions: Idea/Concept: D.Y.; Design: D.Y., N.İ., M.Y.; Data Collection and/or Processing: D.Y., E.E., B.D.; Analysis and/or Interpretation: D.Y., M.A.S., F.D.; Literature Review: D.Y., H.B.A., G.A.; Writing the Article: D.Y.; Critical Review: D.Y., N.İ.

REFERENCES

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020; 323(8): 709-10.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382: 727-33.
- Republic of Turkey Ministry of Health Directorate General of Public Health, 2020. COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) general information, epidemiology and diagnosis. Scientific Board Study. Available from:s URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyojivetanipdf.pdf> Accessed January 12, 2021.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-20.
- Komurcuoglu B. Clinical and laboratory findings of COVID-19. *Eurasian J Pulmonol*. 2020; 22: 16-8.
- Mizumoto K, Kagaya K, Chowell G. Early epidemiological assessment of the transmission potential and virulence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan City: China. *BMC Med*. 2020; 15(18): 217.
- Bilgiç Z, Güner R. COVID-19: Pathogenesis, transmission routes and risk factors. Aktaş F, editor. *COVID-19: Pandemic Lessons*. 1st Edition. Ankara: Turkey Clinics; 2020. p.14-24.
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as an Independent Risk Factor for Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Infect*. 2020; 81(1): 6-12.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J of Infect Dis*. 2020; 94: 91-5.
- Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 157.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 762-8.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-62.
- Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for COVID-19 severity. *Rev Saude Publica*. 2020; 54: 60.
- Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk factors for severe disease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16): 2199-206.
- Günel Ö, Türe E, Bayburtlu M, Arslan U, Demirağ MD, Taşkın MH, et al. Evaluation of patients diagnosed with COVID-19 in terms of risk factors. *Bulletin of Microbiology*. 2020; 54(4): 575-82.
- Republic of Turkey Ministry of Health Directorate General of Public Health, 2021. COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) adult patient treatment. Scientific Board Study. Available from:s URL:<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42169/0/covid19rehberieriskinhastayonetimivedavi20122021v6pdf.pdf> Accessed December 20, 2021.
- Karabıyık L. Intensive Care Scoring Systems. *Turkish Journal of Intensive Care Medicine*. 2010; 9(3): 129-43.
- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from:s URL: <https://covid19.who.int/> Accessed January 13, 2021.
- Republic of Turkey Ministry of Health, 2021. COVID-19 Weekly Status Report 12.10.2020 - 18.10.2020 Turkey. Available from:s URL: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39168/0/covid-19-haftalik-durum-raporu---42-haftapdf.pdf?_tag1=710A3D148C11F8852B0DDC1FB4EE49DAE667F46D#:~:text=T%C3%BCrkiye'de%20toplamlam%209.296%20COVID,%252%2C67'dir Accessed January 13, 2021.
- Republic of Turkey Ministry of Health, General Directorate of Public Health. 2020. Drugs used in the treatment of COVID-19, drug interactions. Available from:s URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37818/0/covid-19tedavisindekullanilanilaclar-ilacetkilesimleripdf.pdf> Accessed January 13, 2021.
- Safdarian AR, Momenzadeh K, Kahe F, Farhangnia P, Rezaei N. Death due to COVID-19 in a patient with diabetes, epilepsy, and gout comorbidities. *Clin Case Rep*. 2021; 9: 461-4.
- Rider FK, Lebedeva AV, Mkrtchyan VR, Guekht AB. Epilepsy and COVID-19: patient management and optimization of antiepileptic therapy during pandemic. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2020; 120(10): 100-7.

Kolorektal Kanser Hücrelerinde Boraksın Gpx4/ACSL4 Sinyal Yolu Aracılığıyla Sitotoksik Etkileri

Ceyhan HACIOĞLU¹, Fatih DAVRAN²

ÖZ

Amaç: Kolorektal kanser (CRC), kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %10'unu oluşturmasıyla, malignite yönünden üçüncü ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Ferroptoz, CRC dahil çok sayıda kanserin tedavisinde ilaç direncini önlemede terapötiklerin anti-kanser etkinliğini arttırabilecek potansiyel demire bağlı hücre ölüm yolağıdır. Bu çalışmada CRC hücrelerinde ferroptozu sinyal yolağı üzerinden boraksın anti-proliferatif etkilerini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Öncelikle, boraksın sitotoksik konsantrasyonları (0-64 mM aralığında) 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) testi ile belirlendi. Daha sonra sitotoksik boraks konsantrasyonları ile 24 saat inkübe edilen HCT-116 hücrelerinde glutasyon peroksidaz 4 (GPx4), açıl-KoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4), malondialdehit (MDA) ve 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) seviyeleri belirlendi.

Bulgular: 1 ve 4 mM boraks konsantrasyonları hücre canlılığını etkilemezken, 8 mM ve üzerindeki boraks konsantrasyonları HTC-116 hücrelerinde canlılığı anlamlı şekilde düşürmüştür ($p<0,05$). MTT sonuçlarına göre, boraksın IC25 ve IC50 konsantrasyonları sırasıyla 12,5 mM ve 20,8 mM olarak belirlendi. HTC-116 hücrelerinde 24 saat boyunca 12,5, 16,2 ve 20,8 mM boraks maruziyeti GPx4 seviyelerinde konsantrasyon bağımlı şekilde düşüş olurken, ACSL4 seviyelerinde artış olmuştur. Ayrıca, HTC-116 hücrelerine artan boraks uygulamasının, kontrole kıyasla MDA ve 8-OHdG seviyelerinde önemli bir artış ile lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına neden olduğu bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Deneysel verilerimiz doğrultusunda, boraks insan CRC hücrelerinde potansiyel bir anti-kanser ajanı olarak ferroptozu indükleyerek anti-proliferatif etkiler göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Boraks; DNA hasarı; ferroptoz; HTC-116; lipid peroksidasyonu.

Cytotoxic Effects of Borax via GPx4/ACSL4 Signaling Pathway in Colorectal Cancer Cells

ABSTRACT

Aim: Colorectal cancer (CRC) ranks third in terms of malignancy and second in cancer-related deaths, accounting for approximately 10% of cancer-related deaths. Ferroptosis is a potential iron-induced cell death pathway that could increase the anti-cancer efficacy of therapeutics in preventing drug resistance in the treatment of many cancers, including CRC. In this study, we aimed to investigate the anti-proliferative effects of borax via ferroptosis signaling pathway in CRC cells.

Material and Methods: Firstly, we determined the cytotoxic concentrations of borax (range 0 to 64 mM) with the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay. Subsequently, glutathione peroxidase 4 (GPx4), acyl-CoA synthetase long chain family member 4 (ACSL4), malondialdehyde (MDA) and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) levels were determined in HCT-116 cells incubated with cytotoxic borax concentrations for 24 hours.

Results: Borax at 1 and 4 mM concentrations did not affect cell viability, while borax at 8 mM and above concentrations significantly reduced viability in HTC-116 cells ($p<0,05$). According to MTT results, IC25 and IC50 concentrations of borax were determined as 12.5 mM and 20.8 mM, respectively. In HTC-116 cells, exposure to 12.5, 16.2, and 20.8 mM borax for 24 hours resulted in a concentration-dependent decrease in GPx4 levels and an increase in ACSL4 levels. We also found that increased borax administration to HTC-116 cells caused lipid peroxidation and DNA

1 Düzce Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

2 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ceyhan Hacıoğlu, e-mail: ceyhanchacioglu@duzce.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 27.09.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 23.11.2022

damage with a significant increase in MDA and 8-OHdG levels compared to control ($p < 0.05$).

Conclusion: In line with our experimental data, borax showed anti-proliferative effects by inducing ferroptosis as a potential anti-cancer agent in human CRC cells.

Keywords: Borax; DNA damage; ferroptosis; HTC-116; lipid peroxidation

GİRİŞ

Kolorektal kanser (CRC), erişkin kadınlarda en sık görülen ikinci, erkeklerde ise üçüncü en yaygın kanserdir ve dünya çapında ölümlerin %9,2'sini oluşturan dördüncü önde gelen kanser ölüm nedenidir (1). Gelişmekte olan ülkelerde devam eden ilerlemeyle birlikte, dünya çapında CRC insidansının 2035'te 2,5 milyon yeni vakaya yükseleceği tahmin edilmektedir (2). CRC, bağırsağın en uzun dalını temsil eden kolon dokularından birinde ve rektum dokularında olmak üzere ortaya çıkan bir malignitedir. Hemen hemen tüm CRC, polip adı verilen küçük bir gelişme olarak başlar; bu tür polipler tipik olarak iyi huyludur ve birkaç yıl sonra kanser gibi büyüyebilirler (3). Yaş, polip varlığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, yaşam standardı ve genetik bozukluk öyküsü dahil olmak üzere obezite, fiziksel hareketsizlik, yetersiz beslenme, sigara ve aşırı alkol kullanımı gibi çevresel faktörler de CRC riski ile ilişkilendirilmiştir (4). Gelişmekte olan CRC herhangi bir semptom göstermeyebilir ve CRC endikasyonları sıklıkla metastaz yapma kabiliyetine ve konumuna bağlıdır. Evreye göre değişimle birlikte CRC tedavisinde genel yaklaşım radyoterapi ve/veya kemoterapi ile kombine cerrahi değerlendiren çok sayıda klinik çalışma sürmekte olsa da, maalesef ilerlemiş rezeke edilemeyen CRC, yıllık ortalama 50.000 üzerindeki ölüm oranı ile tedavi edilemez durumdadır (6). Bu nedenle kanserin moleküler mekanizmalarına odaklanan hedefe yönelik ve güvenli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için de çeşitli doğal bileşiklerin ve bazı eser elementlerin hücre ölüm yollarını etkilerinin araştırılarak potansiyel anti-kanser aktivitelerinin ortaya konması gerekmektedir.

Ferroptoz ilk olarak Dixon tarafından 2012'de yeni bir hücre ölümü olarak önerilmiştir (7). Otofaji ve apoptozdan farklı olarak, ferroptozda, azalmış veya yok olmuş mitokondriyal kristaller ve bozulmuş ve yoğunlaşmış bir dış mitokondriyal membran dikkat çekicidir. Ferroptozdaki bu hücre anormallikleri, artmış membran lipid peroksidasyonu ve oksidatif hasar nedeniyle plazma zarının seçici geçirgenliğinin kaybindan kaynaklanmaktadır (8). Ferroptoz, glutatyon peroksidaz 4 (GPx4) aktivitesini kaybetme, sistein eksikliği ve açıl-KoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4 (ACSL4) seviyelerinde artış gibi bir dizi faktörün neden olduğu hücrelerde demire bağımlı lipid peroksidatların birikmesinden kaynaklanan bir tür düzenlenmiş hücre ölümüdür (9). Artan sayıda yeni çalışma, hücre içi ferröz demirin (Fe^{+2}), reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerini artırarak, antioksidan glutatyon (GSH) seviyesini azaltarak veya CRC hücrelerinde GPx4'ü inaktive ederek ferroptozun indüklenmesinin, CRC'nin klinik tedavisine katkıda bulunabileceğini ortaya koyarken, ferroptoz inhibisyonunun tümörün ilerlemesine

ve CRC'nin tedavi direncine yol açabileceği bildirilmiştir (10). Bu nedenle, ferroptozun düzenlenmesi, CRC tedavisi için umut verici bir strateji olabilir. Ayrıca, ferroptoz ile ilişkili terapötik ajanlar ve metabolitler, bu hastalığın teşhisi ve prognozu için biyolojik belirteçler olarak hareket edebilir. Ancak, bildiğimiz kadarıyla, CRC'nin gelişimi ve tedavisinde ferroptozun rolleri ve etki mekanizmalarına odaklanan çok sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır.

Bor, bitkiler için esansiyel bir eser elementtir ve sağlık sisteminde yaygın olarak kullanılan bir mineral maddedir. Vücuda uygulandıktan sonra hızla emilir ve pasif difüzyon sayesinde hızla yayılarak bazı metabolik süreçleri üzerinde faydalı etkileri vardır (11). Bor bileşikleri olan borik asit ve boraksın deney hayvanları ve insanlarda sistemik toksik etkilerine bağlı olarak, anti-kanserojenik, anti-invaziv, anti-mutajenik, anti-inflamatuvar ve ayrıca anti-oksidatif özellikler dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik etkiler sergilemiştir (12,13). Ayrıca, yakın tarihli bir çalışma, çeşitli borik asit konsantrasyonlarının CCL-233 kolon kanseri hücre hattı üzerinde anti-proliferatif etkiye sahip olabileceğini gösterdi (14). Bununla birlikte, bor bileşiklerinin CRC üzerindeki sitotoksik etkilerine dair moleküler mekanizmalar henüz tam olarak ortaya çıkarılmamıştır. Bu nedenle, bor bileşiklerinin neden olduğu hücresel değişikliklerin bilinmesi, borun potansiyel terapötik etkilerini ortaya çıkaracak ve bu alandaki diğer çalışmalara rehberlik edecek olan gelecekteki anti-kanser çalışmaları için çok önemlidir. Mevcut çalışmamızda da, boraksın (sodyum tetraborat) HCT-116 kolorektal kanser hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkilerini bir hücre ölüm yolağı olan ferroptoz üzerinden araştırmayı amaçladık. Bununla birlikte, farklı konsantrasyonlardaki boraksın HCT-116 hücrelerindeki canlılığı, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve ferroptoz sinyal yolağı üzerindeki etkilerini değerlendirdik. Bu doğrultuda boraks konsantrasyonları ile inkübe edilmiş HCT-116 hücrelerinde malondialdehit (MDA), 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), GPx4 ve ACSL4 seviyeleri analiz edildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hücre Hattı ve Kültür Koşulları

İnsan CRC hücreleri HCT-116, Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonundan (ATCC, Rockville, MD, ABD) temin edildi. Kültür ortamına L-glutamin ve %10 fetal sıgır serumu içeren RPMI 1640 (SLM-240 Sigma-Aldrich) ile penisilin/streptomisin (100 μ g/mL-100 μ g/mL; 15140148 Thermo Fisher Scientific) ilave edildi. Kültür ortamı, uygun nem ve %5 karbondioksit ile 37°C sıcaklıktaki bir inkübatörde stabilize edildi.

Hücre Canlılığı Analizi

Hücre canlılığı analizi için hücreler, bir kültür ortamı ile kuyu başına 5×10^5 hücre yoğunluğunda altı oyuklu kültür plakalarına ekildi. Boraks çözeltisi 1, 2, 4, 8, 16, 32 ve 64 mM konsantrasyonlarda (71997 Sigma-Aldrich) hazırlandı. HCT-116 hücreleri hazırlanan boraks konsantrasyonları ile 24 saat boyunca inkübe edildi. Ardından, 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) çözümü kültür ortamına eklenerek canlı hücreler tarafından mitokondrial dehidrojenaz tarafından formazan kristallerine

dönüştürülmesi sağlanmıştır ve devamında formazan kristallerini çözmek için dimetil sülfoksit (DMSO) ilave edilmiştir. Oluşan renk yoğunluğu, 570 nm'de bir mikropilaka okuyucu (Epoch, BioTek) yardımıyla analiz edildi.

HCT-116 hücrelerinin canlılık yüzdesi aşağıdaki formülle hesaplandı:

(İnkübe edilen hücrelerin optik yoğunluğu – boş optik yoğunluğu) / (İnkübe edilmeyen hücrelerin optik yoğunluğu – boş optik yoğunluğu) × 100

Hücre Lizatının Hazırlanması ve Biyokimyasal Ölçümler

Boraksın biyokimyasal açıdan HCT-116 hücrelerindeki MDA, 8-OHdG, GPx4 ve ACSL4 seviyeleri üzerindeki etkilerini belirlemek için öncelikle hücre lizatları hazırlandı. MTT sonuçlarına göre belirlenen boraksın IC25, IC50 ve bir ara konsantrasyonu ile HCT-116 hücrelerin 24 süreyle inkübe edildi. Ardından, kültür kabına yapışık hücreler, soğuk fosfat tamponu (pH 7.0) ile yıkandı ve daha sonra tripsin eklenerek kültür ortamından ayrılması sağlandı ve 4°C'de 10 dakika boyunca 1000×g'de santrifüjlendi. Toplanan hücreler, pH 7.0'deki fosfat tamponu ile üç kez yıkandı ve lizis tamponu (RIPA) yeniden süspansiyon edilerek 4°C'de 15 dakika boyunca ile inkübe edildi. Son olarak, hücre kalıntıları, 4°C'de 30 dakika boyunca 10000×g'de santrifüjlenerek uzaklaştırıldı. Hücrelerdeki protein seviyeleri Lowry ve ark. (15) yöntemine göre ölçüldü. Hazırlanan hücre lizatları, biyokimyasal analizler için hemen kullanıldı.

Ferroptozun önemli biyobelirteçleri olan ACSL4 ve GPx4 seviyelerinin yanı sıra DNA hasarının bir göstergesi olan 8-OHdG, boraks ile inkübe edilen hücre lizatlarından, bir mikropilaka okuyucu kullanılarak ticari olarak mevcut kitler (sırasıyla MBS9331516, MBS2000338 ve CSB-E10140h) kullanılarak ölçüldü. Analizi için öncelikle kit bileşenlerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. ACSL4, GPx4 ve 8-OHdG analizi için önceden uygun antikorlar ile kaplanmış plakalar kullanılarak üretici talimatları doğrultusunda reaksiyon ortamına eklenen reaktif sonucu oluşan renk yoğunluğu 450 nm'de ölçüldü. Sonuçlar ng/mg protein olarak ifade edildi.

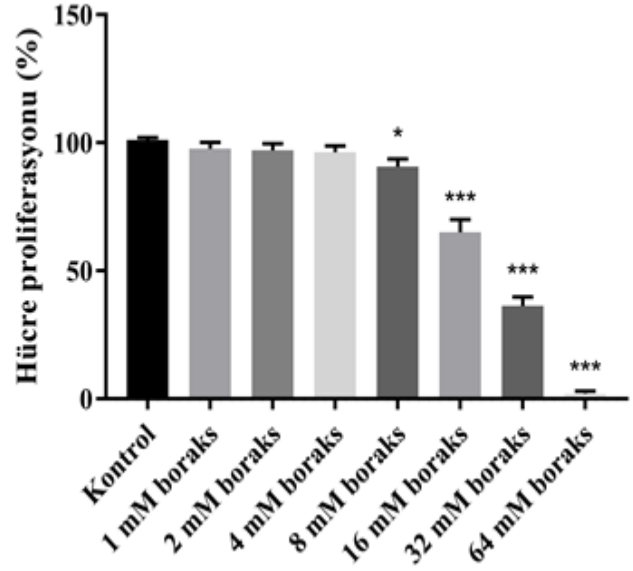
Lipit peroksidasyonunun önemli bir biyolojik belirteci olan MDA'nın, boraks ile inkübe edilen HCT-116 hücre lizatlarında, ticari olarak mevcut bir kit (MAK085-1KT Sigma-Aldrich) kullanılarak üreticinin talimatlarına doğrultusunda mikropilaka okuyucu yardımıyla 532 nm'de kolorimetrik olarak ölçüldü. Sonuç seviyeleri nmol/mg protein olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

DeneySEL protokolün üç kez tekrarlanmasının ardından bağımsız gruplara ait veriler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Verilerin normallik analizi Shapiro-Wilk normallik testi yardımıyla yapılmıştır. Normal dağılıma uyan veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi ve çoklu karşılaştırmalarda Tukey posthoc testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde GraphPad Prism 7 programları kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hücre canlılığı analizi HCT-116 hücrelerinin boraksın 1, 2, 4, 8, 16, 32 ve 64 mM konsantrasyonları ile 24 saat süreyle inkübe ederek gerçekleştirildi. Tüm hücre canlılığı yüzdeleri ve önem seviyeleri, Şekil 1'de sunulmuştur. İnkübasyon sonunda, 1, 2 ve 4 mM boraks konsantrasyonları kontrol grubuna kıyasla HCT-116 hücrelerinin canlılığında önemli bir azalmaya neden olmamıştır (p>0,05). Kontrol ile karşılaştırıldığında 8 mM'lık konsantrasyon, önemli sitotoksositeye sahip olan ilk boraks konsantrasyonu (p=0,014). Bununla birlikte, 8 mM ve üzerindeki boraks konsantrasyonlarında hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 8, 16, 32 ve 64 mM boraks konsantrasyonlarında hücre canlılıkları sırasıyla %8,6, % 35,8, %65,2 ve %97,4 (p=0,014 ve p<0,001). MTT sonuçlarına göre, HCT-116 hücreleri için IC25 ve IC50 konsantrasyonları sırasıyla 12,5 mM ve 20,8 mM olarak belirlendi. Biyokimyasal analizler sırasında IC25 ve IC50 konsantrasyonlarına ek olarak 16,2 mM boraks bir ara konsantrasyon olarak kullanıldı.



Şekil 1. HCT-116 kolorektal hücrelerindeki boraks uygulamasının hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri. * p<0,05; *** p<0,001 kontrol grubuna göre

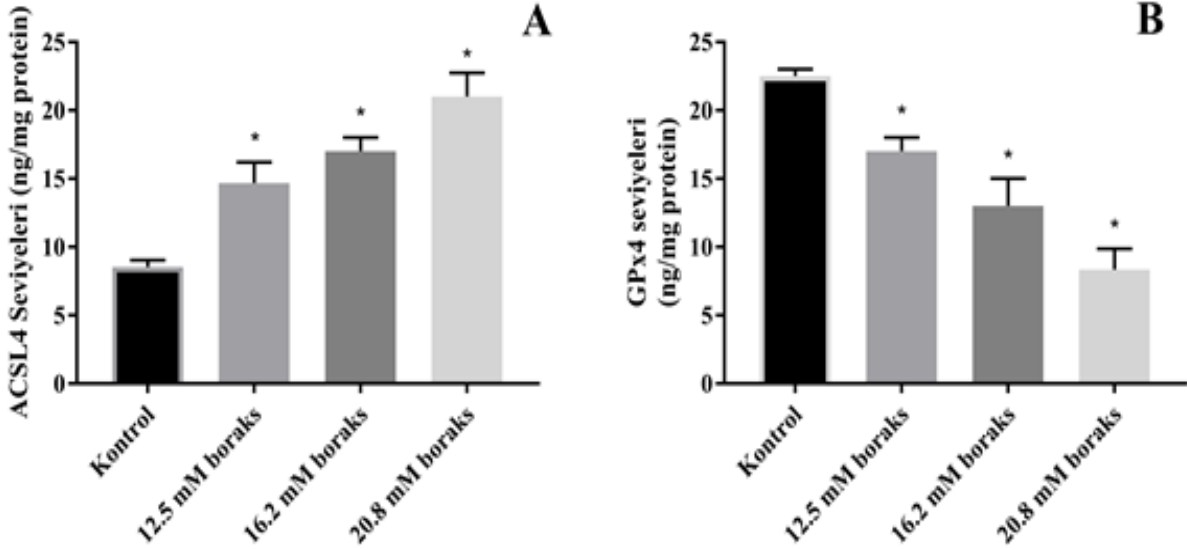
12,5, 16,2 ve 20,8 mM boraks konsantrasyonu ile tedavi edilen HCT-116 hücrelerindeki GPx4 ve ACSL4 seviyeleri, Şekil 2A ve B'de gösterilmiştir. 24 saat boyunca 12,5, 16,2 ve 20,8 mM boraks konsantrasyonları ile inkübe edilen hücreler, ACSL4 seviyelerinde kontrol grubundaki hücrelere kıyasla sırasıyla %54,2, %76,3 ve %106,2'lik istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi (p<0,001). Öte yandan, boraks ile inkübe edilen HCT-116 hücrelerindeki GPx4 seviyeleri kontrole göre sırasıyla %35,1, %64,4 ve %83,7 oranında istatistiksel olarak azaldı (p<0,001). Genel olarak boraksın konsantrasyon bağımlı bir şekilde ferroptozu indüklediğini gözlemledik.

Şekil 3'de gösterildiği gibi, 12,5, 16,2 ve 20,8 mM boraks ile inkübe edilen HCT-116 hücrelerinde, kontrole kıyasla artan boraks konsantrasyonlarıyla birlikte 8-OHdG seviyelerinde önemli bir artışa neden oldu. 12,5 ve

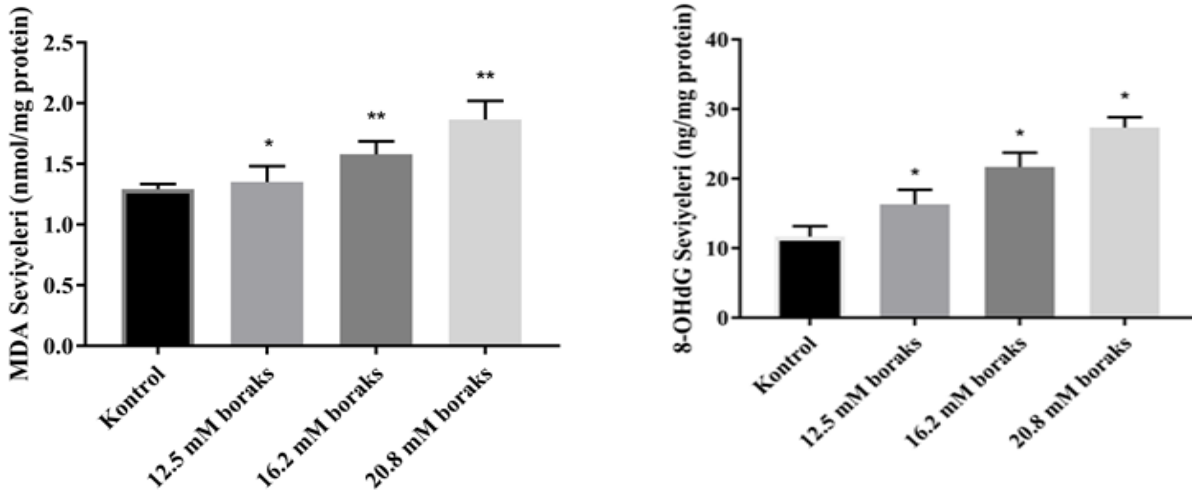
16,2 mM'lik boraks konsantrasyonu, kontrol ile karşılaştırıldığında 8-OHdG seviyelerinde sırasıyla %53,1 ve %118,4'lik artışla sonuçlandı ($p<0,001$). Ayrıca, 20,8 mM boraks konsantrasyonunda 8-OHdG seviyelerinin yaklaşık 3 katlık yükselişe en büyük artışa yol açmıştır ($p<0,001$).

Boraks inkübasyonu sonrası HCT-116 hücrelerinde lipid peroksidasyon seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı

bir artış gözlemlendi. Boraks, HCT-116 hücrelerinde MDA seviyelerinde önemli konsantrasyon bağımlı bir artışa yol açmıştır. Artan konsantrasyonlarda boraks ile inkübe edilmiş hücrelerde MDA seviyeleri, Şekil 4'de gösterilmiştir. Kontrol grubu kıyaslandığında 12,5, 16,2 ve 20,8 mM boraks ile inkübe edilen HCT-116 hücrelerindeki MDA seviyeleri sırasıyla %13,5, %38,2 ve %66,4'lük artış göstermiştir ($p=0,0026$ ve $p<0,001$).



Şekil 2. HCT-116 kolorektal hücrelerindeki boraks uygulamasının ferroptoz biyobelirteçleri üzerindeki etkileri. A: ACSL4 seviyeleri; B: GPx4 seviyeleri; GPx4: Glutasyon peroksidaz; ACSL4: Açıl-KoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4; * $p<0,001$ kontrol grubuna göre



Şekil 3. HCT-116 kolorektal hücrelerindeki boraks uygulamasının lipid peroksidasyonu üzerindeki etkileri. MDA: Malondialdehit; * $p<0,01$; ** $p<0,001$ kontrol grubuna göre

Şekil 4. HCT-116 kolorektal hücrelerindeki boraks uygulamasının DNA hasarı üzerindeki etkileri. 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin; * $p<0,001$ kontrol grubuna göre

TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaşlanması ve risk faktörlerinin artması nedeniyle kanser insidansı sürekli artmaktadır. Tüm kanser türleri arasında kolon kanseri yüksek insidans ve mortalite oranlarına sahiptir (16). Erken tanıdaki artış ve yeni geliştirilen tedavi yöntemlerinin başarısı nedeniyle sağkalım oranlarında kısmi iyileşme olmuştur. Ancak, 5 yıllık sağkalım oranları hala %60'ın altındadır (17). Tedavinin başarısı, kanser hücrelerinin moleküler profiline ve toksik etkilerin düzeyine bağlıdır (18). Sentetik kemoterapötik ilaçların yan etkilerinden dolayı, başta kolon kanseri olmak üzere birçok kanserin tedavisi için çeşitli doğal bileşikler, besinler ve fitokimyasallar araştırılmıştır (19). Bu alanda biyoaktif bor bileşikleri, daha önceki makalelerde incelenen önemli özellikleri ile araştırılan moleküllerden biridir (20). Bor bileşikleri ve tuzları, endüstriyel alanlarda bakteri ve mantarları öldürmek için antiseptik bir ajan olarak kullanılmaktadır. Mikroorganizma büyümesini inhibe etme yeteneğinden dolayı bazı gıda ürünlerinin korunmasında borik asidin kullanıldığı bildirilmiştir (21). Son yıllarda kanserle ilişkili çalışmalarda bor bileşikleri kullanılmaya başlanmıştır. Ek olarak, fenilboronik asit, guanidin biborik asit, dihidroksi bor hidroklorür monohidrat, borik asit ve sodyum tetraborat gibi bor türevi bileşiklerin B16F10 murin melanomu, HL-60 ve U-937 insan lösemi hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri olduğu belgelenmiştir (22,23). Bir başka çalışmada, borik asidin insan prostat kanseri ve insan kolon adenokarsinom hücreleri proliferasyonu üzerindeki inhibisyonunu araştırmak için borik asit içeren besiyeri eklenmiş ve daha sonra hücrelerde proliferasyon, apoptoz, hücre döngüsü ve mitokondriyal aktivasyon açısından DU145, LNCaP, PC3 ve SW-480 kanser hücre hatlarında doza bağlı olarak hücre proliferasyonunu açıkça azalttığı tespit edilmiştir (24,25). Benzer şekilde, daha önce bir çalışmamızda borik asidin DU-145 kanser hücrelerinde konsantrasyona bağlı olarak proliferasyonu engellemiş ve morfolojik deformitelere ve oksidan stresi artırarak da apoptoza neden olduğunu bulduk (26). Bu çalışmada, CRC kanser hücre hatları üzerinde yukarıda bahsedilen anti-proliferatif ve apoptotik etkileri nedeniyle sitotoksik ajan olarak boraksı seçtik. Bugüne kadar, çoğu çalışma borik asidin hücre proliferasyonu ve sitotoksikite üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bu nedenle bu çalışmada HCT-116 hücrelerinin 24 saatlik boraks maruziyetinin ferroptoz üzerinden verdiği yanıtları göstermeyi hedefledik. Sonuçlarımızda, boraksın, kolorektal kanser HCT-116 hücrelerinde GPx4/ACSL4 sinyal yolunun lipit peroksidasyon aracılı anti-tümör aktiviteler gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Son yıllarda birçok araştırmacı bor ve bileşikleri üzerinde çeşitli deneysel çalışmalar yapmışlardır. Acerbo ve ark. farklı zaman aralıklarında (1-10 gün) SK-MEL-28 insan melanom hücrelerinin canlılığı üzerindeki değişen borik asit (5-50 mM) dozlarının etkisini tripan mavisi yöntemiyle araştırmıştır. Burada borik asidin hücre canlılığını azalttığı ve doza ve zamana bağlı bir şekilde apoptoza neden olduğu bulunmuştur (27). Ayrıca borik asidin özellikle yüksek dozlarda DU-145, PC-3 prostat ve ZR-75-1 meme hücre dizilerinde hücre göçünü engellediği ve 8 gün sonra hücre canlılığını azalttığı da bildirilmiştir (28). Ek olarak, MDA-MB-231 meme

kanseri hücrelerinde, borik asidin hücre büyümesini inhibe ettiği de bildirilmiştir (29). Bir bor bileşiği olan boraksın HCT-116 kolorektal kanseri hücreleri üzerindeki etkilerini araştırmak için yaptığımız çalışmamızda MTT yöntemi ile hücre canlılığı analizi gerçekleştirdik. Burada 24 saatlik süre boyunca hücre canlılığında konsantrasyon bağımlı bir azalma gözlemledik.

CRC, sindirim sisteminin çok yaygın bir malign tümörüdür. CRC tedavisinde okzaliplatin ve fluorourasil gibi çeşitli kemoterapi ilaçları uygulanmış olmasına rağmen mortalite oranı hala çok yüksektir. Son yıllarda onkoloji alanında ferroptoz üzerine odaklanan araştırmalar oldukça yoğundur ve ayrıca CRC ile ferroptoz arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok bilimsel başarı da bulunmaktadır (30). Ferroptoz, esas olarak hücre içi demir birikimi ve lipit peroksidasyonu ile indüklenen bir hücre ölümü şeklidir. Aşırı demir, Fenton reaksiyonu ile ROS üretimi yoluyla ferroptozu katkıda bulunur; nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) bağımlı lipit peroksidasyonu ve GSH tükenmesi de ferroptozun uyarılmasında çok önemli roller oynar (31). GPx4, lipit hidroperoksitleri toksik olmayan lipit alkollere indirgemek için kofaktörü olarak GSH'yi kullanır, böylece çift fosfolipit katmanlarının bütünlüğünü korur ve ferroptozu önler. GPx4'ün farmakolojik veya genetik olarak inaktivasyonu, toksik lipit peroksitlerin şiddetli birikimine yol açar ve ferroptozu tetikler (32). Deneysel çalışmalar, tagitinin C'ye maruz kalan HCT-116 hücrelerinde ROS, lipit peroksidasyonu, MDA ve kararsız demir havuzu seviyelerinde artış ve GPx4 ve GSH seviyelerindeki düşüşle ferroptozun indüklediği göstermiştir (33). Bir başka çalışmada, demir homeostazını düzenleyen bir siderofor proteini olan lipokalin 2 aşırı ekspres edildiğinde, hücre içi demir seviyelerini azaltarak ve GPx4 ve xCT ekspresyonunu uyararak ferroptozu azaltabileceği, bunun da hem *in vitro* hem de *in vivo* kolorektal kanser hücrelerinde 5-florourasil direncine yol açabileceğini göstermiştir (34). Çalışmamızın sonuçları, ferroptozun göstergesi olan lipit peroksidasyonu ve ACSL4 düzeylerinin konsantrasyona bağlı olarak artarken, GPx4 düzeylerinin düştüğünü göstermiştir. Dahası, boraksın IC50 konsantrasyonunda MDA ve 8-OHdG seviyelerini artırdığını tespit ettik. Bildiğimiz kadarıyla, farklı olası hedefler için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ferroptoz indükleyici bileşikler olmasına rağmen, kolorektal kanseri üzerinde onaylanmış ferroptoz indükleyen moleküller yoktur. Bor türevi bileşik olan boraksın HCT-116 kolorektal hücre hattı üzerinde ferroptozu indüklediğini ilk kez belirledik.

SONUÇ

Bugüne kadar, çok sayıda araştırma, CRC'de ferroptozun olası rollerini araştırmıştır. Ferroptoz, yavaş yavaş tümör direncinin tersine çevrilmesi alanında bir araştırma noktası haline gelen, hücre içi ROS birikimi ile karakterize edilen, demire bağımlı, apoptotik olmayan, hücre ölümünün yepyeni bir yoludur. Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda, klasik oksidatif stres yolunun ferroptozu indüklemek için önemli bir nedensel faktör olduğunu göstermiştir. CRC patofizyolojisi üzerine yapılan kapsamlı araştırmalarla, CRC direnç

mekanizması giderek daha fazla tartışılmaktadır. Kanser hücrelerinde ferroptozun indüklenmesinin, çoklu kemoterapötiklerin ve hedeflenen preparatların direncini tersine çevirdiği ve ilaçların terapötik etkilerini arttırdığını doğrulanmıştır. Bu nedenle, bu çalışmada, boraks uygulamasının, CRC hücre hattında ferroptoz indükleyerek tümör hücrelerini canlılığını baskılaya bileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak, boraks, HCT-116 hücrelerinde ferroptoz dahil olmak üzere sitotoksik etkiler göstermiştir. Kayda değer şekilde, boraks ferroptozun indüklemesine neden olduğu etki, HCT-116 hücrelerindeki lipit peroksidasyonunu da artırarak anti-proliferatif etkileri güçlendirdiği ortaya konmuştur. Anti-kanser etkinlik, boraks uygulamasıyla ferroptoz duyarlı olmayan HCT-116 hücrelerini ferroptotik hücre ölümüne duyarlı hale getirdi. Ek olarak, boraksın ayrıca ferroptozun indüklemesinin yanı sıra DNA hasarı ile sinerjik sitotoksositeye sahip olduğunu bulduk. Bu da, kanserde ilaç direncinin üstesinden gelmek için yeni terapötik strateji hakkında fikir verebilir. Öte yandan, mevcut verileri destekleyebilecek moleküller temellere sahip ferroptoz biyobelirteçlerinin ekspresyon seviyelerinin araştırıldığı farklı CRC hücre hatları ve *in vivo* modelleri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: C.H.; Tasarım: C.H.; Veri Toplama ve/veya İşleme: C.H., F.D.; Analiz ve/veya Yorum: C.H., F.D.; Literatür Taraması: C.H., F.D.; Makale Yazımı: C.H.; Eleştirel İnceleme: C.H., F.D.

KAYNAKLAR

- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019; 394(10207): 1467-80.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394-424.
- Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med*. 2015; 17(9): 702-12.
- Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL, et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2015; 149(6): 1438-45.
- Mishra J, Drummond J, Quazi SH, Karanki SS, Shaw JJ, Chen B, et al. Prospective of colon cancer treatments and scope for combinatorial approach to enhanced cancer cell apoptosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 86(3): 232-50.
- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64(4): 252-71.
- Dixon SJ. Ferroptosis: bug or feature? *Immunol Rev*. 2017; 277: 150-7.
- Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73: 2195-209.
- Bano I, Horky P, Abbas SQ, Majid M, Bilal AHM, Ali F, et al. Ferroptosis: A new road towards cancer management. *Molecules*. 2022; 27(7): 2129.
- Guo C, Liu P, Deng G, Han Y, Chen Y, Cai C, et al. Honokiol induces ferroptosis in colon cancer cells by regulating GPX4 activity. *Am J Cancer Res*. 2021; 11(6): 3039-54.
- Yılmaz S, Ustundag A, Cemiloglu Ulker O, Duydu Y. Protective effect of boric acid on oxidative DNA damage in chinese hamster lung fibroblast V79 cell lines. *Cell J*. 2016; 17(4): 748-54.
- Turkez H, Geyikoglu F, Tatar A, Keles MS, Kaplan I. The effects of some boron compounds against heavy metal toxicity in human blood. *Exp Toxicol Pathol*. 2012; 64(1-2): 93-101.
- Kar F, Hacıoglu C, Senturk H, Donmez DB, Kanbak G. The role of oxidative stress, renal inflammation, and apoptosis in post ischemic reperfusion injury of kidney tissue: the protective effect of dose-dependent boric acid administration. *Biol Trace Elem Res*. 2020; 195(1): 150-8.
- Özyarım ŞC, Karabağ Çoban F. Investigation of the apoptotic and antiproliferative effects of boron on CCL-233 human colon cancer cells. *Cell J*. 2021; 23(4): 429-34.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951; 193(1): 265-75.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*. 2017; 3(4): 524-48.
- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010; 375(9719): 1030-47.
- Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A Review. *JAMA*. 2021; 325(7): 669-85.
- Rajamanickam S, Agarwal R. Natural products and colon cancer: current status and future prospects. *Drug Dev Res*. 2008; 69(7): 460-71.
- Hadrup N, Frederiksen M, Sharma AK. Toxicity of boric acid, borax and other boron containing compounds: A review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2021; 121: 104873.
- Yang W, Gao X, Wang B. Boronic acid compounds as potential pharmaceutical agents. *Med Res Rev*. 2003; 23(3): 346-68.
- Deshayes S, Cabral H, Ishii T, Miura Y, Kobayashi S, Yamashita T, et al. Phenylboronic acid-installed polymeric micelles for targeting sialylated epitopes in solid tumors. *J Am Chem Soc*. 2013; 135(41): 15501-7.

23. Canturk Z, Tunali Y, Korkmaz S, Gulbaş Z. Cytotoxic and apoptotic effects of boron compounds on leukemia cell line. *Cytotechnology*. 2016; 68(1): 87-93.
24. Wade TB, Eckhert CD. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer Lett*. 2004; 216(1): 21-9.
25. Sevimli M, Bayram D, Özgöçmen M, Armağan I, Semerci Sevimli T. Boric acid suppresses cell proliferation by TNF signaling pathway mediated apoptosis in SW-480 human colon cancer line. *J Trace Elem Med Biol*. 2022; 71: 126958.
26. Hacıoglu C, Kar F, Kacar S, Sahinturk V, Kanbak G. High concentrations of boric acid trigger concentration-dependent oxidative stress, apoptotic pathways and morphological alterations in DU-145 human prostate cancer cell line. *Biol Trace Elem Res*. 2020; 193(2): 400-9.
27. Acerbo AS, Miller LM. Assessment of the chemical changes induced in human melanoma cells by boric acid treatment using infrared imaging. *Analyst*. 2009; 134(8): 1669-74.
28. Bradke TM, Hall C, Carper SW, Plopper GE. Phenylboronic acid selectively inhibits human prostate and breast cancer cell migration and decreases viability. *Cell Adh Migr*. 2008; 2(3): 153-60.
29. Scorei R, Ciubar R, Ciofrangeanu CM, Mitran V, Cimpean A, Iordachescu D. Comparative effects of boric acid and calcium fructoborate on breast cancer cells. *Biol Trace Elem Res*. 2008; 122(3): 197-205.
30. Farhadi P, Yarani R, Dokaneheifard S, Mansouri K. The emerging role of targeting cancer metabolism for cancer therapy. *Tumour Biol*. 2020; 42(10): 1010428320965284.
31. Hassannia B, Vandenabeele P, Berghe TV. Targeting ferroptosis to iron out cancer. *Cancer Cell*. 2019; 35: 830-49.
32. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017; 171(2): 273-85.
33. Wei R, Zhao Y, Wang J, Yang X, Li S, Wang Y, et al. Tagitinin C induces ferroptosis through PERK-Nrf2-HO-1 signaling pathway in colorectal cancer cells. *Int J Biol Sci*. 2021; 17(11): 2703-17.
34. Liu L, Yao H, Zhou X, Chen J, Chen G, Shi X, et al. MiR-15a-3p regulates ferroptosis via targeting glutathione peroxidase GPX4 in colorectal cancer. *Mol Carcinog*. 2022; 61(3): 301-10.

COVID-19 Pandemi Öncesi ve COVID-19 Pandemi Döneminde 3. Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuran Kişilerde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Astım Vakalarının Sıklıklarının Karşılaştırılması

Adem KOYUNCU¹, Davut SARI¹, Gülden SARI¹, CebraİL ŞİMŞEK¹, Ünal AKEL¹

ÖZ

Amaç: Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen viral pnömoni olgularının bildirilmesi üzerine yapılan araştırmalarda yeni bir Koronavirüs etkeni saptanmıştır. Kronik hastalıklar, COVID-19 salgını ile salgının etkilerini arttıran bir zemin hazırlamıştır. Bu araştırma COVID-19 pandemi öncesi ve COVID-19 pandemi döneminde hastaneye başvuran kişilerde, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve astım vakalarının sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığının saptanması amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya COVID-19 pandemi öncesi dönem ile COVID-19 pandemi döneminde hastanenin acil servis, poliklinikler ve servislerine başvuran KOAH ve astım hastaları alındı. Çalışmaya dahil edilen vakaların demografik verileri ile KOAH ve astım vakaları, pandemi öncesi dönem ile pandemi dönemine göre hem KOAH ve hem de astım toplam vakaları üzerinden hem de ayrı ayrı istatistiksel olarak analiz edildi. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde hava kalite düzeyinin, KOAH ve astım vaka sıklıkları üzerine etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Elde edilen sonuçlara göre, COVID-19 pandemi dönemindeki hastaneye başvuran KOAH ve astım sayısı, COVID-19 pandemi öncesi dönemdeki hastaneye başvuran KOAH ve astım sayısından istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$). Pandemi öncesi ve pandemi döneminde hava kalite düzeyinin, KOAH ve astım vaka sıklıkları üzerine etkisi değerlendirildi. Pandemi döneminde, pandemi öncesine göre hava kalitesinde artış olduğu saptandı.

Sonuç: COVID-19 pandemi döneminde alınan genel ve kişisel önlemlerin KOAH ve astım hastalarının hastaneye başvurmada azalmaya neden olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; pandemi; kronik obstrüktif akciğer hastalığı; astım.

Comparison of the Frequencies of Chronic Obstructive Lung Disease and Asthma Cases Who Applied to the Tertiary Hospital Before the COVID-19 Pandemic and during the COVID-19 Pandemic Period

ABSTRACT

Aim: In December 2019, a new coronavirus agent was detected in the research conducted on the reporting of viral pneumonia cases of unknown cause in Wuhan, China. Chronic diseases have prepared a ground that increases the effects of the epidemic with the COVID-19 epidemic. This study was carried out to determine whether there is a statistically significant difference between the frequencies of COPD and Asthma cases, who applied to the hospital before the COVID-19 pandemic and during the COVID-19 pandemic period.

Material and methods: COPD and Asthma patients who applied to the emergency service, outpatient clinics and services of the hospital during the pre-COVID-19 pandemic period and the COVID-19 pandemic period were included in the study. Demographic data of the cases included in the study and COPD and asthma cases were statistically analyzed separately, both on the total cases of COPD and Asthma, according to the pre-pandemic period and the pandemic period.

Results: According to the results, the number of COPD and asthma admitted to the hospital during the COVID-19 pandemic period was found to be statistically significantly lower than the number of COPD and asthma admitted to the hospital in the pre-COVID-19 pandemic period. ($p<0,05$). The effect of air quality level on COPD and Asthma incidence rates was evaluated in the Pre-Pandemic and pandemic periods. During the pandemic period, it was determined that there was an increase in air quality compared to the pre-pandemic period.

Conclusion: It can be said that the general and personal precautions taken during the COVID-19 pandemic period cause a decrease in the admission of COPD and Asthma patients to the hospital.

Keywords: COVID-19; pandemic; chronic obstructive pulmonary disease; asthma.

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen viral pnömoni olgularının bildirilmesi üzerine yapılan araştırmalarda yeni bir Koronavirüs etkeni saptanmıştır. Başlangıçta "2019-nCoV" adı verilen virüs, daha sonra "Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)" virüsüne benzerliği sebebiyle "SARS-CoV-2" olarak isimlendirilmiştir (1). Hastalık hızla tüm dünyaya yayılmış ve 2020 Mart ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Asemptomatik olgulardan yoğun bakım izlemi gerektiren akut şiddetli solunum yetmezliği ile sonuçlanan geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkan Koronavirüs Hastalığı, 25 Eylül 2022 tarihi itibarı ile 650 milyondan fazla kişiyi enfekte etmiş ve 6,5 milyondan fazla insanın ölümüne neden olmuştur (2,3). Koronavirüsler, tipik olarak soğuk algınlığına neden olan fenotipik ve genotipik olarak geniş çeşitlilikte bir virüs ailesidir. Kuşlarda, memelilerde ve insanlarda hastalığa neden olabilen bu virüsler tek iplikli ve pozitif kutuplu bir RNA genomu içerir. Koronavirüsler, insanlar ve diğer hayvanlar için ciddi sağlık tehdidi oluşturmaktadır (4).

Kronik hastalıklar, COVID-19 salgını ile salgının etkilerini arttıran bir zemin hazırlamıştır. Elde edilen veriler, kronik hastalığı olan bireylerde hastalığın daha sık görüldüğüne ve daha ağır seyrettiğine dikkat çekmiştir (5,6).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), halen dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Hastalığın seyrinde görülen alevlenme dönemleri, hastalığın progresyonuna, sağlık harcamalarının artmasına ve mortaliteye neden olmaktadır. KOAH alevlenmelerinin en başta gelen nedeni trakeo-bronşial enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonların da önemli bir bölümünü viral enfeksiyonlar oluşturmaktadır (7). Bu bilgiler ışığında; koronavirüs pandemisi sırasında KOAH hastalarının birçok nedenle daha fazla etkileneceği öngörülebilir. Astım ise, COVID-19'a yakalanma açısından fazladan bir risk yaratmadığı gibi bu hastalığın ağır seyretmesi için de risk faktörü oluşturmadığını bildiren yayınlar vardır (8,9). Astımlı hastalar COVID-19'a yakalandığı zaman normal popülasyonla benzer seyre sahiptir. Ama her solunum yolu enfeksiyon hastalığı astım atağı için risk faktörü olduğu gibi SARS-CoV-2 de astımda kontrolü bozan bir virüstür (10). Astım ve KOAH'a bağlı morbidite ve mortalite riskini arttıran nedenlerden biri de hava kirliliği düzeyindeki artıştır. KOAH'dan kaynaklanan küresel ölümlerin %41'i, hava kirliliğine atfedilmektedir (11).

Bu araştırmanın amacı; 3. basamak bir sağlık kuruluşunda COVID-19 pandemi öncesi (11/03/2019-10/03/2020) ve COVID-19 pandemi döneminde (11/03/2020-10/03/2021) hastaneye başvuran kişilerde, KOAH ve astım vakalarının sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığının gösterilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma, Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde retrospektif

olarak yapıldı. Hastaların klinik bilgilerine ve demografik verilerine bilgisayar ortamından ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri, hastane veri tabanı kullanılarak elde edildi. Çalışmaya COVID-19 pandemi öncesi dönem ile COVID-19 pandemi döneminde hastanenin acil servis, poliklinikler ve servislerine başvuran KOAH ve astım hastaları alındı. KOAH için J,44 alt kırırımları, astım için J,45 alt kırırımları tanımlanmış tüm hastalardan 18 yaş üstü olanlar ve araştırılan kriterlere bilgisayar ortamında eksiksiz ulaşılabilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen vakaların demografik verileri ile KOAH ve astım vakaları, pandemi öncesi dönem ile pandemi dönemine göre, hem KOAH ve astım toplam vakaları üzerinden hem de ayrı ayrı istatistiksel olarak analiz edildi. Hava içinde askıda bulunan partiküllerin boyutu aerodinamik çapları 2,5 µm'den küçük olanlar PM2.5 ve 10 µm'den küçük olanlar PM10 olarak tanımlanmaktadır. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, Ulusal Hava Kalite İzleme Ağı Ankara İli Keçiören İlçesi'ndeki Sanatoryum istasyonunun COVID-19 pandemi öncesi dönem PM2,5 ölçüm değerleri ile COVID-19 pandemi dönemindeki PM2,5 ölçüm değerleri hava kalitesi düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Çalışmaya Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kuruludan onay alındıktan sonra başlanmıştır (27.04.2021 tarihli ve 2290 sayılı).

İstatistiksel Analiz

Araştırmada toplanan veriler bilgisayar ortamında Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 15 programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ± standart sapma (SS) ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (minimum-maximum) olarak verilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirov testiyle test edildi. Nicel verilerin istatistiksel analizinde verilerin normal dağılıma uymaması nedeni ile Mann Whitney U testi yapıldı. Kategorik verilerin istatistiksel analizi için Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0,05 kabul edilmiştir.

BULGULAR

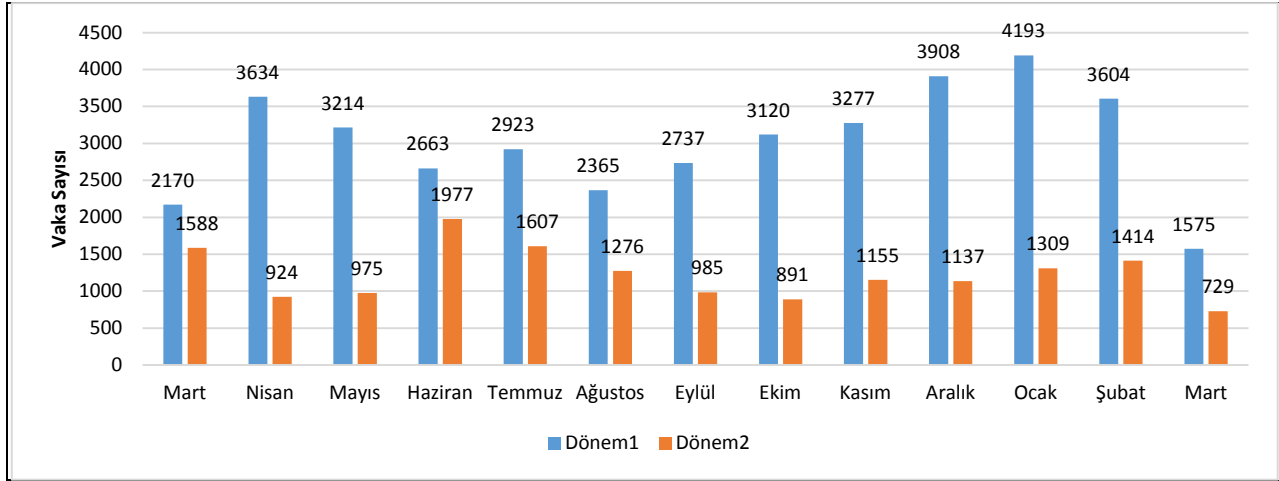
Araştırmada COVID-19 pandemi öncesi dönem ve COVID-19 pandemi dönemi toplam vaka sayısı 55320 olarak saptandı. Bu vakaların 32757'si (%59,2) erkek, 22593'ü (%40,8) kadınlardan oluşmaktaydı. COVID-19 pandemi öncesi dönemde hastaneye başvuran KOAH ve astım toplam vaka sayısı 39383 kişi olarak saptandı. Bu dönemde aylık olarak, hastaneye başvuran minimum vaka sayısı 1575, maksimum vaka sayısı 4215 olmuştur. COVID-19 pandemi öncesi dönemde erkek vaka sayısı 23416, kadın vaka sayısı 15967 olmuştur. COVID-19 pandemi döneminde ise hastaneye başvuran KOAH ve astım toplam vaka sayısı 15967 kişi olarak saptandı. Bu dönemde aylık olarak, hastaneye başvuran minimum vaka sayısı 729, maksimum vaka sayısı 1977 idi. Pandemi döneminde erkek vaka sayısı 9341, kadın vaka sayısı 6626 olmuştur (Tablo 1) (Grafik 1).

Araştırmada, aylık vaka yaş ortalamalarının özellikleri şu şekildeydi; COVID-19 pandemi öncesi dönemde hastaneye başvuran vakalarda; en düşük aylık vaka yaş ortalaması 58,3±0,8, en yüksek aylık vaka yaş ortalaması 60,2±1,1, ortalama aylık vaka yaş ortalaması 59,0 ± 0,6 aylık vaka yaş ortalaması ortanca değeri 59,0 olarak saptandı.

Tablo 1. COVID-19 pandemi öncesi dönemi ve COVID-19 pandemi dönemi vakaların tanımlayıcı özellikleri

Vaka sayısı (n=55320)	Pandemi Öncesi Dönem		Pandemi Dönemi		Toplam	
	Sayı(n)	Yüzde (%)	Sayı(n)	Yüzde (%)	Sayı(n)	Yüzde (%)
Erkek	23416	71,5	9341	28,5	32727	59,2
Kadın	15967	70,7	6626	29,3	22593	40,8
Astım	12260	65,9	6346	34,1	18606	33,6
KOAH	27123	73,8	9621	26,2	36744	66,4
Aylık Ortalama \pm SS	3031,1 \pm 736,1		1228,2 \pm 349,9			
Aylık Minimum	1575		729			
Aylık Maksimum	4215		1977			

SS =standart sapma

**Grafik 1.** Pandemi öncesi (dönem 1) ve pandemi dönemlerindeki (dönem 2) aylık toplam vaka sayıları

COVID-19 pandemi döneminde hastaneye başvuran vakalarda ise; en düşük aylık vaka yaş ortalaması $56,0 \pm 0,7$, en yüksek aylık vaka yaş ortalaması $57,6 \pm 0,8$, ortalama aylık vaka yaş ortalaması $56,6 \pm 0,5$, aylık vaka yaş ortalaması ortanca değeri $56,6$ olarak saptandı. COVID-19 pandemi öncesi vakaların aylık vaka yaş ortalaması ortanca değeri, COVID-19 pandemi dönemi vakaların aylık vaka yaş ortalaması ortancasından istatistiksel olarak, anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,001$) (Tablo 2). COVID-19 pandemi öncesi dönem ve COVID-19 pandemi dönemlerinde hastaneye başvuran toplam vaka sayıları cinsiyete göre analiz edildi. COVID-19 pandemi öncesi dönemde hastaneye başvuran erkek vaka sayısı ve kadın vaka sayısı, COVID-19 pandemi döneminde hastaneye başvuran erkek ve kadın vaka sayısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p=0,025$) (Tablo 3). Pandemi öncesi dönem ile pandemi döneminde hastaneye başvuran astım vaka sayıları karşılaştırıldığında pandemi öncesi dönemdeki astım vaka sayısı, pandemi dönemindeki astım vaka sayısından, istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı. Benzer

şekilde pandemi öncesi dönem ile pandemi döneminde hastaneye başvuran KOAH vaka sayıları karşılaştırıldığında pandemi öncesi dönemdeki KOAH vaka sayısı, pandemi dönemindeki KOAH vaka sayısından, istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0,001$) (Tablo 3).

Pandemi öncesi ve pandemi döneminde hava kalite düzeyinin, KOAH ve astım vaka sıklıkları üzerine etkisi değerlendirildi. T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, Ulusal Hava Kalite İzleme Ağı'nda Ankara İli Keçiören İlçesi'ndeki Sanatoryum istasyonu PM 2,5 ölçüm değerleri esas alınarak elde edilen verilerde pandemi öncesi dönemde mart ayında PM2,5 ölçümü yapılamadığı, bu dönemde ölçülen en düşük PM2,5 değeri $10,1$ ile ağustos ayında, ölçülen en yüksek PM2,5 değeri ise $36,2$ ile aralık ayında, bu dönemdeki ortalama PM2,5 ise $17,1$ olarak saptandı. Pandemi Döneminde ise ölçülen en düşük PM2,5 değeri $7,5$ ile mart ayında, ölçülen en yüksek PM 2,5 değeri $28,0$ ile aralık ayında, bu dönemdeki ortalama PM2,5 ise $14,0$ olarak saptandı (Grafik 2).

Tablo 2. COVID-19 pandemi öncesi ve pandemi döneminde aylık vaka yaş dağılımı

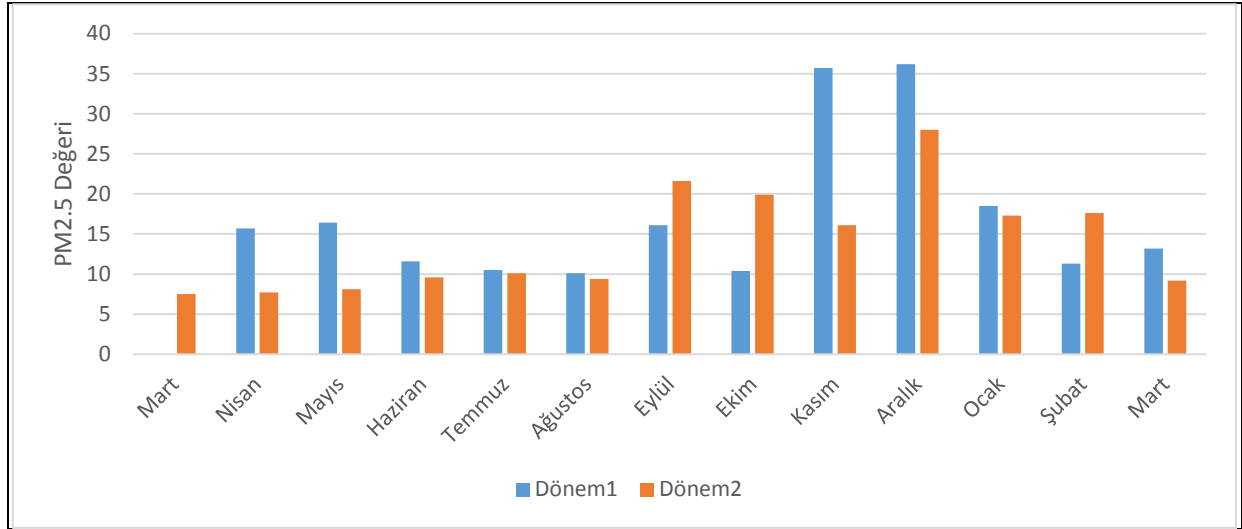
Aylık Vaka Yaş	Pandemi Öncesi Dönem	Pandemi Dönemi	p değeri
En Düşük	58,3	56,0	
En Yüksek	60,2	57,6	
Ortanca	59,0	56,6	0,001*

* Mann-Whitney U Testi p değeri

Tablo 3. Cinsiyete ve Hastalığa göre COVID-19 pandemi öncesi dönemi ve COVID-19 pandemi dönemi vakaların dağılımı

(n=55320)	Hastaneye Başvuran Vaka Sayıları						P*
	Pandemi Öncesi Dönem		Pandemi Dönemi		Toplam		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Erkek	23416	71,5	9311	28,5	32727	59,2	0,025
Kadın	15967	70,7	6626	29,3	22593	40,8	
Astım	12260	65,9	6346	34,1	18606	33,6	0,001
KOAH	27123	73,8	9621	26,2	36744	66,4	

*Ki Kare Testi p değeri

**Grafik 2.** Pandemi öncesi (dönem 1) ve pandemi dönemindeki (dönem 2) aylık PM2.5* değerleri*PM2.5: Hava Kalitesi Ölçümünde, çapı 2.5 mikrondan küçük partikülleri ifade eder, ölçü birimi $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dir.

TARTIŞMA

Araştırmada, pandemi öncesi dönem ve pandemi döneminde toplam vaka sayısı 55350 idi. Bu vakaların 32757(%59,2)'si erkek, 22593(%40,8)'ü kadın idi. COVID-19 pandemi öncesi vakaların aylık vaka yaş ortancası, COVID-19 pandemi dönemi vakaların aylık vaka yaş ortancasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Pandemi öncesi dönemde vakaların yaş ortancalarının pandemi dönemine göre daha yüksek çıkması; pandemi döneminde, özellikle daha yaşlı hastaların koronavirüs enfeksiyonuna karşı, kişisel koruma önlemleri noktasında diğer daha genç hastalara göre daha fazla hassasiyet göstermesi bunun sonucunda

da daha az sıklıkta hastaneye başvurması olabilir. Grgic ve arkadaşları tarafından H1N1 influenza pandemisi ile ilgili bir çalışmada, erkek vaka sayısı oranı % 58 kadın vaka sayısı oranı % 42, H1N1 influenza pandemisi dönemi vakaların, yaş ortalaması $42,0\pm 27,0$, pandemi sonrası vakaların yaş ortalamasını ise $49,0\pm 30,0$ saptamışlardır, yani pandemi sonrası dönemdeki hastalar daha yaşlı olmasına rağmen istatistiksel analizde ise anlamlı bir fark saptanmamıştır(12). Bu çalışmadaki, cinsiyet oranları ve pandemi dönemi ve pandemi sonrası dönem yaş ortalamaları verileri, yaptığımız çalışmanın verileri ile benzerlik gösteriyordu.

COVID-19 pandemisi öncesi dönemde hastaneye başvuran KOAH ve astım vaka sayısı, COVID-19 pandemi Döneminde hastaneye başvuran KOAH ve astım vaka sayısından, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı ($p=0,001$). Pandemi döneminde hastaların kişisel hijyenine daha fazla dikkat etmesi, sosyal temastan kaçınması, evden dışarıya çıkmamaya dikkat etmesi ve dışarı çıktığında maske takmaya özen göstermesi, mecbur kalmadıkça hastaneye başvurmaması, hasta ziyaretlerine gitmemeye ve toplu ulaşım araçlarına binmemeye özen göstermesi gibi kişisel önlemler ve bu dönemde yerleşim yerlerindeki trafik yoğunluğunun pandemi öncesi döneme göre nispeten daha az olması bunun da neticesinde hava kirliliğindeki azalma, ülkemizde uygulanan genel pandemi önlemleri nedeniyle gerçekleştiği söylenebilir. Yapılan çalışmalarda, pandemi döneminde yapılan geçici kısıtlamaların hava kalitesi değerlerini iyileştirdiği saptanmıştır (13,14). Wu ve arkadaşları tarafından şiddetli akut solunum sendromu (SARS) risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada, herhangi bir enfeksiyon kliniğini veya hastaneyi ziyaret etmek, haftada birden fazla kez dışarıda yemek yemek ve haftada en az bir kez taksi veya otobüse binmek de dahil olmak üzere çeşitli ulaşım araçlarını kullanmak SARS enfeksiyonunu arttıran faktörler olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, dışarı çıkarken maske takmak ve eve dönerken ellerini yıkamak SARS enfeksiyonundan koruyucu etkenlerdi (15). Bu çalışmadaki sonuçlar, bizim pandemi dönemi vaka sayılarındaki azalma nedenleri hakkındaki öngörülerimizi desteklemektedir. Akyüz ve arkadaşlarının Türkiye’de yaptıkları çalışmada, evden dışarı çıkarken maske ve/veya eldiven kullanımı, erkekler arasında %42,0, kadınlar arasında ise %63,0, kronik hastalığı olan kişiler de ise %66,0 saptanmıştır. Aynı çalışmada, kronik hastalığı olan kişilerin salgın döneminde kalabalık ortamlarda bulunuyor musunuz? sorusuna araştırmaya katılanların %82,0’si hayır cevabını vermiştir. Aynı çalışmada, kronik hastalığı olan katılımcılara ait salgından korunma önermelerinden olan “Son zamanlarda yurtdışından gelen birisiyle temasta bulundunuz mu?” sorusuna verdikleri yanıt, %90,0 hayır cevabı olmuştur (16). Bu çalışmadan elde edilen veriler ile bizim araştırmamızdaki öngörülerimiz arasında benzerlikler saptandı. Martin-Loeches ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada influenza pandemisi sonrası dönemdeki ölüm oranları, influenza pandemisi döneminden daha yüksek bulmuşlardır. Araştırmacılar bu durumu pandemi sonrası dönemde daha düşük bir klinik farkındalık ve daha savunmasız bir nüfus (önceki döneme göre; daha kötü kişisel hijyen, sosyal mesafenin korunamaması, maske kullanımının azalması) ile açıklamışlardır (17).

2020’de ABD’de SARS-CoV-2 dışındaki solunum yolu viral enfeksiyonlarını önceki 5 yılda karşılık gelen dönemlerle karşılaştırmak için geriye dönük bir kohort analizinde şu sonuçlara ulaşılmıştır; COVID-19 hastalığının yayılmasını sınırlamak için uygulamalar başlatıldıktan sonra çeşitli solunum yolu hastalıklarının (özellikle viral hastalıklar) tespiti, önceki 5 yılın aynı dönemine göre % 80 daha düşük olduğu, bunun da COVID-19 hastalığına karşı alınan tedbirlerden kaynaklandığı (sosyal mesafenin korunması, maske kullanımı gibi) sonucuna varılmıştır (18). Bu

araştırmadaki veriler, araştırmamızdaki veriler sonucunda elde ettiğimiz sonuçları destekliyordu.

Literatür taramalarımızda, yapılan çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonunun astım vaka sayısı üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir. Çin’in Wuhan kentinde yapılan bir çalışmada, 58’i ağır COVID-19 ile enfekte 140 olgu içinde hiç alerjik rinit, astım, gıda allerjisi, atopik dermatit gibi alerjik hastalık görülmemiştir (19). Benzer şekilde, PCR pozitif ve PCR negatif 290 COVID-19 olgusu içinde sadece bir astım olgusu tanımlanmıştır (20). New York’taki koronavirüs ölümlerinin sadece %5’ini astımlı hastalar oluşturmaktaydı (21). Araştırmacılar astım prevalansındaki bu düşüklüğü astımlı hastaların sigara içmekten kaçınmalarına ve sigaranın COVID-19 için ağırlaştırıcı bir faktör olduğuna bağlamışlardır (22). ACE-2, akciğer hücrelerinin yüzeyinde yerleşen bir moleküldür ve COVID-19’un akciğer hücrelerine girmesine ve enfeksiyona neden olmasına izin veren ‘giriş noktası’ olarak tanımlanmıştır. Astımda veya tip 2 immün yanıt ilişkili allerjilerde ACE-2 ekspresyonu düşük veya daha az aktiftir. Allerji, ACE reseptörlerini inhibe etmektedir” nedenleri ile açıklamaktadır ki bu veriler bizim bu konudaki öngörülerimizi kısmen desteklemektedir (23).

Yapılan çalışmalarda KOAH’ın, COVID-19 hastalığının prognozunu olumsuz etkilemede önemli bir risk faktörü olduğu görülmekle birlikte, KOAH vakalarının hastane başvuru sıklığında artışa neden olduğuna rastlanmamıştır. Araştırmacılar bu durumu, KOAH hastalarının tedavileri sürecinde kullandıkları steroid inhalerlerin rolü olabileceğine bağlıyorlardı. İtalya’da yapılan bir çalışmada, COVID-19 nedeni ile ölenlerin ortalama yaşı 80,0 iken, yoğun bakım desteği gerekenlerde ortalama yaş 67,0 idi. Bu, İtalya’da yaşlı popülasyonun çoğunluğunda sigara kullanımının fazla olması, KOAH ve diğer kronik hastalıkların çokluğu ile açıklanmıştır. On bir olgu serisinin incelendiği, 2002 hastayı kapsayan sistematik bir derlemede ise KOAH’ın eşlik ettiği COVID-19 hastalarında şiddetli hastalık riskinin dört katına çıktığı (OR:4.38) gösterilmiştir (24). Yaptığımız çalışmada, pandemi öncesi ve pandemi dönemi KOAH vaka sıklığı ile ilgili elde ettiğimiz veriler, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile benzerlik gösteriyordu.

Vaka sayısının fazla olduğu üçüncü basamak göğüs hastalıkları dal hastanesinde yapılmış olması araştırmanın güçlü yönüken, araştırmanın retrospektif yapılması, tanılarının hastane yönetim bilgi sisteminden alınmış olması da araştırmanın kısıtlı yönleridir.

SONUÇ

Bu çalışmada, COVID-19 pandemi döneminde hastaneye başvuran KOAH ve astım vaka sayısı, COVID-19 pandemi öncesi döneminde hastaneye başvuran KOAH ve astım vaka sayısından daha az idi. Bu durum, pandemi döneminde hastaların; kişisel hijyenine dikkat etmesi, sosyal temastan kaçınması, evden dışarıya çıkmamaya dikkat etmesi ve dışarı çıktığında maske takmaya özen göstermesi, mecbur kalmadıkça hastaneye başvurmaması, hasta ziyaretlerine gitmemeye ve toplu ulaşım araçlarına binmemeye çalışma noktasında daha fazla duyarlılık gösterdiği, bu dönemdeki azalan motorlu taşıt trafiğinin de etkisiyle hava kirliliğindeki azalma sonucu KOAH ve astım hastalarının hastaneye

başvurmasında azalmaya neden olabileceği söylenebilir. Hastaneye başvuran KOAH ve astımlı erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazla saptandı. Bu durum, KOAH ve astım ile mücadelede faaliyet programları çerçevesinde yapılacak çalışmalarda erkeklere daha fazla önem verilmesini gösterilmektedir. COVID-19 pandemi dönemindeki hastaların yaşı, COVID-19 pandemi öncesi dönemin hastalarının yaşından ortanca değer olarak daha düşüktü. Buradan hareketle, ileri yaşlı KOAH ve astımlı hastaların, pandemiden korunma kurallarına nispeten daha fazla uydukları söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. [Cited: 2021 August 20. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020; 395: 497-06.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [Cited: 2022 October 03. Available from: <https://COVID-19.who.int>.
4. Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for coronavirus disease-19. *Asian Pas J Alergy Immunol*. 2020; 38(1): 10-8.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-13.
6. Organization WH. Noncommunicable diseases [Internet]. [Cited: 2021 August 20. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
7. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) 2020 report [Internet]. [Cited: 2021 August 20. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/>.
8. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 10.1111/all.14238. 94 14.
9. Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2020; 10.1111/all.14289.
10. Global Initiatives for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020 [Internet]. [Cited: 2021 August 15. Available from: www.ginasthma.org/.
11. State Of Global Air, A Special Report on Global Exposure To Air Pollution and its Disease Burden, 2019 [Internet]. [Cited: 2021 August 16. Available from: https://www.stateofglobalair.org/sites/default/files/soga_2019_report.pdf/.
12. Grgic S, Skocibusic S, Celjuska-Tosev E, Nikolic J, Arapovic J, Kuzman I. Different features of influenza A H1N1pdm09 virus infection among adults in 2009/10 and 2010/11. *J Infect Dev Ctries*. 2016; 10(2): 155-62.
13. Nakada LYK, Urban RC. COVID-19 pandemic: Impacts on the airquality during the partial lock down in São Paulo state, Brazil. *Science of the Total Environment*. 2020; 730: 139087
14. COVID-19 Air Quality Report,22 [Internet]. [Cited: 2021 August 24. Available from: <https://www.iqair.com>.
15. Wu J, Xu F, Zhou W, Feikin D, Lin C, He X et al. Risk Factors For SARS Among Persons Without Known Contact With SARS Patients, Beijing, China. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(2): 210-6.
16. Akyüz E, Üner A, Köklü B, Polat K, Eroğlu E, Küllü I, ve ark [Internet]. Ülkemizdeki kronik hastalığı bulunan bireylerin korona-virüs salgınından korunma tedbirlerine uymaması. [Cited: 2021 May 11. Available from: <https://COVID-19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/docs/2020-03/akyuz-et-al.-korona-makalesi.pdf>.
17. Martin-Loeches I, Vidaur E, Torres A, Laborda C, Granada R, Bonastre J, et al. Pandemic and post-pandemic Influenza A (H1N1) infection in critically ill patients. *Crit Care*. 2011; 15(6): R286.
18. Sinha P, Reifler K, Rossi M, Sagar M. Coronavirus Disease 2019 mitigation strategies were associated with decreases in other respiratory virus infections. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021; 8(6)ofab 105. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab105>.
19. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan Y, Yang Y, Yan Y et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75(7): 1730-41.
20. Zhang JJ, Cao YY, Dong X, Wang BC, Liao MY, Lin J, et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR positive and negative results for SARS-CoV-2. *Allergy*. 2020; 75(7): 1809-12.
21. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed Coronavirus Disease 2019-COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (15): 458-64.
22. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(10): 1915-21.
23. The Lancet Respiratory Medicine. Reflecting on World Asthma Day in the era of COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 423.
24. Bhutani M, Hernandez P, Bourbeau J, Dechman G, Penz E, Aceron R, et al. Key highlights of the Canadian Thoracic Society's position statement on the optimization of chronic obstructive pulmonary disease management during the COVID-19 pandemic. *Chest*. 2020; 158(3): 869-72.

Cerrahi Tedavi Planlanan Lomber Disk Hernisi Hastalarında Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Tekniklerinin Kullanımı: Anket Çalışması

Güven KILIÇ¹, Ömer POLAT², Ali Ümit ERBAŞ²

ÖZ

Amaç: Lomber disk hastalığı ortaya çıkardığı kronik ve tekrarlayıcı bel ağrısı nedeniyle hastaların yaşam kalitelerini ve psikolojik durumlarını etkilemektedir. Ayrıca ciddi iş gücü ile ekonomik kayba neden olabilen bir hastalıktır. Ağrı nedeniyle son yıllarda hastalar geleneksel ve tamamlayıcı tıp tekniklerine yönelebilmektedir. Bu çalışmanın amacı lomber disk hernisi nedeni ile cerrahi uygulanacak hastalarda, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları (GETAT) ve non-farmakolojik yöntemler kullanma durumunun ve kullanılan yöntemlerin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Lomber disk hernisi nedeni ile cerrahi tedavi endikasyonu konulmuş 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar nörolojik muayene, Vizüel Analog Skalası, Karnofsky performans ölçeği ile değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile GETAT ve non-farmakolojik yöntemler kullanma durumuna yönelik sorular yüz yüze görüşme sırasında soruldu.

Bulgular: Cerrahi endikasyon konulup çalışmaya katılan hastaların 18'i (%50) erkek ve 18'i (%50) kadın, yaş ortalaması 47,69±8,05 yıl idi. Herhangi bir GETAT yöntemi hastaların %55,6'sında tanı konulduğunda uygulandı. En sık uygulanan GETAT yöntemi hacamattı. Fayda görmediğini bildiren hasta sayısı 27 (%75), daha kötüleştiğini bildiren hasta sayısı ise iki (%5,6) idi. Hastaların 26'sı (%72,2) bu yöntemlerin kullanılmasını önermemekteydi. GETAT uygulayan kişilerden sadece 4'ünün (%11,1) doktor olduğu öğrenildi.

Sonuç: Türk toplumunda da giderek kullanım sıklığı artan GETAT yöntemlerinin halk arasında doğru şekilde anlatılarak, bu konuda doğru bilgilendirilmenin sağlanmasına, sağlıkçılar tarafından uygulamaların yapılması konusunda önlemler alınmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bel ağrısı; tamamlayıcı terapiler; ağrı ölçümü.

The Use of Traditional and Complementary Medicine Techniques in Patients with Lumbar Disc Herniation and Undergoing Surgical Treatment: A Questionnaire Study

ABSTRACT

Aim: Lumbar disc disease affects quality of life and psychological status of patients due to chronic and recurrent low back pain. It is also cause serious labor and economic loss. In recent years, patients may turn to alternative and complementary medicine techniques due to pain. This study aimed to examine the use and methods of traditional and complementary medicine (TCM) and non-pharmacological methods in patients undergoing surgery for lumbar disc herniation

Material and Methods: Thirty-six patients with surgical indication for lumbar disc herniation were included in the study. Patients were evaluated with neurological examination, Visual Analogue Scale, Karnofsky performance scale. Questions about the demographic and clinical characteristics of the patients and use of TCM and non-pharmacological methods were asked face-to-face interview.

Results: Eighteen (50%) patients were male and 18 (50%) were female, and the mean age was 47.69±8.05 years. The TCM method was applied in 55.6% of patients when the disease was diagnosed. The most frequently (43.8%) applied TCM method was hijama. The number of patients reporting no benefit was 27 (75%), and the number of patients reporting worsening was 2 (5.6%). 26 (72.2%) of the patients did not recommend the use of these methods. It was learned that only 4 (11.1%) of the people who applied TCM were doctors.

Conclusion: There is a need to explain TCM methods, which are increasingly used in Turkish society, correctly among the public, to provide accurate information on this subject, and to take precautions for the implementation of applications by health professionals.

Keywords: Low back pain; complementary therapies; pain measurement.

1 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, Düzce, Türkiye

2 Özel Düzce Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi - Bolu

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Güven Kılıç , e-mail: gvnkic07@gmail.com
Geliş Tarihi / Received: 06.10.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 11.12.2022

GİRİŞ

H. pylori gram negatif, katalaz, oksidaz ve üreaz pozitif İntervertebral disk yapılarının dışarıya doğru yer değiştirerek fitikleşmesine disk hernisi denmektedir. Herniye disk materyali nöronal dokuya baskı uyguladığında iskemiye neden olabilir. Bu durumun patofizyolojisinde inflamatuvar cevabın da katkısı olduğu bilinmektedir. Mekanik basıya sekonder gelişen ödem, sinir köklerinin vasküler yapılarına kompresyon yapar ve sinir kök iskemisi gelişir. Bu duruma bağlı olarak bel ağrısı, belde tutulma şikayetleri ve diğer nörolojik bulgular ortaya çıkar (1,2).

Lomber disk hastalıklarında bilimsel tedavi seçeneklerinin tıp literatürüne girmesinden önce bazı yöntemler tedavi seçeneği gibi gözükmüş ve insanlık tarihi boyunca denenmiştir. Hastalık ile ilgili bilimsel verilerin artması ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, gerçekte konservatif tedavinin uygun olmadığı hastalarda (kauda ekuina sendromu, ilerleyici nörolojik defisit, vb.) bile çare olarak görülmüş yöntemler terk edilerek, akılcı, bilimsel temellere dayanan konservatif tedavi protokollerine geçilmiştir (1,2). Ancak ortaya çıkan kronik ve tekrarlayıcı bel ağrısı hastaların yaşam kalitelerini ve psikolojik durumlarını oldukça fazla etkileyebilmektedir. Günümüzde tedavisi olan bu hastalıkların tekrarlayıcı, kronik ve takip gerektiren hastalık olması, hastaların geleneksel ve tamamlayıcı tıp tekniklerine yönelebilmemesine neden olmaktadır (1,2).

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları (GETAT), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, tanı koyma, iyileştirme veya tedavi etmenin yanı sıra sağlığın iyi bir biçimde sürdürülmesinde kullanılan, farklı kültürlere özgü, teori, inanç ve tecrübelerle dayalı izahı yapılabilen veya yapılamayan bilgi, beceri ve uygulamalar bütünü” olarak tanımlanmıştır (3). Tarihi çok eskilere dayanmakta olan GETAT, son yıllarda oldukça popüler hale gelmiş, kullanım alanı ve sıklığı artmıştır. DSÖ 2000 yılı verilerine göre GETAT uygulamalarının kullanım sıklığı Afrika’da %80, Kanada’da %70, Avustralya’da %48, Amerika Birleşik Devletleri’nde %42, Belçika’da %38, Fransa’da %49 dur (4-5). GETAT pek çok ülkede olduğu gibi Türkiye’de modern tıp uygulamaları ile birlikte kullanılmaktadır. Dünya üzerinde GETAT; akupunktur, homeopati, ozon tedavisi, oksijen tedavisi, mezoterapi, masaj, hipnoz, ayurveda, aromaterapi, yoga, kriyoterapi, meditasyon, osteopati, refleksoloji, kaplıca tedavisi, termal tedavi, hidroterapi, müzikoterapi, plates gibi çeşitli yöntemlerle uygulanmaktadır. Ülkemizde son olarak Sağlık Bakanlığı tarafından Ekim 2014 senesinde “Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği” yayınlanmıştır (6). Bu yönetmelik sayesinde yöntemlerin kullanım amaçları, hangi tür hastalıklara uygulanıp uygulanamayacağı, yapılacak eğitimler, hangi sağlık kuruluşları ve kimler tarafından uygulanabilecekleri net şekilde ifade edilmiştir. Akupunktur dışındaki yöntemler ilk kez bu yönetmelikte ele alınmıştır ve 15 yöntem kabul görmüş ve açıklamaları yapılmıştır. Bunlar; fitoterapi, larva uygulaması, mezoterapi, proloterapi, müzik terapi, hipnoz, kupa uygulaması, homeopati, ozon uygulaması, sülük tedavisi, osteopati, akupunktur, refleksoloji, kayropratik,

apiterapidir. Bu yöntemleri uygulama yetkisi doktorlara ve kendi alanlarının dışına çıkmamak şartıyla diş hekimleri ve eczacılara verilmiştir (4,6-8).

Çalışmamızda lomber disk hernisi nedeni ile beyin cerrahi anabilim dalında cerrahi uygulanacak hastalarda, GETAT ve non-farmakolojik yöntemler kullanma durumu ve kullanılan yöntemler incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Kasım 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi polikliniğine lomber disk hastalığı tanısı ile başvurup cerrahi endikasyon konmuş ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş üstü, uygulanan yöntemin ne olduğu konusunda bilgi verebilecek sosyokültürel seviyede olan 36 kişi dahil edildi. Hastalara nörolojik muayeneleri yapıldı. Ağrı şiddeti Vizüel Analog Skalası (VAS) ve günlük işlevlerini yerine getirme durumları Karnofsky performans ölçeği ile değerlendirildi (9). Hastaların demografik ve klinik özelliklerine ilişkin sorulardan; GETAT ve non-farmakolojik yöntemler kullanma durumuna yönelik sorulardan oluşan bir veri toplama formu kullanıldı. Bu formda hastalara, alternatif ve tamamlayıcı tıp teknikleri konusundaki yaklaşımlarını, algılarını, ne sıklıkta uyguladıklarını, etkili bulup bulmadıklarını, uygulanan yöntemin ne olduğu, sonuçları, kim tarafından uygulandığı gibi çok sayıda soru soruldu. Çalışma için kullanılan anket formları hastalarla yapılan yüz yüze görüşme sırasında dolduruldu.

Tüm bu işlemler öncesinde Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu’ndan 05.10.2020 tarih ve 2020/225 karar no ile onay alındı. Hastalara form doldurulmadan önce araştırma ile ilgili bilgi verildi, onayları alındı ve gönüllü olur formu imzalatıldı.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler IBM SPSS V.22 programı ile değerlendirildi. Sayısal verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ve basıklık ve çarpıklık katsayıları ile incelendi. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca, çeyreklikler ve minimum-maksimum değerler ile verildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile özetlendi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak dikkate alındı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 36 hastanın 18’i (%50) erkek ve 18’i (%50) kadın olup, yaş ortalaması $47,69 \pm 8,05$ yıl idi. Tüm hastaların evli olduğu, 12 (%33,3) hastanın sigara ve 4 (%11,1) hastanın alkol kullanmakta olduğu görüldü. Hastaların geliri, mesleği, eğitim durumu gibi demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Hastaların tamamında ağrı ve nörolojik defisit mevcuttu. Topikal tedavi %80,6’sında, non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanımı %94,4’ünde ve fizik tedavi uygulamaları %11,1’inde cerrahi tedavi kararı öncesinde kullanılmıştı. Hastaların VAS ortancası 8, Karnofsky ortancası ise 60 olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 1. Hastalara ait demografik özellikler

Demografik Özellik	n (%)
Yaş (yıl), ortalama±ss [min-maks]	47,69±8,05 [36-66]
Cinsiyet	
Erkek	18 (50,0)
Kadın	18 (50,0)
Medeni hali	
Evli	36 (100)
Sigara	12 (33,3)
Alkol	4 (11,1)
Aile geliri	
< Asgari ücret	12 (33,3)
Asgari-5000	9 (25,0)
5001-10000	13 (36,1)
≥10001	2 (5,6)
Meslek	
Memur	1 (2,8)
Özel sektör	5 (13,9)
İşçi	4 (11,1)
Ev hanımı	10 (27,8)
Kendi işi	5 (13,9)
Emekli	2 (5,6)
Diğer	9 (25,0)
Eğitim durumu	
Gitmemiş	1 (2,8)
İlkokul	11 (30,6)
Ortaokul	5 (13,9)
Lise	14 (38,9)
Yüksekokul	1 (2,8)
Üniversite	4 (11,1)

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

Hastalık Özellikleri	n(%)
Ağrı süresi (yıl), ortanca (ÇAG) [min-maks]	4,5 (8) [1-20]
Ağrı	36 (100)
Nörodefisit (uyuşukluk, duyu)	36 (100)
Kas gücü kaybı	32 (88,9)
Topikal tedavi	29 (80,6)
NSAİ tedavi	34 (94,4)
Ameliyat	36 (100)
FTR	4 (11,1)
VAS, ortanca (ÇAG) [min-maks]	8 (1) [5-10]
Karnofsky, ortanca (ÇAG) [min-maks]	60 (30) [40-80]

GETAT yöntemlerine hastaların 20'sinin (%55,6) tanı konduğunda, 10 (%27,8) hastanın ise klinik bulgu arttığında başvurduğu saptandı. GETAT tedavi süresinin hastaların %91,7'sinde kısa süreli olduğu, hekimden aldıkları tedavilere %50'sinin düzenli olarak devam ettikleri görüldü. GETAT yöntemlerinden %60 oranla arkadaş ve tanıdıklar aracılığıyla haberdar oldukları saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların GETAT kullanım zamanı ve haberdar oluşları

Alternatif tedavi	n (%)
Hangi durumda uyguladınız	
Hastalık hafifken	4 (11,1)
Hastalık tanısı konur	20 (55,6)
konmaz	10 (27,8)
Bacağım tutmayınca	2 (5,6)
Tedaviye dair ümidimi	
yitirince	
Ne kadar süre kullandınız	
0-2 hafta	33 (91,7)
2-4 hafta	1 (2,8)
1-6 ay	1 (2,8)
>6 ay	1 (2,8)
Eş zamanlı doktor tedavisi	
Evet, düzenli	18 (50,0)
Evet, bazen	12 (33,3)
Hayır	6 (16,7)
Nasıl haberiniz oldu	
İnternet	4 (8,0)
Arkadaş	19 (38,0)
Akraba	8 (16,0)
Tanıdık	11 (22,0)
Televizyon	8 (16,0)

Hastaların 17'si (%47,2) bir, 13'ü (%36,1) iki, 4'ü (%11,1) üç, 1'i (%2,8) dört, 1'i (%2,8) beş ayrı GETAT yöntemini kullanmıştı. En sık (28 hasta) uygulatılan GETAT yöntemi hacamattı. Hacamattı 11 hasta tek başına, 17 hasta ise bel çekirme, masaj, kupa çekme, fitoterapi ve sülük gibi ek GETAT yöntemleri ile birlikte uygulatılmıştı. Tablo 4'de uygulatılmış GETAT yöntemleri ve hasta sayıları verilmiştir.

Hastaların %75'nin hekimi GETAT uygulatıp uygulatmadıklarını sormuş, %25'inin hekimi hastayı bu konuda sorgulamamıştı. Hekim tarafından sorgulanmayan hastaların %55,6'sının bu işlemi hekimine bildirmemiştir. Hastaların %29,6'sının hekimi bu uygulamayı bırakmasını isterken, %51,9'u önermemiş ancak devam edip etmeme kararını hastaya bırakmıştır. Hastaların GETAT uygulatmasında temel neden olarak; sıkılıp-başka yöntem arayışına girmiş olmak ve bu yöntemlerin doğal, tehlikesiz ve yan etkisinin olmadığına olan inanç yatmaktaydı. Fayda gördüğünü belirten hasta sayısı yedi (%19,4), fayda görmediğini bildiren hasta sayısı 27 (%75), daha kötüleştiğini bildiren hasta sayısı ise iki (%5,6) idi. Hastaların 26'sı (%72,2) bu yöntemlerin kullanılmasını önermemekteydi (Tablo 5). GETAT uygulayan kişilerin mesleği sorulduğunda 4'ünün (%11,1) doktor, 14'ünün (%38,9) diğer sağlık personeli olduğu, 14'ünün (%38,9) sağlıkçı olmadığı, 4 (%11,1) hastanın ise bu konuda fikir sahibi olmadığı saptanmıştır. Uygulayan kişilerin 17 (%47,2) hastada eğitim almış, 4 (%11,1) hastada eğitim almamış olduğu saptandı. Hastalardan 15'inin (%41,7) uygulayan kişinin eğitimli olup olmadığıyla ilgilenmediğini bildirmiştir (Tablo 6).

Tablo 4. Hastaların alternatif tedavi kullanma sayıları ve dağılımı

Alternatif tedavi	n (%)
Kullanılan sayı	
1	17 (47,2)
2	13 (36,1)
3	4 (11,1)
4	1 (2,8)
5	1 (2,8)
Tedavi*	
Gıda takviyesi	2 (3,1)
Fitoterapi	2 (3,1)
Kaplıca	1 (1,6)
Bel çektirme	9 (14,1)
Hacamat	28 (43,8)
Sülük	7 (10,9)
Özel diyet	1 (1,6)
Masaj	7 (10,9)
Akupunktur	1 (1,6)
Kupa	6 (9,4)
Tedavi	
Gıda takviyesi	
Gıda takviyesi+Hacamat+Sülük	1 (2,8)
Fitoterapi+Hacamat	1 (2,8)
Fitoterapi+Hacamat+Masaj+Akupunktur+Kupa	1 (2,8)
Kaplıca+Hacamat+Masaj	1 (2,8)
Bel çektirme	1 (2,8)
Bel çektirme+Masaj	1 (2,8)
Bel çektirme+Hacamat	5 (13,9)
Bel çektirme+Hacamat+Sülük	1 (2,8)
Bel	11 (30,6)
çektirme+Hacamat+Masaj+Kupa	4 (11,1)
Hacamat	1 (2,8)
Hacamat+Sülük	1 (2,8)
Hacamat+Masaj	1 (2,8)
Hacamat+Masaj+Kupa	1 (2,8)
Sülük	1 (2,8)
Özel diyet	2 (5,6)
Masaj+Kupa	
Kupa	

*: Birden fazla seçenek işaretlenmiş olup 36 katılımcıdan toplam 64 cevap alınmıştır.

Tablo 6. GETAT uygulayan kişilerin mesleği ve eğitim durumu

Alternatif tedavi	(n=36)
Uygulayan mesleği	
Doktor	4 (11,1)
Sağlık personeli	14 (38,9)
Sağlıkçı değil	14 (38,9)
Bilmiyorum	4 (11,1)
Uygulayan eğitimi	
Evet, almış	17 (47,2)
Evet, almamış	4 (11,1)
İlgilenmedim	15 (41,7)

Tablo 5. Hastaların GETAT kullanma durumları ve fayda oranları

Alternatif tedavi	n (%)
Doktor sordu mu	
Evet	27 (75,0)
Hayır	9 (25,0)
Kendiniz bildirdiniz mi (n=9)*	
Başlamadan önce	1 (11,1)
Fayda etmeyince	1 (11,1)
Fayda edince	1 (11,1)
İzin vermedi, yine de kullandım	1 (11,1)
Hayır	5 (55,6)
Doktor tepkisi (n=27)**	
Bırakmamı söyledi	8 (29,6)
Önermedi, bana bıraktı	14 (51,9)
Kullanabileceğimi söyledi	2 (7,4)
Umursamadı	2 (7,4)
Diğer	1 (3,7)
Kullanma nedeni	
Modern ilaç fayda etmiyor	6 (16,7)
Sıkıldım, başka yöntem arayışı	10 (27,8)
Doğal, tehlikesiz ve yan etkisi yok	16 (44,5)
Çok kolay ulaşıyor	1 (2,8)
Bilmiyorum	3 (8,3)
Fayda etti mi	
Evet	7 (19,4)
Hayır	27 (75,0)
Kötüleştirdi	2 (5,6)
Ne kadar fayda	
İyi	3 (8,3)
Ortalama	2 (5,6)
Çok az	6 (16,7)
Hiç	23 (63,9)
Hayal kırıklığı	2 (5,6)
Önerir misiniz	
Evet	3 (8,3)
Hayır	26 (72,2)
Deneyebilirler	1 (2,8)
Herkes kendi karar versin	6 (16,7)

*: Sadece üstteki soruya hayır yanıtı veren 9 kişi için

** : Sadece üstteki soruya evet yanıtı veren 27 kişi için

TARTIŞMA

Lomber disk hastalığı önemli bir sağlık sorunudur. Tarihsel perspektifte baktığımızda bilimsel tedavi seçeneklerinden önce bazı geleneksel yöntemler tedavi seçeneği olmuş ve yüzyıllarca denenmiştir (1). Modern tıptaki gelişmelere rağmen kronik hastalıkların tedavisinde çoklu ilaç kullanılması, ilaç ve tıbbi müdahalelerin çok sayıda yan etkisinin olmasının yanı sıra hastalardaki bağıışıklığı güçlendirmek ve zinde kalmak isteği, hastaları yeni uygulamaları aramaya yöneltmiştir (10,11).

GETAT uygulamaları tüm dünyada giderek artmaktadır (12). GETAT kullanımı, ülkeler arasında ve ülke içerisinde araştırılan popülasyona göre farklılıklar gösterebilmektedir (6,13). Yaşam boyu GETAT kullanım oranı %35 ile %69 arasındadır. Türkiye’de bu oran %12,6-76 arasında yer almaktadır (14,15). GETAT’ın en yaygın kullanıldığı ülkelerin başında Çin gelmektedir. Özellikle geleneksel Çin tıbbi içerisinde yer alan

akapunktur, lomber disk hastalığı tedavisinde kullanılmış ve bel ağrısı üzerinde tedavi edici etkisinin olduğu belirtilmiştir (9,16). Ağrının azaltılmasındaki ilerlemelere karşın, tam olarak yönetilememektedir. Bu durum hem hastaları hem de bakım verenleri ağrının yönetiminde farklı arayışlara yönlendirmiştir (17). Hastalarımızın tamamında ağrı, nörolojik defisit vardı ve VAS ortancası oldukça yüksekti.

GETAT uygulatan hastaların daha çok bekâr, erkek, lise mezunu, çocuğu olmayan, serbest meslek sahibi, geniş aileler ve gelir durumu yetersiz olanlardan oluştuğu bildirilse de bu bulgular farklı çalışmalarda farklı sonuçlar içermektedir (6). GETAT kullanımı başka bir çalışmada daha çok eğitim seviyesi düşük olanlarda ve bayanlarda tespit edilmiştir (18,19). Yavuz ve ark. evli, yüksek eğitilmiş, emekli ve ev hanımı kişilerde daha yüksek oranda GETAT uygulaması olduğunu görmüşlerdir (20). Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine hastalarda kadın erkek oranının eşit ve tamamının evli olduğu saptandı. Çalışmamızda en sık GETAT uygulamasına başvuranların mesleki açıdan Yavuz ve ark. çalışmalarındaki sonuçlarına benzer şekilde ev hanımları olduğu, eğitim seviyesi olarak ise Görmüş ve ark. çalışmalarındaki sonuçlara benzer şekilde lise mezunları olduğu görülmüştür. Güngörmüş ve ark. (6) hastalarının %39,6'sının çevrenin tavsiyesine uyarak GETAT uygulattığını bildirmiş, çalışmamızda ise %60 hastada arkadaş ve tanıdıktan duyulduktan sonra karar verdikleri öğrenilmiştir. Babayiğit ve ark. yaptıkları çalışmada kronik ağrı şikâyeti ile GETAT uygulatan hastalarında en sık GETAT yöntemi olarak %97,6 oranı ile kupa ve hacamat olduğunu, bunu %96,3 oranı ile sülük tedavisinin takip ettiğini bildirmişlerdir (10). Çalışmamızda da hacamat en sık uygulanan GETAT yöntemi idi. Hacamatı 11 hasta tek başına, 17 hasta ise bel çektirme, masaj, kupa çekme, fitoterapi ve sülük gibi ek GETAT yöntemleri ile birlikte uygulandı.

Hangi amaçla uygulandığına göre değişmekle birlikte hastaların fayda görme oranları arasında oldukça fazla fark olduğu görülmektedir. Kutlu ve arkadaşlarının çalışmasındaki bireylerin %64,3'ü kullandığı yöntemi faydasız, %20,6'sı yan etki gördüklerini ifade etmişlerdir (17). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, olguların %36'sı kullandıkları GETAT yöntemini faydalı, %4'ü Batı tıbbından daha iyi olarak değerlendirmiştir (16). Hughes ve ark. olgularının %57,7'sinin fayda görmediklerini, %10'unda kötüleşme olduğunu bildirmişlerdir (21). Güngör ve ark. (5) çalışmalarında hastalarının %83,7'sinin kullandığı yöntemin ağrısını geçirdiğini ifade ettiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda fayda gördüğünü belirten hasta sayısı yedi (%19,4), fayda görmediğini bildiren hasta sayısı 27 (%75), daha kötüleştiğini bildiren hasta sayısı ise iki (%5,6) idi. Hastaların 26'sı (%72,2) bu yöntemlerin kullanılmasını önermemekteydi. Ayrıca çalışmamızda GETAT uygulayan kişilerin mesleği sorulduğunda sadece 4'ünün (%11,1) doktor, 14'ünün (%38,9) diğer sağlık personeli olduğu, 14'ünün (%38,9) sağlıkçı olmadığı, 4 (%11,1) hastanın ise bu konuda fikir sahibi bile olmadığı saptanmıştır.

SONUÇ

Türk toplumunda da giderek kullanım sıklığı artan GETAT yöntemlerinin halk arasında doğru şekilde

anlatılarak, bu konuda doğru bilgilenmenin sağlanmasına, sağlıkçılar tarafından uygulamaların yapılması konusunda önlemler alınmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Polat Ö ve Uçkun A. Lomber disk hastalığında konservatif tedavi yöntemleri. *Türk Nöroşir Derg.* 2018; 28(2): 185-9.
2. Karataş Y, Keskin F. Lomber dejeneratif disk hastalarında konservatif tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics.* 2015; 5(3): 38-43.
3. Talhaoğlu D. Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi uygulamaları. *Bütünleyici ve Anadolu Tıp Dergisi.* 2021; 3(1): 16-29.
4. Şahin S. Geleneksel, tamamlayıcı, alternatif tıp uygulamalarına genel bir bakış. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi.* 2017; 21(4): 159-62.
5. Güngörmüş Z, Kıyak E. Ağrı yaşayan bireylerin tamamlayıcı ve alternatif tedaviye ilişkin bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Ağrı.* 2012; 24(3): 123-9.
6. 27 Ekim 2014 tarih ve 29158 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği" ve ekleri.
7. Mollahaliloğlu S, Uğurlu FG, Kalaycı MZ, Öztaş D. The new period in traditional and complementary medicine. *Ankara Medical Journal.* 2015; 15(2): 102-5.
8. Leung PC. The use of conservative and alternative therapy for low back pain medicines. *Basel.* 2015; 2(3): 287-97.
9. Peus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the karnofsky performance status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC MedInform.* 2013; 13: 72.
10. Babayiğit M, Babayiğit MA, Honca M, Berrin Koşar B, Özayar E. Knowledge, Attitude and behaviors on traditional and complementary medicine practices among our patients with chronic pain complaints. *J Tradit Complem Med.* 2021; 4(2): 210-8.
11. Dossett ML, Davis RB, Lembo AJ, Yeh GY. Complementary and alternative medicine use by US adults with gastrointestinal conditions: results from the 2012 national health interview survey. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(11): 1705-11.
12. Ernst E. The usage of complementary therapies by dermatological patients: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 857-61.
13. Chen YF, Chang JS. Complementary and alternative medicine use among patients attending a hospital dermatology clinic in Taiwan. *Int J Dermatol.* 2003; 42(8): 616-21.
14. Akçay F, Aktürk Z. Gastrointestinal sistem hastalıklarında tamamlayıcı ve alternatif tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics.* 2010; 1(3): 68-75.
15. Kutlu S, Ekmekçi TR, Köşlü A, Purisa S. Dermatoloji polikliniğine başvuran olgularda tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerinin kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2009; 29(6): 1496-502.
16. Yuan WA, Huang SR, Guo K, Sun WQ, Xi XB, Zhang MC et al. Integrative TCM conservative

- therapy for low back pain due to lumbar disc herniation: a randomized controlled clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013: 309831.
17. Uçan Ö, Ovayolu N. Kanser ağrısının kontrolünde kullanılan nonfarmakolojik yöntemler. *Fırat Sağ Hiz Derg.* 2007; 2(4): 123-33.
 18. Gözüm S, Tezel A, Koc M. Complementary alternative treatments used by patients with cancer in eastern Turkey. *Cancer Nurs.* 2003; 26(3): 230-6.
 19. Ceylan S, Hamzaoğlu O, Kömürcü S, Beyan C, Yalçın A. Survey of the use of complementary and alternative medicine among Turkish cancer patients. *Complement Ther Med.* 2002; 10(2): 94-9.
 20. Yavuz M, İlçe A, Kaymakçı Ş, Bildik G, Dıramalı A. Meme kanserli hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumlarının incelenmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2007; 27(5): 680-6.
 21. Hughes R, Ward D, Tobin AM, Keegan K, Kirby B. The use of alternative medicine in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24(2): 118-20.

COVID-19'a Bağlı Sitokin Fırtınasında Anakinra ve Tosilizumab Tedavilerinin Karşılaştırılması*

Ali AKIN ¹, Yılmaz SAFİ ², Talat Soner YILMAZ ¹

ÖZ

Amaç: Koronavirüs-19 hastalığına (COVID-19) bağlı gelişen sitokin fırtınasının (SF) mortalite ve morbiditeyi etkilemede önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda yoğun bakım kliniğinde SF nedenli yatan hastalarda tosilizumab ile anakinranın etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında SF gelişen 69 hasta alındı. Anakinra veya tosilizumab tedavisi alan hastaların aldıkları tedavi süreleri ve dozları, daha önce aldıkları tedaviler (favipiravir ve pulse steroid) kayıt altına alındı. Hastaların biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Sitokin fırtınası olan olguların 42'si (% 60,9) anakinra, 27'si (% 39,1) tosilizumab kullanmıştı. Olguların % 39,1'i (n=27) kadın, % 60,9'u (n=42) erkekti. Olguların yaşları 27 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 56,27±13,87 yıl olarak saptandı. İki grup arasında tedavi öncesi ve 48. saatte bakılan; beyaz küre (Wbc), lenfosit, nötrofil, ferritin, C Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin, fibrinojen, D-dimer, kreatinin değerleri benzerdi (p> 0,05). Anakinra tedavisi alan 42 hastanın 21'i (% 50) exitus oldu, 21'i (% 50) servise alındı. Tosilizumab tedavisi alan 27 hastanın 23'ü (% 85,2) exitus oldu, 4'ü (% 14,8) servise alındı. Anakinra ve tosilizumab arasında mortalite açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi (p= 0,014).

Sonuç: Çalışmamızda COVID-19 nedenli SF gelişen hastalarda anakinra tedavisi, tosilizumaba göre mortalite açısından üstün bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anakinra; COVID-19; sitokin fırtınası; tosilizumab.

Comparison of Anakinra and Tocilizumab Treatments in Cytokine Storm Due to COVID-19

ABSTRACT

Aim: It is thought that cytokine storm (CS) developing due to Coronavirus-19 disease (COVID-19) is important in affecting mortality and morbidity. In our study, it was aimed to compare the efficacy of tocilizumab and anakinra in patients hospitalized with CS in the intensive care clinic.

Material and Methods: Between January 2021 and December 2021, 69 patients who were developed CS were included in the study. Treatment durations and doses who received anakinra or tocilizumab treatment, and previous treatments (favipiravir and pulse steroids) were recorded. Biochemical parameters of the patients were retrospectively analyzed.

Results: Of the cases with CS, 42 (60.9%) received anakinra and 27 (39.1%) tocilizumab. Of the cases, 39.1% (n=27) were female and 60.9% (n=42) were male. The ages of the cases ranged from 27 to 89 years, and the mean age was 56.27±13.87 years. Between the two groups, before treatment and at the 48th hour; white blood cell (Wbc), lymphocyte, neutrophil, ferritin, C Reactive Protein (CRP), procalcitonin, fibrinogen, D-dimer, creatinine values were similar (p> 0.05). Of the 42 patients who received anakinra treatment, 21 (50%) died, and 21 (50%) were taken to the ward. Of 27 patients who received tocilizumab treatment, 23 (85.2%) died, and 4 (14.8%) were taken to the ward. There was a significant difference in mortality between anakinra and tocilizumab (p= 0.014).

Conclusion: In our study, anakinra treatment was found to be superior to tocilizumab in terms of mortality in patients who developed CS.

Keywords: Anakinra; COVID-19; cytokine storm; tosilizumab.

1 Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Şanlıurfa, Türkiye

2 Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp, Şanlıurfa, Türkiye

* Makale Sağlık Bilimleri Üniversitesi 5. İç Hastalıkları Antalya Kongresinde 2-5 Haziran 2022 sözlü bildiri olarak kabul edilmiştir.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ali AKIN, e-mail: draliakin02@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 22.05.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 11.12.2022

GİRİŞ

Çin'de 2019 yılının sonunda pnömoni vakalarının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi ve vakalar hızla artarak dünyanın diğer ülkelerine yayıldı. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)) olarak tanımlandı (1).

Yetişkinlerde COVID-19'un klinik tabloları, asemptomatik enfeksiyondan hafif solunum yolu semptomlarına, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği ile şiddetli pnömoniye kadar uzanmaktadır (2). Çoklu organ yetmezliği olan hastalarda sistemik sitokin ve kemokin seviyelerinde artış gözlenmektedir (3). COVID-19'un bu şiddetli bulgularının potansiyel bir etiolojisi sitokin salınım sendromudur (SSS) ve bunun en şiddetli formu sitokin fırtınası (SF) olarak adlandırılır. Bu sendromlar aşırı inflamatuvar sitokin üretimi (IL-6, IL-10 ve Tümör nekroz faktörü-a (TNF-a)) ile karakterizedir (4).

COVID-19 enfeksiyonunda mortalite ve morbiditeyi asıl belirleyen mekanizmanın; inflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın artmış salınımının, doğal immun sistemi aktive etmesi olduğu düşünülmektedir (5). Yapılan çalışmalarda viral replikasyonun nekroz ve piropitoz içeren inflamatuvar hücre ölümüyle proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (6). Sitokin yanıtı ile enfekte olmayan monosit/makrofajlarla nötrofillerin enfeksiyon alanına toplanması, güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturur ve doku hasarı ile sistemik inflamasyona neden olur (7).

Yapılan çalışmalar; şiddetli COVID-19 ve hiperinflamasyonu olan hastaları immünomodülatör ilaçlarla tedavi etmenin, prognozu iyileştirebileceğini göstermiştir. IL-6 antagonisti olan tosilizumabın orta-şiddetli COVID-19 hastalarında etkin olduğuna ve hastalığın progresyonunu önlediğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (8). Bir diğer immünomodülatör ilaç olan IL-1 reseptör antagonisti anakinra dahil olmak üzere başka antisitokin stratejileri de önerilmektedir (9).

Çalışmamızda, yoğun bakımda COVID-19 nedenli yatan ve SF gelişen hastalarda IL-6 antagonisti tosilizumab ile IL-1 reseptör antagonisti anakinranın mortalite üzerindeki etkinliklerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2021-Aralık 2021 tarihleri arasında Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi Covid Yoğun Bakım Ünitesi'nde COVID-19 tanısı ile yatırılan ve SF tanısı alan 69 olgu dahil edildi. Sağlık Bakanlığı'ndan bilimsel çalışma izni alındı. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Onay numarası: 2HRÜ. 2/04/15 tarih: 21.02.2022, 4 nolu oturum kararıyla). Çalışma Helsinki Bildirgesi uyarınca yürütüldü.

SF; solunum fonksiyonlarında hızlı bozulma olmasına ilaveten üç kriterden (Ferritin>900 μ g/L veya 48 saat içinde hastaneye kabul edilen seviyenin iki katı ve üzerinde artış, C Reaktif Protein (CRP)>100 mg/L ve D-dimer>1500 μ g/L) ikisinin olması olarak tanımlanmıştır (10). Bu kriterlere göre COVID-19 tanısı almış ve SF gelişmesine sekonder olduğu düşünülen akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği tabloları bulunan veya sonraki süreçte bu tablolar gelişen olguların anakinra veya

tosilizumab tedavileri, tedavi süreleri, tedavi dozları ve daha önce aldıkları tedaviler (favipiravir ve pulsesteroid) kayıt altına alındı. Olguların biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak incelendi. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), kan kültürü ve prokalsitonin sonuçlarına göre aktif bakteri ve mantar enfeksiyonu dışlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Mevcut klinik bulguları doğrultusunda 18 yaşından küçük, aktif bakteri ve mantar enfeksiyonu olan, tedavi edilmemiş kanser ve/veya buna bağlı metastazları bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca 50 000/ μ L'den az trombositopeni veya 1500/ μ L'den az nötrojeni, bağırsak perforasyonu veya divertikülit öyküsü olması durumunda immünomodülatör tedavi verilemeyeceği için dışlama kriterleri olarak belirlendi. Tüm hastalara immünomodülatör ilaç öncesi favipiravir ve pulse steroid tedavileri verilmişti. Tedaviye yanıtı olmayan, klinik ve biyokimyasal parametrelere göre SF düşünülen hastalara ileri tedavi olarak tosilizumab veya anakinra uygulandı. Tosilizumab ve anakinra tedavileri benzer klinik ve laboratuvar değerlerine sahip, tedavi kriterlerini sağlayan hastalara rastgele verildi.

SF geliştiği düşünülen, takip edilen hemodinamik ve laboratuvar parametrelerinde kötüye gidiş gözlenen, oksijenizasyon ihtiyacı artan (kısmi oksijen basıncının (PaO₂) solunan oksijen fraksiyonuna oranı (FiO₂; P:F oranı) oda havasında 350 mm Hg'dan az veya ek oksijen ve iki taraflı pulmoner infiltrasyonu olan) hastalara tosilizumab veya anakinra tedavileri uygulandı. Tosilizumab 8 mg/kg dozdan, maksimum 800 mg olacak şekilde, hastanın durumuna göre totalde 400 veya 800 mg 100 ml izotonik sodyum klorür (%0,9) içinde sulandırılarak bir saat içinde intravenöz yoldan uygulandı. Anakinra ise 2-10 mg/kg tedavi dozunda, hastanın ihtiyacına göre 1-7 gün boyunca, totalde 400-2100 mg arası uygulandı. Anakinra dozu ve süresi hasta bazında değerlendirildi ve SF'nin ciddiyetine, laboratuvar değişikliklerine göre düzenlendi.

Hastalar anakinra ve tosilizumab olarak; servise çıkan ve exitus olan olarak ayrı ayrı iki gruba ayrıldı. Tedavi öncesi ve sonrasındaki 48. saatteki laboratuvar değerleri (beyaz küre (WBC), nötrofil, lenfosit sayısı, prokalsitonin, fibrinojen, ferritin, CRP, D-dimer, kreatinin) iki grubun ayrı ayrı kıyaslandı. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, yatış esnasındaki inotropik ilaç ihtiyaçları, parmak ucu oksijen saturasyon değerleri, ateş ve entübasyon durumu kayıt altına alındı. Tedavi öncesi anakinra ve tosilizumab alan hastaların biyokimyasal parametreleri ve klinik durumları kayıtlardan incelendi, benzer klinik ve laboratuvar değerlerine sahip olduğu görüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizleri SPSS 24.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov Test ile ölçüldü. Nicel bağımsız normal dağılan verilerin analizinde Bağımsız Örneklem T Test kullanıldı. Nicel bağımsız normal dağılmayan verilerin analizinde Bağımsız Örneklem Mann-Whitney U Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 69 olgu dahil edildi. Olguların 42'si (%60,9) anakinra, 27'si (%39,1) tosilizumab aldı. Çalışmaya katılan olguların % 39,1'i (n=27) kadın, % 60,9'u (n=42) erkekti. Anakinra verilen hastaların 22'si (% 52,4) erkek, 20'si (% 47,6) kadın; tosilizumab verilen hastaların 20'si (% 74,1) erkek, 7'si (% 25,9) kadındı.

Olguların yaşları 27 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 56,27±13,87 yıl olarak saptandı. Her iki grubun komorbid hastalıkları benzerdi (p>0,05). İki grup arasında tedavi öncesi bakılan; beyaz küre, lenfosit, nötrofil, ferritin, CRP, prokalsitonin, fibrinojen, D-dimer, kreatinin değerleri benzerdi (p> 0,05). İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p= 0,400, p= 0,720) (Tablo 1).

Tablo 1. Sitokin fırtınası gelişen COVID-19 olgularda tedavi öncesi laboratuvar değerleri

Tedavi öncesi	Anakinra (n=42)	Tosilizumab (n=27)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Yaş (yıl)	57,42±13,60	54,48±14,36	0,400
Cinsiyet (n)			0,195
Erkek	22 (% 52,3)	20 (% 74,0)	
Kadın	20 (% 47,7)	7 (% 26,0)	
Beyaz küre	14,30±9,45	13,81±6,00	0,580
Lenfosit	0,96±0,67	0,82±0,55	0,304
Nötrofil	12,12±9,70	12,71±5,79	0,184
CRP	111,04±84,12	118,48±79,14	0,606
Prokalsitonin	3,05±15,48	0,74±2,20	0,513
Ferritin	1014,85±652,96	948,70±538,08	0,782
D-dimer	2,63±3,00	4,01±3,71	0,10
Kreatinin	1,17±1,28	1,00±0,76	0,61
Fibrinojen	4,88±1,80	4,24±1,75	0,14

İki grup arasında tedavi öncesi ve 48. saatte bakılan; beyaz küre, lenfosit, nötrofil, ferritin, CRP, prokalsitonin, fibrinojen, D-dimer, kreatinin değerleri benzerdi (p> 0,05) (Tablo 2).

Tablo 2: Sitokin fırtınası gelişen COVID-19 pozitif olgularda tedavi sonrası 48.saatte laboratuvar değerleri

Tedavi sonrası 48. saat	Anakinra (n=42)	Tosilizumab (n=27)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Yaş (yıl)	57,42±13,60	54,48±14,36	0,400
Cinsiyet (n)			0,195
Erkek	22 (52,3)	20 (74,0)	
Kadın	20 (47,7)	7 (26,0)	
Beyaz küre	13,91±9,14	14,05±6,96	0,518
Lenfosit	0,87±0,71	0,60±0,28	0,141
Nötrofil	13,03±8,97	12,94±6,91	0,620
CRP	69,55±69,69	56,11±40,38	0,828
Prokalsitonin	3,36±16,06	0,56±1,36	0,620
Ferritin	920,46±593,03	953,85±552,96	0,749
D-dimer	4,54±3,76	5,10±3,34	0,27
Kreatinin	1,12±1,20	1,00±1,00	0,323
Fibrinojen	3,66±1,48	3,10±1,44	0,152

Anakinra kolundaki 42 hastanın 21'i (% 50) exitus oldu, 21'i (% 50) servise çıkarıldı. Tosilizumab grubundaki 27 hastanın 23'ü (% 85,2) exitus oldu, 4'ü (% 14,8) servise çıkarıldı. Anakinra grubu ortalama 7,15±4,09 gün, tosilizumab grubu ortalama 15,75±8,96 gün yoğun bakımda kaldıktan sonra servise çıkarıldı. Servise çıkan hastaların yoğun bakımda kalış süreleri arasında anlamlı bir fark yoktu. (p= 0,157) Servise çıkan hastalardan her iki grupta da exitus görülmedi.

Kronik hastalığı olan bireylerle hastalığı olmayan bireylerin taburcu olmaları (veya exitus olmaları) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,126) (Tablo 3).

Tablo 3. Kronik hastalığı olan ve olmayan bireylerin mortalite ve servise çıkma durumu (p=0,126)

	Exitus	Servis	Total
Kronik hastalık var	26	10	36
Kronik hastalık yok	18	15	33
Total	44	25	69

Exitus olan ve servise çıkan hastaların tedavi öncesi bakılan beyaz küre, lenfosit, nötrofil, ferritin, CRP, prokalsitonin, fibrinojen, kreatinin değerleri benzerdi (p> 0,05). Sadece D-dimer düzeyi mortal seyreden vakalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,008). Servise çıkan hastalarda ortalama değer 1,85±2,69 mg/L iken mortal seyredenlerde 4,00±3,57 mg/L olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Servise çıkan ve exitus olan hastalarda tedavi öncesi laboratuvar değerleri

Tedavi öncesi	Servis (n=25)	Exitus (n=44)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Yaş (yıl)	55,56±13,28	54,93±13,64	0,252
Cinsiyet (n)			0,911
Erkek	15 (% 60,0)	27 (% 61,1)	
Kadın	10 (% 40,0)	17 (% 38,9)	
Beyaz küre	13,30±8,81	16,23±12,47	0,326
Lenfosit	1,00±0,52	2,29±10,52	0,569
Nötrofil	11,72±8,63	12,91±8,47	0,592
CRP	95,27±75,19	122,11±85,21	0,212
Prokalsitonin	0,37±0,92	3,10±14,83	0,392
Ferritin	870,27±605,72	1072,50±627,73	0,213
D-dimer	1,85±2,69	4,00±3,57	0,008
Kreatinin	0,83±0,46	1,23±1,30	0,17
Fibrinojen	4,96±2,07	4,33±1,65	0,18

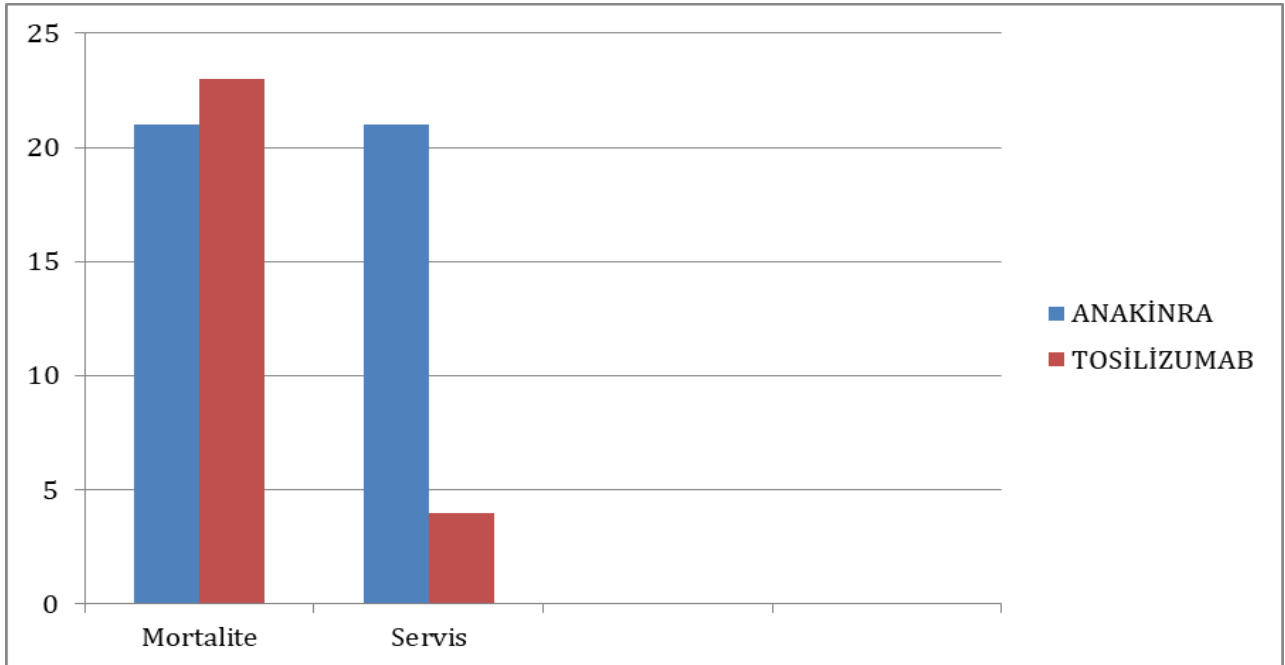
Exitus olan hastaların tedavi sonrası 48. saatte bakılan beyaz küre, nötrofil, CRP, ferritin, D-dimer, kreatin düzeyleri servise çıkanlara göre daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p değerleri sırasıyla 0,031, 0,001, 0,040, 0,034, 0,008, 0,038). Lenfosit, prokalsitonin ve fibrinojen düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p> 0,05) (Tablo 5) .

Tablo 5. Servise çıkan ve exitus olan hastalarda 48. saatteki laboratuvar değerleri

Tedavi sonrası 48. saat	Servis (n=25)	Exitus (n=44)	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Yaş (yıl)	55,56±13,28	54,93±13,64	0,252
Cinsiyet (n)			0,911
Erkek	15 (% 60,0)	27 (% 61,1)	
Kadın	10 (% 40,0)	17 (% 38,9)	
Beyaz küre	11,48±3,23	19,20±23,05	0,031
Lenfosit	1,16±0,83	3,79±21,44	0,569
Nötrofil	9,68±2,99	15,20±9,31	0,001
CRP	34,68±36,23	77,78±62,29	0,040
Prokalsitonin	0,16±0,25	3,40±15,15	0,322
Ferritin	724,77±478,24	1053,37±627,42	0,034
D-dimer	3,16±2,99	5,47±3,57	0,008
Kreatinin	0,77±0,38	1,22±1,32	0,038
Fibrinojen	3,41±1,26	3,35±1,47	0,862

Mortal seyreden ve servise çıkan hastalarda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,252, 0,911) (Tablo 4).

Mortalite açısından anakinra tosilizumaba göre daha üstün bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0,014) (Grafik 1).

**Grafik 1.** Anakinra ve tosilizumab gruplarında mortalite ve servise çıkma durumu (p=0,014)

TARTIŞMA

Şiddetli COVID-19'u olan hastalarda aşırı inflamatuvar sitokin üretimi (IL-1 β , TNF- α IL-6, IL-10) sonucu sitokin salınım sendromu ve bunun en şiddetli formu olan SF görülebilmektedir. Çok sayıda çalışmada SF'nin COVID-19 hastalarının kötüleşmesinde etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar; IL-6 antagonisti tosilizumab'ın ve IL-1 reseptör antagonisti Anakinranın SF'de mortalite ve morbiditeyi azaltabileceğini göstermiştir (10,11).

Aomar-Millan ve ark.'nın şiddetli COVID-19 pnömonisi olan 143 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında; sadece metilprednizolon, metilprednizolon ile tosilizumab alanlar ile metilprednizolon ile anakinra alanlar karşılaştırılmıştır. Anakinra alanlarda mortalite daha düşük ve komplikasyonlar daha az görülmüştür (12).

Cavaliere ark.'nın ARDS gelişmiş, yoğun bakım ünitesi dışında tedavi gören COVID-19 hastaları ile yapmış olduğu çalışmalarında; anakinra alanlarda (29 hasta) kontrol grubuna (16) göre tedavi güvenli bulunmuş ve anakinra tedavisi hastaların %72'sinde klinik iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (10).

Langer-Gould ve ark.'nın retrospektif bir kohort çalışmasında sitokin fırtınası gelişmiş COVID-19 hastalarında anakinra ile tedavi edilen hastalarda mortalitenin tosilizumab ile tedavi edilenlerden daha düşük olduğu bulunmuştur (13).

Çalışmamızda COVID-19 nedeni SF gelişen hastaların tedavisinde mortalite açısından anakinra tosilizumaba göre üstün bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda ağır COVID-19 geçiren hastalarda CRP, D-dimer, kreatinin, ferritin, IL-6, kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz seviyelerinde artış tespit edilmiştir (14,15). Kritik COVID-19 hastalarında lenfopeni yaygın görülmüştür ve bu kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (16). Galvan Roman ve ark.'nın yaptığı çalışmada COVID-19 olup tosilizumab kullanan hastalarda; D-dimer, CRP ve prokalsitonin seviyelerinde azalma görülmüştür (17). COVID-19'a bağlı SF gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada tosilizumab verilenlerde; lenfosit seviyelerinde artış olurken CRP seviyesinde anlamlı düşüş saptanmıştır (18). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan 21 hastayı içeren bir çalışmada rutin tedaviye ek olarak tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda; akciğer lezyonlarının yüksek oranda düzeldiği, düşük CRP seviyeleri, oksijen gereksiniminde azalma ve hastaneden erken taburculuk görülmüştür (11). COVID-19'a bağlı SF gelişen anakinra tedavisi uygulanan hastalarla yapılan bir çalışmada tedavi sonrasında hastaların; ferritin, CRP ve IL-6 seviyelerinde belirgin düşüş saptanmıştır (19). Bir başka çalışmada COVID-19 geçirip anakinra kullanan hastaların oksijen ihtiyaçlarında, vücut sıcaklığında ve CRP düzeylerinde belirgin düşüş görülmüştür (20).

Çalışmamıza alınan hastaların tümünde başlangıçta lenfopeni mevcut olup tedavi sonrası anakinra ve tosilizumab gruplarında lenfosit düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Tedavi sonrası 48. saatte beyaz küre, lenfosit, nötrofil, prokalsitonin, fibrinojen ve kreatinin düzeyleri tedavi öncesindeki değerlere göre benzer bulunmuş; ancak CRP, ferritin ve D-dimer düzeyleri tedavi öncesine göre daha düşük bulunmuştur.

SONUÇ

COVID-19 hastalarında gelişen SF tedavisinde IL-6 antagonisti tosilizumabın ve IL-1 antagonisti anakinra'nın mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda SF gelişen hastalarda anakinranın tosilizumaba göre mortaliteyi azaltmakta daha etkin olduğu gösterilmekle beraber hasta sayımızın ve izlem süremizin kısıtlı olması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Yapılacak geniş ölçekli çalışmalar immünmodülatör tedaviler olan tosilizumab ve anakinranın etkinliğini gösterme açısından yol gösterici olacaktır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: A.A.; Tasarım: Y.S.; Veri Toplama ve/veya İşleme: Y.S.; Analiz ve/veya Yorum: T.S.Y.; Literatür Taraması: A.A.; Makale Yazımı: A.A.; Eleştirel İnceleme: T.S.Y.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Erişim Tarihi: 12.01.2020).
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506.
3. Leisman D, Ronner L, Pinotti R, Taylor D, Sinha P, Calfee C, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8(12): 1233-44.
4. Mehta P, McAuley D. F, Brownm M, Sanchez E, Tattersall R. S, Manson J. J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet.* 2020; 395(10229): 1033-4.
5. Felsenstein S, Herbert J. A, McNamara P.S, Hedrich C.M. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical immunology.* 2020; 215: 108448.
6. Atkin-Smith G. K, Duan M, Chen W, Poon I. K. The induction and consequences of Influenza A virus-induced cell death. *Cell death & disease.* 2018; 9(10): 1-11.
7. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical immunology.* 2020; 214: 108393.
8. Salama C, Han J, Yau L, Reiss W. G, Kramer B, Neidhart J, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine.* 2021; 384(1): 20-30.
9. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Annals of the rheumatic diseases.* 2020; 79(10): 1381-2.

10. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020; 2(6): e325-e331.
11. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(20): 10970-5.
12. Aomar-Millan I. F, Salvatierra J, Torres-Parejo U, Faro-Miguez N, Callejas-Rubio J. L, Ceballos-Torres A, et al. Anakinra after treatment with corticosteroids alone or with tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and moderate hyperinflammation. A retrospective cohort study. *Internal and emergency medicine*. 2021; 16(4): 843-52.
13. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 99: 291-7.
14. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res*. 2020; 69(6): 599- 606.
15. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 510: 475-82.
16. Moore J. B, June C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368(6490): 473-4.
17. Galvan-Roman J. M, Rodriguez-Garcia S. C, Roy-Vallejo E, Marcos-Jimenez A, Sanchez-Alonso S, Fernandez-Diaz C, et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021; 147(1): 72-80.
18. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, Spinicci M, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *The Journal of clinical investigation*. 2020; 130(9): 4694-703.
19. Iglesias-Julian E, Lopez-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, Barraza-Vengoechea J. C, Delgado-Lopez PD, Colazo-Burlato, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *Journal of autoimmunity*. 2020; 115: 102537.
20. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco V. B, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(32): 18951-3.

Kan Kültürü Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Antibiyotik Direnç Profillerinin İncelenmesi

Zuhal KALAYCI ÇEKİN ¹, Mustafa BEHÇET ¹, Fatma AVCIOĞLU ¹,
Yusuf AFŞAR ¹, Ersin ŞENTÜRK ¹, Muhammet Güzel KURTOĞLU ¹

ÖZ

Amaç: Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeniyle çoklu ilaca dirençli bakterilerde meydana gelen artışlar dünya çapında acil bir sorun haline gelmiştir. Bu çalışmada kan kültürü örneklerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antimikrobiyal direnç paternlerinin saptanarak ampirik tedavi ve antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Laboratuvarımıza Haziran 2018-Haziran 2021 tarihleri arasında gönderilen kan kültüründen izole edilen 495 Gram negatif bakteri izolatu retrospektif olarak incelenmiştir. Bakterilerin identifikasyonu için konvansiyonel yöntemler ve tam otomatize cihaz (VITEK2, bioMerieux, Fransa) kullanılmıştır. Tiplendirme sonrasında izolatların antibiyotik duyarlılık testleri, VITEK2 sistemi ile yapılmış, EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre yorumlanmıştır.

Bulgular: Gram negatif izolatlar, sıklıkla yoğun bakım servislerinden izole edilmiştir (%39). Gram negatif bakteriyemilerde saptanan etkenler sıklık sırasına göre; *Escherichia coli* %33,9, *Klebsiella pneumoniae* %19,1, *Acinetobacter* spp. %18,5, *Pseudomonas* spp. %10,3 ve *Enterobacter* spp. %4,6 bulunmuştur. *E.coli*' de daha az direnç karbapenemlere (meropenem %0, imipenem %2,9 ve ertapenem %3,7) , tigesikline %1,8, ve amikasinine karşı %2 saptanmıştır. Enterobacterales izolatlarında daha az direnç oranları sırasıyla karbapenemlere (%6,8-14,5) amikasinine (%10,6) ve tigesikline (%15,9) karşı bulunmuştur. *Pseudomonas* spp.'de daha az direnç amikasinine (%11,8) ve karbapenemlere (%13,7-22,7) karşı saptanmıştır.

Sonuç: Karbapenemler, amikasin ve tigesiklin dışındaki bazı antibiyotiklere direnç oranlarının yüksek oranda saptanması, hastalara ampirik antibiyotik tedavinin dikkatli şekilde uygulanması gerektiğini göstermektedir. Bu sonuçların hastanemizde akılcı antibiyotik kullanımına ve ampirik tedavi seçimine katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik direnci; Gram negatif bakteriler; kan kültürü.

Investigation of Antibiotic Resistance Profiles of Gram Negative Bacteria Isolated from Blood Culture Samples

ABSTRACT

Aim: Due to the widespread use of broad-spectrum antibiotics in recent years, the increase in multidrug resistant bacteria has become an urgent problem worldwide. In this study, it was aimed to determine the antimicrobial resistance patterns of Gram negative bacteria isolated from blood culture samples and to contribute to empirical treatment and antibiotic use policies.

Material and Methods: 495 Gram negative bacteria isolates isolated from blood cultures sent to our laboratory between June 2018 and June 2021 were retrospectively analyzed. Traditional methods and a fully automated device (VITEK2, bioMerieux, France) were used for the identification of bacteria. After typing, antibiotic susceptibility tests of microorganisms were performed with the VITEK2 system, interpreted according to EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) criteria.

Results: Gram-negative isolates were frequently isolated from intensive care units (39%). In order of frequency, the agents detected in Gram-negative bacteremias were; *Escherichia coli* 33.9%, *Klebsiella pneumoniae* 19.1%, *Acinetobacter* spp. 18.5%, *Pseudomonas* spp. 10.3% and, *Enterobacter* spp. 4.6%. Less resistance was found in *E.coli* against carbapenems (meropenem 0%, imipenem 2.9% and ertapenem 3.7%), tigecycline 1.8%, and amikacin 2%. Less resistance rates in Enterobacterales isolates were found against carbapenems (6.8-14.5%), amikacin (10.6%) and tigecycline (15.9%), respectively. Less resistance was detected against amikacin (11.8%) and carbapenems (13.7-22.7%) in *Pseudomonas* spp.

1 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Zuhal KALAYCI ÇEKİN, e-mail: zuhalkalayci@hotmail.com
Geliş Tarihi / Received: 21.06.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 14.12.2022

Conclusion: The high rates of resistance to some antibiotics other than carbapenems, amikacin and tigecycline indicate that empirical antibiotic therapy should be applied carefully to the patients. We are of the opinion that these results will contribute to the rational use of antibiotics and the choice of empirical treatment in our hospital.

Keywords: Antibiotic resistance; blood culture; Gram negative bacteria.

GİRİŞ

Kan dolaşımı enfeksiyonları, uygun antimikrobiyal tedavinin zamanında uygulanmaması halinde yüksek oranda morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen ağır enfeksiyonlardır (1). Kan dolaşımı enfeksiyonları akut olaylar olup, genellikle sepsis ve septik şok gibi yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluklarına neden olmaktadır (2,3). Sepsis, önemli bir halk sağlığı sorunu olup, son zamanlarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir sağlık önceliği olarak ele alınmaktadır (4,5).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarına bakteri ve mantarlar da dahil olmak üzere bir dizi mikroorganizma neden olabilir, ancak etkenlerin %90'ından fazlasından bakteriler sorumludur (6,7,8,9). Gram negatif türlerin neden olduğu bakteriyemi vakalarının sayısı 1997-2013 yılları arasında önemli ölçüde artarak %33'ten %43'e yükselmiştir (10). Artan Gram negatif bakteriyemi insidansı ile birlikte, sıklıkla tedaviyi zorlaştıran ve mortaliteyi artıran antimikrobiyal direncin de ortaya çıkması çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (8,10-16). Çoklu ilaca dirençli Enterobacterales'e bağlı bakteriyemi oranları 1997 ile 2016 arasında iki kattan fazla artarak %6,3'ten %15,8'e yükselmiştir (10). 2005 yılında en yaygın kan dolaşımı etkeni olarak *S. aureus*' un yerini *E. coli* almıştır. *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* kan dolaşım enfeksiyonuna neden olan patojen sıralamasında ilk 10 içerisinde yer almaktadır. Bakteriyemi vakalarının %6-27'sini *E. coli*, %5-13'ünü *K. pneumoniae*, % 4-9'unu *P. aeruginosa* ve % 1-13'ünü *A. baumannii* oluşturmaktadır (7,9,10,12,17). Bu bakteri türleri için enfeksiyon oranları, muhtemelen hasta demografisi ve coğrafyası, verilerin toplandığı yıl ve bakteriyemi tanımları nedeniyle çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir. Gram negatif bakteriyeminin prevalansı ve antibiyotik direnci geçtiğimiz yıllara göre oran olarak artmaktadır, ancak bu konuda daha net bilgiler edinmek için araştırma sayısını artırmak gereklidir (18).

Bu çalışmada da kan kültürlerinde üreyen Gram negatif bakterilerin dağılımı ile antibiyotik direnç oranlarını belirlemek ve uygun ampirik tedavinin seçimine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın etik kurul onayı Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulundan alınmıştır. (Karar No: 2021/207, Karar Tarih: 27/07/2021)

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversite Hastanesi'nde Haziran 2018–Haziran 2021 tarihleri arasında yatan ve poliklinik hastalarından alınan kan kültürü örneklerinden izole edilen Gram negatif bakteri üremesi olan toplam 495 hasta izolatu çalışmaya dahil edilmiştir. Onsekiz yaş altı hastalardan elde edilen mikroorganizmalar çalışmaya alınmamıştır. Aynı hastadan birden fazla üreme olan kan

kültürü örneklerinden sadece ilk izolat çalışmaya alınmıştır.

Kan kültür şişesine alınan örnekler BACTEC 9120 (Becton Dickinson, ABD) otomatik kan kültürü cihazında 5 gün süre ile inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama yapılmış, % 5 koyun koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agara (RTA, Türkiye) pasajlar yapılarak 35.5°C'de 18-24 saat süreyle etüvde inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu için konvansiyonel yöntemler ve tam otomatize tanımlama sistemi (VITEK 2 Compact bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri aynı otomatize sistem ile yapılmış, sonuçlar EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre belirlenmiştir (19).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel olarak veriler frekans ve yüzdelerle özetlenmiştir.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan hastaların ortalama yaşı 71±15.4; ortanca değeri 73 olarak saptandı. Hastaların 242'si (%49) kadın, 253'ü (%51) erkekti.

İzolatlar sıklıkla yoğun bakım ünitelerinden (%39) elde edilirken bunu sırasıyla dahili servisler (%32), acil polikliniği (%17), cerrahi servisler (%11) ve poliklinikler (%1) izlemiştir.

Gram negatif bakteriyemilerde etkenler sıklık sırasına göre; *E. coli* %33,9, *K. pneumoniae* %19,2, *Acinetobacter* spp. %18,6, *Pseudomonas* spp. %10,3 *Enterobacter* spp. %4,6 olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Kan kültüründe etken olarak değerlendirilen Gram negatif bakterilerin dağılımı.

	n	%
<i>Escherichia coli</i>	168	33,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	95	19,2
<i>Enterobacter</i> spp.	23	4,6
<i>Morganella morganii</i>	3	0,6
<i>Proteus</i> spp.	3	0,6
<i>Serratia</i> spp.	4	0,8
<i>Salmonella</i> spp.	6	1,2
Enterobacterales (Toplam)	302	61,0
<i>Acinetobacter</i> spp.	92	18,6
<i>Pseudomonas</i> spp.	51	10,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	42	8,5
Nonfermentatif Gram negatif basiller (Toplam)	185	37,4
<i>Brucella</i> spp.	8	1,6
Gram Negatif bakteri (Toplam)	495	100,0

E.coli' de daha az direnç karbapenemlere (meropenem %0, imipenem %2,9 ve ertapenem %3,7) , tigesikline %1,8, amikasine %2 karşı saptanırken, *K. pneumoniae*' de daha az direnç imipenem (%15,4) ve tigesikline (%17) karşı saptanmıştır.

Tüm Enterobacterales suşlarında daha az direnç karbapenemler (imipenem %6,8, meropenem %9,1 ve ertapenem %14,5), amikasin (%10,6) ve tigesikline (%15,9) karşı bulunmuştur.

Pseudomonas spp. izolatlarında daha az direnç amikasin'e (%11,8) ve karbapenemlere (meropenem %13,7, imipenem %22,7) karşı saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Enterobacterales izolatlarının antibiyotik direnç oranları [n (%)].

Antibiyotik	<i>Escherichia coli</i> (n=168)			<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=95)			Diğer Enterobacterales ** (n=33)			Enterobacterales *** (Toplam) (n=296)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ampisilin	40 (29,4)	0 (0)	96 (70,6)	*	*	*	3 (33,3)	0 (0)	6 (66,7)	43(29,7)	0 (0)	102(70,3)
Piperasilin	4 (14,3)	0 (0)	24 (85,7)	0 (0)	0 (0)	22 (100)	5 (41,7)	0 (0)	7 (58,3)	9 (14,5)	0 (0)	53 (85,5)
Piperasilin-Tazobaktam	135 (87,1)	3 (1,9)	17 (11,0)	31 (33,7)	8 (8,7)	53 (57,6)	21 (72,4)	2 (6,9)	6 (20,7)	187 (67,8)	13 (4,7)	76 (27,5)
Sefepim	81 (53,6)	8 (5,3)	62 (41,1)	22 (24,4)	3 (3,3)	65 (72,2)	23 (79,3)	1 (3,4)	5 (17,2)	126 (46,7)	12 (4,4)	132 (48,9)
Seftriakson	71 (53,0)	0 (0)	63 (47,0)	15 (22,1)	0 (0)	53 (77,9)	14 (63,6)	0 (0)	8 (36,4)	100 (44,6)	0 (0)	124 (55,4)
Sefuroksim	62 (45,9)	0 (0)	73 (54,1)	14 (20,3)	0 (0)	55 (79,7)	6 (28,6)	0 (0)	15 (71,4)	82 (36,4)	0 (0)	143 (63,6)
Sefoksitin	115 (86,5)	2 (1,5)	16 (12,0)	37 (58,7)	0 (0)	26 (41,3)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	156 (76,8)	3 (1,5)	44 (21,7)
Seftazidim	84 (55,6)	0 (0)	67 (44,4)	21 (22,6)	0 (0)	72 (77,4)	15 (48,4)	1 (3,2)	15 (48,4)	120 (43,6)	1 (0,4)	154 (56,0)
İmipenem	33 (97,1)	0 (0)	1 (2,9)	21 (80,8)	1 (3,8)	4 (15,4)	14 (100)	0 (0)	0 (0)	68 (91,9)	1 (1,3)	5 (6,8)
Meropenem	161 (98,2)	3 (1,8)	0 (0)	60 (67,4)	3 (3,4)	26 (29,2)	32 (97,0)	1 (3)	0 (0)	253 (88,5)	7 (2,4)	26 (9,1)
Ertapenem	131 (96,3)	0 (0)	5 (3,7)	42 (60,9)	0 (0)	27 (39,1)	21 (91,3)	1 (4,4)	1 (4,4)	194 (85,1)	1 (0,4)	33 (14,5)
Tobramisin	20 (64,5)	0 (0)	11 (35,5)	10 (38,5)	0 (0)	16 (61,5)	12 (85,7)	0 (0)	2 (14,3)	42 (59,2)	0 (0)	29 (40,8)
Siprofloksasin	79 (47,0)	5 (3,0)	84 (50,0)	26 (27,4)	4 (4,2)	65 (68,4)	23 (69,7)	0 (0)	10 (30,3)	128 (43,2)	9 (3,0)	159 (53,8)
Amikasin	145 (94,8)	5 (3,3)	3 (2,0)	59 (67)	4 (4,6)	25 (28,4)	23 (100)	0 (0)	0 (0)	227 (86,0)	9 (3,4)	28 (10,6)
Gentamisin	120 (72,7)	0 (0)	45 (27,3)	60 (63,8)	8 (8,5)	26 (27,7)	26 (81,2)	0 (0)	6 (18,8)	206 (70,8)	8 (2,7)	77 (26,5)
Tigesiklin	161 (97,6)	1 (0,6)	3 (1,8)	61 (64,9)	17 (18,1)	16 (17,0)	22 (70,0)	4 (13,3)	5 (16,7)	244 (84,1)	0 (0)	46 (15,9)
Trimetoprim-Sülfametoksazol	106 (63,1)	0 (0)	62 (36,9)	35 (36,8)	0 (0)	60 (63,2)	24 (75,0)	0 (0)	8 (25,0)	165 (55,9)	0 (0)	130 (44,1)

Not: Tabloda yer alan bakteri türlerinin hepsinde belirtilen antibiyotiklerin tamamının duyarlılığı test edilmemiştir.

S: Duyarlı R: Dirençli, I: Orta duyarlı

* Doğal dirençli

** Diğer Enterobacterales grubunda 23 *Enterobacter* spp., 3 *Morganella morganii*, 3 *Proteus* spp., 4 *Serratia* spp. olmak üzere toplam 33 izolat değerlendirilmiştir.

*** Enterobacterales ailesinden *Salmonella* cinsi bakteriler çıkarılmıştır.

Tablo 3. Nonfermenter bakteri izolatlarının antibiyotik direnç oranları [n (%)].

Antibiyotik	<i>Pseudomonas spp.</i> (n=51)			<i>Acinetobacter spp.</i> (n=92)			<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n=42)			Toplam (n=185)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Piperasilin	22 (59,5)	0 (0)	15 (40,5)	-	-	-	-	-	-	22 (59,5)	0 (0)	15 (40,5)
Piperasilin-Tazobaktam	31 (66,0)	0 (0)	16 (34,0)	-	-	-	-	-	-	31 (66,0)	0 (0)	16 (34,0)
Sefepim	37 (78,7)	0 (0)	10 (21,3)	-	-	-	-	-	-	37 (78,7)	0 (0)	10 (21,3)
Seftazidim	38 (79,2)	0 (0)	10 (20,8)	-	-	-	-	-	-	38 (79,2)	0 (0)	10 (20,8)
İmipenem	34 (77,3)	0 (0)	10 (22,7)	2 (3,6)	0 (0)	54 (96,4)	-	-	-	36 (36,0)	0 (0)	64 (64,0)
Meropenem	38 (74,5)	6 (11,8)	7 (13,7)	5 (5,4)	1 (1,1)	86 (93,5)	-	-	-	43 (30,1)	7 (4,9)	93 (65,0)
Aztreonam	20 (46,5)	8 (18,6)	15 (34,9)	-	-	-	-	-	-	20 (46,5)	8 (18,6)	15 (34,9)
Siprofloksasin	39 (76,5)	0 (0)	12 (23,5)	1 (1,1)	1 (1,1)	87 (97,8)	-	-	-	40 (28,6)	1 (0,7)	99 (70,7)
Amikasin	40 (78,4)	5 (9,8)	6 (11,8)	34 (37,0)	2 (2,1)	56 (60,9)	-	-	-	74 (51,7)	7 (4,9)	62 (43,4)
Gentamisin	39 (76,5)	0 (0)	12 (23,5)	21 (22,8)	0 (0)	71 (77,2)	-	-	-	60 (39,2)	0 (0)	93 (60,8)
Trimetoprim-Sülfametaksazol	-	-	-	37 (40,2)	0 (0)	55 (59,8)	41 (97,6)	0 (0)	1 (2,4)	78 (58,2)	0 (0)	56 (41,8)

Not: Tabloda yer alan bakteri türlerinin hepsinde belirtilen antibiyotiklerin tamamının duyarlılığı test edilmemiştir.

Enterobacterales ve non-fermenter izolatların antibiyotik direnç oranları sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Hastanemizde bakteriyemi kabul edilen hastaların örnekleri en sık yoğun bakım ünitelerinden (%39), dahili servislere (%32) ve acil servisten (%17) gönderilmiştir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde bakteriyemi oranının yüksek olmasının nedenleri komorbidite oranlarının yüksekliği, immünite yetersizliği ve hastaların genel durumunun bozuk olması olabilir. Bu yüzden yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin daha sıkı uygulanması, gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılması ve yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların kısa sürede bu ünitelerden çıkarılması kan dolaşımı enfeksiyonlarının kontrolünü sağlamada önemli unsurlardır (20).

İngiltere'deki laboratuvarların %90'nın katıldığı, 2004-2008 yılları arasında yapılan sürveyans çalışmasında Gram negatif bakteriyemilerin daha yüksek oranda görüldüğü ve Gram negatif bakterilerin son yirmi yılda Gram pozitif bakterilerin ve mantarların yerini almaya başladığı bildirilmiştir (21). Gram negatif bakteriyemilerin son yıllarda giderek artan oranlarda bildirilmesinin nedenleri arasında Gram negatif bakterilerde gelişen çoklu ilaç direncine rağmen aynı oranda yeni ve etkili antibiyotik keşfedilememesi, Gram negatif bakteriyemilerin üriner ve ve pulmoner sistem enfeksiyonlarına sekonder olarak gelişmesi ile hastane enfeksiyonuna neden olan *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* prevalansının artmış olması sayılabilir (22).

Tabah ve ark.'nın (23) 2012'de 24 ülke 162 yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada *Acinetobacter* spp. (%12,2), *Klebsiella* spp. (%11,9) ve *Pseudomonas* spp. (%11,4) en sık izole edilen kan dolaşımı enfeksiyon etkenleri olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma ile benzer şekilde 2014 yılında Hindistan'da bir travma merkezinde yapılan çalışmada kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan bakteriler; *A. baumannii* (%21,5) ve *K. pneumoniae* (%18) olarak rapor edilmiştir (24).

Bu çalışmaların aksine Wilson ve ark. (21) çalışmalarında en sık bakteriyemi etkeni olarak *E.coli*'yi (%23) saptamışlardır. Benzer şekilde 2015 yılında Kanada'da Sligl ve ark.'nın çalışmasında (25) yoğun bakım ünitesinde, Gram negatif bakteri izole edilen hastalarda en sık tespit edilen bakteri *E. coli* (%21) olmuştur.

Ergönül ve ark.'nın (26) 2016 yılında 17 yoğun bakım ünitesinden izole edilen Gram negatif bakteriyemi etkenleri; *A. baumannii* (%31), *K. pneumoniae* (%27), *E. coli* (%24), *P. aeruginosa* (%9) en sık etkenler olarak saptanmıştır.

Türkiye'den de farklı coğrafi bölgelerden seçilmiş 120 laboratuvarın çalışmaya katıldığı, 2020 yılında yayınlanan, %90'dan fazlasının kan kültürü izolatlarının oluşturduğu WHO CAESAR (Central Asian And Eastern European Surveillance Of Antimicrobial Resistance) raporuna göre en fazla izole edilen bakteriler sırasıyla *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olarak bildirilmiştir (27).

Bizim çalışmamızda bu rapora benzer olarak, sıklık sırasına göre bakteriler *E. coli* (%33,9), *K. pneumoniae* (%19,1), *A. baumannii* (%18,5), *P. aeruginosa* (%10,3), *Enterobacter* spp. (%4,6) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda *E. coli* için antibiyotik direnç oranları sırasıyla ampisilin (%70,6), siprofloksasin (%50),

seftriakson (%47), seftazidim (%44,4), gentamisin (%27,3), piperasillin-tazobaktam (%11) ve amikasin (%2) oranında bulunmuştur. WHO CAESAR 2020 raporunda Türkiye verilerine göre antibiyotik direnç oranları çalışmamızla benzer şekilde sırasıyla ampisilin (%79), seftriakson (%53), siprofloksasin (%52), seftazidim (%47), gentamisin (%26), piperasillin-tazobactam %22, karbapenem direnci (%3) ve amikasin (%2) tespit edilmiştir (27).

Çalışmamızda *K. pneumoniae* antibiyotik direnç oranları sırasıyla seftriakson (%77,9), seftazidim (%77,4), siprofloksasin (%68,4), piperasillin-tazobactam (%57,6), ertapenem (%39,1), karbapenemler (%15,4-39,1), amikasin (%28,4), gentamisin (%27,7) bulunmuştur. WHO CAESAR 2020 raporunda Türkiye verilerine göre kan kültüründe üreyen *K. pneumoniae* antibiyotik direnç oranları yine çalışmamızla benzer şekilde sırasıyla seftriakson (%73), seftazidim (%70), siprofloksasin (%65), piperasillin-tazobaktam (%60), ertapenem (%51), gentamisin (%45), karbapenem (%39), amikasin (%27) olarak tespit edilmiştir (27).

WHO CAESAR 2020 raporunda Türkiye verilerine göre karbapenem direnç oranları *K. pneumoniae*'da %39, *P. aeruginosa* 'da %38, *Acinetobacter* spp.'de %90 olarak bildirilmiştir (27). Tabah ve ark.'nın (23) 2012'de 24 ülke 162 yoğun bakım ünitesinde yaptıkları kan dolaşımı enfeksiyonlarını içeren çalışmada karbapenem direnç oranları *Acinetobacter* spp.'de %69, *K. pneumoniae*'da %38, *Pseudomonas* spp.'de %37, *Enterobacter* spp.'de %5,7 ve *E. coli*'de %1 bulunmuştur. Ayrıca İtalya'da Boncagni ve ark. (28) 2015'te yaptıkları bir çalışmada; karbapenem dirençli suşların yüksek oranda *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp. suşlarında saptandığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada karbapenemler için direnç oranı *K. pneumoniae*'da %15,4-39,1, *Pseudomonas* spp. için %13,7-22,7, *Acinetobacter* spp. için %93,5-96,4 bulunmuştur. Karbapenem dirençli suşlar, genellikle diğer antibiyotiklere de dirençli olmaları nedeniyle tedavi seçeneğini kısıtlamakta ve tedavisi daha zor, mortalitesi daha yüksek enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Acinetobacter* spp. ve *K. pneumoniae* karbapenem direnç oranlarının yüksek olması ve bu klonların hastane ortamında yayılması hastane enfeksiyonu açısından endişe vericidir (29).

Sonuç olarak çalışmamızda en sık görülen mikroorganizmalar; *E. coli* (%33,9), *K. pneumoniae* (%19,1), *A. baumannii* (%18,5) ve *P. aeruginosa* (%10,3) olarak belirlenmiştir. *E. coli* de üçüncü kuşak seflosporinler (seftriakson ve seftazidim), florokinolon (siprofloksasin) direncinin yüksek olması, *K. pneumoniae*' de karbapenem direnç oranlarının yüksek olması, *A. baumannii* suşlarının çoklu ilaca dirençli olması dikkat çekicidir.

Her hastanenin akılcı antibiyotik kullanım politikalarını belirlemesi için kendi verilerini oluşturması ve klinisyenler ile tıbbi mikrobiyologların yakın işbirliği içinde çalışması gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın hastanemizde ki akılcı antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunması ve klinisyenlere yol göstermesi açısından faydalı olacağı düşünülmüştür.

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: Z.K.Ç.; Tasarım: Z.K.Ç., M.B., F.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme: Z.K.Ç., M.B., F.A., Y.A.,E.Ş. ; Analiz ve/veya Yorum: Z.K.Ç., M.B., F.A., Y.A., E.Ş., M.G.K.; Literatür Taraması: Z.K.Ç., M.B., F.A., Y.A., E.Ş. ; Makale Yazımı: Z.K.Ç., M.B., F.A., Y.A., M.G.K.; Eleştirel İnceleme: M.B., F.A., M.G.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

- Satılmış Ş, Aşgın N. Kan kültüründe sıklıkla izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin yıllara göre dağılımı. *Ankem Derg.* 2019; 33(3): 95-101.
- Loonen AJM, Jager CPCde, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PloS one.* 2014; 9(1): p.e87315.
- Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, Machado FR, Ancus D, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *The Lancet infectious diseases.* 2015; 15(5): 581-614.
- Leal HF, Azevedo J, Silva GEO, Amorim AML, Roma LRC, Arraes ACP, et al. Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: epidemiological, clinical and microbiological features. *BMC infectious diseases.* 2019; 19(1): 1-11.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016; 315(8): 801-10.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine.* 2003; 348(16): 1546-54.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical infectious diseases.* 2004; 39(3): 309-17.
- Rodriguez-Creixems M, Alcalá L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine.* 2008; 87(4): 234-49.
- Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J clinical microbiology.* 2003; 41(8): 3655-60.
- Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2019; 63(7): e00355-19.
- Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Bilker WB, Hoegg C, et al. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Archives of internal medicine.* 2006; 166(12): 1289-94.
- Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Journal of clinical microbiology.* 2011; 49(5): 1866-71.
- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. United Kingdom: London; 2016.
- Steven L, Solomon MD, Oliver KB. Antibiotic resistance threats in the United States: stepping back from the brink. *American family physician.* 2014; 89(12): 938-41.
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta, GA: US; 2019.
- Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *Journal of Medical Society.* 2018; 32(1): 76.
- Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New England Journal of Medicine.* 2014; 370(13): 1198-208.
- Holmes CL, Anderson MT, Mobley HL, Bachman MA. Pathogenesis of Gram-negative bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews.* 2021; 34(2): e00234-20.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11, (2021). Available from: <http://www.eucast.org>
- Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Mainardi JL, Timsit JF, Misset B, Carlet J. A one-year prospective study of nosocomial bacteraemia in ICU and non-ICU patients and its impact on patient outcome. *Journal of Hospital Infection.* 2000; 44(3): 206-13.
- Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, Cookson B, Johnson A, Lamagni T, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004–2008. *Clinical Microbiology and Infection.* 2011; 17(3): 451-8.
- Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PRP, Medeiros EAS, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Journal of Clinical Microbiology.* 2011; 49(5): 1866-71.
- Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Carvalho FB, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROCAST International Cohort Study. *Intensive care medicine.* 2012; 38(12): 1930-45.
- Mathur P, Varghese P, Tak V, Gunjiyal J, Lalwani S, Kumar S, et al. Epidemiology of blood stream infections at a level-I trauma care center of India. *Journal of laboratory physicians.* 2014; 6(1): 22.
- Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes.

- International Journal of Infectious Diseases. 2015; 37(1): 129-34.
26. Ergönül Ö, Aydın M, Azap A, Başaran S, Tekin S, Kaya Ş, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *Journal of Hospital Infection*. 2016; 94(4): 381-5.
27. World Health Organization, Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance: Annual report 2020. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/469200/Central-Asian-and-European-Surveillance-of-Antimicrobial-Resistance.-Annual-report-2020-eng.pdf. Erişim tarihi: 27.10.2021
28. Boncagni F, Francolini R, Nataloni S, Skrami E, Gesuita R, Donati A, et al. Epidemiology and clinical outcome of Healthcare-Associated Infections: a 4-year experience of an Italian ICU. *Minerva Anesthesiol*. 2015; 81(7): 765-75.
29. Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. *International journal of antimicrobial agents*. 2010; 36: 8-14.

Anxiety Levels in Cancer Patients during the First Months of the COVID-19 Pandemic

Seher Nazlı KAZAZ ¹, Atila YILDIRIM ¹

ABSTRACT

Aim: COVID-19 remains the biggest health crisis in the age we live in. It is obvious that this pandemic will cause psychological and physical disorders. The aim of this study is to investigate the frequency of anxiety caused by the COVID-19 pandemic in patients with cancer and the factors that may affect it.

Material and Methods: This is an observational, single-center study involving 235 cancer patients admitted to our outpatient clinic. The Turkish validated "Generalized Anxiety Disorder-7" questionnaire form was preferred to evaluate patients' anxiety levels. We also asked patients how long they thought about COVID-19 during the day.

Results: More than one-third of the cancer patients had high and severe anxiety levels because of COVID-19. Severe anxiety was significantly higher in patients with metastatic disease ($p<0.001$). In addition, the rate of severe anxiety was higher in patients with ECOG-PS 2-3 versus ECOG-PS 0-1 ($p<0.001$). Those who thought about COVID-19 for more than 3 hours per day had severe anxiety scores ($p<0.001$). There was no significant relationship between the age, gender or educational status of the patients with the time to focus on COVID-19 and anxiety levels (respectively; $p=0.754$, $p=0.283$, $p=0.276$ and $p=0.689$, $p=0.628$, $p=0.626$). However, approximately two-thirds of patients (66.40%) were more concerned about different issues than COVID-19.

Conclusion: In our study, most cancer patients surveyed were significantly concerned about both COVID-19 infection and delaying active cancer treatments, especially for patients with metastatic disease and poor performance status. In particular, patients in this group should be provided with more careful psychological support.

Keywords: Anxiety; cancer; COVID-19; pandemic.

COVID-19 Pandemisinin İlk Aylarında Kanser Hastalarında Kaygı Düzeyleri

ÖZ

Amaç: COVID-19, yaşadığımız çağın en büyük sağlık krizi olmaya devam etmektedir. Bu pandeminin psikolojik ve fiziksel rahatsızlıklara yol açacağı aşikardır. Bu çalışmanın amacı, kanserli hastalarda COVID-19 pandemisinin neden olduğu anksiyete sıklığını ve bunu etkileyebilecek faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız, polikliniğimize başvuran 235 kanser hastasını içeren gözlemsel, tek merkezli bir çalışmadır. Hastaların anksiyete düzeylerini değerlendirmek için Türkçe geçerliliği olan "Genelleştirilmiş Anksiyete Bozukluğu-7" anket formu tercih edildi. Ayrıca hastalara gün içinde COVID-19 hakkında ne kadar düşündükleri soruldu.

Bulgular: Kanser hastalarının üçte birinden fazlasının COVID-19 nedeniyle yüksek ve şiddetli anksiyete düzeyleri vardı. Metastatik hastalığı olan hastalarda şiddetli anksiyete anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Ek olarak, ECOG-PS 0-1'e kıyasla ECOG-PS 2-3 olan hastalarda şiddetli anksiyete oranı daha yüksekti ($p<0,001$). COVID-19'u günde 3 saatten fazla düşünenlerin ciddi anksiyete puanları vardı ($p<0,001$). Hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu ile COVID-19'a odaklanma zamanı arasında ve anksiyete düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla; $p=0,754$, $p=0,283$, $p=0,276$ ve $p=0,689$, $p=0,628$, $p=0,626$). Bununla birlikte, hastaların yaklaşık üçte ikisi (%66,40) COVID-19'dan farklı konular hakkında daha fazla endişe duyuyordu.

Sonuç: Çalışmamızda, ankete katılan kanser hastalarının çoğu, özellikle metastatik hastalığı ve düşük performans durumu olan hastalar, hem COVID-19 enfeksiyonu hem de aktif kanser tedavilerinin ertelenmesi konusunda önemli ölçüde endişe duymuştur. Özellikle bu gruptaki hastalara daha dikkatli psikolojik destek sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete; COVID-19; kanser; pandemi.

¹ Karadeniz Technical University School of Medicine, Medical Oncology Department, Trabzon/TURKEY

INTRODUCTION

The virus disease COVID-19 (Coronavirus disease-2019) seen in China in December 2019 was accepted by the World Health Organization as a pandemic in January 2020 (1). The pathogen has been identified as a novel enveloped RNA betacoronavirus currently known as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (2). COVID-19 continues to exert its influence by constantly changing and creating new variants from the moment it first emerged to the present day. Omicron variant, the last variant of the COVID-19, emerged in the last quarter of 2021 and has taken the whole world under its influence (3). As in all over the world, COVID-19 is spreading in Turkey, and daily morbidity and mortality rates are increasing.

The rapid spread of the pandemic has challenged the capacity of the countries' health systems. However, these outbreaks cause psychological problems such as anxiety, sleep disturbance and fear (4,5). In this process, some chronic diseases were considered as risk groups. Among these, cancer patients and especially those receiving chemotherapy and immunosuppressive drugs have more risk for mortality (5). This causes anxiety among cancer patients. Anxiety disorder is a common psychiatric disorder in patients diagnosed with cancer (6). In a study conducted by Nikbakhsh N. et al., fear and anxiety were observed in 46% of patients with cancer (7). Anxiety negatively affects the quality of life of cancer patients as well as the general population. In addition, it is known to reduce patients' compliance with medical treatment (8). There were only a few studies conducted on the fear and anxiety caused by COVID-19 in cancer patients in the literature.

This study aimed to investigate the frequency of anxiety caused by the COVID-19 outbreak and related factors that may affect it in patients with cancer during the pandemic (9).

MATERIAL AND METHODS

Patients and study design

A cross-sectional prospective single-center study was conducted using a survey to evaluate the anxiety levels of various types of cancer patients in response to the COVID-19 outbreak. This study was approved by Karadeniz Technical University Medical Faculty, Medical Oncology Outpatient Clinic in July and August 2020.

The sample size was calculated using the open. Epi (Open source epidemiologic Statistics for Public Health) software. The expected prevalence of anxiety is taken as 60% and deviation as 6%. At a 95% confidence interval, the calculated sample size was 205 contributors, and we included 235 participants in the study. Diagnoses and metastasis status of patients were recorded from patients' files. The patients' Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) was evaluated and noted. In our study, we used a screening test called "Generalized Anxiety Disorder-7", which was validated in the Turkish language and consisted of 7 questions (10). The GAD-7 is a self-administered patient questionnaire, which takes approximately 1-2 minutes to complete.

It was thought to be the most appropriate test for this study since it was validated in the Turkish language and was a self-administered and short-term questionnaire in

pandemic conditions. It is a Likert-type quartet scale (0 = none, 1 = many days, 2 = more than half of the days, 3 = almost every day) containing 7 items, which evaluates the experiences asked in the scale items during the last 2 weeks. According to the answers given to the questions in the survey, the GAD-7 score of the participants was determined. In scoring, 0-4: mild anxiety, 5-9: moderate anxiety, 10-14: high anxiety and 15-21: severe anxiety. Scores of 5, 10, and 15 were taken as the cut-off points for mild, moderate, and severe anxiety, respectively. The internal consistency of the GAD-7 was excellent (Cronbach $\alpha=0.92$) for the original questionnaire (9). The Cronbach's alpha coefficient was found to be 0,852 for the total score of GAD-7 in the Turkish validated GAD-7 questionnaire (10).

In addition to examining the demographic characteristics of the patients in the study, the patients were asked how long they thought of COVID-19 in one day [less than 1 hour, 2-3 hours or more than 3 hours]. Patients who underwent routine control or treatment process were included in this study.

Patients who were over 18 years of age, who did not have organic brain syndrome, who were not in the terminal period of cancer, and who agreed to participate in the study were included in the study. Individuals with brain metastases or primary brain tumors were excluded from the study.

Since this was a survey study, when the participants were informed about the study, their verbal consent was accepted as their completion of the questionnaire. So, verbal informed consent was obtained before the interview. The study was approved by the Ethics Board Committee of Karadeniz Technical University Medical Faculty (Ref No: 24237859-275 Date: 13.05.2020) and ethical principles laid down in the Declaration of Helsinki have been followed. The submission of the answered questionnaire was regarded as consensual to participate in the study.

Statistical Analysis

"IBM Statistical Package for Social Science [SPSS 23.0]" program was used for the analyses. Descriptive statistics were applied to identify the items included in the questionnaire. We used numbers and percentages when presenting descriptive data. Since the age variable is not normally distributed, it is given with median, minimum and maximum values. The Chi-square test was used to compare categorical variables. We admitted values of $p < 0.05$ in the comparison results between the groups as statistically significant.

RESULTS

The median age of the patients was 59.0 (min:21, max:82) years. One hundred fourteen patients (48.50%) were female, and 121 patients (51.50%) were male. The patients who had less than middle-high school education level were 57%. The most frequent diagnoses of the patients in this study were gastrointestinal cancers (32.30%) and breast cancer (26.80%). Additionally, 43.40% of these patients were metastatic; 56.60% were nonmetastatic. The ECOG performance status of 82.10% of patients was 0-1; the rest was 2-3. The demographic

characteristics of the study participants are shown in Table 1.

Table 1. Socio-demographic characteristics of the 235 cancer patients enrolled in the study

	n (%)
Sex	
Female	114 (48.5)
Male	121 (51.5)
Age (years)	
18-35	11 (4.7)
36-50	45 (19.1)
51-65	127 (54)
>65	52 (22.2)
Marital Status	
Married	208 (88.5)
Never-Married	15 (6.4)
Others*	12 (5.1)
Who lives with	
Living with family	231 (98.3)
Living alone	4 (1.7)
Educational Background	
Illiterate	15 (6.4)
Primary school	119 (50.6)
High school	69 (29.4)
University	32 (13.6)
Job	
Working	33 (14)
Not-working	202 (86)
Comorbidities	
Absent	116 (49.4)
Present	119 (50.6)
ECOG-PS	
0-1	193 (82.1)
2-3	42 (17.9)
Cancer types	
Gastrointestinal System	76 (32.3)
Breast	63 (26.8)
Lung	44 (18.7)
Others**	52 (22.2)
Stages	
Non-metastatic	133 (56.6)
Metastatic	102 (43.4)

* "Others" included widowed and divorced. ** "Others" included; prostate carcinoma, malignant melanoma, renal cell carcinoma, over carcinoma, sarkoma, head and neck cancers, testis cancer, bladder cancer, timoma, endometrium cancer and thyroid cancer

Table 2. Average time to focus on the COVID-19 outbreak in a day and Generalized anxiety disorder status of the participants

Time to focus on the COVID-19	n (%)
<1 hour	120 (51.1)
1-2 hours	49 (20.8)
≥3 hours	66 (28.1)
Anxiety score of the participants	
Mild anxiety (0-4)	105 (44.7)
Moderate anxiety (5-9)	47 (20)
High anxiety (10-14)	23 (9.8)
Severe anxiety (15-21)	60 (25.5)

The Cronbach alpha value of the GAD-7 scale used in this study was found to be 0.928. The average time to focus on the COVID-19 outbreak in a day and generalized anxiety disorder (GAD) status of the patients are given in Table 2. According to the GAD-7 score, 44.70% of the patients were classified as "mild anxiety", 20% as "moderate anxiety", 9.80% as "high anxiety" and one-fourth of the patients were classified as "severe anxiety".

The responses of the patients for GAD-7 scale items are given in Table 3. More than half (57.40%) of the patients expressed varying rates of nervousness, concern, and anxiety during the day. Approximately two-thirds (66.40%) of the patients said that they were more concerned about issues other than COVID-19. More than half (56.60%) of the patients became angry quickly or uneasy because of COVID-19. 53.60% of the patients said that they were afraid that something very bad would happen because of COVID-19.

The relation between the demographic characteristics of patients and their anxiety scores is shown in Table 4. Severe anxiety was observed with a higher rate in patients with metastatic disease, while mild anxiety was more common in patients without metastasis ($p < 0.001$). Severe anxiety was higher in patients with ECOG-PS 2-3, and mild anxiety was higher in patients with ECOG-PS 0-1 ($p < 0.001$). However, when the patients' age, gender, and educational status were compared with the time to focus on COVID-19, no significant relationship was found between these parameters (respectively; $p=0.754$, $p=0.283$, $p=0.276$). Although most people with metastatic diseases thought about COVID-19 for more than 3 hours a day, most of the patients who did not have metastatic diseases thought about less than 1 hour a day, which was statistically significant ($p < 0.001$). The time to think about COVID-19 was significantly higher in those with ECOG-PS 2-3 than in those with ECOG-PS 1-2 ($p=0.001$).

When we consider the relationship between the times to focus on COVID-19 thinking periods and anxiety scores, it was seen that patients with long COVID-19 thinking periods during the day also had higher anxiety scores, and this was statistically significant. In other words, those who thought about COVID-19 for more than 3 hours per day had severe anxiety scores ($p < 0.001$) (Table 5).

DISCUSSION

In this study, we evaluated the anxiety levels of cancer patients about COVID-19. Our survey study shows a high prevalence of GAD in cancer patients treated in our clinic during COVID-19 pandemic. Anxiety symptoms were more likely to occur in patients with metastatic disease and ECOG-PS 2-3 and those who spent too much time focusing on the pandemic.

The Coronavirus Disease-2019 pandemic, which is still ongoing with variants (11), affected the whole world and killed thousands of people. Just like it disrupted the physical health of many people, it also caused psychological problems such as anxiety, panic, and sleep disorders in many people. Cancer is a disease in which psychiatric disorders are likely to appear (12). In a study conducted by Zhang et al. in China, the mortality rates due to COVID-19 infection were approximately 10 times higher in cancer patients compared to the normal population (13).

Table 3. The Responses of the patients for “The generalized anxiety disorder-7 (GAD-7)” scale items

	Not at all	Several Days	More than half the days	Nearly every day
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1. Feeling nervous, anxious or on edge	100(42.6)	49(20.8)	53 (22.6)	33 (14.0)
2. Not being able to stop or control worrying	124(52.8)	33 (14.0)	67 (28.5)	11 (4.7)
3. Worrying too much about different things	79 (33.6)	33 (14.0)	25 (10.6)	98 (41.8)
4. Trouble relaxing	111(47.2)	53 (22.5)	57 (24.3)	14 (6.0)
5. Being so restless that it is hard to sit still	132(56.1)	35 (14.9)	61 (26.0)	7 (3.0)
6. Becoming easily annoyed or irritable	102(43.4)	49 (20.9)	37 (15.7)	47 (20.0)
7. Feeling afraid as if something awful might happen	109(46.4)	46 (19.6)	28 (11.9)	52 (22.1)

Table 4. Relation between socio-demographic characteristics of cancer patients and their anxiety scores about COVID-19

Socio-demographic Characteristics	Anxiety score of the participants				p value
	Mild anxiety (0-4) n (%)	Moderate anxiety (5-9) n (%)	High anxiety (10-14) n (%)	Severe anxiety (15-21) n (%)	
Sex					
Female	55 (48.2)	23 (20.2)	9 (7.9)	27 (23.7)	0.628
Male	50 (41.3)	24 (19.8)	14 (11.6)	33 (27.3)	
Age (years)					
18-35	7 (63.6)	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (18.2)	0.689
36-50	21 (46.7)	6 (13.3)	4 (8.9)	14 (31.1)	
51-65	53 (41.7)	30 (23.6)	15 (11.8)	29 (22.9)	
>65	24 (46.2)	10 (19.2)	3 (5.8)	15 (28.8)	
Marital Status					
Married	93 (44.7)	46 (22.1)	18 (8.7)	51 (24.5)	0.259
Never-Married	6 (40.0)	0 (0.0)	4 (26.7)	5 (33.3)	
Others*	6 (50)	1 (12.5)	1 (6.25)	4 (31.25)	
Who lives with					
Living with family	103 (44.6)	47 (20.3)	23 (10.0)	58 (25.1)	0.534
Living alone	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	
Educational Background					
Illiterate	8 (53.3)	3 (20.0)	0 (0.0)	4 (26.7)	0.626
Primary school	49 (41.2)	25 (21.0)	15 (12.6)	30 (25.2)	
High school	35 (50.7)	14 (20.3)	6 (8.7)	14 (20.3)	
University	13 (40.6)	5 (15.6)	2 (6.3)	12 (37.5)	
Job					
Working	12 (36.4)	6 (18.2)	4 (12.1)	11 (33.3)	0.617
Not-working	93 (46.0)	41 (20.3)	19 (9.4)	49 (24.3)	
Comorbidities					
Absent	59 (49.7)	21 (17.6)	13 (10.9)	26 (21.8)	0.312
Present	46 (39.7)	26 (22.4)	10 (8.6)	34 (29.3)	
Stage					
Metastatik	33 (32.4)	17 (16.7)	14 (13.7)	38 (37.1)	<0.001
Non-metastatic	72 (54.1)	30 (22.6)	9 (6.8)	22 (16.5)	
ECOG-PS					
0-1	94 (48.7)	44 (22.8)	15 (7.8)	40 (20.7)	<0.001
2-3	11 (26.2)	3 (7.1)	8 (19.0)	20 (47.7)	

*"Others" included widowed and divorced.

Table 5. Relation between time to focus on the COVID-19 between the stage, ECOG-PS and anxiety score of the participants

	Time to focus on the COVID-19			p value
	< 1 hour n (%)	1-2 hours n (%)	≥3 hours n (%)	
Stage				
Metastatik	35 (34.3)	27 (26.5)	40 (39.2)	<0.001
Non-metastatic	85 (63.9)	22 (16.5)	26 (19.6)	
ECOG-PS				
0-1	109 (56.5)	37 (19.1)	47 (24.4)	<0.001
2-3	11 (26.2)	12 (28.6)	19 (45.2)	
Anxiety score of the participants				
Mild anxiety (0-4)	95 (79.2)	10 (20.5)	0 (0.0)	<0.001
Moderate anxiety (5-9)	24 (20.0)	18 (36.7)	5 (7.6)	
High anxiety (10-14)	1 (0.8)	15 (30.6)	7 (10.6)	
Severe anxiety (15-21)	0 (0.0)	6 (12.2)	54 (81.8)	

We believe that anxiety is gaining more importance in cancer patients and their relatives during COVID-19 pandemic. In this study, we evaluated the general anxiety disorder in cancer patients about COVID-19. GAD-7 has been evaluated in many studies for screening for anxiety in cancer patients and has demonstrated adequate diagnostic accuracy area under the curve (AUC) and is therefore applicable for screening for GAD in cancer patients (14,15).

In a study in which 218 cancer patients were included, and the same scale was used, anxiety was observed in 35.80% of the patients (15). In our study, the anxiety rate in cancer patients was 55.30%. In light of this information, the anxiety rate was found to be very high during the COVID-19 pandemic period. We believe that the high mortality and morbidity of COVID-19, as well as the necessity of strict isolation measures and quarantines in the country, increased fear and anxiety in society.

Anxiety in cancer patients, unlike the general population, was not found to be associated with age, gender, or educational status (16). Our study was also found in accordance with this literature. However, anxiety has been associated with metastatic disease in some types of cancer (17). In our study, anxiety symptoms were significantly higher in patients with advanced-stage metastatic cancer and in those with high ECOG performance scores (ECOG 3-4).

When asked about the time they spent thinking about COVID-19 during the day, significant relations were detected in metastatic patients and those with ECOG performance scores between 3-4. Also, positive relations were detected between the COVID-19 thinking period and the GAD-7 scale in our study.

Huanga Y. and Zhao N. conducted a web-based cross-sectional study to determine the anxiety levels in the voluntary general population during the COVID-19 pandemic in China, and used the standardized GAD survey to determine the anxiety scores (18). Similarly, high and severe anxiety scores were detected more in their participants. Approximately one-third of our cancer patients had high and severe anxiety. The study conducted by Huanga Y. and Zhao N. and our study showed similarities in that there were no differences between the anxiety scores in men and women. However, in the study conducted by Sigorski D et al., it was found that COVID-19-related anxiety scores were higher in women than in men (19). Also, in the study of Sigorski et al., no significant differences were detected between the ages of the participants in terms of Coronavirus-related anxiety, as it was the case in our study.

Wang et al. conducted a survey study on the anxiety and psychological stress scores caused by the COVID-19 pandemic in the general population in China by using the Depression, Anxiety and Stress Scale [DASS-21] and found that the anxiety scores of women and those with low levels of education were higher (20); however, our study showed that there were no differences between the genders and the educational levels. No significant differences were detected between the age, marital status, and anxiety scores in both studies. In addition, this study found a positive relationship between the time of patients

spend thinking about COVID-19 during the day and GAD, in line with the results of our study.

When the limitations of our study are considered, the analysis results indicate a snapshot of a particular time period and 220 patients, and there are no comparisons of how they change in time during this pandemic period. Because the GAD-7 questionnaire is a screening test, patients with high scores should be evaluated by psychiatrists. Despite these limitations, the present study is very important in terms of determining the anxiety levels in cancer patients during COVID-19. Because the pandemic continues with variants, there is an increasing concern and anxiety in risky populations such as cancer. For that reason, it is important that this group should be determined with such studies and directed by the primary physicians to psychologist in order to provide psychological support to the patients who need it.

CONCLUSION

In our study, most participants were significantly concerned about COVID-19 infection and delaying active cancer treatments, especially for patients with metastasis and poor performance status. In particular, patients in this group should be provided with more careful psychological support.

Funding: None

Conflict of interest

None of the authors received any type of financial support that could be considered potential conflict of interest regarding the manuscript or its submission.

Authors' Contributions: Idea/Concept: S.N.K.; Design: S.N.K.; Data Collection and/or Processing: S.N.K., A.Y.; Analysis and/or Interpretation: S.N.K., A.Y.; Literature Review: S.N.K., A.Y.; Writing the Article: S.N.K., A.Y.; Critical Review: S.N.K.

REFERENCES

1. 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. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2020; 74(4): 281-2.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565-74.
3. World Health Organization (2021). Update on Omicron [online]. <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron> [accessed 28 November 2021].
4. Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2007; 52(4): 233-40.
5. Huang Y., Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Research*. 2020; 288: 112954.
6. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncology*. 2020; 21(3): 335-7.

7. Nikbakhsh N, Moudi S, Abbasian S, Khafri S. Prevalence of depression and anxiety among cancer patients. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2014; 5(3): 167-70.
8. Greer JA, Pirl WF, Park ER, Lynch TJ, Temel JS. Behavioral and psychological predictors of chemotherapy adherence in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Psychosomatic Research*. 2008; 65(6): 549-52.
9. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of Internal Medicine*. 2006; 166(10): 1092-7.
10. Konkan R, Şenormancı Ö, Güçlü O, Aydın E, Sungur MZ. Validity and Reliability Study for the Turkish Adaptation of the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) Scale. *Archives of Neuropsychiatry*. 2013; 50(1): 53-8.
11. World Health Organization (2020). Current novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak [online]. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus> [accessed 4 January 2020].
12. Berard RM. Depression and anxiety in oncology: the psychiatrist's perspective. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 8: 58-63.
13. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*. 2020; 31(7): 894-901.
14. Tonev I, Conev NV, Valev SS, Panayotova T, Karanikolova T, Donev I. Fast time estimation to predict levels of anxiety in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37: 15_suppl. Abstract e23162.
15. Esser P, Hartung TJ, Friedrich M, Johansen C, Wittchen HU, Faller H et al. The Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) and the anxiety module of the Hospital and Depression Scale (HADS-A) as screening tools for generalized anxiety disorder among cancer patients. *Psychooncology*. 2018; 27(6): 1509-16.
16. Stark DP, House A. Anxiety in cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2000; 83(10): 1261-7.
17. Vodermaier A, Linden W, MacKenzie R, Greig D, Marshall C. Disease stage predicts post-diagnosis anxiety and depression only in some types of cancer. *British Journal of Cancer*. 2011; 105(12): 1814-7.
18. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Research*. 2020; 288: 112954.
19. Sigorski D, Sobczuk P, Osmola M, Kuć K, Walerzak A, Wilk M et al. Impact of COVID-19 on anxiety levels among patients with cancer actively treated with systemic therapy. *ESMO Open*. 2020; 5(5): e000970.
20. 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.

COVID-19 Olası/Kesin Tanılı Sigara Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda Serbest Radikal ve Antioksidan Enzim Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Fatih DAVRAN ¹, Ceyhan HACIOĞLU ², Merve ALPAY ¹, Pınar YILDIZ GÜLHAN ³,
Cihadiye Elif ÖZTÜRK ⁴, Nevin İNCE ⁵, Elif Nisa ÜNLÜ ⁶ Ali Nihat ANNAKAYA ³

ÖZ

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), küresel halk sağlığını tehdit eden ve bir pandemiye yol açan karmaşık bir hastalık olmasına rağmen, hastalığın patogeneğinde yer alan pro-oksidan/oksidan dengesizliğinin katkıları yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, COVID-19 hastalarında sigara kullanımının oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemi biyobelirteçleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya katılan kişiler 4 gruba ayrıldı: (Kontrol grubu) COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanmayan 45 sağlıklı birey, (Grup 2) COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanan 45 birey, (Grup 3) COVID-19 tanılı ve sigara kullanmayan 45 hasta, (Grup 4) COVID-19 tanılı ve sigara kullanan 45 hasta. Katılımcıların serumlarındaki D-dimer, nitrik oksit (NO), glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), malondialdehid (MDA), total antioksidan seviyeleri (TAS) ve total oksidan seviyeleri (TOS) seviyelerini ticari kitler kullanılarak ELİSA yöntemine göre analiz edildi.

Bulgular: COVID-19 tanısı alan kişilerdeki D-dimer seviyelerinde anlamlı bir artış söz konusudur ($p<0,001$). Grup II, Grup III ve Grup IV'deki TAS, CAT, SOD ve GR seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir düşüş göstermiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında özellikle de Grup IV'deki TOS ve MDA seviyelerinde ciddi artış olmuştur ($p<0,001$). Ek olarak, Grup II, Grup III ve Grup IV'deki NO seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmıştır ($p<0,001$).

Sonuç: Verilerimiz, sigara kullanımının COVID-19'daki oksidatif ve nitrozatif hasarı arttırdığı göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; sigara kullanımı; oksidatif stres; nitrozatif stres.

Evaluation of Free Radical and Antioxidant Enzyme Levels in Smokers and Non-Smokers Patients with COVID-19 Possible/Definitive Diagnosis

ABSTRACT

Aim: Although coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a complex disease threatening global public health and leading to a pandemic, the contributions of the pro-oxidant/oxidant imbalance involved in the pathogenesis of the disease have not been adequately studied. Therefore, the aim of this study is to evaluate the effects of smoking on oxidative stress and antioxidant defense system biomarkers in COVID-19 patients.

Material and Methods: Participants were divided into 4 groups in the study: (Control group) 45 healthy individuals without a diagnosis of COVID-19 and not smoking, (Group 2) 45 individuals without a diagnosis of COVID-19 and smoking, (Group 3) 45 patients with a diagnosis of COVID-19 and not smoking, (Group 4) 45 patients with a diagnosis of COVID-19 and smoking 45 patients. D-dimer, nitric oxide (NO), glutathione reductase (GR), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), malondialdehyde (MDA), total antioxidant levels (TAS) and total oxidant levels (TOS) in the serum of the participants were analyzed using commercial kits according to the ELISA method.

Results: There is a significant increase in D-dimer levels in people diagnosed with COVID-19 ($p<0.001$). TAS, CAT, SOD and GR levels in Group II, Group III and Group IV showed a statistical decrease when compared to the control group. Compared to the control group, there was a significant increase in TOS and MDA levels, especially in Group IV ($p<0.001$). In addition, NO levels in Group II, Group III and Group IV were significantly increased compared to the control group ($p<0.001$).

1 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

2 Düzce Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

3 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

4 İstanbul Arel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

5 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

6 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ceyhan Hacıoğlu, e-mail: ceyhanhacioglu@duzce.edu.tr
Geliş Tarihi / Received: 05.10..2022, Kabul Tarihi / Accepted: 14.12.2022

Conclusion: Our data show that smoking increases oxidative and nitrosative damage in COVID-19.

Keywords: COVID-19; smoking; oxidative stress; nitrosative stress.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu çok organlı bir hastalıktır. Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), koronavirüs hastalığını (COVID-19) o sırada küresel olarak ilan edilen yaklaşık 571,678 vaka ve 26,494 ölümlü bir pandemi ilan edildi (1). Damlacık yoluyla bulaşmanın virüsün ana bulaşma yolu olduğu bildiriliyor, ancak virüsün hava yoluyla bulaşabileceğine dair öneriler de vardır. Hastalardaki başlıca klinik belirtiler ateş, kuru öksürük ve baş ağrısıdır, bazı hastalarda koku ve tat kaybı gözlenmiştir (2). Vakaların çoğunda özel tıbbi müdahale gerektirmeyen solunum yolu hastalığına neden olurken, ancak COVID-19 hastalarının %20'ye kadarının hastaneye yatırılması gerekmiştir (3). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu, dengesiz ve kontrolsüz sitokin tepkisini (sitokin fırtınası olarak adlandırılır), aşırı endotelial inflamatuvar reaksiyonları ve vasküler trombozu tetiklemektedir. Bunlar ve muhtemelen henüz bilinmeyen diğer faktörler, COVID-19 hastalarının başlıca ölüm nedenlerinden biri olan akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) gelişmesine yol açabilmektedir (4). Organ ve dokulardaki patolojik değişiklikler muhtemelen enfeksiyona karşı dengesiz bir konak reaksiyonu, örneğin immün ve endotelial hücrelerin ve trombositlerin aşırı aktivasyonu tarafından indüklenmektedir (5). Büyük olasılıkla, hücre aktivasyonuna eşlik eden oksidatif stres, COVID-19 patogenezi derinden etkileyebilmektedir.

Oksidatif stres, artan reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri ile hücresel hasarlara neden olan düşük antioksidan konsantrasyonu/aktivitesi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmıştır (6). ROS, bulaşıcı sürecin patofizyolojisinde hem neden hem de sonuç olmaktadır. Bir yandan ROS üretimi, enfeksiyonu hedeflemek için güçlü bir mekanizma olmakla birlikte, diğer yandan aşırı ROS üretimi, organ hasarı, endotel disfonksiyonu, bozulmuş lenfosit fonksiyonu ve artan inflamasyon ile sonuçlanan dokuya zarar verebilmektedir (7). Aynı zamanda, inflamasyon ve tromboz, ROS'un yenilenmiş oluşumuna neden olarak, oksidatif stres, inflamasyon ve hastalık progresyonundan oluşan bir kısır döngü ile sonuçlanmaktadır. Şiddetli COVID-19 hastalarında, inflamatuvar araçlar oksidatif stres belirteçleri ile koreledir, en güçlü korelasyon oksidatif stres indeksi ile interleükin-6 (IL-6) arasında gözlenmiştir (8). Oksidatif stres ve inflamasyonun karşılıklı olarak birbirini güçlendirdiğini anlamak özellikle önemlidir (9). Bu, COVID-19 hastalarından alınan monositler üzerinde yapılan bir çalışma ile daha da doğrulanmıştır. Artmış mitokondriyal süperoksit ve lipid peroksidasyonu ile belirgin olan kalıcı oksidatif stres, inflamasyon aktivasyonu ile koreledir, her ikisi de hastalık şiddetine işbirliği içinde katkıda bulunmuştur. Yapılan bir çalışma da, oksidatif stresin, sitokin fırtınasının amplifikasyonuna ve sürdürülmesine katılımı, koagülopati ve hücresel

hipoksi gibi COVID-19 hastalarında bulunan değişikliklerle ilişkisi bildirilmiştir (10). Başka bir çalışma ise, COVID-19'un enfekte hücrelerin ölümüne, doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin aktivasyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olduğunu iddia etmiş ve bu süreçlerin tümü, viral enfeksiyonların patogenezi önemli bir katkı sağlayan oksidatif stres ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (11). Dahası, redoks dengesizliğinden ve yanlış koordine edilmiş demirden COVID-19'a önemli katkılarının hücresel oksidatif hasara ve strese neden olduğu ortaya konmuştur (12). Bu nedenle, bahsi geçen çalışmalar oksidatif stres ile COVID-19'un şiddeti arasında güçlü bir ilişki bulmuştur. Ancak, pro-oksidan/oksidan homeostazının COVID-19 hastalarındaki durumu hakkında sınırlı sayıda yayınlanmış veri bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, COVID-19 hastalarında antioksidan ve oksidan seviyelerini kapsamlı bir şekilde araştıran yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Araştırmamızda COVID-19 tanısı almış hastalardan sigara bağımlılığı bulunan/bulunmayan hastalardaki nitrik oksit (NO), glutatyon redüktaz (GR), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), malondialdehid (MDA), total antioksidan seviyeleri (TAS) ve total oksidan seviyeleri (TOS) düzeylerinin COVID-19 tanısı olmayan sağlıklı bireylere göre değişimi değerlendirilmiştir. Böylelikle, oksidatif hasar mekanizmasının COVID-19 diagnozu ve prognozu açısından önemli olabilecek antioksidan parametrelerin durumu kapsamlı şekilde araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deneysel protokol

Bu prospektif çalışma, Helsinki deklarasyonu standartlarına uygun olarak yürütüldü ve Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2020/92). Çalışma hakkında gerekli açıklama yapıldıktan sonra dahil edilen tüm hastalardan veri toplama için bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Temmuz 2020 ve Şubat 2021 tarihi aralığında Düzce Üniversitesi Hastanesi, Pandemi polikliniğine başvuran; COVID-19 tanısı konan ve sigara kullanan veya kullanmayan 45'er hasta ile COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanan veya kullanmayan 45'er sağlıklı birey olmak üzere toplam 180 hasta üzerinde çalışmanın yapılması planlanmıştır. COVID-19 tanısı konmuş hastalar için polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi pozitif ve akciğer tutulumu gösteren hastalar dahil edilmiştir. Çalışma grupları aşağıdaki gibi oluşturulmuştur:

Grup I (kontrol grubu): COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanmayanlar (n=45)

Grup II: COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullananlar (n=45)

Grup III: COVID-19 tanısı olan ve sigara kullanmayanlar (n=45)

Grup IV: COVID-19 tanısı olan ve sigara kullananlar (n=45)

Çalışmaya dahil edileceği düşünülen tüm hastaların kardiyovasküler sistem, hematolojik, endokrinolojik veya başka bir sistem hastalık taramaları yapılarak uygun

hastalar çalışmaya dahil edilmiş, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, diabetes mellitus, karaciğer veya böbrek yetmezliği, sepsis, sistemik hematolojik hastalık, kanser, hipertiroidizm ve gebelik gibi kronik veya akut hastalığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, COVID-19 tanısı alan hastalar da herhangi bir ilaç tedavisi başlanmadan, biyokimyasal analizlerde kullanılacak kan örnekleri alınmıştır. Ek olarak, COVID-19 tanısı olmayan kişilerde de herhangi bir ilaç kullanımının olmadığı teyit edilmiştir.

Biyokimyasal analizler

Biyokimyasal ölçümler, tüm sterilizasyon şartları sağlandıktan sonra alınan kan örneklerindeki D-dimer seviyeleri kalorimetrik yöntem ile IDS analizler B0728 otoanalizörü cihazı kullanılarak Düzce Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Alınan kan örnekleri aseptik koşullara dikkat edilerek Düzce Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında 4°C'de ve 3000 rpm devir ile 15 dakika süreyle santrifüje edilmiştir. Ayrılan serum örnekleri -80°C'de çalışma zamanına kadar saklanmış, tüm örnekler toplandığında birlikte analiz edilmiştir. Analiz süreci, COVID-19 virüsü çalışma koşullarının tüm risklerini kontrol altına alarak gerçekleştirilmiştir.

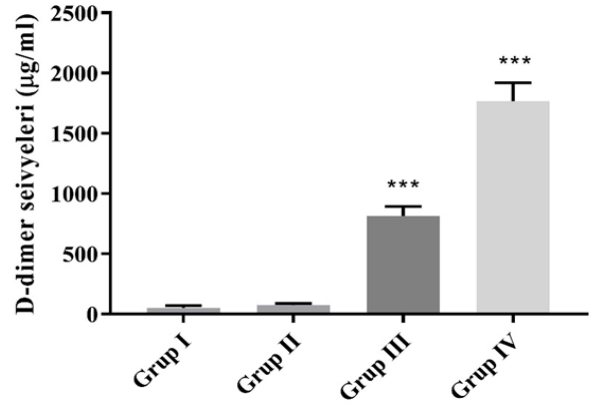
Biyokimyasal analizler için serum örneklerindeki NO, GR, SOD, CAT, MDA, TAS ve TOS düzeyleri ticari kitler (sırasıyla YHB2160Hu, YHB1370Hu, YHB2870Hu, YHB0636Hu, YHB1955Hu, YHB1294Hu ve YHB1295Hu) kullanılarak üretici talimatları doğrultusunda mikropılaka okuyucu (Epoch, BioTek) yardımıyla analiz edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler, GraphPad Prism 7 kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının kontrolü Shapiro Wilk analiz yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Grupların karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve çoklu karşılaştırmalarda Tukey post-hoc testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ilişkin istatistikler ortalama ± standard sapma olarak sunuldu. 0,05'ten küçük herhangi bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

D-dimer ortalamaları bakımından COVID-19 pozitif ve COVID-19 tanısı olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$; Şekil 1). Ayrıca, COVID-19 tanısı olmayan bireylerde sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında D-dimer seviyelerinin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p = 0,17$), COVID-19 pozitif hastalarda sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında yaklaşık iki katlık bir farkın olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$).

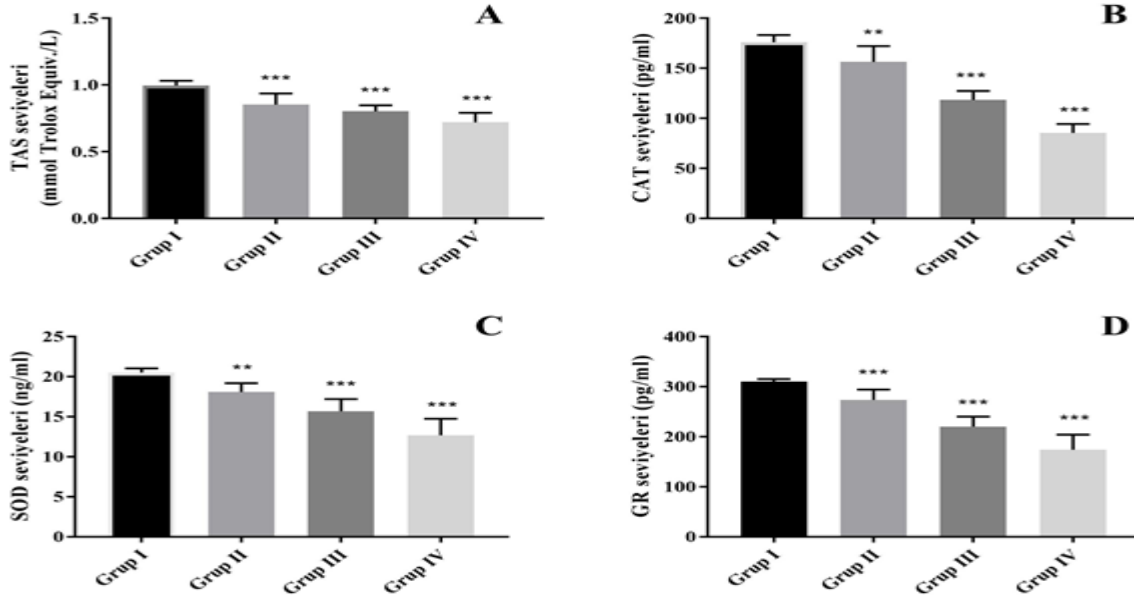


Şekil 1. COVID-19 enfeksiyonunun ve sigara kullanımının D-dimer seviyeleri üzerindeki etkisi. Grup I: COVID-19(-) ve Sigara(-); Grup II: COVID-19(-) ve Sigara(+); Grup III: COVID-19(+) ve Sigara(-); Grup IV: COVID-19(+) ve Sigara(+). *** $p < 0,0001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

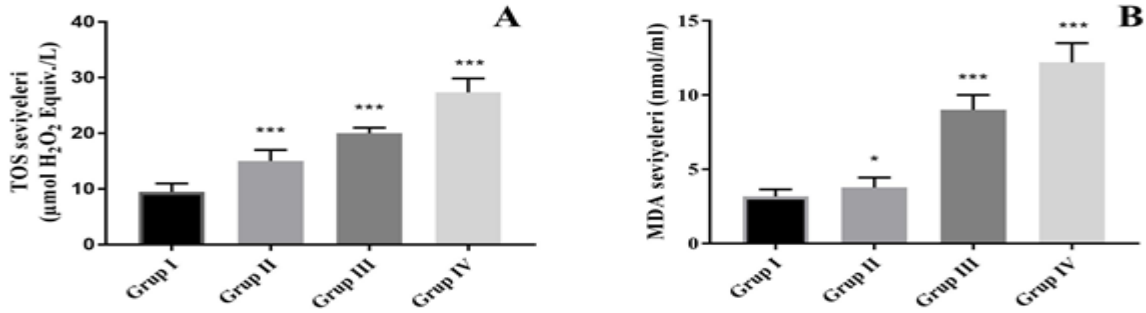
Şekil 2A'da görüldüğü gibi, COVID-19 tanısı olan ve sigara kullanmayan hastalar ile COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanmayan kişiler karşılaştırıldığında antioksidan kapasitelerinde %27,4'lük bir düşüş olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Benzer şekilde, COVID-19 tanısı olan ve sigara kullanan hastalar ile COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanan kişiler arasında da TAS seviyelerinde %33,8'lik bir düşüş görülmüştür ($p < 0,001$). COVID-19 tanısı olmayan ve sigara kullanan kişiler (Grup II), COVID-19 tanısı olan ve sigara kullanmayan (Grup III) ve kullanan hastalar (Grup IV) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CAT seviyeleri sırasıyla %21,4, %39,6 ve %52,2'lik bir düşüş bulunmuştur ($p = 0,00035$ ve $p < 0,001$; Şekil 2B). Şekil 2C'de belirtildiği gibi, Grup II, Grup III ve Grup IV kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SOD seviyelerinde sırasıyla %14,1, %22,7 ve %30,3'lük bir düşüşün olduğu belirlenmiştir ($p = 0,00024$ ve $p < 0,001$). Dahası, COVID-19 enfeksiyonu ve sigara kullanımının GR seviyeleri üzerindeki etkilerine bakıldığında kontrole göre Grup II'de %18,4, Grup III'de %34,7 ve Grup IV'de %45,2'lik düşüşün olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$).

COVID-19 enfeksiyonunun ve sigara kullanımının antioksidan kapasitenin düşmesiyle oksidan yükü ciddi bir şekilde arttığı bulunmuştur (Şekil 3). Şekil 3A'da görüldüğü gibi, Grup II, Grup III ve Grup IV kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TOS seviyelerinde sırasıyla %53,7, %105,3, ve %287,6'lık bir artışın olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Ek olarak, artan oksidan yükü birlikte lipid peroksidasyonunda da TOS seviyelerine benzer paralellikte artışın olduğu Şekil 3B'de belirtilmiştir. Bu göre, Grup II, Grup III ve Grup IV kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA seviyelerinde sırasıyla %15,2, %97,1 ve %210,8'lik bir artışın olduğu belirlenmiştir ($p = 0,0018$ ve $p < 0,001$).

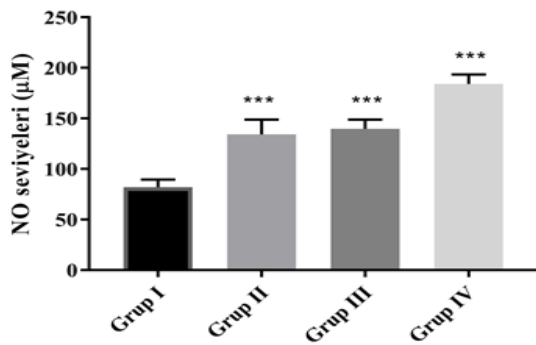
Şekil 4'de görüldüğü üzere, COVID-19 ve sigara kullanımının neden olduğu oksidatif stresin yanında nitrozatif stresin de arttığı tespit edilmiştir. Biyokimyasal analizler doğrultusunda da, NO seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Grup II'de %62,4, Grup III'de %71,5 ve Grup IV'de %112,9'lük artışın olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$).



Şekil 2. COVID-19 enfeksiyonunun ve sigara kullanımının antioksidan savunma sistemi üzerindeki etkileri. A: TAS seviyeleri, B: CAT seviyeleri, C: SOD seviyeleri, D: GR seviyeleri, TAS: Total antioksidan kapasite, CAT: Katalaz, SOD: Süperoksit dismutaz, GR: Glutasyon redüktez. Grup I: COVID-19(-) ve Sigara(-); Grup II: COVID-19(-) ve Sigara(+); Grup III: COVID-19(+) ve Sigara(-); Grup IV: COVID-19(+) ve Sigara(+). ** p<0,001 ve *** p<0,0001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 3. COVID-19 enfeksiyonunun ve sigara kullanımının oksidatif stres üzerindeki etkileri. A: TOS seviyeleri, B: MDA seviyeleri, TOS: Total oksidan kapasite, MDA: Malondialdehit. Grup I: COVID-19(-) ve Sigara(-); Grup II: COVID-19(-) ve Sigara(+); Grup III: COVID-19(+) ve Sigara(-); Grup IV: COVID-19(+) ve Sigara(+). * p<0,01 ve *** p<0,0001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 4. COVID-19 enfeksiyonunun ve sigara kullanımının nitrozatif stres üzerindeki etkileri. NO: Nitrik oksit. Grup I: COVID-19(-) ve Sigara(-); Grup II: COVID-19(-) ve Sigara(+); Grup III: COVID-19(+) ve Sigara(-); Grup IV: COVID-19(+) ve Sigara(+). *** p<0,0001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Verilerimiz, COVID-19 hastalarında oksidan yükün önemli ölçüde yükseldiğini, ancak antioksidan oranının azaldığını gösterdik. COVID-19 hastalarında ayrıca sigara kullanıma bağlı olarak artan D-dimer ve NO seviyesi yanı sıra oksidatif strese de ciddi artışa neden olarak hastalığın prognozunu negatif yönde etkileyebileceğine dair kanıtları ortaya koymuştur. Bildiğimiz kadarıyla da, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında çok sayıda oksidatif ve antioksidan biyobelirteçlerinde derin bir değişiklik olduğunu gösteren ilk rapordur. GR, SOD, CAT ve TAS değerlerine göre de, COVID-19 hastalarında sigara kullanıma bağlı olarak antioksidan savunmalarında önemli bir çöküş tespit edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, sigara içen COVID-19 hastaların hiç sigara içmeyenlere göre daha yüksek oksidatif hasara ve daha düşük antioksidan statüye sahip olduğunu açıkça göstermiştir.

Oksidatif stres, sistemik ROS seviyelerinin hücrel antioksidan tamponlama kapasitesini aştığı ve sonunda hücrel makromoleküllere zarar verdiği fizyolojik bir durumdur (13). ROS ve serbest radikallerin üretimi, normal hücrel metabolizma sırasında meydana gelir. Normal fizyolojik koşullar altında, ROS, temel hücrel fonksiyonlar için gerekli olan önemli sinyal yollarında faydalı roller oynar (14). Mitokondri, elektron taşıma zincirinde moleküler oksijeni süperoksit anyonuna (O_2^-) indirgenğinde ATP sentez reaksiyonları sırasında ROS üretir. Süperoksit anyonunun Fe^{2+} gibi geçiş metalleri ile etkileşimi, hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($OH\cdot$) ve organik peroksitler gibi diğer radikallerin üretimi ile sonuçlanabilir. ROS tarafından membran lipidlerinin oksidasyonu, mitokondriyal geçirgenliğin artması, mitokondriyal transmembran potansiyelinin kaybı, sitokrom c'nin salınması ve nihayetinde hücrenin ölümü ile sonuçlanan iç mitokondriyal membran bütünlüğünde değişikliklere neden olur (15). Lipitler oksidanlar tarafından peroksidasyona karşı çok hassastır, özellikle bir dizi çift bağ içeren çoklu doymamış yağ asitleri. Lipitler membran çift tabakasını oluşturduğundan, reaktif ara ürünler tarafından lipitlere saldırı, lipit peroksidasyonu adı verilen bir dizi reaksiyona yol açar (16). Hücre hasarı sırasında lipit peroksidasyonu birincil olay olduğundan, diyabet, kanser, ateroskleroz, iskemi-reperfüzyon, kalp yetmezliği, Alzheimer hastalığı, romatizmal artrit ve bazı immünolojik hastalıklar dahil olmak üzere bir dizi hastalık durumu, artan lipit peroksit ve aldehit oluşumu ile ilişkilidir (17). COVID-19 hastaları üzerinde yapılan kesitsel bir çalışma, oksidatif strese atfedilen yüksek seviyelerde MDA üretimi bildirilmiştir (18). Qin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonunun aşırı ROS üretimine neden olan fagositik hücreleri aktive ederken, antioksidan enzimlerin yetersiz bulunmasının artan ROS üretimi karşısında zayıflamış bir antioksidan sisteme yol açtığını bulunmuştur (19). Benzer şekilde bir başka çalışmada da, COVID-19 enfeksiyonunun azalmış SOD, GSH ve GPx seviyeleri ile vücudun antioksidan mekanizmalarını bastıran yüksek oksidatif strese neden olabileceği gösterilmiştir (20). Bu çalışmamızda, COVID-19 hastalarında sigara kullanımına bağlı olarak oksidatif yükü belirlemek için TOS ve MDA seviyelerini ve antioksidan kapasiteyi belirlemek için de

TAS, SOD, CAT ve GR düzeyleri analiz edilmiştir. COVID-19 hastalarında sigara kullanıma bağlı olarak oksidatif hasarın şiddetlendiği ve buna bağlı olarak antioksidan savunma sisteminde de ciddi düşüşün olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımızı destekler nitelikte, Metta ve arkadaşları, sigara kullanımının oksidanlar ve antioksidan enzimler arasında bir dengesizlik olduğunu kanıtlamışlardır (21). Araştırmacılar, sigara içenler ve içmeyenler arasında GPX, SOD ve CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğunu ve sigara içenlerde, sigara içmeyenlere kıyasla plazmadaki MDA seviyelerinin önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Mitokondriyal solunum zinciri ayrıca diğer reaktif nitrojen türlerini oluşturabilen NO üretir (22). Reaktif nitrojen türleri de COVID-19'da kritik bir rol oynayabilir. En önemli reaktif nitrojen türlerinden biri olan NO, nitrik oksit sentaz enzimleri tarafından L-arginin'den üretilir ve süperoksit ile hızla etkileşerek peroksinitrit oluşturur (23). COVID-19 hastalarında NO düzeylerinde anlamlı bir artışın olduğu tespit edilmiş ve bu artışın antiviral tedavi ile baskılanabileceği bildirilmiştir (24). Bir başka çalışmada da ise, yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarında serum NO düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur (25). Bu çalışmamızda, COVID-19 hastalarında sigara kullanıma bağlı olarak, TOS ve MDA seviyeleriyle aynı paralellikte NO seviyelerinde kayda değer bir artışın olduğunu belirledik.

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada sunulan veriler, COVID-19 hastalarında oksidan/antioksidan homeostazının bozulduğunu kuvvetle göstermektedir. Sonuçlarımız, sigara kullanımının antioksidan savunma sisteminin daha da düşürerek COVID-19 patogenezinde kritik bir rol oynayabileceğini ve buna bağlı olarak aşırı şekilde artan oksidan yükün COVID-19 hastalarında tedavi yanıtlarını etkileyebileceğini göstermektedir. Öte yandan bu çalışmanın ana sınırlaması, COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti sınıflandırılmasının yapılmamış olmasıdır. Bu nedenle, COVID-19 şiddeti ve sigara kullanımının oksidatif hasar ile antioksidan savunma sistemi arasındaki korelasyon analizi yapılmamıştır.

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: F.D.; Tasarım: F.D., P.Y., M.A., C.E.Ö., N.İ., E.N.U., A.N.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme: F.D., C.H., P.Y., M.A., C.E.Ö., N.İ., E.N.U., A.N.A.; Analiz ve/veya Yorum: C.H., F.D.; Literatür Taraması: C.H., F.D.; Makale Yazımı: C.H.; Eleştirel İnceleme: C.H., F.D.

KAYNAKLAR

1. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(13): 382-6.
2. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. Diagnosis (Berl). 2020; 7(2): 91-6.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019

- (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239-42.
4. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-18.
 5. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020; 181(5): 1036-45.
 6. Preiser JC. Oxidative stress. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36(2): 147-54.
 7. Jensen IJ, McGonagill PW, Berton RR, Wagner BA, Silva EE, Buettner GR, et al. Prolonged reactive oxygen species production following septic insult. *Immunohorizons*. 2021; 5(6): 477-88.
 8. Petrushevska M, Zendelovska D, Atanasovska E, Eftimov A, Spasovska K. Presentation of cytokine profile in relation to oxidative stress parameters in patients with severe COVID-19: a case-control pilot study. *F1000Res*. 2021; 10: 719.
 9. Lage SL, Amaral EP, Hilligan KL, Laidlaw E, Rupert A, Namasivayan S, et al. Persistent oxidative stress and inflammasome activation in CD14^{high}CD16⁺ monocytes from COVID-19 patients. *Front Immunol*. 2022; 12: 799558.
 10. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses*. 2020; 143: 110102.
 11. Chernyak BV, Popova EN, Prikhodko AS, Grebenchikov OA, Zinovkina LA, Zinovkin RA. COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Mosc)*. 2020; 85(12): 1543-53.
 12. Muhoberac BB. What can cellular redox, iron, and reactive oxygen species suggest about the mechanisms and potential therapy of COVID-19? *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 569709.
 13. Alkadi H. A Review on free radicals and antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*. 2020; 20(1): 16-26.
 14. Alpay M, Backman LR, Cheng X, Dukel M, Kim WJ, Ai L, et al. Oxidative stress shapes breast cancer phenotype through chronic activation of ATM-dependent signaling. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 151(1): 75-87.
 15. Yadav N, Kumar S, Marlowe T, Chaudhary AK, Kumar R, Wang J, et al. Oxidative phosphorylation-dependent regulation of cancer cell apoptosis in response to anticancer agents. *Cell Death Dis*. 2015; 6(11): e1969.
 16. Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S, Husain SA. Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2000; 59(2): 163-70.
 17. Sadati Zarrini A, Moslemi D, Parsian H, Vessal M, Mosapour A, Shirkhani Kelagari Z. The status of antioxidants, malondialdehyde and some trace elements in serum of patients with breast cancer. *Caspian J Intern Med*. 2016; 7(1): 31-6.
 18. Martin-Fernandez M, Aller R, Heredia-Rodriguez M, Gomez-Sanchez E, Martinez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol*. 2021; 48: 102181.
 19. Qin M, Cao Z, Wen J, Yu Q, Liu C, Wang F, et al. An Antioxidant Enzyme Therapeutic for COVID-19. *Adv Mater*. 2020; 32(43): e2004901.
 20. Muhammad Y, Kani YA, Iliya S, Muhammad JB, Binji A, El-Fulaty Ahmad A, et al. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med*. 2021; 9: 2050312121991246.
 21. Metta S, Basalingappa DR, Uppala S, Mitta G. Erythrocyte antioxidant defenses against cigarette smoking in ischemic heart disease. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(6): BC08-11.
 22. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39(1): 44-84.
 23. Robbins RA, Grisham MB. Nitric oxide. *Int J Biochem Cell Biol*. 1997; 29(6): 857-60.
 24. Mete AÖ, Koçak K, Saracaloglu A, Demiryürek S, Altınbaş Ö, Demiryürek AT. Effects of antiviral drug therapy on dynamic thiol/disulphide homeostasis and nitric oxide levels in COVID-19 patients. *Eur J Pharmacol*. 2021; 907: 174306.
 25. Alamdari DH, Moghaddam AB, Amini S, Keramati MR, Zarmehri AM, Alamdari AH, et al. Application of methylene blue -vitamin C -N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2020; 885: 173494.

Retrospective Analysis of the Effect of Hand-sewn and Stapler Closure of Pancreatic Stump After Distal Pancreatectomy on the Development of Postoperative Pancreatic Fistula

Gülten ÇİÇEK OKUYAN ¹

ABSTRACT

Aim: Hand-sewn (HS) and stapled closure (ST) of pancreatic stump following distal pancreatectomy are two frequently used techniques. Rates of postoperative pancreatic fistula (POPF) might be associated with stump closure techniques. This study was carried out to determine rates of POPF after distal pancreatectomy and evaluate impact of two closure methods on development of POPF.

Material and Methods: All patients who underwent elective open or laparoscopic distal pancreatectomy for malignant and benign pancreatic pathologies between 2011 and 2021 were retrospectively evaluated. Patients were grouped as Groups HS and ST. POPF was diagnosed and graded according to International Study Group of Pancreatic Fistula guidelines. Rates of biochemical leak and grades of POPF were primary outcome.

Results: There were 44 patients (28 in Group HS and 16 in Group ST) with a mean age of 51.8±15.1 years. Groups were similar in demographic and clinical characteristics (p>0.05). There were 15 patients (53.6%) with a biochemical leak in Group HS. In Group ST, six patients (37.5%) developed biochemical leaks. There was no significant in difference between groups in terms of biochemical leak (p=0.305). No patient in Group ST developed a pancreatic fistula. There was only one case with Grade B POPF in Group HS. We did not detect a significant difference in terms of POPF between groups (p=0.999).

Conclusion: Both techniques had no significant impact on biochemical leak and POPF rates in patients who underwent distal pancreatectomy. Both pancreatic stump closure approaches are equally safe and can be used with similar clinical efficacy.

Keywords: Pancreatectomy; pancreatic fistula; suturing; surgical staplers.

Distal Pankreatektomi Sonrası Pankreas Güdüğünün Manuel Dikiş Yöntemi veya Stapler Yardımıyla Kapatılmasının Postoperatif Pankreatik Fistül Gelişimi Üzerine Etkisinin Retrospektif Analizi

ÖZ

Amaç: Distal pankreatektomiye takiben pankreatik güdüğünün manuel dikiş ve stapler yardımıyla kapatılması sık kullanılan iki tekniktir. Postoperatif pankreatik fistül oranları güdük kapama teknikleri ile ilişkili olabilir. Bu çalışma, distal pankreatektomi sonrası pankreatik fistül oranlarını belirlemek ve iki kapama yönteminin pankreas fistülü gelişimine etkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntemler: 2011-2021 yılları arasında malign ve benign pankreas patolojileri nedeniyle elektif açık veya laparoskopik distal pankreatektomi yapılan tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar Grup HS (manuel dikiş ile kapama) ve Grup ST (stapler yardımcı kapama) olarak gruplandırıldı. Pankreas fistülü tanısı, Uluslararası Pankreas Fistülü Çalışma Grubu kılavuzlarına göre belirlendi ve derecelendirildi. Biyokimyasal kaçak oranları ve ameliyat sonrası pankreatik fistül dereceleri birincil sonuç olarak kabul edildi.

Bulgular: Ortalama yaşı 51,8 ± 15,1 yıl olan 44 hasta (Grup HS'de 28 ve Grup ST'de 16) vardı. Gruplar demografik ve klinik özellikler açısından benzerdi (tüm p değerleri p>0,05). Grup HS'de biyokimyasal kaçağı olan 15 hasta, (%53,6) vardı. Grup ST'de altı hastanın (%37,5) biyokimyasal kaçağı olduğu tespit edildi. Gruplar arasındaki biyokimyasal kaçak gelişimi açısından anlamlı bir fark yoktu (p=0,305). Grup ST'de pankreas fistülü olan hasta yoktu. Buna karşın Grup HS'de Grade B postoperatif pankreas fistülü olan sadece bir olgu vardı. Pankreas fistülü açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,999).

1 Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülten ÇİÇEK OKUYAN, e-mail: dr.cicekgulden@gmail.com
Geliş Tarihi / Received: 31.08.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 21.12.2022

Sonuç: Distal pankreatektomi yapılan hastalarda manuel dikiş ile kapama veya stapler ile kapama tekniklerinin biyokimyasal kaçak ve postoperatif pankreatik fistül oranları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterildi. Dolayısıyla, her iki pankreas güdüğü kapama yaklaşımının eşit derecede güvenli olduğu ve benzer klinik etkinlikle kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır. **Anahtar Kelimeler:** Pankreatektomi; pankreas fistülü; dikiş; cerrahi stapler.

INTRODUCTION

Postoperative pancreatic fistula (POPF) is a challenging complication that occurs following the distal pancreatectomy. POPF is reportedly observed in up to 61% of the cases (1-3). The recent change made to the definition of POPF by the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) is the reason for the significant variations in the incidence of POPF reported in the literature (2,4). The diagnosis and management of POPF can be problematic for clinicians and patients, particularly in the event of symptoms such as intraabdominal abscess, bleeding, sepsis, and prolonged hospitalization (1,3,5).

Several stump closure techniques are used in the context of distal pancreatectomy, including manual/hand suturing, stapler-based transection and concomitant closure of the stump, and selective suturing with stapled resection (6). The effect of these closure methods on the development of POPF has been previously investigated (1, 6-8). The hand-sewn (HS) parenchymal closure of the pancreatic stump is the conventional technique. However, given its simplicity, the stapler closure has been used more frequently during distal pancreatectomy, specifically in laparoscopic approaches (9). In 2011, the DISPACT (DISal PANcreaTectomy) trial, a multicenter, randomized study, showed no significant benefit of the stapler closure techniques over HS (10). Although several authors reported reduced rates of POPF as a result of using the stapler approach in the closure of the pancreatic stump, the results on the superiority of the stapler closure technique over other techniques remain controversial (1,2,8,10). On the other hand, only a limited number of studies compared the HS closure with the stapler closure of the pancreatic stump (11,12). Therefore, the search for an optimum, single surgical technique that reduces POPF rates after distal pancreatectomy continues (6,10,13).

Several pancreas - and surgery-related risk factors, including pancreatic texture, thick pancreatic stump, malignant pathology, extensive surgery, longer operation time, more significant intraoperative blood loss, and splenectomy, were all found to be associated with the development of POPF after distal pancreatectomy (6,12,14-16). Additionally, the surgical closure of the pancreatic remnant via the closure of all pancreatic branching ducts using staplers or the development of ischemia on the stump closure line due to the suturing has been reported as the primary technique-related risk factor (1,8). During HS closure, tight suturing might be a factor for ischemia and necrosis of the pancreatic stump (1). The pancreatic parenchymal closure via the stapler approach may affect the incidence of POPF due to the safe closure of all branches of the pancreatic duct. However, lack of optimal compression of the pancreatic

stump may result in necrosis on the resection margin leading to POPF (17). These technical and pancreas-related variables are critical in the assessment of surgical outcomes (18).

In this context, the objective of this study is to investigate the rates of pancreatic fistula after distal pancreatectomy and evaluate the effect of HS or the stapler closure methods on this morbidity.

MATERIAL AND METHODS

Research Design

This study was designed as a retrospective study. The study protocol was approved by the local ethical committee (Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital, Ethical Committee for Clinical Studies, HNEAH-KAEK 2021/335). The study was carried out in accordance with the principles set forth in the Declaration of Helsinki. The written informed consent could not be taken from the patients due to the study's retrospective design and the data's unanimous nature.

Population and Sample

The study population consisted of all consecutive patients aged 18 years or older who underwent elective open or laparoscopic distal pancreatectomy for malignant and benign pancreatic body and tail pathologies between 2011 and 2021 in Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital. Patients with insufficient baseline or follow-up clinical data were excluded from the study. Patients were divided into two groups depending on the technique used for pancreatic stump closure: Group HS (hand-sewn closure of the stump) and Group ST (transection and closure of the stump using a stapler).

Surgical Procedure

The technical details of elective distal pancreatectomy, either open or laparoscopic, were previously described (12, 19). The same surgical team with a vast experience in open and laparoscopic pancreatic surgery performed the operations. Two different pancreatic stump closure methods were used in the hospital where this study was conducted. Accordingly, in the HS approach, the pancreatic stump was transected using a scalpel, followed by the closure of the transection line with 3/0 continuous prolene sutures. On the other hand, in the stapler approach, two different staplers were used depending on the intraoperative findings and institutional facilities (Endo Echelon 60 mm stapler with a gold cartridge; Johnson & Johnson, Ethicon Endo surgery or EndoGIA; EndoGIA-II 45-4.8 stapler with a white cartridge; Tyco Healthcare, Norwalk, CT, USA) to transect and close the pancreatic stump. The decision on the closure technique to be used was left to the discretion of the attending surgeon. Consequentially, the stapler technique was chosen for all laparoscopic distal pancreatectomy operations. No additional supportive maneuvers (clipping, suturing over the stapler line, materials like mesh, or adhesive materials) were applied. Based on the intraoperative findings and malignant pathology, distal pancreatectomy was accompanied by splenectomy and lymph node dissection in cases where deemed necessary.

Follow-up Procedure

The patients were monitored for 90 days after the operation via monthly outpatient visits. Per the clinic's policy, patients' drain amylase levels were measured on

the third postoperative day. Based on any measurable volume of drain fluid on or after postoperative day 3 with amylase levels > three times more than the upper limit of normal amylase and POPF-related clinical findings, patients were categorized as the cases with biochemical leak only or with POPF graded from B to C (4). Other postoperative complications were also recorded, if any, within the scope of the study.

Variables

Patients' demographic (age, gender), clinical (body mass index, smoking history, comorbidities, the American Society of Anesthesiologists grade), laboratory ((CEA (carcinoembryonic antigen) and Ca (carbohydrate antigen)19-9 levels)), and intra- and postoperative data were obtained from their medical records available in the hospital information system. The postoperative data included the number of patients with the biochemical leak, patients with POPF and the grade of POPF, complications (intraabdominal bleeding, intraabdominal abscess), the number and type of interventions or re-operations, and pathological findings. Data about mortality were recorded on the postoperative 30th and 90th days. The complications were graded using the Clavien–Dindo classification system (20).

Statistical Analysis

The study's primary outcome was the development of biochemical leak and POPF with grades ranging from B to C according to the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) guidelines (4). The postoperative 30th- and 90th-day mortality rates were determined as the study's secondary outcomes. Both the primary and secondary outcomes were compared between the groups.

The descriptive data were expressed as mean ± standard deviation for the continuous variables with normal distribution and median and minimum-maximum values for the continuous variables without normal distribution. Numbers with percentage values were used for categorical variables. The Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, and Anderson-Darling tests were used to analyze the normal distribution characteristics of the numerical variables.

The independent samples t-test was used to compare two independent groups with normally distributed numerical variables. On the other hand, the Mann-Whitney U test was used to compare two independent groups with non-normally distributed numerical variables. The Pearson's chi-squared and Fisher's exact tests were used to compare the differences between categorical variables in 2x2 tables. Additionally, the Fisher-Freeman-Halton test was used to compare the differences between categorical variables in RxC tables.

Jamovi project (Jamovi, version 2.2.5, 2022, retrieved from <https://www.jamovi.org>) and JASP (Jeffreys' Amazing Statistics Program, version 0.16.1, 2022, retrieved from <https://jasp-stats.org>) software packages were used in the statistical analysis. Probability (p) values of ≤0.05 were deemed to indicate statistical significance.

RESULTS

A total of 44 patients were included in the study sample. The mean age of the patients was 51.8 ± 15.1 years. Seventy-three percent of the patients were female. The

demographic and clinical characteristics of the patients are given in Table 1.

The hand-sewn technique was used in 28 (63.6%) (Group HS), and the stapler technique was used in 16 (36.4%) (Group ST) patients. There was no significant difference between the groups in age, gender, body mass index (BMI) values, the American Society of the Anesthesiologists grade, and the levels of tumor markers ($p > 0.05$, for all p values). There were significantly more patients with comorbidity in Group ST than in Group HS ($p = 0.019$). There was no significant difference between the groups in terms of the rates of patients with hypertension (HT) and diabetes mellitus (DM) ($p = 0.999$ and $p = 0.464$, respectively) (Table 1).

Distal pancreatectomy via open approach was significantly more applied in Group HS than in Group ST (96.4% vs. 62.5%) ($p = 0.006$). We performed concurrent splenectomy in 25 (89.3%) and 14 (87.5%) of the patients in Group HS and ST. The groups were similar considering concurrent splenectomy rate ($p = 0.999$). The duration of the operation was longer in Group HS than in Group ST (220 min vs. 180 min). However, the difference between the groups was insignificant ($p = 0.108$). The intraoperative bleeding was 200 ml and 135 ml in Group HS and Group ST, respectively, indicating a significant difference between the groups ($p = 0.040$). Additionally, the rate of patients who were transfused intraoperatively was higher, albeit not significantly, in Group HS (25.0% vs. 6.2%, $p = 0.224$) (Table 2).

The tumoral and pathological characteristics of the patients are given in Table 3. Ductal adenocarcinoma, pancreatic cystic neoplasm, and neuroendocrine tumor were the most frequent three pathologies in the groups. The comparison of the groups in terms of pathology revealed no significant difference (0.725). There was no significant difference between the groups in the diameter and differentiation grades, T, N, and TNM stages, and the harvested number of total and malignant lymph nodes ($p > 0.05$, for all p values).

There were 15 (53.6%) and 6 (37.5%) patients with a biochemical leak in Group HS and Group ST, respectively. Although the rate of the biochemical leak was higher in Group HS than in Group ST, the difference between the groups was insignificant ($p = 0.305$). There was only one case with Grade B POPF in Group HS ($p = 0.999$). The clinical characteristics of the pancreatic fistula are given in Table 4.

A comparison of the Clavien-Dindo classification of the complications revealed no significant difference between the groups ($p = 0.869$). There were 5 (17.9%) (four wound infections and one intraabdominal abscess) and 2 (12.4%) (one wound infection and one intraabdominal abscess) surgical site infections in Group HS and Group ST, respectively. There was no significant difference between the groups in the number of patients with wound infection and intraabdominal abscess ($p = 0.638$ and $p = 0.999$, respectively). Both 30th-day and 90th-day mortality rates were 3.6% in Group HS. There was no mortality in Group ST (Table 4).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups

	Overall (n=44)	Group HS (n=28)	Group ST (n=16)	p
Age (year) †	51.8 ± 15.1	52.2 ± 14.9	51.1 ± 15.8	0.820**
Sex ‡				
Male	11 (25.0)	7 (25.0)	4 (25.0)	0.999*
Female	33 (75.0)	21 (75.0)	12 (75.0)	
BMI (kg/m²) †	30.0 ± 4.9	30.0 ± 4.6	30.1 ± 5.5	0.961**
Smoking ‡				
Yes	11 (25.0)	7 (25.0)	4 (25.0)	0.999*
No	33 (75.0)	23 (75.0)	12 (75.0)	
Comorbidity ‡				
Yes	8 (18.2)	2 (7.1)	6 (37.5)	0.019*
No	36 (81.8)	26 (82.9)	10 (62.5)	
Comorbidities				
Hypertension				
Yes	7 (87.5)	2 (100.0)	5 (83.3)	0.999*
No	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (16.7)	
Diabetes mellitus				
Yes	6 (75.0)	1 (50.0)	5 (83.3)	0.464*
No	2 (25.0)	1 (50.0)	1 (16.9)	
ASA grade ‡				
I	20 (43.2)	15 (53.6)	5 (31.2)	0.298*
II	22 (47.7)	12 (42.9)	10 (62.5)	
III	2 (4.5)	1 (3.6)	1 (6.2)	
CEA (ng/mL) †	2.9 ± 1.5	3.2 ± 1.6	2.4 ± 1.4	0.108**
CA 19-9 (U/mL) †	28.3 ± 10.6	29.4 ± 9.4	26.4 ± 12.4	0.422**

BMI: body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists, CEA: carcinoembryonic antigen.

Group HS: hand-sewn closure of the stump, Group ST: (transection and closure of the stump using a stapler).

‡: n (%), †: mean ± standard deviation.

*. Pearson Chi-Square or Fisher's Exact test.

**.. Independent Samples T-Test.

Table 2. Intra-operative details of the groups.

	Groups		ST	p
	Group (n=28)	HS Group (n=16)		
Approach ‡				
Open	27 (96.4)	10 (62.5)		0.006*
Laparoscopic	1 (3.6)	6 (37.5)		
Concurrent splenectomy ‡				
Yes	25 (89.3)	14 (87.5)		0.999*
No	3 (10.7)	2 (11.5)		
Operation time (min) §	220.0 [80.0 – 540.0]	180.0 [90.0 – 420.0]		0.108**
Bleeding (ml) §	200.0 [50.0 – 750.0]	135.0 [50.0 – 400.0]		0.040**
Requirement for blood transfusion ‡				
Yes	7 (25.0)	1 (6.2)		0.224*
No	21 (75.0)	15 (93.8)		

‡: n (%), †: mean ± standard deviation, §: median [min-max]

Group HS: hand-sewn closure of the stump, Group ST: (transection and closure of the stump using a stapler).

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact or Fisher Freeman Halton test.

**.. Mann-Whitney U test.

Table 3. Comparison of pathological characteristics of the study groups.

	Groups		ST	p
	Group (n=28)	HS Group (n=16)		
Pathology				
Ductal adenocarcinoma	8 (28.6)	5 (31.2)		
Pancreatic cystic neoplasm	9 (32.1)	4 (25.0)		
Neuroendocrine tumor	6 (21.4)	6 (37.5)		0.725*
Intraductal papillary mucinous neoplasm	3 (10.7)	1 (6.2)		
Solid pseudopapillary neoplasm	2 (7.1)	0 (0.0)		
Diameter (cm) §	4.0 [2.0 – 12.0]	4.0 [2.0 – 12.0]		0.891**
Differentiation grade (n=25) ‡				
Well	7 (50.0)	8 (72.7)		
Moderate	6 (42.9)	2 (18.2)		0.578*
Poor	1 (7.1)	1 (9.1)		
T stage (n=25) ‡				
T1	3 (21.4)	0 (0.0)		
T2	8 (57.1)	10 (90.9)		0.239*
T3	3 (21.4)	1 (9.1)		
N stage (n=25) ‡				
N0	11 (78.6)	9 (81.8)		
N1	2 (14.3)	2 (18.2)		0.999*
N2	1 (7.1)	0 (0.0)		
TNM stage (n=25) ‡				
IA	2 (14.3)	0 (0.0)		
IB	7 (50.0)	9 (81.8)		
IIA	2 (14.3)	0 (0.0)		0.412*
IIB	2 (14.3)	2 (18.2)		
III	1 (7.1)	0 (0.0)		
Total lymph node (total) §	17.0 [5.0 – 44.0]	12.0 [5.0 – 61.0]		0.121**
Malignant lymph node (malignant) §	0.0 [0.0 – 10.0]	0.0 [0.0 – 4.0]		0.849**

‡: n (%), †: mean ± standard deviation, §: median [min-max]

Group HS: hand-sewn closure of the stump, Group ST: (transection and closure of the stump using a stapler).

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact or Fisher Freeman Halton test.

**. Mann-Whitney U test.

Table 4. Postoperative outcomes of the groups.

	Groups		ST	p
	Group (n=28)	HS Group (n=16)		
Biochemical leak ‡	15 (53.6)	6 (37.5)		0.305*
Grade B POPF	1 (3.6)	0 (0.0)		0.999*
Drainage /day §	100.0 [30.0 – 150.0]	50.0 [20.0 – 200.0]		0.133**
POD-3 drain amylase (U/ml) §	782.0 [16.0 – 20826.0]	94.5 [10.0 – 3840.0]		0.237**
POD-3 blood amylase (U/mL) §	96.0 [65.0 – 173.0]	102.5 [66.0 – 176.0]		0.660**
Clavien-Dindo classification ‡				
0	10 (35.7)	7 (43.8)		
1	6 (21.4)	5 (31.2)		
2	9 (32.1)	3 (18.8)		
3a	1 (3.6)	1 (6.2)		0.869*
4	1 (3.6)	0 (0.0)		
5	1 (3.6)	0 (0.0)		
Surgical site infections	5 (17.9)	2 (12.4)		
Wound infection	4 (14.9)	1 (6.3)		0.638
Intraabdominal abscess	1 (3.6)	1 (6.3)		0.999
Additional interventions				
Percutaneous ‡				
Yes	1 (3.6)	1 (6.2)		-
No	27 (96.3)	15 (93.8)		
Endoscopic ‡				
Yes	0 (0)	0 (0)		-
No	28 (100.0)	16 (100.0)		
Re-do surgery ‡				
Yes	0 (0)	0 (0)		-
No	28 (100.0)	16 (100.0)		
Length of hospital stay (day) §	12.0 [5.0 – 30.0]	8.0 [5.0 – 15.0]		0.269**
30th day mortality ‡				
Ex	1 (3.6)	0 (0.0)		-
Survived	27 (96.3)	16 (100.0)		
90th day mortality ‡				
Ex	1 (3.6)	0 (0.0)		-
Survived	27 (96.3)	16 (100.0)		

‡: n (%), †: mean ± standard deviation, §: median [min-max]

Group HS: hand-sewn closure of the stump, Group ST: (transection and closure of the stump using a stapler).

POPF: postoperative pancreatic fistula, POD: postoperative day.

*. Pearson Chi-Square, Fisher's Exact or Fisher Freeman Halton test.

** . Mann-Whitney U test.

DISCUSSION

The study findings did not reveal any significant effect of using either hand-sewn or stapler closure on the biochemical leak and POPF rates in patients who underwent distal pancreatectomy. The number of patients with the biochemical leak was higher, albeit not significantly, in Group HS. There was only one type B POPF in Group HS. Based on these findings, either pancreatic stump closure approach can be used with similar clinical efficacies.

In parallel, the clinically relevant POPF and biochemical leak rates varied considerably in the literature depending only on the patient- and disease-related variables (6, 18, 21). In a study, POPF with significant clinical consequences occurred after distal pancreatectomy in approximately one-third of the patients (8, 17). Chikhladze et al. (13) reported a biochemical leak rate of 24% in a cohort of 284 patients. The total rate of patients with POPF Grade B and POPF Grade C was 37%. In comparison, Wang (21) reported 37.5% and 30% as the rate of patients with biochemical leak and POPF Grade B. Other studies reported clinically relevant POPF in as high as 42.7% of the patients (16). Kang et al. (17) investigated the rates of the biochemical leak (25% to 66.7%) and POPF (6.1% to 26.7%) according to the thickness of the pancreatic stump. In Diener's randomized, controlled multicenter trial (10), the rates of the biochemical leak, POPF Grade B and POPF Grade C, were found as 62%, 28%, and 11%, respectively. In contrast, the rates of patients with biochemical leak were found to be slightly higher (53.6% in Group HS and 37.5% in Group ST), whereas the total rate of patients with POPF Grade B and POPF Grade C was found to be lower in this study (3.6% for Group HS and 2.3% for all patients). The finding of a higher biochemical leak rate as opposed to a lower POPF rate may be attributed to using different classification systems instead of the ISGPF's system and different institutional policies in diagnosing biochemical leaks and POPF.

The texture quality of the pancreatic tissue, such as fibrotic change or fatty infiltration, the thickness of the pancreas, and the diameter of the main pancreatic duct are known as the risk factors for the development of pancreatic fistula (5, 12, 16, 17, 22, 23). However, these variables could not be addressed in this study due to its retrospective design. Increased duration of surgery (24) and blood loss (25) were found to be significantly associated with POPF in the literature. In comparison, although there was a significant difference between the groups in the amount of blood loss, there was no significant difference in the POPF rate.

Although the recent improvements in the relevant technology, including triple-row or reinforced staplers, mesh reinforcement, and titanium clips, are efficacious in reducing fistula rates, some of the randomized controlled studies and meta-analyses have not proved this finding (5-7,13, 14, 16, 26-29). In a meta-analysis and single-center trial, Tiefert et al. (6) reported that stapler closure, pancreatic anastomosis, or falciform/seromuscular patches lead to lower but insignificant rates of POPF than stand-alone use of suture closure. Futagawa et al. (12) pointed out the importance of the appropriateness of the cartridge of the staplers with

the pancreatic consistency and thickness and recommended considering the pancreatic texture and morphometric characteristics before selecting the closure method. Using staplers to close thicker pancreatic stumps has been mentioned as a possible reason for the development of POPF (16). In comparison, standard bare staplers were used in this study to close the pancreatic stump. Illuminati et al. (18) reported that standard stapler closure caused the POPF rate to be lower than the general incidence of POPF. The rates of patients with a biochemical leak, POPF Grade B, and POPF Grade C were 41.2%, 47.1%, and 11.8%, respectively, in Illuminati's study (18). Goh et al. (30) found that reinforced staplers were superior to the bare staplers in terms of the rate of clinically significant POPF (4% vs. 26.0%). Although an uncovered manual suture closure technique has been generally believed to be the worst technique for preventing POPF (6), the findings of this study did not support this general belief. Similar findings have been reported in the ISGPS (31) expert consensus guidelines and Diener's study (10). There is a strong consensus that the POPF rates after left pancreatectomy are similar regardless of the use of open, laparoscopic, or robotic approaches or whether the hand-sewn or stapler technique is used (31). Given the heterogeneity of the studies, the direct comparisons between two simple techniques may not be sufficient to decide on the superiority of one technique over another. Moreover, current studies usually focus on combining different interventions and maneuvers. Therefore, comprehensive network meta-analyses are needed to reach more definitive conclusions (8).

There are other maneuvers used to support the pancreatic transection during pancreatic surgery. Wang et al. (2) recommended the triple combination of linear stapling, peri-firing compression, and continuous suturing in laparoscopic distal pancreatectomy. They showed that their approach effectively prevented POPF; however, their sample size was relatively small. Prolonged gradual peri-firing compression has been encouraged in the Miami guidelines (2, 9, 14, 32). Others thought that well-maintained gentle, steady traction on the suture material via continuous running suture might lead to an equal distribution of the pressure over the stump (2). Trans-pancreatic mattress suture with vicryl mesh (Woven type) in a strip 1 cm wide has been proposed as a novel technique for preventing POPF from the stumps of the pancreatic small ductal branches during open surgery (3, 5). In this technique, the authors performed the wrapment of the pancreatic stump using the strip of the mesh. In contrast, Chikhladze et al. (13) found no significant difference in the rates of the biochemical leak and POPF between the uses of three different modifications, namely, the hand-sewn closure fish mouth technique, interrupted trans-pancreatic U-suture technique, and standard interrupted suture. Ratnayake's meta-analysis, which addressed the outcomes of different stump closure techniques (8), found that patch coverage after stapler or suture closure has led to the lowest POPF rate after distal pancreatectomy. In comparison, a gradual compression was used on the transection line that lasted at least 30 seconds via the closed but not fired staplers. The level of compressive pressure used on the transection line in this

approach depends on the thickness of the pancreatic stump. Accordingly, it would not be surprising to find a significant difference in the rates of POPF between different maneuvers after pancreatic surgery. Therefore, recommendations made based on observational studies should be approached cautiously.

Nowadays, pancreatic surgeries are mostly applied laparoscopically (31). Hence, given the laparoscopic resections, the stapler closure of the pancreatic stump is a technically demanding procedure. This approach can be considered the simplest yet, at the same time, the most convenient and accessible approach for closure. Additionally, different types of staplers are commonly used in laparoscopic and open pancreatic resectional surgeries (2, 3). However, favoring the use of a stapler might be regarded as a selection bias. Therefore, prospective randomized studies are needed to overcome such methodological issues.

The study's retrospective single-center design was its primary limitation. Secondly, the heterogeneity in the operative characteristics in a relatively small sample may be another limitation.

CONCLUSION

The study findings did not reveal any significant effect of using either hand-sewn or stapler closure techniques on the biochemical leak and postoperative pancreatic fistula rates in patients who underwent distal pancreatectomy. Hence, it was concluded that both pancreatic stump closure approaches are equally safe and can be used with similar clinical efficacies. Further randomized clinical trials are needed to determine the optimum method with the lowest rate of biochemical leak and clinically relevant POPF.

Authors' Contributions: Idea/Concept: G.Ç.O.; Design: G.Ç.O.; Data Collection and/or Processing: G.Ç.O.; Analysis and/or Interpretation: G.Ç.O.; Literature Review: G.Ç.O.; Writing the Article: G.Ç.O.; Critical Review: G.Ç.O.

REFERENCES

- Nagakawa Y, Hijikata Y, Osakabe H, Matsudo T, Soya R, Sahara Y, et al. Why does postoperative pancreatic fistula occur after hand-sewn parenchymal closure and staple closure in distal pancreatectomy?. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2019; 29(2): e15-e19. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000604>.
- Aoki T, Mansour DA, Koizumi T, Matsuda K, Kusano T, Wada Y, et al. Preventing clinically relevant pancreatic fistula with combination of linear stapling plus continuous suture of the stump in laparoscopic distal pancreatectomy. *BMC Surg.* 2020; 20(1): 223. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00876-8>.
- Matsumoto I, Takeyama Y, Kamei K, Satoi S, Nakata Y, Ishikawa H, et al. Transpancreatic mattress suture with vicryl mesh around the stump during distal pancreatectomy: a novel technique for preventing postoperative pancreatic fistula. *J Am Coll Surg.* 2016; 223(2): e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.027>.
- Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. International study group on pancreatic surgery (ISGPS). The 2016 update of the international study group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery.* 2017; 161(3): 584-91. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014>.
- Yoshida Y, Matsumoto I, Matsumoto M, Kawaguchi K, Murase T, Kamei K, et al. Transpancreatic mattress suture with Vicryl mesh around the stump decreases postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019; 26(11): 510-6. <https://doi.org/10.1002/jhbp.664>.
- Tieftrunk E, Demir IE, Schorn S, Sargut M, Scheufele F, Calavrezos L, et al. Pancreatic stump closure techniques and pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy: Meta-analysis and single-center experience. *PLoS One.* 2018; 13(6): e0197553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197553>.
- Kondo N, Uemura K, Nakagawa N, Okada K, Kuroda S, Sudo T, et al. Hiroshima surgical study group of clinical oncology. a multicenter, randomized, controlled trial comparing reinforced staplers with bare staplers during distal pancreatectomy (HiSCO-07 Trial). *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(5): 1519-27. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07222-0>.
- Wang W, Qian H, Lin J, Weng Y, Zhang J, Wang J. Has the pancreatic fistula already occurred in the operation? An intraoperative predictive factor of clinical relevant-postoperative pancreatic fistula after the distal pancreatectomy. *Surg Open Sci.* 2019; 1(1): 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.04.003>.
- Matsumoto I, Kamei K, Satoi S, Murase T, Matsumoto M, Kawaguchi K, et al. Efficacy of the slow firing method using a reinforced triple-row stapler for preventing postoperative pancreatic fistula during laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Today.* 2022; 52(2): 260-7. <https://doi.org/10.1007/s00595-021-02344-z>.
- Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G, et al. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomised, controlled multicentre trial. *Lancet.* 2011; 377(9776): 1514-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60237-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60237-7).
- Qu C, Yang YM. Manual suture or stapler closure: management of pancreatic stump during distal pancreatectomy. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2020; 58(7): 494-8. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112139-20200410-00289>.
- Futagawa Y, Takano Y, Furukawa K, Kanehira M, Onda S, Sakamoto T, et al. Comparison of outcomes with hand-sewn versus stapler closure of pancreatic stump in distal pancreatectomy. *Anticancer Res.* 2017; 37(5): 2515-21. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11593>.
- Chikhladze S, Makowiec F, Küsters S, Riediger H, Sick O, Fichtner-Feigl S, Hopt UT, Wittel UA. The rate of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy is independent of the pancreatic stump closure technique - A retrospective analysis of 284 cases. *Asian J Surg.* 2020; 43(1): 227-33. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.03.009>.

14. Pulvirenti A, Landoni L, Borin A, De Pastena M, Fontana M, Pea A, et al. Reinforced stapler versus ultrasonic dissector for pancreatic transection and stump closure for distal pancreatectomy: A propensity matched analysis. *Surgery*. 2019; 166(3): 271-6. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.02.016>.
15. Miyamoto R, Sano N, Maeda M, Inagawa S, Ohkohchi N. Modified reinforced staple closure technique decreases postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Indian J Surg Oncol*. 2019; 10(4): 587-93. <https://doi.org/10.1007/s13193-019-00958-x>.
16. Watanabe N, Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Ashida R, Uesaka K. The impact of stump closure techniques on pancreatic fistula stratified by the thickness of the pancreas in distal pancreatectomy. *Dig Surg*. 2020; 37(4): 340-7. <https://doi.org/10.1159/000505061>.
17. Kang MK, Kim H, Byun Y, Han Y, Choi YJ, Kang JS, et al. Optimal stapler cartridge selection to reduce postoperative pancreatic fistula according to the pancreatic characteristics in stapler closure distal pancreatectomy. *HPB (Oxford)*. 2021; 23(4): 633-40. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.09.004>.
18. Illuminati G, Cerasari S, Pasqua R, Nardi P, Fratini C, Frey S, Iannelli A, Marini P. Results of standard stapler closure of pancreatic remnant after distal spleno-pancreatectomy for adenocarcinoma. *Front Surg*. 2020; 7: 596580. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.596580>.
19. Pueyo-Pérez E, Téllez-Marquès C, Radosevic A, Morató O, Visa L, Ilzarbe L, et al. Radiofrequency-assisted transection of the pancreas vs stapler in distal pancreatectomy: a propensity score matched cohort analysis. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 7486. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11583-0>.
20. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240(2): 205-13. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
21. Wang W, Qian H, Lin J, Weng Y, Zhang J, Wang J. Has the pancreatic fistula already occurred in the operation? An intraoperative predictive factor of clinical relevant-postoperative pancreatic fistula after the distal pancreatectomy. *Surg Open Sci*. 2019; 1(1): 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.04.003>.
22. Zimmiti G, La Mendola R, Manzoni A, Sega V, Malerba V, Treppiedi E, et al. Investigation of intraoperative factors associated with postoperative pancreatic fistula following laparoscopic left pancreatectomy with stapled closure: a video review-based analysis: Video-review for predictors of pancreatic leak. *Surg Endosc*. 2021; 35(2): 941-54. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07912-x>.
23. Ozyazici S, Erdogan O. Risk factors of postoperative clinically relevant pancreatic fistula following distal pancreatectomy with stapler closure. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021; 31(10): 1214-8. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.10.1214>.
24. Kawabata Y, Nishi T, Tanaka T, Yano S, Tajima Y. Distal pancreatectomy utilizing a flexible stapler closure eliminates the risk of pancreas-related factors for postoperative pancreatic fistula. *Eur Surg Res*. 2013; 50(2): 71-9. <https://doi.org/10.1159/000349977>.
25. Goh BK, Tan YM, Chung YF, Cheow PC, Ong HS, Chan WH, et al. Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. *Arch Surg*. 2008; 143(10): 956-65. <https://doi.org/10.1001/archsurg.143.10.956>.
26. Wennerblom J, Ateeb Z, Jönsson C, Björnsson B, Tingstedt B, Williamsson C, et al. Reinforced versus standard stapler transection on postoperative pancreatic fistula in distal pancreatectomy: multicentre randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2021; 108(3): 265-70. <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa113>.
27. Landoni L, De Pastena M, Fontana M, Malleo G, Esposito A, Casetti L, et al. A randomized controlled trial of stapled versus ultrasonic transection in distal pancreatectomy. *Surg Endosc*. 2022; 36(6): 4033-41. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08724-3>.
28. Jia B, Chen Q, Jiang P, Liu Y. An analysis of the effectiveness of stapler closure combined with a titanium clip in distal pancreatectomy. *Surg Today*. 2022; 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00595-022-02470-2>.
29. Oweira H, Mazotta A, Mehrabi A, Reissfelder C, Rahbari N, Betzler A, et al. Using a reinforced stapler decreases the incidence of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2022; 46(8): 1969-79. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06572-3>.
30. Goh BKP, Lee CY, Koh YX, Teo JY, Kam JH, Cheow PC, et al. Reinforced staplers decreases the rate of postoperative pancreatic fistula compared to bare staplers after minimally invasive distal pancreatectomies. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2021; 31(10): 1124-9. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0754>.
31. Miao Y, Lu Z, Yeo CJ, Vollmer CM Jr, Fernandez-Del Castillo C, Ghaneh P, et al. International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Management of the pancreatic transection plane after left (distal) pancreatectomy: Expert consensus guidelines by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2020; 168(1): 72-84. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.02.018>.
32. Asbun HJ, Moekotte AL, Vissers FL, Kunzler F, Cipriani F, Alseidi A, et al. International Study Group on Minimally Invasive Pancreas Surgery (I-MIPS). The Miami International Evidence-based Guidelines on Minimally Invasive Pancreas Resection. *Ann Surg*. 2020; 271(1): 1-14. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003590>.

Fokal Asimetrik Meme Dansitelerinin Değerlendirilmesinde Tomosentezin Tanıya Katkısı

Derya GÜÇLÜ ¹, İbrahim Feyyaz NALDEMİR ², Elif Nisa ÜNLÜ ¹, Ömer ÖNBAŞ ¹

ÖZ

Amaç: Bu çalışma ile mamografik incelemelerde fokal asimetrik dansite saptanan ve ek tetkik gerektiren olgularda tomosentezin tanıya katkısını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı Meme Görüntüleme Ünitesine Şubat 2020-Haziran 2022 tarihleri arasında tarama ya da tanısal amaçlı dijital mamografi tetkiki yapılan ve fokal asimetrik meme dansitesi saptanan 56 olguya, ek olarak tomosentez inceleme yapıldı ve bulgular BI-RADS kullanılarak sınıflandırıldı. Hasta yaşı, meme paterni, fokal asimetrik dansite bulunan meme ve kadranı kaydedildi. Sonrasında tamamlayıcı ve altın standart tetkik olarak bilateral meme ultrasonografi incelemesi yapılarak bulgular kaydedildi.

Bulgular: Dijital mamografi görüntüleme sonucunda fokal asimetrik dansite nedeniyle BI-RADS 0 olarak değerlendirilen 56 kadın olgunun ortalama yaşları $51,5 \pm 8,1$ 'dir. %12,5'i (n=7) A tipi, %42,9'u (n=24) B tipi, %41,1'i (n=23) C tipi, %3,6'sı (n=2) D tipi meme paternine sahiptir. Fokal asimetrik dansitelerin % 44,6'sı (n=25) sağ, %55,4'ü (n=31) sol memede saptanmıştır. Dijital tomosentez incelemelerinin değerlendirilmesinde, olguların % 41,1'i (n=23) BI-RADS 1, % 16,1'i (n=9) BI-RADS 2, % 21,4'ü (n=12) BI-RADS 3, 21,4'ü (n=12) BI-RADS 4 olarak sınıflanmıştır. Ultrasonografik incelemede hastaların %42,9'u (n=24) asimetrik fibroglandüler doku, %17,9'u (n=10) olası benign lezyon, % 19,6'sı (n=11) ise malign lezyon olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik inceleme önerilen 12 hastanın ikisi stromal fibrozis, diğer 10'u ise biri lobüler olmak üzere invaziv meme karsinomu olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma mamografik incelemeler ile morfolojisi değerlendirilemeyen ve ek tetkik gerektiren fokal asimetrik dansitelerde tomosentezin tanısal önemini vurgulamaktadır. Tomosentez, son dekatta kullanımı giderek artan ve parankime süperpoze lezyonlarda yaşanabilecek tanı güçlüklerini çözebilecek görece yeni bir tekniktir.

Anahtar Kelimeler: Dijital mamografi; fokal asimetrik dansite; tomosentez.

Contribution of Tomosynthesis on the Evaluation of Focal Asymmetrical Breast Densities

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to investigate the contribution of tomosynthesis to the diagnosis in cases with focal asymmetric density in mammographic examinations and requiring additional examination.

Materials and Methods: Tomosynthesis was performed in addition to 56 patients with focal asymmetric breast density in the evaluation of the images of the patients who underwent scanning or diagnostic digital mammography in the Breast Imaging Unit of the Radiology Department of our hospital in February 2020-June 2022, and the findings were classified using BI-RADS. Patient age, breast pattern, breast with focal asymmetric density and its quadrant were recorded. Afterwards, bilateral breast ultrasonography examination was performed as a complementary and gold standard examination, and the findings were recorded.

Results: The mean age of 56 female cases who were evaluated as BI-RADS 0 due to focal asymmetric density as a result of digital mammography imaging was 51.5 ± 8.1 years. 12.5% (n=7) type A, 42.9% (n=24) type B, 41.1% (n=23) type C, 3.6% (n=2) have D type breast pattern. 44.6% (n=25) of focal asymmetrical densities were detected in the right breast and 55.4% (n=31) in the left breast. In the evaluation of digital tomosynthesis examinations, 41.1% (n=23) of the cases were classified as BI-RADS 1, 16.1% (n=9) as BI-RADS 2, 21.4% (n=12) as BI-RADS 3, 21.4% (n=12) as BI-RADS 4. In the ultrasonographic examination, 42.9% (n=24) of the patients were evaluated as asymmetric fibroglandular tissue, 17.9% (n=10) as probable benign lesion, and 19.6% (n=11) as malignant lesion. Of the 12 patients for whom histopathological examination was recommended, 2 were evaluated as stromal fibrosis, and the other 10 were evaluated as invasive breast carcinoma, one of which was lobular.

Conclusion: This study emphasizes the diagnostic importance of tomosynthesis in focal asymmetric densities whose morphology cannot be evaluated by mammographic examinations and requires additional examination. Tomosynthesis

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

²Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Mardin, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Derya Güçlü, e-mail: deryasr@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received:17.11.2022 Kabul Tarihi / Accepted:19.12. 2022

is a relatively new technique that has been increasingly used in the last decade and can solve the diagnostic difficulties in lesions superposed to the parenchyma.

Keywords: Digital mammography; focal asymmetrical density; tomosynthesis.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir (1). Meme kanserinin erken tanı ve tedavisi ile birçok morbidite ve mortalitenin önüne geçilebilir. Özellikle gelişmemiş ülkelerde genç kadınların ileri dönem meme kanseri şeklinde prezente olduğu bilinmektedir (2). Bu durum meme görüntülemelerinde kolay uygulanabilir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, tekrarlanabilir yöntemlerin ihtiyacını doğurmuştur. Günümüzde mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Daha nadir olarak memeye spesifik tomografi ve pozitron emisyon tomografisinin kullanıldığını belirten çalışmalar mevcuttur (3).

Mamografi meme kanserinde altın standart olarak kabul edilen ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış tarama yöntemidir (4). Konvansiyonel ve dijital mamografinin duyarlılığı yağ doku ağırlıklı meme parankiminde yüksek iken, dens memelerde tanısız duyarlılık azalmaktadır (5). Dens meme yapısına sahip genç kadınlarda meme kanserinin tanısında sıklıkla ek tetkik ihtiyacı duyulmaktadır. Ayrıca mamogramlarda memeler çoğunlukla simetrik fibroglandüler dokuya sahip olurken, değişik oranlarda asimetrik dansite de izlenebilmektedir. BIRADS sistemine göre meme asimetrisi dört ana gruba ayrılmıştır. Tarama mamogramlarının yaklaşık %3'ünde global asimetri, %3.3'ünde asimetri, %0.87'sinde fokal asimetri ve %0.16-0.11'inde izlemde gelişen asimetri olabileceği bildirilmiştir (6). Fokal asimetri; kraniokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) mamogramlarda benzer görünüme sahip, konveks sınırlara sahip olmayan, içerisinde yağ içeren veya içermeyen dansitelerdir. Fokal asimetride malignite oranlarının %0.67 oranında görüldüğü bildirilmiştir (7). Mamogramda bir taraf memede asimetrik dansite alanı söz konusu olduğunda, fibroglandüler dokuya mı yoksa altta yatan bir lezyona mı ait olduğunun aydınlatılması ve malignite olasılığı durumunda ileri görüntüleme yöntemleri ve izlemi gerekmektedir (8).

Dijital tomosentez son dekatta kullanımı giderek artan ve memeyi kesitsel olarak değerlendirmeye olanak sağlayan bir yöntemdir. Literatürde yapılan çalışmalarda tomosentez ile yapılan değerlendirmelerde tanısız duyarlılığın diğer yöntemlere daha üstün olduğu ve lezyon karakterizasyonunun daha kolay yapıldığı belirtilmiştir (9). Biz bu çalışmada mamografik incelemelerde fokal asimetrik dansite saptanan ve ek tetkik gerektiren (BI-RADS 0) olgularda tomosentezin lezyon karakterizasyonundaki önemi ve tedavinin yönlendirilmesindeki yerini tartışmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim dalı Meme Görüntüleme Ünitesine Şubat 2020-Haziran 2022 döneminde tarama ya da tanısız amaçlı mamografi tetkiki için başvuran olgular prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Her iki memeye

standart mamografik görüntüler olan CC ve ML projeksiyonlarda çekim yapıldı. Çekim sonrasında görüntüler hemen incelenerek fokal asimetrik meme dansitesi bulunan ve Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından hazırlanan 'Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi'nin (BI-RADS) son baskısına göre BI-RADS 0 (ek inceleme gerektirir) olarak raporlanan 56 hasta (yaş aralığı: 37 - 72) çalışmaya dahil edilerek standart mamografisine ek olarak asimetrik dansitenin en belirgin olduğu projeksiyonda tek poz tomosentez tetkiki yapıldı. Dijital mamografi ve tomosentez tetkikleri Senographe Pristina (GE Healthcare, Chicago, IL) cihazında yapıldı. Tomosentez incelemesinde; 25 derecelik açı ile elde edilen 9 projeksiyon, rekonstrüksiyon işlemi sonrası iş istasyonuna gönderildi. Elde edilen görüntüler meme radyolojisinde on yıllık deneyimi olan bir uzman radyolog (D.G.) tarafından 5 MP yüksek çözünürlüklü iki monitörü olan mamografi iş istasyonunda değerlendirildi. Dijital mamografi ve tomosentez görüntüleri, önce dijital mamografi ve ardından tomosentez görüntüleri olacak şekilde, ardışık olarak iş istasyonunda değerlendirildi. Dijital tomosentez incelemesindeki tüm bulgular da yine BI-RADS kullanılarak sınıflandı. Ayrıca fokal asimetrik dansitenin bulunduğu taraf ve meme kadranı kaydedildi. Tüm olgulara tamamlayıcı ve altın standart tetkik olarak bilateral meme ve aksilla ultrasonografi incelemesi yapıldı. Ultrasonografik incelemeler, Siemens Acuson-S2000 (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) cihazında 18L6 (6-18 MHz) lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. Ultrasonografik olarak lezyon varlığı ve varsa lezyon özellikleri kaydedildi. Kuşku lu lezyon saptanan ve biyopsi yapılan olguların histopatolojik değerlendirme sonuçları kaydedildi. Mamografik incelemesinde mikrokalsifikasyon bulunan, daha önce meme operasyonu, enfeksiyonu ve/veya travma öyküsü olan ve hastanemiz dışında bir merkezde iki boyutlu mamografisi çekilerek ek mamografik incelemeler için hastanemize yönlendirilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 25.06.2019 tarih 2019/139 sayılı izni alınarak yapılmış olup ve makalede Araştırma ve Yayın Etiğine uyulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 26.0 paket programı kullanılmıştır. Hastaların yaşı, meme paterni, fokal asimetrik dansitenin taraf ve kadranı, BI-RADS sınıflaması, ultrasonografik bulguları açısından tanımlayıcı istatistikleri yapılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ya da sayı ve yüzde (%) değerleri şeklinde verilmiştir.

BULGULAR

Olguların tümü kadınlardan oluşmaktadır. Dijital mamografi görüntüleme sonucunda fokal asimetrik dansite saptanan ve bu nedenle BI-RADS sınıflaması '0' olarak değerlendirilen olgular çalışmaya alınmıştır. Olguların ortalama yaşları 51,5 \pm 8,1 olarak bulunmuştur. Meme paterni incelendiğinde %12,5'i (n=7) A tipi, %42,9'ü (n=24) B tipi, %41,1'i (n=23) C tipi, %3,6'sı (n=2) D tipi meme paternine sahiptir. Olgularda tespit

edilen fokal asimetrik dansitelerin %44,6'sı (n=25) sağ tarafta iken %55,4'ü (n=31) sol taraftadır (Tablo 1). Ek inceleme olarak yapılan dijital tomosentez incelemelerinin değerlendirilmesinde, olguların %41,1'i (n=23) BI-RADS 1 olarak raporlanmıştır. BI-RADS 2 %16,1 (n=9), BI-RADS 3 %21,4 (n=12), BI-RADS 4A %1,8 (n=1), BI-RADS 4B %8,9 (n=5), BI-RADS 4C %10,7 (n=6) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların yaş, meme paterni ve fokal asimetrik dansitenin bulunduğu taraf ve kadran özelliklerinin dağılımı

		Ortalama ± Standart sapma	
Yaş		51,5 ± 8,1	
		n	%
Meme Paterni	A	7	12,5
	B	24	42,9
	C	23	41,1
	D	2	3,6
Taraf	Sağ	25	44,6
	Sol	31	55,4
Kadran	Üst-dış kadran	41	73,2
	Alt-iç kadran	5	8,9
	Alt-dış kadran	4	7,1
	Retroareolar	2	3,6
	Aksiller kuyruk	2	3,6
	Üst-iç kadran	2	3,6

Tablo 2. Olguların dijital tomosentez değerlendirmesinde kaydedilen BI-RADS sonuçlarının yüzdelik dağılımı

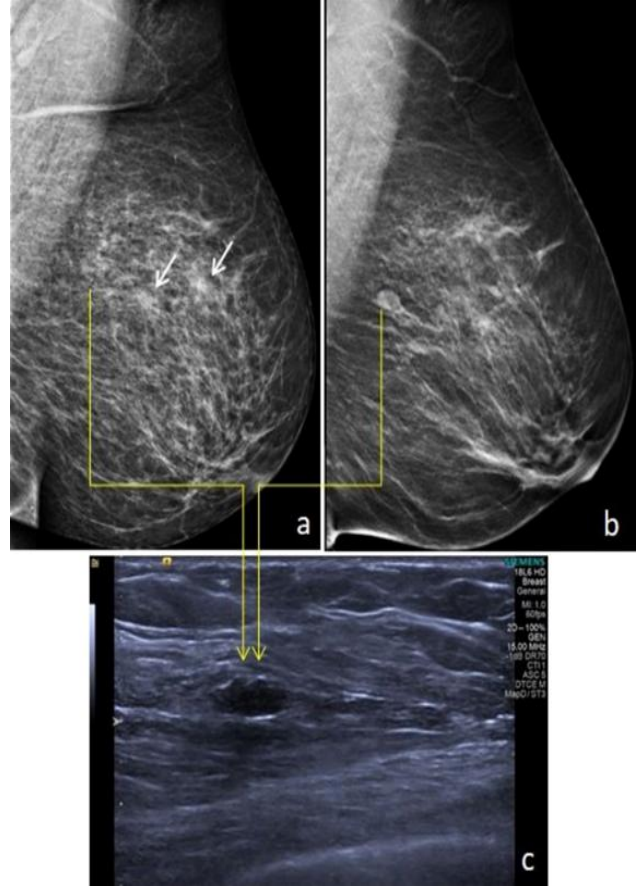
BI-RADS	n	%
1	23	41,1
2	9	16,1
3	12	21,4
4A	1	1,8
4B	5	8,9
4C	6	10,7

Olguların mamografik incelemeler sonrasındaki fokal asimetrik dansite lokalizasyonuna karşılık gelen sonografik değerlendirme sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Hastaların %42,9'u (n=24) asimetrik fibroglandüler doku olarak değerlendirilmiştir. Olguların %17,9'u (n=10) olası benign lezyon, %19,6'sı (n=11) ise malign lezyon olarak değerlendirilmiştir. Kist veya kist kümesi olarak raporlanan hastaların oranı %7,1 (n=4) olarak kaydedilmiştir (Şekil 1).

Dijital tomosentez değerlendirmesi sonucunda BI-RADS 4 olarak değerlendirilerek histopatoloji önerilen ve sonrasında yapılmış olan histopatolojik incelemelerinin sonuçları incelendiğinde BI-RADS sonucu 4A olarak değerlendirilen bir olgunun stromal fibrozis, 4B olarak değerlendirilen beş olgunun birinin stromal fibrozis, dördünün ise invaziv meme karsinomu, 4C olarak değerlendirilen altı olgunun biri lobüler olmak üzere invaziv meme karsinomu olarak değerlendirildiği görülmektedir.

Tablo 2. Olguların ultrasonografik değerlendirilmesinde fokal asimetrik dansiteye karşılık gelen bulguları

Ultrasonografik bulgular	n	%
Asimetrik fibroglandüler doku	24	42,9
Olası benign lezyon (Fibroadenom, vb.)	10	17,9
Fibrokistik değişiklik alanı	1	1,8
Fokal adenozis	1	1,8
Hamartoma	1	1,8
İntraduktal papillom+duktal dilatasyon	1	1,8
İntramammarian lenf nodu	3	5,4
Kist ve/veya kist kümesi	4	7,1
Malign özelliklerde lezyon	11	19,6



Şekil 1. a. MLO projeksiyonda dijital mamografide sol meme üst kadranda 3 adet fokal asimetrik dansite (sarı ve beyaz oklar) görülmekte. b. Ek inceleme olarak yapılan tomosentez incelemede dijital mamografide beyaz oklar ile gösterilen asimetrik dansitelerin asimetrik fibroglandüler dokuyu ait anlaşılırken, sarı ok ile gösterilen fokal dansitenin ise olası benign lezyona ait olduğunu açıkça ortaya koymakta. c. Ultrasonografik inceleme de tomosenteze benzer şekilde olası benign lezyonu ortaya koymakta.

TARTIŞMA

Mamografik incelemelerde saptanan asimetri, fibroglandüler dokuya benzeyebildiği için değerlendirmede zorluk oluşturmaktadır. Ayrıca asimetri, meme kanserinin nadir bir bulgusu olarak da ortaya çıkabilir (10). Asimetrik dokular değerlendirilirken şüphe ile yaklaşılması ve morfolojisinin açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Tomosentez, meme dokusunun üç boyutlu olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan yüksek uzaysal rezolüsyona sahip bir görüntüleme yöntemidir. Kompresyone meme dokusunda dönen bir X-ışını tüpü sayesinde farklı projeksiyonlarda kesitsel görüntüler elde eder (11). Bu özelliği sayesinde meme dokusunda transpoze görünümde dokuların ayırımını sağlayarak morfolojilerinin değerlendirilmesine olanak sağlar (12). Bu çalışma, mamografik taramalarda fokal asimetrik dansite sebebiyle ek inceleme gerektiren hastalarda tomosentez incelemesinin tanı ve tedaviye katkısını göstermeyi amaçlamaktadır.

Waheed ve ark. asimetrik dansitelerde ek pozisyonlar ile gerçekleştirilen mamografik görüntüler ve tomosentez arasındaki farkı inceledikleri çalışmada; tomosentezin benign-malign ayırımında daha üstün olduğunu ve hastaları geri çağırma oranının daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca ek pozisyonlar ile yapılan görüntüleme yöntemlerinin teknisyen tecrübesine bağımlı olduğunu vurgulamış ve hasta dozunun daha yüksek olduğu üzerinde durmuşlardır (4). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tomosentez ile fokal asimetrik dokuların morfolojisinin değerlendirilebildiği ve tanıya yönlendirici olduğu gösterilmiştir. Tomosentez incelemesi ile olguların %41,1'i (n=23) BIRADS 1 kategorisinde sınıflanarak herhangi ek bir görüntüleme yönteminin yapılmasına gerek duyulmamıştır. Ek olarak yapılan ultrasonografik incelemede olguların %42,9'unda (n=24) mamografik incelemede fokal asimetrik dansite tanımlanan alanda normal fibroglandüler doku varlığı doğrulanmıştır.

Zuley ve ark. yaptıkları çalışmada, tomosentezin asimetrik dansitelerin benign-malign ayırımında daha üstün olduğunu, lezyon karakterizasyonu ve hastaları geri çağırma oranının azaldığını belirtmektedir. Özellikle kalsifikasyon göstermeyen dansitelerde tomosentezin tanısal duyarlılığının mamografiye göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (13). Bizim çalışmamızda mamografik incelemelerde BIRADS 0 olarak raporlanan olguların %21,4 (n=12) BIRADS 4 olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan bir tanesi 4A subgrubunda değerlendirilmiş olup histopatolojik olarak stromal fibrozis olarak değerlendirilmiştir. Beş olgudan oluşan 4B sub grubunun dördü malign, biri stromal fibrozis olarak sonuçlanmıştır. Altı olgudan oluşan 4C sub grubunun doku tanısı ise tamamı malign olarak sonuçlanmıştır. Bu bulgular, mamografik incelemeler ile morfolojisinin değerlendirilemediği asimetrik dansitelerde tomosentezin tanı ve tedavi yönlendirmesindeki önemini göstermektedir.

Yamamoto ve ark. kalsifikasyon içermeyen benign meme lezyonlarını incelemişler ve bu olguların yönetimini belirlemişlerdir. Bu çalışmada, lezyonların tomosentez incelemesinde yağ içeriği, kapsüller formasyonu, lezyon sayısı ve boyutu gibi sınıflamalar yaparak takip veya ileri inceleme gibi önerilerde bulunmuşlardır (14). Bizim

çalışmamızda tomosentez sonrası BI-RADS 2 ve BI-RADS 3 olarak sınıflanan hastaların sonografik incelemelerinde malignite şüphesi içeren herhangi bir bulgu izlenmemiştir. Bu hasta grubunun lezyonları fibroadenom, fibrokistik değişiklik, hamartom, kist-kist kümesi, intramamarian lenf bezi gibi benign natürde patolojiler olarak değerlendirilip rutin veya kısa süreli (6 ay) takip önerilmiştir. Hastaların kontrol incelemelerinde lezyonlarda boyut artışı veya radyolojik olarak malign transformasyon gözlemlenmemiştir. Bu bulgular, tomosentezin benign lezyonların değerlendirilmesindeki başarısını göstermektedir. Ayrıca gereksiz girişimsel işlemlerin önüne geçerek sağlık harcamalarındaki maliyeti azalttığı ve olası komplikasyonları önlediği de düşünülebilir.

Meme kanseri memede en sık üst dış kadrana yerleşimlidir (15). Chan ve ark. yaptıkları çalışmada meme kanseri olguları ile birlikte fibroadenom ve kist gibi benign natürde kistik lezyonların da üst dış kadranda daha sık olduğunu saptamıştır (16). Bizim çalışmamızda da mamografik incelemelerde asimetrik dansite olarak ortaya çıkan, ardından tomosentez ve sonografik incelemede benign natürde olduğuna karar verilen lezyonlar da çoğunlukla üst dış kadranda yerleşimli idi. Günlük rutinde mamografik ve tomosentez incelemelerinde üst dış kadrana dikkatli ve ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Seo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, mamografik incelemelere eklenen tomosentez ile tanısal duyarlılığın arttığı ve hasta geri çağırma oranlarının azaldığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada her iki yöntemle birlikte değerlendirilmelerde bile 10 kanser olgusunun tespit edilemediği belirtilmiştir. Bu durumda mamografi ve tomosentez yapılan olgularda ultrasonografi gibi ek tetkiklerin gerçekleştirilmesinin daha iyi diagnostik performans oluşturacağını söylemişlerdir (17). Biz de çalışmamızda altın standart yöntem olarak lezyonların morfolojilerini ultrasonografi ile değerlendirdik. Özellikle mikrokalsifikasyon içermeyen patolojilerde mamografik incelemelerinin lezyon saptamada duyarlılığı azalmaktadır. Bu durumda mamografi veya tomosentez yapılan olgularda tanı doğruluğunu arttırmak için tüm değerlendirmelere ultrasonografik inceleme eklenmesi önerilmektedir (18).

Skaane yapmış olduğu çalışmada, tomosentezin meme kanseri taramasında daha etkin olabileceğini belirtmiştir. Tomosentezin konvansiyonel mamografiye göre daha üstün olduğunu ve bu yöntemdeki limitasyonları içermediğini bildirmiştir (19). Biz de çalışmamızda mamografide ek tetkik gerektiren olgularda tomosentezin tanı ve tedavinin yönlendirilmesindeki önemini gösterdik. Bu bulgular ışığında tomosentezin meme kanseri taramasında asimetrik dansitelerde daha üstün olduğunu ve hasta geri çağırma oranlarını düşürdüğünü göz önüne alarak kullanımının artması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın ana kısıtlılığı, çalışmaya dahil olan hasta sayısının azlığıdır. Ayrıca hasta grubu mamografi incelemesi sonrası "BIRADS 0" olarak değerlendirilen olgulardan oluştuğundan sınırlı bir gruptur. Mamografik incelemelerde asimetrik dansitelerin önceden gösterilmesi meme radyoloğunun tomosentez incelemelerinde bu alana yoğunlaşmasına neden olmuş olabilir. Tomosentez tetkinin lezyonları saptamadaki sensitivite ve spesifitesini

değerlendirmek amaçlı değerlendirme yapılmamıştır. Benign kabul edilen olgularda doku tanısının olmaması da limitasyon olarak değerlendirilebilir. Ancak bu lezyonlarda takiplerde progresyon olmadığı kaydedilmiştir.

SONUÇ

Bu çalışma, mamografik incelemelerde saptanan asimetric meme dansitelerinde tomosentezin lezyon karakterizasyonunda başarılı olduğunu göstermektedir. Tomosentez, ek tetkik ihtiyacını ve hasta geri çağırmasını azaltan etkili bir yöntemdir. Günlük rutinde kullanımının meme lezyonlarının doğru değerlendirilmesinde oldukça faydalı olduğu anlaşılmaktadır.

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: D.G., Ö.Ö.; Tasarım: D.G., E.N.Ü., İ.N.; Veri Toplama: D.G.; Analiz ve Yorum: D.G., İ.N.; Literatür Taraması: D.G., İ.N.; Yazıyı Yazan: D.G., İ.N.; Eleştirel İnceleme: E.N.Ü, Ö.Ö.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, 2019.04.03.1041 no'lu Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Breast Cancer [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Menhas R, Umer S. Breast Cancer among Pakistani Women. *Iran J Public Health*. 2015; 44(4): 586-7.
3. Joseph S, Singh E. Nuclear Medicine PET/CT Breast Cancer Assessment, Protocols, And Interpretation. In *Treasure Island (FL)*; 2022.
4. Waheed H, Masroor I, Afzal S, Alvi MI, Jahanzeb S. Digital breast tomosynthesis versus additional diagnostic mammographic views for the evaluation of asymmetric mammographic densities. *Cureus*. 2020; 12(8): e9637.
5. Kiarashi N, Samei E. Digital breast tomosynthesis: A concise overview. *Imaging Med*. 2013; 5(5): 467-76.
6. Radiology AC of, D'Orsi CJ. *ACR BI-RADS Atlas: Breast imaging reporting and data system*: 2013. American College of Radiology; 2018.
7. Chesebro AL, Winkler NS, Birdwell RL, Giess CS. Developing asymmetry at mammography: Correlation with US and MR imaging and histopathologic findings. *Radiology*. 2016; 279(2): 385-94.
8. Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, Ruschin M, Svahn T, Timberg P, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. *Eur Radiol*. 2008;18(12):2817-25. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1076-9>
9. Teertstra HJ, Loo CE, van den Bosch MAAJ, van Tinteren H, Rutgers EJT, Muller SH, et al. Breast tomosynthesis in clinical practice: initial results. *Eur Radiol*. 2010; 20(1): 16-24.
10. Chesebro AL, Winkler NS, Birdwell RL, Giess CS. Developing asymmetries at mammography: A multimodality approach to assessment and management. *radiographic*. 2016; 36(2): 322-34. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150123>

11. Chong A, Weinstein SP, McDonald ES, Conant EF. Digital breast tomosynthesis: concepts and clinical practice. *Radiology*. 2019; 292(1): 1-14.
12. Seo N, Kim HH, Shin HJ, Cha JH, Kim H, Moon JH, et al. Digital breast tomosynthesis versus full-field digital mammography: comparison of the accuracy of lesion measurement and characterization using specimens. *Acta Radiol*. 2014; 55(6): 661-7.
13. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, Sumkin JH, Kelly AE, Catullo VJ, et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology*. 2013; 266(1): 89-95.
14. Yamamoto N, Yoshizako T, Yoshida R, Ando S, Nakamura M, Yoshikawa K, et al. Usefulness of digital breast tomosynthesis for non-calcified benign breast masses. *Clin Imaging*. 2019; 54: 84-90.
15. Lee AHS. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast*. 2005; 14(2): 151-2.
16. Chan S, Chen J-H, Li S, Chang R, Yeh D-C, Chang R-F, et al. Evaluation of the association between quantitative mammographic density and breast cancer occurred in different quadrants. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 274. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3270-0>
17. Seo M, Chang JM, Kim SA, Kim WH, Lim JH, Lee SH, et al. Addition of digital breast tomosynthesis to full-field digital mammography in the diagnostic setting: Additional value and cancer detectability. *J Breast Cancer*. 2016; 19(4): 438-46.
18. Cho KR, Seo BK, Kim CH, Whang KW, Kim YH, Kim BH, et al. Non-calcified ductal carcinoma in situ: ultrasound and mammographic findings correlated with histological findings. *Yonsei Med J*. 2008; 49(1): 103-10.
19. Skaane P. Breast cancer screening with digital breast tomosynthesis. *Breast Cancer*. 2017; 24(1): 32-41.

Mültecilerde Sağlık Hizmetlerine Erişim

Selma ALTINDIŞ¹, Mustafa Baran İNCİ², Ünal ERKORKMAZ³

ÖZ

Amaç: Bu çalışma Sakarya’da yaşayan Suriye ve Irak kökenli göçmenlere sağlık hizmetlerine erişim durumunun ve erişimin önündeki engellerin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntemler: Sakarya’da Ekim 2017-Ekim 2018 arasında yürütüldü. Araştırmanın evrenini Sakarya’da yaşayan Suriyeli ve Iraklı yabancı nüfus oluşturdu. Çalışmanın ilk bölümü için olasılıksız örnekleme yöntemlerinden uygun (convenience) örnekleme yöntemiyle 500 kişi çalışmaya alındı. Göçmenlerin çokça ziyaret ettiği yerlerde Arapça ve Türkçe konuşabilen anketörler görevlendirildi. Veriler yüz yüze görüşme yöntemiyle toplandı. Araştırmanın nitel kısmında Arapça ve Türkçe bilen çevirmenler yüz yüze mülakat tekniğiyle 50 kişiden sağlık kurumlarına erişimde yaşadıkları sorunlarla ilgili deneyimler ve düşünceler elde etti. Ek olarak göçmenlerin hastane/polikliniklerde yaşadıkları sorunlar için gözlem tekniğiyle 50 saatlik gözlem yapıldı ve gözlem formları dolduruldu.

Bulgular: Katılımcıların %51,40’ü Iraklı, %48,60’sı Suriyeliydi. Katılımcıların %50,60’sı kadın; genel yaş ortalaması 35,90±11,30 (17,00-72,00) yılıdır. Katılımcıların %65,60’sı sağlık sistemi işleyişini öğrenmekte sorun yaşadığını, %71,40’ü sağlık kuruluşlarındaki bilgilendirme yazılarıyla tabelalarını anlayamadıklarını, %81,20’si randevu alma sorunları olduğunu, %77,80’i hekimle tanı/tedavileri konusunda anlayamadığını ve %51,40’ü ise eczanede ilaç temini sırasında alınan ilacın kullanımına ilişkin sorun yaşadığını bildirdi. Çalışmanın ikinci bölümünde; katılımcıların çoğunluğu muayene için randevu almakta zorluk yaşadıklarını, bilgilendirme yazılarıyla tabelaları anlamakta zorluk çektiklerini, eczanelerde dil engeli yaşadıklarını belirtti. Araştırmanın üçüncü bölümünde Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan gözlemlerde en sık karşılaşılan talepler hastane bölümlerinin yerlerini sorma ve yönlendirme talepleri idi.

Sonuç: Göçmenlerin sağlık hizmeti alımı esnasında yaşadıkları dil kaynaklı iletişim sorunlarının ve bunlardan kaynaklanan olumsuzlukların önüne geçmek için sağlık kuruluşlarında dil bariyerini aşmaya yönelik hem insan gücü yönünden hem de fiziki anlamda düzenlemeler yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Erişim; göçmen; sağlık.

Access to Health Services in Refugees

ABSTRACT

Aim: This study was carried out to determine the access to health services and the barriers to access in the population of Syrian and Iraqi origin living in Sakarya.

Material and methods: It was conducted in Sakarya between October 2017 and October 2018. The population of the study consisted of the Syrian and Iraqi population living in Sakarya. For the first part of the study, 500 people were included in the study with the convenience sampling method, one of the nonprobability sampling methods. Interviewers who can speak Arabic and Turkish were assigned to places visited by refugees. Data were collected by face-to-face interview method. In the qualitative part of the research, translators who speak Arabic and Turkish obtained experiences and thoughts from 50 people about the problems they had in accessing health institutions through face-to-face interview technique. In addition to these interviews, 50 hours of observation were made with the observation technique for the problems that refugees experienced in hospitals/polyclinics and observation forms were filled.

Results: 51.40% of the participants were Iraqi, 48.60% were Syrian. 50.60% of the participants were women; mean age was 35.90±11.30(17,00-72,00) years. 65.60% of the participants had problems in learning the functioning of the health system, 71.40% could not understand the information letters and signs in health institutions, 81.20% had problems in making an appointment, 77.80% could not agree with the doctor about diagnosis / treatment. and 51.40% reported that they had problems with the use of the drug purchased during drug supply at the pharmacy. In the second part of the study; The majority of the participants stated that they had difficulty in getting an appointment for the examination, that they had difficulty in understanding the signboards with the information letters, and that they had language barriers in

1 Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

2 İstanbul il sağlık müdürlüğü, İstanbul, Türkiye

3 Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author Selma ALTINDIŞ, e-mail: saltindis@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 30.07.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 24.12.2022

*Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (SAÜBAP) tarafından 2017-13-02-011 nolu proje ile desteklenmiştir.

pharmacies. In the third part of the study, the most common requests in the observations made in Sakarya University Training and Research Hospital were the requests to ask about the locations of the hospital departments and to direct them.

Conclusion: In order to prevent language-related communication problems and the negativities caused by refugees while receiving health care services, arrangements should be made in health institutions both in terms of manpower and in terms of overcoming the language barrier.

Keywords: Access; health; immigrant.

GİRİŞ

Savaşlar ve doğal afetler gibi olaylar ise kitle şeklinde zorunlu büyük göçlere neden olmaktadır (1). Göç süresince ve sonrasında oluşan değişimler özellikle ekonomik, sosyal ve siyasi sonuçlar ortaya çıkmasına sebep olabilir (2). Göçmen kavramı daha çok ekonomik amaçla göç eden kişiler için kullanılırken, mülteci bir zulüm korkusu nedeniyle vatandaşı olduğu ülkenin sınırları dışında bulunup iltica hakkını kazananlara, sığınmacı ise iltica başvurusunda bulunmuş ama henüz mülteci olma hakkını elde edememiş bireylere denir (3,4). Büyük şehirlerde nüfus artışına neden olan göçler işsizlik, eğitim, barınma, çevre ve alt yapı sorunlarıyla beraber sağlık sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Göç alan bölgelerde yeterli sağlık kuruluşunun olmaması, göçmenlerin düşük gelir düzeyi, sağlık sigortalarının olmaması, dil sorunu, aynı hanede çok sayıda ailenin yaşaması, yaşanan olağanüstü duruma ve şiddete bağlı gelişen ruhsal bozukluklar, beslenme ve hijyen sorunları, temiz içme suyu sağlanamaması ve atıkların uzaklaştırılmaması gibi faktörler de göç eden bireylerin sağlık koşullarını olumsuz yönde etkiler. Tüm olumsuz faktörler işsizlik ve yoksullukla beraber hastalıkların artmasına neden olmaktadır ve günümüzde sorun olmayan hastalıklar yeniden sorun olmaya başlamaktadır (4,6). Yetersiz ve dengesiz beslenme dolayısıyla vitamin eksiklikleri, anemi, çocuklarda büyüme gelişme geriliği ve hatta ölümcül olabilen malnütrisyon gibi ciddi sorunların görüldüğü bildirilmiştir (7).

Göç eden bireylerin sağlık hizmetlerine erişimde bireysel özellikleri, yapısal faktörler (sağlık sistemi, sağlık politikaları, coğrafi konum vb.), sağlık hizmetini sunan bireylerin özellikleri etkileşerek sağlığın belirleyicisi olabilir (8). Ayrıca göç eden grubun sağlık güvencesinin olmaması da sağlık hizmetlerinden faydalanamamasına yol açmaktadır (9).

Türkiye'ye gelen Suriyeli ve Iraklı nüfus başlangıçta sadece sınır illerinde kamplarda yaşarken; savaş süresi uzaması ve göçen mülteci sayısı artkça bu nüfus kamplardan çıkarak kendi imkanlarıyla buldukları yerlerde yaşamaya başlamıştır (10). Bu çalışmanın amacı Sakarya'da yaşayan göçmelerde sağlık hizmetlerine erişim ve önündeki engellerin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Nicel ve nitel özelliği sahip olan araştırma, Sakarya ilinde Ekim 2017 ile Ekim 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür. Etik kurul izni Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 20.03.2017 tarih ve 71522473/050.01.04/82 sayı no ile alınmıştır. Sakarya Üniversitesi BAP

Koordinatörlüğü tarafından desteklenen araştırmanın nicel kısmı tanımlayıcı kesitsel tiptedir. Araştırmanın evrenini Sakarya ilinde yaşayan Suriyeli ve Iraklı nüfus oluşturmaktadır. Ekim 2017 tarihinde Sakarya Valiliğine bağlı İl Göç İdaresi Müdürlüğünden elde edilen bilgiye göre çalışma evreni tahmini olarak 15000 kişi olup olasılıksız örnekleme yöntemlerinden uygun (convenience) örnekleme yöntemi ile 500 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. Uygun örnekleme yönteminde Suriyeli ve Iraklı nüfusun çokça ziyaret ettiği yerlerde (vakıflar, yardım organizasyonları, dil kursları, marketler, kahvehaneler, iş yerleri vb. gibi) anketörler görevlendirilmiştir.

Veriler, Arapça ve Türkçe konuşabilen anketörler tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Çalışmada kullanılan ankette yer alan sorular araştırmacılar tarafından literatür desteğiyle oluşturulmuştur. Anket formunda, katılımcıların sosyodemografik bilgileri ve sağlık kuruluşlarında yaşadıkları iletişim sorunları vb. ile ilgili sorular yer almaktadır. Anketin son haline karar verilebilmesi için 50 kişiye de ön test şeklinde anket yapılmıştır ve bu anketlerin verileri analize dahil edilmemiştir. Araştırmanın nitel kısmında Arapça ve Türkçe bilen çevirmenler yüz yüze mülakat tekniği ile 50 kişiden sağlık kurumlarına erişimde yaşadıkları sorunlarla ilgili deneyimler ve düşünceler elde etmiştir. Bu uygulama ile Suriyeli ve Iraklı nüfusun dil nedeniyle yaşadığı iletişim sorunları, bunu aşmak için başvurdukları yöntemler, uğradıkları ayrımcılıklar ve benzerleri gibi çok sayıda durumun doğrudan kendi ifadeleri ile analizi sağlanmıştır. Bu mülakatlara ek olarak Suriyeli ve Iraklı nüfusun hastanelerde ve polikliniklerde yaşadıkları olaylar için gözlem tekniği ile 50 saatlik gözlem yapılmış ve araştırmacılar tarafından oluşturulmuş gözlem formları doldurulmuştur. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin (SÜEAH) Arapça tercümanlık hizmeti veren Danışma Deski, Kan/Numune Alma Birimi, Acil Servis, Dâhiliye Polikliniği ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Servislerinde 10'ar saatlik gözlem yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS v20.0 ve Nvivo v6.0 programı ile yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı olarak frekans ve yüzdeler kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 500 mültecinin 243'ü Suriyeli (%48,60), 257'si Iraklıydı (%51,40) ve katılımcıların %62,50'nin T.C. Sakarya Valiliği İl Göç İdaresi Müdürlüğüne kayıtlıydı. Katılımcıların 253'ü kadın (%50,60); 247'si erkek (%49,40) idi ve yaş ortalaması 35,90 ± 11,3 (17,00-72,00) yılıydı. Katılımcıların eğitim durumları sorgulandığında %66,20'sinin ortaokul veya altı düzeyde eğitim seviyesine sahip olduğu ve yüksek öğrenimlilerin %15,20 olduğu belirlendi. Katılımcıların %10,60'sının ise ilkököl terk veya okuyamaz olmadığı bulundu.

Katılımcıların %77,20'si evliyken, %9,20'sinin eşi vefat etmişti. Bireylerin evlenme yaşı ortalama olarak 21,10 ± 3,90 yıl; ilk çocuğunu doğurma yaşı ortalama 22,50 ± 4,00 yıl; çocuk sayılarına bakıldığında ortalama çocuk sayısı 3,60 (0 – 13,00 çocuk) çocuktü. Katılımcıların

%10,80'nin Türkiye'de doğmuş çocuğu vardı ve Türkiye Cumhuriyetinde doğmuş çocuk sayısı toplamda 54 olarak belirlendi. Katılımcıların %37,40'ünün en az bir tane kronik hastalığı olduğu ve %32,80'inin devamlı olarak ilaç kullanmak zorunda olduğu görüldü. Yaşadıkları hanede çocuklar hariç engelli veya bakıma muhtaç kişi olup olmadığı sorusuna %12,20'si evet var cevabını verdi. Katılımcıların Türkiye'de bulunma süresi ortalama 27,70±17,80 ay; Sakarya'daki bulunma süresi ortalama 21,90±13,90 aydı.

Katılımcıların Sakarya ilinde yaşadıkları yer sorgulandığında %91,00'nin il merkezinde yaşadığı %8,40'ünün ise Sakarya ilinin diğer ilçelerinde yaşadığı saptandı. Hane içi giren maddi gelir sorusuna %88,60 ile 1500 tl altı cevabı verildi. Katılımcıların çalışma durumu sorgulandığında %30,80'inin gelir getiren bir işte çalışabildiği belirlendi. Katılımcıların beyanına göre, çalışan kesimin ise %86,40'ünün işverenleri tarafından kayıtlı olmadan çalıştırıldığı saptandı.

Sağlık sorunlarıyla ilgili ilk başvurdukları yer %88,00'inin resmi sağlık kuruluşları olduğu %6,60'sının eczane

olduğu ve %5,40'ünün ise yardım kuruluşları ve vakıflar olduğu belirlendi. Katılımcıların %24,40'ü sağlık hizmeti alırken belirli bir ücret karşılığında tercümanlık desteği aldığını belirtmiştir. Resmi olmayan kurumlardan sağlık hizmetleri alıp almadıkları sorgulandığında %5,20'si evet aldım demiştir. Birinci basamak sağlık hizmetleriyle ilgili görüşleri alındığında, katılımcıların sadece %8,60'sı bir aile hekimine kayıtlı olduğunu bildirdi. Aile planlaması, aşılama, kanser taraması, verem savaş ve benzeri korucu sağlık hizmetleri için Toplum Sağlığı Merkezlerine veya İlçe Sağlık Müdürlüklerine bağlı birimlere başvurup başvurmadıklarıyla ilgili soruya %85,40'ü hayır cevabını verirken %4,40'ü bu hizmetler konusunda fikirleri olmadığını bildirdi.

Katılımcıların en sık başvurma ihtiyacı duydukları sağlık birimleri ve bölümleriyle ilgili soruya en sık verilen cevaplar iç hastalıkları, yetişkin acil servis, çocuk sağlığı hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum, diş hekimliği ve ortopedi ve travmatoloji bölümleriydi. Katılımcıların sorun yaşadığı durumlar Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. Katılımcıların sorun yaşadığı durumlar

Sorunlar	Evet
Türkiye sınırlarında hekim, hemşire, eczacı, sağlık memuru vb. gibi resmi olarak sağlık hizmeti verenler tarafından ayrımcılığa, yabancı düşmanlığına veya nefret söylemine maruz kaldım	% 13,6
Türkiye'deki sağlık sisteminin işleyişini öğrenmekte sorun yaşadım	% 65,6
Hastane ve resmi sağlık kuruluşlarındaki bilgilendirme yazılarını ve tabelalarını anlamakta sorun yaşıyorum	% 71,4
Resmi sağlık kuruluşlarında kendi başlarına muayene için randevu almada sorun yaşıyorum	% 81,2
Sağlık sorunuyla ilgili başvurdukları hekim ile tanı veya tedavileri konusunda iletişim kurarken karşılıklı olarak bir engel yaşıyorum	% 77,8
Eczanede ilaç temini sırasında alınan ilacın kullanımına ilişkin bilgi edinme esnasında dil engelli yaşıyorum	% 51,4
Eczaneden ilaç temini konusunda sorun yaşıyorum	% 35,2
Resmi sağlık kuruluşlarında dil engeli veya iletişim sorunu nedeniyle tıbbi bir hataya maruz kaldığımı düşünüyorum	% 16,4

Gözlem Bulguları

Görüşülen toplam 50 kişinin %54,50'i erkek, %45,50'i kadın olup yaş ortalaması 33,80 ± 13,10 dir. Bunlardan %60,00'ı Suriyeli, %40,00 ise Iraklıdır. Göçmenlerin Türkiye'de yaşama süresi ortalama 40,70 ± 21,20 ay olup Sakarya'da yaşama süreleri ortalama 26,80 ± 19,00 aydır. evli olanlar %56,40, hiç evlenmemişler %38,20 olup evlenme yaşı ortalaması 22,00 ± 5,10'dir. Evli olanlardan çocuğu olanların %46,70'si dört veya daha fazla çocuğu vardı. Kronik hastalığa sahip olanlar %27,80, düzenli olarak ilaç kullananlar %23,50, İçinde engelli veya bakıma muhtaç birey olan hane oranı %17,00'dir. Çalışma oranı %45,50 olup çalışanların %52,00'si kayıtlı olarak çalışmaktadır. Bunlardan Türkçe konuşulanları sıklıkla anlayanlar %40,00 Kendini sıklıkla Türkçe ifade edebilenler %38,20'dir. Maddi olarak 1500 TL'den az

geliri olanlar %44,40, İl göç idaresine kayıtlı olanlar %63,60'dir. "Sağlık sorunlarıyla ilgili ilk nereye başvuru yaparsanız?" sorusuna %92,70 sağlık kuruluşlarına ve %7,30 de eczanelere şeklinde yanıt alınmıştır.

50 saatlik gözlem uygulaması sonuçları

Arapça ve Türkçe bilen gözlemciler tarafından Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin (SÜEAH) 5 farklı biriminin her birinde 10'ar saatlik gözlemler yapılmıştır. Gözlem yapılan bu birimler Arapça tercümanlık hizmeti veren Danışma Deski, Kan/Numune Alma Birimi, Acil Servis, Dâhiliye Polikliniği ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisleridir. Katılımcıların gözlem yapılan yerlere göre sordukları sorular Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Katılımcıların gözlem yapılan yerlere göre sordukları sorular

Gözlem yerleri	Katılımcıların Sorduğu Sorular
1. Danışma Deski:	“Doktor bugün var mı?”, “Randevu bilgimi nasıl öğrenirim?”, “Kan sonuçları ne zaman çıkar?”, “Korucuk hastanesine (SÜEAH’ın merkeze uzak bir mahallede bulunan kampüsü) nasıl gidebilirim?”, “Durum bildirir raporunu nasıl çıkarabilirim?”, “Reçeteye yazılan ilaçları nasıl kullanabilirim?”, “Tahlil sonuçlarını ne zaman doktora gösterebilirim?”, “Reçetedeki ilaçları nereden alabilirim?”, “Ücreti nereye ödeyeceğim?”, “Şehir merkezine nasıl gidebilirim?”, “Tekrar randevu nasıl alabilirim?”, “Kontrol ne zaman geleceğim?”
2.Kan/Numune Alma Birimi:	“Canım çok yanar mı?”, “Çok kan alacak mısınız?”, “Tercümanın kâğıda yazdığını okur musunuz?”, “Şekerli suyu şimdi mi içeceğim?”, “İdrar kabımı nereye bırakabilirim?”, “Bu tahlilleri aç karnına mı vereceğim?”, “Kanımı şimdi verebilir miyim?”, “Tekrar ne zaman gelmeliyim?”, “Sonuçlarım ne zaman çıkacak?”, “Sonuçlarımı nereden alabilirim?”, “Kanımı ne zaman verebilirim?”, “İdrar testimi ne zaman vereceğim?”, “Sonuçlarımı doktora nasıl göstereceğim?”, “Sonuçların çıktısını nereden alabilirim?”
3.Acil Servis Bekleme Salonu:	“Kanımı nereye vereceğim?”, “Ücreti nereye ödeyeceğim?”, “Röntgen nerede?”, “Ultrason ve Tomografi nerede?”, “Tahlil sonucum ne zaman çıkar?”, “Ne zaman taburcu olacağım?”, “Hangi polikliniğe çıkacağım?”, “Randevu nasıl alacağım?”, “Reçete nereden alabilirim?”, “Ne zaman taburcu olabilirim?”, “Servise yatış yapıldı servise nasıl çıkabiliriz?”
4.Dâhiliye Polikliniği Bekleme Salonu:	“Sırayı nereden alabilirim?”, “Doktor odası ne tarafta?”, “Randevu saatim kaçta?”, “Randevum geçti mi?”, “Sıram geçti mi?”, “Tahlilleri nereye vereceğim?”, “Sonuçlar ne zaman çıkar?”, “Sonuçları nereden alabilirim?”, “Ultrason, röntgen ne tarafta? Bunların sonuçlarını nereden alacağım?”, “Daha çok bekleyecek miyim?”, “Doktora sonuç gösterebilir miyim? Onun için de sıra almam gerekiyor mu?”, “Bir daha randevuyu nasıl alabilirim?”, “Eczaneden direkt ilaçları alabilir miyim?”, “Bu reçete yeterli mi?”, “Kontrol ne zaman geleyim?”
5. Kadın Hastahkları ve Doğum Servisi:	“Muayene için doktor ne zaman gelecek?”, “Sancım var doktor gelecek mi?”, “Doğuma ne zaman alacaklar?”, “Yemek yiyebilir miyim?”, “Evden özel eşyalarımı getirmem gerekir mi?”, “Eşim refakatçi olarak yanımda bulunabilir mi?”, “Topuk kanı ne zaman alınacak?”, “İlaç kullanmam gerekiyor mu?”, “Sonuçlarım ne zaman gelir?”, “Eşim nerede?”, “Bebeğe mama verebilir miyim?”, “Bebeğimi ne zaman göreceğim?”, “Aşıları nerede yaptıracağım?”, “Kanamam var ne yapmalıyım?”, “Ne zaman yürüyebilirim? kanamam var bebeğime bir şey olur mu?”, “Ne zaman taburcu olacağım?”, “Eşim, annem nerede?”, “Bebeği ne zaman emzirebilirim?”

TARTIŞMA

Türkiye, bulunduğu coğrafyada istisnai olarak hem göç alan hem göç veren hem de göçmenler için transit bir güzergâh olarak kullanılan bir ‘çok boyutlu göç ülkesi’dir (11). Türkiye’ye gelen mültecilerin sosyal kimliği büyük bir çeşitlilik göstermektedir. Bu çeşitlilik kişilerin geldikleri ülke, cinsiyet, eğitim durumu gibi sebeplere bağlıdır.

Sağlık hizmetlerine erişim sağlık eşitsizliklerindeki en önemli faktördür. Sağlık hizmeti bireyin cinsiyet, ırk, dini inanç, sosyal statü, politik ve eğitim gibi özelliklerine bakılmaksızın en temel haklarından biridir. Bireyin yaşamını sağlıklı bir şekilde sürdürebilmesi için yasalarla güvence altına alınan sağlık hakkı yaşama hakkı ile

ayrılmaz bir bütündür. Bu açıdan düşünüldüğünde dünyada ve ülkemizde göçmenlerin yaşadıkları sağlık sorunları bu hakka ulaşmada engel yaşadıklarını göstermektedir (12). Göçmenlerin sağlık hizmeti alırken yaşadıkları sıkıntılar ve sorunlar bu çalışmada ele alınmıştır. Bu bağlamda bu çalışma kapsamında Sakarya ilindeki göçmenler incelenmiş, ulaşılabilen göçmenler birebir görüşmeler yapılarak ve kendilerine anket soruları sunularak yaşadıkları sağlık hizmeti alımı sırasındaki sorunları araştırılmıştır. Sakarya ilindeki göçmenler anket ve görüşmeye cevap veren katılımcıların verdiği cevaplar incelenerek aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Katılımcıların en sık başvurma ihtiyacı duydukları sağlık birimleri ve bölümleriyle ilgili soruya en sık verilen cevaplar iç hastalıkları, yetişkin acil servis, çocuk sağlığı hastalıkları, kadın hastalıkları ve doğum, diş hekimliği ve ortopedi ve travmatoloji bölümleriydi. Aygün ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, toplum sağlığı merkezine başvuran sığınmacı ve mültecilerin en sık başvuru nedeni enfeksiyon olup (519; %58,2) bunu gastrointestinal sistem, genitouriner sistem ve endokrinolojik problemler (93; %10,4), koruyucu hekimlik (90; %10,1), dermatolojik problemler (77; %8,6), ağrı ve ortopedik sıkıntılar (76; %8,5) ve diğerleri (36; %4,0) şikayetler olduğu bildirilmiştir (13).

Bu çalışma 500 katılımcıyla gerçekleşti. Katılımcıların beyanına göre %51,40'nın Irak ve %48,60'nın Suriye uyruklu olduğu görülmektedir. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise kişilerin yarı yarıya oluştuğu görülmektedir Süleyman Demirel Üniversitesinin 2016 yılında mülteci ve sığınmacıları sağlık hizmetlerine erişimde yaşadığı sorunlarla ilgili Isparta ilindeki uygulama verileriyle kıyaslandığında hemen hemen aynı olduğu görülmektedir. Katılımcıların demografik verileri incelendiğinde ağırlıklı olarak 20 ile 40 yaş grubunda oldukları görülmüştür. Aynı şekilde Önal ve Keklik'in yaptığı çalışmalarda da yaş aralığının aynı oranlarda olduğu görülmektedir. Katılımcıların Sakarya'da bulunma sürelerine göre en çok %30,60 olarak 24 – 35 ay olduğu görülmektedir. Önal ve Keklik'in yaptığı çalışmada katılımcıların Isparta'da bulunma süreleriyle aynı orantıda olduğu görülmektedir (14).

Medeni durumlarına göre veriler incelendiğinde %77,20'sinin evli olduğu görülmektedir. Büyük bir kısmını evli olan katılımcıların genellikle 3 çocuklu olduğu görülmektedir. Önal ve Keklik'in yaptığı çalışmayla aynı oranlarda olduğu görülmektedir. Katılımcıların beyanlarına göre eğitim durumlarına bakıldığında %4,40 gibi az sayıda kişinin okuryazarlığı olmadığı görülmekte ve yüksek oranda %32,20'sinin ortaokul eğitimini tamamladığı görülmektedir (14).

Katılımcıların yaşadıkları hane içine giren aylık gelirin verilen bilgiler doğrultusunda yüksek oranda 1500 TL'nin altında olduğu görülmektedir. Katılımcıların çalışma durumu sorgulandığında çalışan kesimin %86,4'nün işverenleri tarafından kayıtlı olmadan çalıştırıldığı saptandı. Burada katılımcıların aldıkları aylık maddi miktarı söylemekten çekinmiş olabilecekleri düşünülebilir. Sağlık problemlerinden kronik bir hastalıklarının varlığına karşı katılımcıların çok az oranda %37,40'nin kronik bir hastalığı var dediği görülmüştür. Benzer şekilde Önal ve Keklik'in yaptığı çalışmada kronik bir hastalık varlığının düşük oranda olduğu görülmektedir (14). Düzenli ilaç kullanma durumları sorulduğunda büyük bir oranın %67,20'sinin düzenli olarak ilaç kullanma durumu olmadığını %32,8'nin düzenli olarak ilaç kullanma durumu olduğu gözlenmektedir. Katılımcıların yaşadıkları hane içinde engelli veya bakıma muhtaç (çocuklar hariç) birey varlığının çok az olduğu %12,20'sinin hane içinde engelli veya bakıma muhtaç bireyin var olduğu saptanmıştır.

Göçmenler, dil ve kültür farklılıklarından dolayı sağlık sorunlarını ifade etmeden güçlük yaşamakla birlikte bir çevirmen (tercüman) ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Sağlık personelleri çoğunlukla iletişim problemleri, hasta onamı

alamama, empati kuramama, tanı-tedavi sürecini yönetmede sorun yaşamaktadır. Bununla birlikte sağlık çalışanları Türkçe bilinmediği için göçmenlerle hiç iletişim kuramama ve anlaşamama, tercüman olmadığı için sağlık hizmeti sağlayamama, tedaviye uyum güçlüğü, psikolojik açıdan yetersizlik, anlaşabilmek için beden dili ve sözlük kullanma, resimler ve çizimler ile durumu anlatmaya çalışma ve tercümanın ne derecede doğru çeviri yapabildiğinden emin olmadığı gibi konularda da güçlük yaşamaktadır (15). Katılımcıların Türkçe olarak ifade edilen konuları anlama sıklıkları sorgulandığında %12,7'sinin "hiçbir zaman" cevabını verdiği ve %28,9'unun "nadiren" cevabını verdiği görüldü. Türkçe kullanarak kendilerini ifade edebilme sıklıkları sorgulandığında %15,9'unun "hiçbir zaman" cevabını ve %26,5'nin "nadiren" cevabını verdiği görüldü. Kendi beyanlarına göre Türkçeyi anlama sıklıklarının çok yüksek bir oranda olduğu gözlenmiştir. Önal ve Keklik'in yaptığı çalışmada da Türkçeyi anlayan kişilerin oranının yüksek olduğu görülmektedir (14). Yine katılımcıların kendi beyanlarına göre Türkçe kullanarak kendilerini ifade edemeyenlerin %42,40'nin nadir ve hiçbir zaman cevabını verdiği %42,80'nin ise bazen cevabı verdiği görüldü.

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin (SÜEAH) 5 farklı biriminin her birinde 10'ar saatlik gözlemler yapılmıştır. Suriyeli ve Iraklı nüfusun hastanelerde ve polikliniklerde yaşadıkları olaylar için gözlem tekniği ile en çok başvurdukları polikliniklerde toplamda 50 saatlik gözlem sonucunda, gözlem yapılan bu birimler Arapça tercümanlık hizmeti veren Danışma Deski, Kan/Numune Alma Birimi, Acil Servis, Dâhiliye Polikliniği ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Servislerine genel yabancı uyruklu kişilerin genelde "Sırayı nereden alabilirim?", "Doktor odası ne tarafta?", "Randevu saatim kaçta?", "Kanımı nereye vereceğim?" soruları daha çok sorulduğu gözlemlendi. İletişim konusunda kendilerini ifade edememe sorunu karşı tarafın bilgi aktarırken dil sorunu yaşamaması gibi konuların hastanelerde üzerine çalışılması gerekebilecek sorunlar olarak görülmektedir. Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak, Sakarya ilinde yapılmış olması ve olasılıksız örnekleme yöntemi örneklem seçilmesi sıralanabilir. Belirtilen bu durumlar, bu çalışma için sınırlılıktır.

SONUÇ

Göçmenlerin sağlık hizmeti alımı esnasında yaşadıkları dil kaynaklı iletişim sorunlarının ve bunlardan kaynaklanan olumsuzlukların önüne geçmek için sağlık kuruluşlarında dil bariyerini aşmaya yönelik hem insan gücü yönünden hem de fiziki anlamda düzenlemeler yapılmalıdır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: S.A., B.M.İ., Ü.E.; Tasarım: S.A., B.M.İ., Ü.E.; Veri Toplama ve/veya İşleme: S.A., B.M.İ., Ü.E.; Analiz ve/veya Yorum: S.A., B.M.İ., Ü.E.; Literatür Taraması: S.A., B.M.İ., Ü.E.; Makale Yazımı: S.A., B.M.İ., Ü.E.; Eleştirel İnceleme: S.A., B.M.İ., Ü.E.

KAYNAKLAR

1. Buz S. Türkiye'deki sığınmacıların üçüncü bir ülkeye göç için bekleme sürecinde karşılaştıkları sorunlar.

- Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sosyal Hizmet Bölümü; 2002.
2. Oral B, Çetinkaya F. Sosyolojik Bir olgu olarak göç, tanımı, nedenleri ve göç kuramları. Türkiye Klinikleri Halk Sağlığı Özel Dergisi 2017; 3(1): 1-8.
 3. Aydın C. Göçmenlerin karşılaştıkları ve neden oldukları bazı psikolojik sorunlar ve çözüm önerileri üzerine bir analiz. Proceedings Book. 2017; 301.
 4. Sharara SL, Kanj SS. War and infectious diseases: Challenges of the Syrian war. PLOS Pathogens Nov. 2014; 10(11): 1-4.
 5. Gümüş, Y. Göçün sağlık üzerindeki etkileri. Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences. 2015; 18(1): 63-7.
 6. <http://www.ekonometri.com.tr/post.php?haberid =15> (Erişim tarihi: 08.08.2017).
 7. Erten ZK. Göçle gelen ailelerin sağlıkla ilgili bazı davranış ve görüşlerinin saptanması. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2014; 1(3): 35-46.
 8. Güler Ç, Çobanoğlu Z. Nüfus, nüfus hareketleri ve göçler. Ankara: Aydoğdu Ofset. 1994.
 9. Oxman-Martinez J, Hanley J, Lach L, Khanlou N, Weerasinghe S, Agnew V. Intersection of Canadian policy parameters affecting women with precarious immigration status: A baseline for understanding barriers to health. Journal of Immigrant Health. 2005; 7(4): 247-58.
 10. Tuzcu A, Bademli K. Göçün psikososyal boyutu. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 2014; 6(1): 56-66.
 11. Kara P, Korkurt R. Türkiye’de göç, iltica ve mülteciler. Türk İdare Dergisi. 2010; 467: 160-1.
 12. Beşer A, Tekkaş Kerman K. Göç eden bireylerin öncelikli sağlık sorunları ve sağlık hizmetine ulaşımındaki engeller. Türkiye Klinikleri J Public Health Nurs-Special Topics. 2017; 3(3): 143-8.
 13. Aygün O, Gökdemir Ö, Bulut Ü, Yaprak S, Güldal D. Bir toplum sağlığı merkezi örneğinde sığınmacı ve mültecilere verilen birinci basamak sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesi. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care. 2016; 10 (1): 0-0. <https://doi.org/10.5455/tjfm.199143>
 14. Önal A, Keklik B. Mülteci ve sığınmacıların sağlık hizmetlerine erişimde yaşadığı sorunlar. Vizyoner Dergi. 2016; 7(15): 132-48.
 15. Turhan S, Gürsoy S, Karakullukçu S. Türkiye’de göçmenlere sunulan sağlık hizmetleri için yürütülen iletişim çalışmaları. Turkish Journal of Public Health. 2021; 19 (3): 286-94 . <https://doi.org/10.20518/tjph.891519>

Helicobacter pylori Eradikasyonunda Kullanılan Kombine Tedavilerin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Recep ÇAĞLAR ¹

ÖZ

Amaç: *Helicobacter pylori*; ülser, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve gastrik adenokanserlere neden olabilmektedir. Bu çalışmada *H. pylori* eradikasyonunda kullanılan kombine tedaviler ve bu tedavilere bizmut subsitrat (BS) eklenerek *H. pylori* eradikasyon oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2019- Ocak 2022 tarihleri arasında Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenterolojik Cerrahi Kliniğinde endoskopik biyopside *H. pylori* tespit edilen ve eradikasyonda 14 günlük; 1- Klasik üçlü tedavi, 2- Klasik üçlü tedavi + BS, 3- proton pompa inhibitörleri (PPI) + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol ve 4- PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol + BS kombine tedavileri kullanan 190 hasta retrospektif olarak dört gruba ayrılarak çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 190 hastanın 85'i (%44,70) erkek, 105'i (%55,30) kadın ve yaş ortalaması 41,90 idi. *H. pylori* eradikasyonu için klasik üçlü tedavi kullanan 42 (%22,10) hastanın 27'si (%64,28), klasik üçlü tedavi + BS kullanan 44 (%23,20) hastanın 33'ü (%75), PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol kullanan 43 (%22,60) hastanın 35'i (%81,39) ve PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol + BS tedavi kullanan 61 (%32,10) hastanın 54'ünde (%88,52) *H. pylori* eradikasyonunun başarılı olduğu görülmüştür (p=0,027). Her dört grupta da *H. pylori* eradikasyon başarıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

Sonuç: *H. pylori* eradikasyonunda kombine tedavilere BS eklenmesi tedavi başarı oranlarını arttırmıştır. *H. pylori* eradikasyonunun başarılı şekilde yapılabilmesi, seçilen tedavi rejimi, hastanın uyumu ve antibiyotik direncine bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*; bizmut subsitrat; eradikasyon; proton pompa inhibitörleri.

Comparison of the Efficiency of Combined Treatments Used in the Eradication of *Helicobacter Pylori*

ABSTRACT

Aim: *Helicobacter pylori*, can cause ulcer, gastric atrophy, intestinal metaplasia, and gastric adenocarcinoma. In this study, it was aimed to compare the *H. pylori* eradication rates obtained with the combined treatments used in *H. pylori* eradication and the addition of bismuth subcitrate (BS) to these treatments.

Material and Methods: 190 patients who were found to have *H. pylori* in endoscopic biopsy in the gastroenterological surgery clinic of Mersin City Training and Research Hospital between January 2019 and January 2022 and used 14-day 1- classical triple therapy, 2- classical triple therapy + BS, 3- proton pump inhibitors (PPI) + amoxicillin-clavulanic acid + metranidazol, and 4- combination of PPI + amoxicillin-clavulanic acid + metranidazol + BS for 14 days for HP eradication, were retrospectively divided into 4 groups and included in the study.

Results: Of 190 patients enrolled in the study, 85 (44.70%) were male and 105 (55.30%) were female; the mean age of the study population was 41.9 years. *H. pylori* eradication was successful in 33 (75%) of 44 (23.20%) patients who used the classical triple therapy; 33 (75%) of 44 (23.20%) patients who used the classical triple therapy + BS; 35 (81.39%) of 42 (22.60%) patients who used PPI + amoxicillin-clavulanic acid + metranidazol; and 54 (88.52%) of 61 (32.10%) patients who used PPI + amoxicillin-clavulonic acid + metranidazol + BS (p=0.027). HP eradication success was statistically significant in each of the four groups (p<0.05).

Conclusion: Adding BS to combination therapies increased the success rates in *H. pylori* eradication. Successful *H. pylori* eradication depends on the treatment regimen chosen, patient compliance, and antibiotic resistance.

Keywords: *Helicobacter pylori*; bismuth subcitrate; eradication; proton pump inhibitors.

¹Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel/Gastroenterolojik Cerrahi Bölümü, Mersin, Türkiye

GİRİŞ

Helicobacter pylori, dünya nüfusunun büyük çoğunluğunu enfekte eden, görülme sıklığı coğrafi bölgelere ve etnik gruplara göre farklılık gösteren, gastrik mukozada atrofi ve metaplaziye sebep olarak gastroduodenal ülser, gastrik kanser ve MALToma (mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması) gelişimine neden olabilen önemli bir mikroorganizmadır. Bu nedenle asemptomatik hastalarda bile *H. pylori* eradikasyon tedavisi önerilmektedir. Ancak antibiyotiklere direnç geliştirebilme yeteneği nedeniyle *H. pylori*'nin tedavisi gittikçe zorlaşmaktadır (1-4).

H. pylori enfeksiyonunun tanısı ve tedavisi birçok gastrointestinal sistem bozukluklarının tedavisinin önemli bir parçasıdır. Tanıda, invaziv (kültür, hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme, moleküler yöntemler) ve noninvaziv testler (üre- nefes testi, gaitada antijen/nükleik asit aranması, serolojik yöntemler, gaita kültürü) kullanılır (5).

Bu çalışmada retrospektif olarak *H. pylori* eradikasyonunda kullanılan klasik üçlü tedavi, PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol kombinasyonu ve bu iki tedavi kombinasyonuna BS eklenerek *H. pylori* eradikasyon oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2019-Ocak 2022 tarihleri arasında Mersin Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenterolojik Cerrahi Kliniğinde endoskopik biyopside *H. pylori* tespit edilen ve dosyalarına ulaşılabilen 190 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, eradikasyonda kullanılan kombine tedaviler, tedavi sonrası *H. pylori* sonuçları kaydedildi. Eradikasyonda kullanılan 14 günlük ilaç tedavisine göre hastalar dört gruba ayrıldı: Grup 1- PPI 2×40 mg/gün + amoksisilin-klavulanik asit 2×1000 mg/gün + klaritromisin 2×500 mg/gün içeren klasik üçlü tedavi, Grup 2- Klasik üçlü tedavi + BS kombinasyonu, Grup 3- PPI 2×40 mg/gün + amoksisilin-klavulanik asit 2×1000 mg/gün + metranidazol 2×500 mg/g kombinasyonu ve Grup 4- PPI + amoksisilin-klavulanik asit 2×1000 mg/gün + metranidazol 2×500 mg/gün + BS kombinasyon tedavileri. Kombine tedavi bitiminden altı hafta sonra, eradikasyon tedavisinin etkinliği non-invaziv yöntem olan gaitada HP antijeni ile kontrol edildi. Gastrik cerrahi geçiren, hamile, tedavisini düzenli kullanmayan ve tedavi sonrası kontrole gelmeyen olgular çalışma dışı tutuldu. Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alındı (06/ 07/ 2022 tarih ve 2022/ 458 sayılı karar).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizlerinde IBM SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences, Inc. Chicago, IL, United States) veri programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri n(%) ve ortalama±standart sapma ile sunuldu. Tedavi gruplarının başarısının istatistiksel karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 190 hastanın 85'i (%44,70) erkek, 105'i (%55,30) kadın ve yaş ortalaması 41,90±13,4 idi. *H.*

pylori eradikasyonu için klasik üçlü tedavi kullanan 42 (%22,10) hastanın 27'si (%64,20), klasik üçlü tedavi + BS kullanan 44 (%23,20) hastanın 33'ü (%75), PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol kullanan 43 (%22,60) hastanın 35'i (%81,30) ve PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol + BS kullanan 61 (%32,10) hastanın 54'ünde (%88,50) *H. pylori* eradikasyonunun başarılı olduğu görülmüştür ($p=0,027$). Her dört grupta da *H. pylori* eradikasyon başarısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. *Helicobacter pylori* eradikasyonu tedavi grupları ve eradikasyon oranları

Gruplar	Hasta sayısı (n), (%)	HP (-) (n), (%)	HP (+) (n), (%)	p value
Grup 1	42 (22,10)	27 (64,28)	15 (35,72)	0,027
Grup 2	44 (23,20)	33 (75)	11 (25)	
Grup 3	43 (22,60)	35 (81,39)	8 (18,61)	
Grup 4	61 (32,1)	54 (88,52)	7 (11,48)	

HP: *Helicobacter pylori*

TARTIŞMA

H. pylori eradikasyon tedavisinde farklı tedavi protokolleri kullanılmakla beraber, hala optimal tedavi rejimi tanımlanamamıştır. Günümüzde hala en sık kullanılan tedavi PPI, klaritromisin ve amoksisilin den oluşan klasik 3'lü tedavidir. Bu tedavinin başarı oranı ise %70-95 arasındadır (6).

Klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde klaritromisin yerine metranidazol tercih edilerek alternatif diğer bir üçlü veya dördü tedavi de önerilmektedir. Güncellenen Maastricht IV kılavuzuna göre *H. pylori* eradikasyon tedavisi, klaritromisin direnci olan ve olmayan bölgeler olarak ikiye ayrılmış ve farklı tedaviler önerilmiştir. Klaritromisin direncinin düşük olduğu bölgelerde ilk basamak tedavide klasik üçlü tedavi ve BS içeren dördü tedavi, klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde ise BS içeren yada içermeyen dördü tedavi veya ardışık tedaviler önerilmektedir. Son yıllarda klasik 3'lü tedavi ile *H. pylori* eradikasyon oranları antibiyotik direnci (özellikle klaritromisin), tedavi süresi, hasta uyumu ve bölgesel farklılıklar nedeniyle düşmüştür. Klaritromisin direncinin prevalansı, coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermekte olup Türkiye'de yaklaşık %40 civarındadır (6-8).

Altıntaş ve arkadaşları (9) klasik 3'lü tedavi ile *H. pylori* eradikasyon oranını %43,5, Gülter ve arkadaşları (10) %45,8, Çekin ve arkadaşları ise (11) %70 bildirmiştir. Uyanıkoğlu ve arkadaşları (12,13) tarafından yapılan çalışmalarda *H. pylori* eradikasyon oranı Doğu Anadolu Bölgesi'nde %71, Şanlıurfa yöresinde ise %60 saptanmıştır. Demir ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada ise Tokat ili ve çevresinde klasik üçlü tedavinin etkinliği %86,2 bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %64,2 idi.

BS; topikal olarak bikarbonat, mukus ve prostoglandin artışına, pepsin aktivasyonu inhibisyonu ile de ülser iyileşmesine katkıda bulunan, bakterisidal etkili bir antibakteriyel ajandır (15). Antibiyotiklerle kullanılması halinde sinerjistik etkisi olabileceği düşünülmektedir. Luther ve arkadaşları (16) tarafından yapılan meta-analizde ve Çekin ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada klasik tedaviye BS eklenmesinin eradikasyon oranı açısından klasik üçlü tedaviden farklı olmadığı bildirilmiştir. Bir başka meta-analizde; PPI, BS, metronidazol ve tetrasiklin içeren dördü tedavi rejimi ile eradikasyon oranının %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (9). Çekin ve arkadaşlarının (11) klasik 3'lü tedaviye BS eklenmesi ile yaptığı çalışmada eradikasyon oranı %72,6 görüldü. Sun ve arkadaşları (17) ve Kore'den bildirilen başka bir çalışmada 14 günlük klasik üçlü tedavi + BS tedavisi ile *H. pylori* eradikasyon oranı %94 olarak bildirilmiştir (18). Asya'da yapılan çalışmada klasik üçlü tedavi ve bizmutlu protokollerin başarı oranları sırasıyla %80 ve %90'ın üzerinde bildirilmiştir (19,20). *H. pylori* eradikasyon tedavilerine BS eklenmesinin başarı oranlarını belirgin şekilde artırdığı bildirilmiştir. Yine PPI + amoksisilin-klavulanik asit + metranidazol ile %81,3 olan eradikasyon oranının, BS eklenmesi ile %88,5'e çıktığı görülmüştür. Graham ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada da 14 gün metronidazol kullanan bizmut dördü tedavisinin, metronidazol direncine rağmen etkili olduğu bildirildi. Ko ve arkadaşlarının (22) yaptığı 7 randomize kontrollü çalışmayı içeren metaanalizde, bizmut içeren rejimlerin bizmut olmayan rejimlere göre üstün olduğu bildirildi. Bizim çalışmamızda ise klasik üçlü tedavi ve bizmutlu protokollerin başarı oranları sırası ile %64,2 ve %75 idi. Dolayısıyla kombine tedavilere BS eklenmesinin, eradikasyonda başarı oranlarını artırdığı görülmüştür.

Çalışmamızı kısıtlayıcı faktörler; retrospektif olması, bazı hastalarla ilgili yeterli bilgilere ulaşılamaması ve randomizasyonun yapılmamış olmasıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak *H. pylori* eradikasyonunda kombin tedavilere BS eklenmesi tedavi başarı oranlarını arttırmıştır. Özellikle klaritromisin direncinin yüksek olduğu bölgelerde *H. pylori* 'nin direnç kazanmasını önlediği bilinen bizmut tuzlarını da içeren tedavi seçeneklerinin kullanılması faydalı olacaktır. *H. pylori* eradikasyonunun başarılı şekilde yapılabilmesi; seçilen tedavi rejimi, hastanın uyumu ve antibiyotik direncine bağlıdır.

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: R.Ç.; Tasarım: R.Ç.; Veri Toplama ve/veya İşleme: R.Ç.; Analiz ve/veya Yorum: R.Ç.; Literatür Taraması: R.Ç.; Makale Yazımı: R.Ç.; Eleştirel İnceleme: R.Ç.

KAYNAKLAR

1. Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of Helicobacter pylori infection. Med J Aust. 2016; 204: 376-80.
2. Kavitt RT, Cifu AS. Management of Helicobacter pylori infection. JAMA. 2017; 317: 1572-3.

3. Ferwana, M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. World journal of gastroenterology: WJG. 2015; 21(4): 1305.
4. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 2017; 112(2): 212-38.
5. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to detect Helicobacter pylori from: Culture to molecular biology. Helicobacter. 2007; 12 Suppl 2: 6-11.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European Helicobacter study group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. Gut. 2012; 61(5): 646-64.
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017; 66(1): 6-30.
8. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26: 343-57.
9. Altintas E, Sezgin O, Ulu O, Aydin O, Camdeviren H. Maastricht II treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating Helicobacter pylori. World J Gastroenterol. 2004; 10: 1656-8.
10. Güliter S, Keleş H, Özkurt ZN, Cengiz DU, Kolukisa E. Can lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin combination still be used as a first-line therapy for eradication of helicobacter pylori? Turk J Gastroenterol. 2005; 16(1): 29-33.
11. Çekin AH, Tükel NT, Çekin Y, Sezer C, Taşdemir E. Klasik üçlü tedaviye bizmut eklenmesinin Helicobacter pylori eradikasyonuna etkisi. Dicle Tıp Derg. 2012; 39(1): 54-7.
12. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN. Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavi Doğu Anadolu bölgesinde halen etkilidir. Akademik Gastroenteroloji Derg. 2012; 11 (1): 24-8.
13. Uyanıkoğlu A, Ağan Z, Yenice N. Eradikasyon öncesi test gerekli mi? 2011-2016 şanlıurfa yöresi Helikobakter pilori sıklığı. 33. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, 2016; 180.
14. Demir AK, Kefeli A, Dilaveroğlu H. Helicobacter pylori eradikasyonunda klasik 3'lü tedavinin etkinliği. Genel Tıp Derg. 2020; 30(1): 32-5.
15. Schindler R, Heemann U, Haug U, Stoelck B, Karatas A, Pohle C, et al. Bismuth coating of non-tunneled haemodialysis catheters reduces bacterial colonization: a randomized controlled trial.

- Nephrology Dialysis Transplantation. 2010; 25(8): 2651-6.
16. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Official journal of the American College of Gastroenterology. 2010; 105(1): 65-73.
 17. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010; 15(3): 233-8.
 18. Lee BH, Kim N, Hwang TJ, Lee SH, Park YS, Hwang JH, et al. Bismuth-containing quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: effect of treatment duration and antibiotic resistance on the eradication rate in Korea. *Helicobacter*. 2010; 15(1): 38-45.
 19. Qua CS, Manikam J, Goh KL. Efficacy of 1-week proton pump inhibitor triple therapy as first-line *Helicobacter pylori* eradication regime in Asian patients: is it still effective 10 years on? *J Dig Dis*. 2010; 11(4): 244–8.
 20. Sasaki M, Ogasawara N, Utsumi K, Kawamura N, Kamiya T, Kataoka H, et al. Changes in 12-year first-line eradication rate of *Helicobacter pylori* based on triple therapy with proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2010; 47(1): 53-8.
 21. Graham DY, Dore MP, Lu H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple eradication therapies. *Expert review of anti-infective therapy*. 2018; 16(9): 679-87.
 22. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019; 24(2): e12565.

Optic Coherence Tomography Findings in Hyperthyroid Patients without Ophthalmopathy

Mehmet Tahir ESKİ ¹, Kuddusi TEBERİK ², Taha SEZER ³ Attila ÖNMEZ ⁴

ABSTRACT

Aim The aim of this study is to compare the choroidal, retinal, and peripapillary nerve fiber layer thickness of the patients diagnosed with hyperthyroidism but did not develop ophthalmopathy with the euthyroid patients.

Material and Methods: Thyroid stimulating hormone (TSH), freeT3 (fT3) and freeT4 (fT4) tests of the patients were analyzed. Cases who came in with symptoms of hyperthyroidism and had a TSH lower than 0.5 mu/L were included to the study. Retinal thickness (RT), retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, and choroidal thickness (CT) were calculated by means of spectral domain optical coherence tomography.

Results: A total of 82 participants, covering 40 (49%) hyperthyroid patients and 42 (51%) euthyroid healthy individuals, were examined. In terms of RT measurements, T500,T1000,T1500 and N1500 values were found to be lower in the HT group compared to the control group, and they were statistically significant (p<0.001; p<0.001; p<0.001; p=0.011,respectively). In terms of CT measurements, Central, N500,N1000 and N1500,T500,T1000,T1500 values were found to be lower in the HT group and they were statistically significant (p=0.003; p=0.002; p=0.005; p=0.005; p=0.002; p=0.002; p=0.028; respectively). In terms of RNFL measurements, T, TS, TI segments were found to be lower and NI segment was found to be higher in the HT group compared to the control group, and this difference was statistically significant (p=0.008; p=0.001; p=0.002 and p=0.009; respectively).

Conclusion: As a result, it is advised to regularly perform eye controls of patients with hyperthyroidism, not only the ones with ophthalmopathy but also those without ophthalmopathy, after the diagnosis.

Keywords: Hyperthyroidism; retinal thickness; choroidal thickness; retinal nerve fiber thickness.

Oftalmopatisiz Hipertiroidik Hastalarda Optik Kohorens Tomografi Bulguları

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, hipertiroidi tanısı olan ve oftalmopati gelişmemiş hastalardaki koroid, retina ve peripapiller sinir lifi tabakasının kalınlığını ötiroid hasta grubuyla karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastaların serum tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T3 (fT3), serbest T4 (fT4) değerleri incelendi. Hipertiroidi semptomları ile başvuran ve tetkiklerinde TSH; 0,5 mu/L'nin altında saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. Spektral domain optik koherens tomografi ile retina kalınlığı (RT), retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ve koroid kalınlığı (CT) hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 40'ı (%49) hipertiroidi hastası (HT), 42'si (%51) ötiroidik sağlıklı bireyler olmak üzere toplamda 82 kişi dahil edildi. RT ölçümleri açısından T500, T1000, T1500 ve N1500 değerlerinin HT grupta kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,011). CT ölçümleri açısından Central, N500, N1000 ve N1500, T500, T1000, T1500, HT grupta daha düşük olduğu ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,003; p=0,002; p=0,005; p=0,005; p=0,002; p=0,002; p=0,028). RSLT ölçümleri açısından HT grubunda kontrol grubuna göre T, TS, TI segmentlerinde düşük, NI segmentinde yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,008; p=0,001; p=0,002 ve p=0,009).

Sonuç: Hipertiroidi tespit edilen hastalara, sadece oftalmopatisi olanlara değil oftalmopatisi olmayanlara da tanı konulduktan sonra düzenli göz kontrolleri yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi; retina kalınlığı; koroid kalınlığı; retina sinir lifi kalınlığı.

1 Private Neon Hospital, Ophthalmologist, Erzincan, Türkiye

2 Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Düzce, Türkiye

3 Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Düzce, Türkiye

4 Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Düzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mehmet Tahir Eski, e-mail: metaes@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 21.06.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 29.12.2022

INTRODUCTION

Thyrotoxicosis is a clinical syndrome characterized by increase in the metabolic effects as a result of the exposure of tissues to the high level of thyroid hormone. Thyrotoxicosis may also be affiliated with rare thyroid hormone intake of the thyroid gland to the increase in the activation of the activation of the thyroid globe (1,2). The most common causes of hyperthyroidism are Graves disease, toxic multinodular goiter and toxic adenoma. Graves disease is of autoimmune origin and depends on the TSH receptor stimulus antibody stimulating the thyroid gland. Toxic adenoma develops depending on producing excess thyroid hormone as a result of a single thyroid adenoma to gain autonomous features with a mechanism that is not yet clearly explained (2,3,4).

In cases of hyperthyroidism, as a result of proliferation of inflammatory cells in the orbit, there is an increase in the volume of the orbit, and exophthalmos can be seen in advanced stages. In addition, dry eye, exposure keratopathy, diplopia and vision loss can be seen due to optic disc compression in the last stage (5,6). There are several studies in the literature on the ocular findings of hyperthyroid patients with ophthalmopathy (7-11). However, current literature lacks studies on patients without ophthalmopathy.

Before the development of ophthalmopathy in the disease, it is necessary to examine important ocular parameters in to prevent the development of ocular findings and to monitor their effects on eyes. In this study, we aimed to examine the retinal, retinal nerve fiber layer, and choroidal thickness parameters in hyperthyroid patients without ophthalmopathy.

MATERIAL AND METHODS

In our study, hyperthyroidism cases without ophthalmopathy were prospectively analyzed between January 2019 and January 2021. The study was planned by adhering to the principles of Helsinki and obtaining the approval of the Düzce Ethics Committee (Ethics committee number: 2018-05). The participants in our study were informed about the study, and informed consent was obtained from each of them.

Our study consisted of 82 people in total, 40 of who were hyperthyroid patients and 42 of who were euthyroid healthy individuals. Thyroid Stimulating Hormone (TSH), free T3 (fT3) and free T4 (fT4) blood tests of the subjects were analyzed. Cases who presented with symptoms of hyperthyroidism and had a TSH below 0.5 $\mu\text{u/L}$ in the examinations (hyperthyroidic and subclinical hyperthyroid cases) were included in the study, taking into account that they had not received medical (steroid, antithyroid drug) or ablative treatment (surgery, radioactive iodine) before.

Exclusion criteria are undergone refractive surgery, those who have any disease affecting the cornea, those who have a history of smoking and alcohol use, systemic diseases such as diabetes or blood pressure, those who have undergone eye surgery for any reason, amblyopia, strabismus, cataract, spherical and cylindrical refractive error more than 1, those with restrictive myopathy or compressive optic neuropathy, those who are pregnant or breastfeeding, those with a history of intraocular trauma, a history of ocular surgery, a history of previous corticosteroid use (within the last two months), those

with a diagnosis of dry eye, those using contact lenses, ocular infection and intraocular. Those with corneal anomalies that could affect pressure measurement were excluded from the study.

The right eye was subjected to analysis for all participants. Detailed eye examinations involving best corrected visual acuity, pupillary reflexes, slit-lamp biomicroscopy, dilated-pupil fundus examination with a 90-diopter lens, and Goldman applanation tonometry were performed on all participants. Ultrasonic pachymetry device Echoscan US 500 system (Nidek Co. Ltd., Aichi, Japan) was used for all central corneal thickness (CCT), axial length (AXL), anterior chamber depth (ACD) measurements. Retinal thickness (RT), retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, and choroidal thickness (CT) were calculated using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). CT scans were performed with an enhanced SD-OCT depth-imaging method. Eye scans were carried out by a trained ophthalmologist between 08:00 and 11:00 am for the purpose of minimizing diurnal variability. The disc margin contour line was drawn at the inner border of the scleral ring with the identification of seven distinct points. RNFL thicknesses were calculated both globally and also for the temporal, superotemporal, superonasal, nasal, inferotemporal, and inferonasal sectors. CT was defined as the perpendicular distance from the hyper-reflective outer border of the retinal pigment epithelial layer (detected automatically by the device) as far as the manually drawn choroidal scleral interface. RT and CT measurements (one subfoveal, three temporal, and three nasal) were taken using the caliper system at 500- μm intervals up to 1,500 μm . (12) Dilated fundus examinations were conducted following the extractions in order that OCT measurements should not be affected by dilatation. Once the measurements had been taken, dilated fundus examinations were conducted using tropicamide. All examinations were carried out by a single ophthalmologist blinded to the clinical data. Measurements were performed in triplicate, the average of these being calculated to avoid bias.

Statistical Analyses

The data obtained in the research were analyzed with the SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) version package program. Descriptive statistics for numerical variables mean \pm standard deviation; descriptive statistics for categorical variables are given as numbers and %. Whether the data fit the normal distribution or not was analyzed with the Kolmogorov-Smirnov test. In the comparison of two independent groups, the Independent Sample t-Test was used because the data showed normal distribution. The comparison of categorical data was made with the Chi-Square Test.

RESULTS

Demographic characteristics of the participants in the control group and the participants who have hyperthyroid (HT) and the information of TSH, fT4, fT3, IOP, CCT, ACD and AXL are shown in table (Table-1). The gender distribution was similar between the two groups, with 21 males and 19 females in the HT group, and 22 males and 20 females in the control group ($p=0.991$). Similarly, the

mean ages of the two groups were close to each other. The mean age was 47.6 ± 15.0 years in those with HT, and 48.3 ± 12.7 years in the control group and there is no significant difference between the mean age ($p=0.300$). TSH value was statistically significantly lower in the HT group compared to the control group, and FT3 and FT4 values were statistically significantly higher ($p<0.001$; $p=0.001$; $p<0.001$, respectively). While IOP and ACD values were 15.9 ± 2.1 mmHg and 3.0 ± 0.6 mm in the HT group, they were 13.3 ± 2.6 mmHg and 3.3 ± 0.5 mm in the control group and this difference was found to be statistically significant ($p<0.001$ and $p=0.036$, respectively).

Table 1. Demographic data and clinical features in hyperthyroid patients and healthy control subjects

Parameters	Hyperthyroid Group (mean± SD)	Control Group (mean± SD)	Statistics	P value
Age (Years)	47.6 ± 15.0	48.3 ± 12.7	t=3.022	0.300
Female/Male(n)	21(52%)/19(48%)	22(52%)/20(48%)	$\chi^2=0.000$	0.991
TSH	0.014 ± 0.021	3.628 ± 0.998	t=-23.472	<0.001
Free T4	1.8 ± 0.9	1.0 ± 0.3	t=5.433	<0.001
Free T3	4.2 ± 1.5	3.5 ± 0.6	t=2.682	0.010
IOP	15.9 ± 2.1	13.3 ± 2.6	t=4.951	<0.001
CCT	553.3 ± 38.6	560.6 ± 26.2	t=-1.020	0.311
ACD	3.0 ± 0.6	3.3 ± 0.5	t=-2.134	0.036
AXL	22.8 ± 0.8	22.5 ± 1.0	t=1.681	0.097

TSH:Thyroid Stimulating Hormone , IOP: intraocular pressure, CCT:central corneal thickness, ACD: anterior chamber depth, AXL: axial length, SD:Standart deviation

RT between HT and the control group was examined. In terms of RT measurements, T500, T1000 and T1500 were found to be lower and N1500 was found to be higher in the compared to HT group and they were statistically significant ($p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.011$; respectively). No statistically significant differences were observed in Central, N500 and N1000 ($p=0.230$; $p=0.256$; $p=0.675$; respectively) (Table-2).

Table 2. Statistics of the retinal thickness at different locations.

Retinal Thickness, μm	Hyperthyroid Group (mean± SD)	Control Group (mean± SD)	Statistics	P value
Central	227.7 ± 32.0	220.7 ± 18.1	t=1.213	0.230
Nasal-500	287.1 ± 34.7	294.4 ± 22.3	t=-1.143	0.256
Nasal-1000	336.2 ± 27.7	333.8 ± 22.5	t=0.421	0.675
Nasal-1500	342.0 ± 23.1	330.4 ± 17.1	t=2.606	0.011
Temporal-500	279.8 ± 24.2	301.5 ± 24.8	t=-3.998	<0.001
Temporal-1000	323.1 ± 24.2	344.5 ± 26.8	t=-3.807	<0.001
Temporal-1500	321.2 ± 24.1	352.5 ± 17.2	t=-6.793	<0.001

SD:Standart deviation

CT measurement differences between HT and control groups are given in Table 3. In terms of CT measurements, Central, N500, N1000 and N1500, T500, T1000 and T1500 were found to be lower in the compared to the control group and they were statistically significant. ($p=0.003$; $p=0.002$; $p=0.005$; $p=0.005$; $p=0.002$; $p=0.002$; $p=0.028$; respectively) (Table-3)

Table 3. Statistics of the mean choroidal thickness at different locations.

Choroidal thickness, μm	Hyperthyroid Group (mean± SD)	Control Group (mean± SD)	Statistics	P value
Central	304.4 ± 90.3	373.6 ± 110.0	t=-3.104	0.003
Nasal-500	298.8 ± 99.4	370.2 ± 104.8	t=-3.159	0.002
Nasal-1000	288.7 ± 104.9	356.1 ± 106.5	t=-2.884	0.005
Nasal-1500	278.3 ± 102.1	344.9 ± 107.6	t=-2.871	0.005
Temporal-500	298.1 ± 88.1	368.8 ± 114.4	t=-3.146	0.002
Temporal-1000	291.7 ± 85.8	361.2 ± 110.7	t=-3.170	0.002
Temporal-1500	290.7 ± 86.8	340.7 ± 112.9	t=-2.242	0.028

SD:Standart deviation

RNFL measurement differences between HT and control groups are given in Table 4. In terms of RNFL measurements, it was observed that the HT group was lower in the T, TS, TI segments, and higher in the NI segment compared to the control group, and this difference was statistically significant ($p=0.008$; $p=0.001$; $p=0.002$ and $p=0.009$, respectively). There were no statistically significant differences in NS, N and G segments (respectively $p=0.610$; $p=0.094$; $p=0.473$) (Table-4).

Table 4. Statistics of the mean RNFL thickness at different quadrants in Hyperthyroid patients and healthy subjects

RNFL Thickness, μm	Hyperthyroid Group (mean± SD)	Control Group (mean± SD)	Statistics	P value
T	60.1 ± 10.5	77.9 ± 17.8	t=-2.733	0.008
TS	122.7 ± 31.1	143.1 ± 22.5	t=-3.409	0.001
NS	113.5 ± 29.0	110.9 ± 14.6	t=0.513	0.610
N	81.8 ± 19.9	75.1 ± 15.7	t=1.696	0.094
NI	115.2 ± 25.1	101.5 ± 21.0	t=2.696	0.009
TI	127.1 ± 30.4	145.6 ± 22.7	t=-3.135	0.002
G	99.0 ± 13.0	100.8 ± 8.8	t=-0.721	0.473

G:global, T: Temporal, TS: superotemporal, NS: superonasal, N: nasal, TI: inferotemporal, and NI:inferonasal, SD:Standart deviation

DISCUSSION

Hyperthyroidism is the high level of thyroid hormones in the body due to excessive thyroid hormone synthesis by the thyroid gland(13). In the present study, we found significantly lower values in many segments of RT, CT and RNLF in the HT group compared to those of the control group.

The ocular effects and pathophysiology of hyperthyroidism have not been fully elucidated. Graves' ophthalmopathy (GO) is the most common and most important extrathyroid finding of GO and is an autoimmune inflammatory disease of the orbit. In the light of the information obtained so far, TSH receptor antibodies bind to TSH receptors in the retro orbital regions and stimulate T cells, which causes fibroblasts to be stimulated by cytokine and leads to the production and accumulation of glycosaminoglycans by fibroblasts. GO is characterized by extraocular muscle edema and inflammation, accompanied by an increase in soft tissue volume due to orbital inflammation. While GO is generally mild, it can cause serious total vision loss in a small group of patients. Hyperthyroidism and hypothyroidism have been shown to exacerbate ophthalmopathy (3,5,6,13). In addition, the findings of various layers of the eye such as retina, RNLF and choroid, which differ in eye diseases, have been detected thanks to the latest developments in swept-source (SS) OCT in technology (14). In addition, there is limited information about them in patients with hyperthyroidism. In our study, the IOP value was found to be statistically and significantly higher in the HT group than in the control group. Yu et al.(16) in their study on thyroid ophthalmopathy in 82 individuals and Forte et al.(17) found the IOP value to be higher in patients with HT, similar to our study (16,17).

There are theories on the formation mechanisms of the causes of increased IOP. One of them is the restriction and pressure caused by the fibrotic and enlarged eye muscles around the eyeball. Another one is the increased episcleral venous pressure caused by the pressure behind the globe that rises above the normal venous pressure. Yet another main theory is the increased resistance to trabecular outflow with mucopolysaccharide accumulation in the trabecular meshwork (18,19). In our study, we found a statistically significant increase in the HT group. No study has been found in the related literature. The difference may be related to the relatively low number of patients or other unknown factors.

Kurt et al (8) found no statistically significant difference in the ganglion cell layer compared to the control group in their study on 58 patients with GO on RT. Meirovitch et al.(20) found a statistically significant decrease in the retinal layer in their study on 21 patients with Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO), similar to our study, and similarly, Casini et al. (7) found a statistically significant decrease in central retinal thickness in their study on 40 patients with GO. In our study, it was observed that RT measurements were lower in the T500, T1000, T1500 and HT groups, and these were statistically significant.

When the studies in the CT related literature were evaluated, it was seen that the studies were in different patient groups and stages of thyroid disease, so there was

no complete consensus. Lai et al. (21) found an increase in choroidal thickness in patients with TAO in their study. Caliskan et al (11) investigated the patients with GO and found that there was an increase in choroidal thickness in patients with active GO. Noce et al. (22) found that choroidal thickness was lower in patients with thyroid ophthalmopathy than in patients with mild TAO compared to severe TAO. In addition, Casini et al. (7) found that there was no significant difference in CT in their study of patients with GO. Gül et al. (23) found that the CT was lower in the subfoveal and temporal regions in the study they conducted between two groups with stable and active thyroid disease. Similarly, in our study, a decrease in choroidal thickness was observed in all segments in the hyperthyroidic patient group without ophthalmopathy. We think that this difference is due to the accumulation of cells starting with thyroid hormones. In terms of RNLF, Yu et al. (16) found that in the study they conducted between patients consisting of inactive TAO, active TAO and control groups, although they did not find a statistically significant difference in terms of RNLF between inactive TAO and the control group, they found that the average RNLF was lower in patients with inactive TAO. Luo et al. (24) found that there was no statistically significant difference in the mild thyroid-associated ophthalmopathy group compared to the control group. Kurt et al. (8) found a statistically significant decrease in the RNLF superior segment compared to the control group in their study on patients with GO. In our study, it was observed that the HT group was lower in the T, TS, TI segments, and higher in the NI segment compared to the control group, and this difference was statistically significant.

Because of their proximity to RT, CT, and RNLF, all three of them may be affected due to changes in blood flow due to their feeding from the central retinal artery. Hormonal changes in the body primarily affect the choroid and then the retina. Chu et al. (25) reported that plasma endothelin-1(ET1) concentrations were higher in patients with hyperthyroidism. High ET-1 levels can affect the vascular structures in the choroid, retina and optic disc head, causing decreased perfusion and malnutrition in all vessels, especially the retinal artery. As a result, we think that high ongoing thyroid hormone levels may cause a decrease in the thickness of the retina and the head of the choroidal optic disc. In addition, we have seen in terms of choroidal thinning similar results in patients with FMF. While there was an increase in RT and CT during the active FMF attack period, there was a decrease in CT and RT in the post-attack periods. In the post-attack period choroidal thickening may be triggered by the influx of inflammatory cells into the uveal tissue-choroid and dilatation of the choriocapillaris. Inflammation can often reduce the choroid's vascular support and function (26,27). We consider that there may be a decrease in CT, RT and RNLF due to these two phenomena. We also believe that the differences between the segments of these three parameters may be related to the relatively low number of patients. In addition, our study group, unlike similar publications in the literature, consists of patients who have not been treated for thyroid and who have been diagnosed for the first time. It should also be kept in mind that the findings may change after

the start of treatment or in the advanced stages of thyroid-related diseases.

The limitation of our study was the relatively low number of patients in the study group (the study group consisted of only first-diagnosis patients since patients who had previously been diagnosed with surgery or medical treatment were excluded from the study). The strength of our study was that it was the first clinical study in the literature of subclinical hyperthyroid patients without ophthalmopathy.

CONCLUSION

Hyperthyroidism is a common disease that can cause ocular problems, particularly in its advanced stages. Although there are many studies on ophthalmopathy due to hyperthyroidism, no study was found in patients who did not develop ophthalmopathy. In our results, we found statistically significant differences in some segments of RT, CT, and RNLF measurements compared to the control group. In conclusion, we think that regular eye check-ups should be made after the diagnosis of hyperthyroidism in patients with thyroid disease, not only in those with ophthalmopathy but also in those without ophthalmopathy.

Authors's Contributions: Idea/Concept: M.T.E; Design: M.T.E. ; Data Collection and/or Processing: K.T, T.S., A.Ö.; Analysis and/or Interpretation: M.T.E. ; Literature Review: T.S., A.Ö.; Writing the Article: M.T.E.; Critical Review: M.T.E., K.T, T.S., A.Ö.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(5): 301-16.
2. Mansourian AR. Metabolic pathways of tetraiodothyronine and triiodothyronine production by thyroid gland: a review of articles. *Pak J Biol Sci.* 2011; 14(1): 1-12.
3. Liu ZW, Masterson L, Fish B, Jani P, Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 25(11): 1-7.
4. Schmidt M, Voell M, Rahlff I, Dietlein M, Kobe C, Faust M, et al. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid.* 2008; 18: 755-60.
5. Marino M, Ionni I, Lanzolla G, Sframeli A, Latrofa F, Rocchi R, et al. Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43: 401-11.
6. Levy J, Puterman M, Lifshitz T, Marcus M, Segal A, Monos T. Endoscopic orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Isr Med Assoc J.* 2004; 6(11): 673-6.
7. Casini G, Marino M, Rubino M, Licari S, Covello G, Mazzi B, et al. Retinal, choroidal and optic disc analysis in patients with Graves' disease with or without orbitopathy. *Int Ophthalmol.* 2020; 40(9): 2129-37.
8. Kurt MM, Akpolat C, Evliyaoglu F, Yilmaz M, Ordulu F. Evaluation of retinal neurodegeneration and choroidal thickness in patients with inactive graves' ophthalmopathy. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021; 238(7): 797-802.
9. Yıldırım G, Şahlı E, Alp MN. Evaluation of the effect of proptosis on choroidal thickness in graves' ophthalmopathy. *Turk J Ophthalmol.* 2020; 50(4): 221-7.
10. Fazıl K, Ozturk Karabulut G, Alkin Z. Evaluation of choroidal thickness and retinal vessel density in patients with inactive Graves' orbitopathy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020; 32: 101898.
11. Çalışkan S, Acar M, Gürdal C. Choroidal thickness in patients with graves' ophthalmopathy. *Curr Eye Res.* 2017; 42(3): 484-90.
12. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146(4): 496-500.
13. Bruscolini A, La Cava M, Gharbiya M, Sacchetti M, Restivo L, Nardella C, et al. Management of patients with graves' disease and orbital involvement: Role of spectral domain optical coherence tomography. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 1454616.
14. Teberik K, Eski MT, Doğan S, Pehlivan M, Kaya M. Ocular abnormalities in morbid obesity. *Arq Bras Oftalmol.* 2019; 82(1): 6-11.
15. Yu L, Jiao Q, Cheng Y, Zhu Y, Lin Z, Shen X. Evaluation of retinal and choroidal variations in thyroid-associated ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *BMC Ophthalmol.* 2020; 20(1): 421.
16. Forte R, Bonavolontà P, Vassallo P. Evaluation of retinal nerve fiber layer with optic nerve tracking optical coherence tomography in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmologica.* 2010; 224(2): 116-21.
17. Eslami F, Borzouei S, Khanlarzadeh E, Seif S. Prevalence of increased intraocular pressure in patients with Graves' ophthalmopathy and association with ophthalmic signs and symptoms in the north-west of Iran. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13: 1353-9.
18. Guminska M, Klysiak A, Siejka A, Jurowski P. Latanoprost is effective in reducing high intraocular pressure associated with Graves' ophthalmopathy. *Klin Oczna.* 2014; 116(2): 89-93.
19. Blum Meirovitch S, Leibovitch I, Kesler A, Varssano D, Rosenblatt A, Neudorfer M. Retina and nerve fiber layer thickness in eyes with thyroid-associated ophthalmopathy. *Isr Med Assoc J.* 2017; 19(5): 277-81.
20. Lai FHP, Iao TWU, Ng DSC, Young AL, Leung J, Au A, et al. Choroidal thickness in thyroid-associated orbitopathy. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 47(7): 918-24.
21. Del Noce C, Vagge A, Nicolò M, Traverso CE. Evaluation of choroidal thickness and choroidal vascular blood flow in patients with thyroid-associated orbitopathy (TAO) using SD-OCT and Angio-OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258(5): 1103-7.

22. Gul A, Basural E, Ozturk HE. Comparison of choroidal thickness in patients with active and stable thyroid eye disease. *Arq Bras Oftalmol.* 2019; 82(2): 124-8.
23. Luo L, Li D, Gao L, Wang W. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness as a diagnostic tool in early stage dysthyroid optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol.* 2022; 32(5): 3082-91.
24. Chu CH, Lee JK, Keng HM, Chuang MJ, Lu CC, Wang MC, et al. Hyperthyroidism is associated with higher plasma endothelin-1 concentrations. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006; 231(6): 1040-3.
25. Yener AÜ, Tayfur AÇ. Posterior segment ocular parameters in children with familial mediterranean fever. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; 1-6.
26. Rolle T, Dallorto L, Briamonte C, Penna RR. Retinal nerve fibre layer and macular thickness analysis with Fourier domain optical coherence tomography in subjects with a positive family history for primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98(9): 1240-4.
27. Eski MT, Oktay M. Ocular blood flow and retinal, choroidal, and retinal nerve fiber layer thickness in children with familial Mediterranean fever with at least five attacks. *Int Ophthalmol.* 2022; 42(10): 3109-16.

Hemşirelik Doktora Öğrencilerinin Hemşirelik Metaparadigmalarına İlişkin Görüşleri: Nitel Bir Çalışma

Sevda KORKUT ¹, Meral BAYAT ¹, Yağmur SEZER EFE ¹

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, bir üniversitedeki Hemşirelik Bölümü doktora öğrencilerinin hemşirelik metaparadigmalarına ilişkin görüşlerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu nitel çalışma, 2018-2019 eğitim ve öğretim yılında hemşirelik bölümünde doktora öğrenimi gören 19 öğrenci ile yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılarak, ortalama 40 dakika süren odak grup görüşmeleri ile yapılmıştır. Görüşmeden elde edilen veriler tematik olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, doktora öğrencilerinin ifadeleri 8 tema altında toplanmıştır. Bunlar; doktora öğrencilerine göre hemşirelik metaparadigması, insan ve hemşirelikteki önemi, çevre ve hemşirelikteki önemi, hemşirelik ve önemi, sağlık ve hemşirelikteki önemi, bakım ve hemşirelik bakımının ayırt edici özellikleri, metaparadigmanın önemi ve hemşirelik mesleğine katkıları, hemşirelik metaparadigmaları ve metaparadigma olabilecek yeni kavramlardır.

Sonuç: Araştırma sonucunda katılımcıların hemşirelik metaparadigmasını disiplinin sınırlarını çizen bir çerçeve, mesleğin temel yapı taşları olarak gördükleri, meslekte ortak bir dil oluşturmak, bilgileri sistematik kullanabilmek ve meslekte profesyonelliği ön plana çıkarabilmek için metaparadigmanın mesleğe katkıları sağladığını belirttikleri saptanmıştır. Bu doğrultuda hemşirelik metaparadigmalarını içeren hemşirelik eğitiminde bu konuya ilişkin lisans öğrencileri ile de nitel ve nicel çalışmalar yapılarak öğrencilerin metaparadigmanın hemşirelik için önemi konusunda farkındalıkları geliştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik; hemşirelik eğitimi; nitel araştırma.

The Views of Nursing Postgraduate Students on Nursing Metaparadigms: A Qualitative Study

ABSTRACT

Aim: This study was carried out in order to determine the views of nursing postgraduate students in a university on nursing metaparadigms.

Material and methods: This qualitative study was conducted with focus group interviews lasting approximately 40 minutes, using a semi-structured interview form, with 19 students studying for a doctorate in nursing in the 2018-2019 academic year. The data obtained from the interview were analyzed thematically.

Results: According to the results obtained from the study, the statements of postgraduate students were gathered under 8 themes. These are the metaparadigm of nursing for postgraduate students, human and its importance in nursing, environment and its importance in nursing, nursing and its importance, health and its importance in nursing, the distinctive features of care and nursing care, the importance of metaparadigm and its contributions to the nursing profession, and nursing metaparadigms and new concepts that can be a metaparadigm.

Conclusion: As a result of the research, it was determined that the participants thought of the nursing metaparadigm as a framework that draws the boundaries of the discipline, the basic building blocks of the profession, and stated that the metaparadigm contributed to the profession in order to create a common language in the profession, to use the information systematically and to bring professionalism to the forefront. In this direction, in nursing education, which includes nursing metaparadigms, qualitative and quantitative studies can be conducted with undergraduate students on this subject, and students' awareness of the importance of the metaparadigm for nursing can be improved.

Keywords: Nursing; nursing education; qualitative research.

¹ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, General Dr. Tevfik Sağlam Cad. No:1 Etilik / Ankara, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author Sevda KORKUT, e-mail: skorkut@erciyes.edu.tr
Geliş Tarihi / Received: 21.02.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 04.01.2023

GİRİŞ

Hemşirelik, felsefe, kuram, uygulama ve araştırma üzerine kurulmuş bir sağlık disiplini (1). Bu bilimsel disiplinin sahip olduğu bilgi hiyerarşik bir yapıya sahiptir. Bu hiyerarşide paradigmlar temel teoriye işaret etmekte ve sınırlı olan yapıların gelişebileceği bir çerçeve oluşturmaktadır (2). Türk Dil Kurumu'na göre paradigma "değerler dizisi" olarak tanımlanmaktadır (3). Çağdaş ampirik çalışmalar üzerinde geniş bir etkiye sahip olan paradigmlar (4), bireysel davranışları, sosyal olayların etkilerini ve meslek gruplarının tutumlarını şekillendirmektedir. Bu nedenle paradigmlar mesleki eğitim, felsefe, ahlak ve etik ilkeler için bir rehber niteliği taşımaktadır (5).

Hemşirelik disiplininin merkezi temaları, hemşireliğin metaparadigma kavramları olarak adlandırılmaktadır. Hemşirelik mesleği için "metaparadigma" terimi ilk kez 1978'de Margaret Hardy'nin iki makalesinde ele alınmıştır. Hardy, Kuhn'un metaparadigma kavramını hemşirelik bilgi geliştirme sürecini çerçevelemek ve hemşirelik disiplininin paradigmatik yörüngede "nerede" olduğunu göstermek amacıyla ele almıştır. Hardy, Kuhn'un paradigması ile hemşirelik disiplininin ampirik temelli bilgisini geliştirmek için bir çerçeve oluşturmak istemiştir. Hemşirelik metaparadigması Hardy'den sonra Fawcett tarafından ele alınmıştır. Bu metaparadigmlar mesleği ilgilendiren bilginin temel alanlarını tanımlamak için birincil araçları yansıtmaktadır (6). Fawcett'in metaparadigma kavramları fikri, tüm hemşirelik bilimi için çerçeve oluşturmakta ve hemşirelik uygulamaları için bir uzlaşma noktası olarak hizmet etmektedir. Ayrıca hemşirelik disiplini ile ilgili konularda algı ve bakış açısına özgün bir felsefi yaklaşım sunarak görev görmektedir (2).

Hemşirelik metaparadigması hemşirelik bilgisi, teorisi ve pratiğinin temelini oluşturmaktadır (7). Ayrıca metaparadigma hemşirelerin mevcut hemşirelik bilgisini değerlendirmesini ve sorgulamasını sağlamaktadır (8). Fawcett, metaparadigma kavramlarının zaman içinde çeşitli hemşirelik teorilerinin gelişmesinde yer alacağını, geniş ve kapsamlı anlayış alanlarını temsil edeceğini belirtmiştir. Onun bakış açısına göre, disiplinin temel fikirlerinin geniş alanlı kavramsallaştırılması fikri, hemşirelik dünyasını birleştirme ve çeşitli felsefi ve ideolojik aşamaları bir araya getirme potansiyeline sahiptir (4). Geleceğin etkili hemşirelik bakım modelleri, sağlık bakım kalitesini ve güvenliğini artırmak için hastaların, sağlığın, hemşirelik uygulamalarının ve çevrenin etkileşimini ifade etmelidir (7).

Hemşirelik metaparadigma kavramlarının tanımlarına dayanarak insanın insan olarak anlaşılması gibi çabalar, hemşirelik disiplininin genişlemesine, açıklığa kavuşturulmasına ve desteklenmesine yardımcı olacaktır (9). Ayrıca hemşirelik metaparadigmlarına ilişkin algılar ve mesleki kavramlara ilişkin farkındalık mesleki gelişimi etkileyeceği için (4) mesleki kimliğin gelişimi ve bu süreçte yaşanan zorluklar ile başa çıkmada metaparadigma kavramları büyük önem taşımaktadır. Aslında hemşirelik metaparadigması fikri, kişinin hemşireliğin ne olduğu konusundaki anlayışını, hemşireliğin entelektüel bir disiplin olduğunu ve hasta bakımında kullanılan becerileri anlamasını etkilemektedir (10). Bu nedenle gerek mesleki kavramlara ilişkin

farkındalığın arttırılması, gerekse mesleki kimliğin gelişimi için hemşirelikte lisansüstü öğrenimine devam eden öğrencilerin metaparadigmlar hakkındaki algılarını araştırmak büyük önem taşımaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmanın Amacı ve Şekli

Bu nitel araştırma, bir üniversitedeki Hemşirelik Bölümü doktora öğrencilerinin hemşirelik metaparadigmlarına ilişkin görüşlerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Araştırma, bir üniversitenin Hemşirelik Bölümü'nde yapılmıştır. 2018-2019 eğitim-öğretim yılında hemşirelik bölümünde doktora öğrenimi gören 19 öğrenci bulunmaktadır. Doktora öğrencileri anabilim dallarına göre ilgili dersleri almakla birlikte, tüm öğrenciler iki eğitim öğretim dönemi "Hemşirelik Kuramları I ve II" dersini almaktadır. Öğrenciler bu derslerde hemşirelik terminolojisini, hemşirelikte metaparadigmları ve hemşirelik kuramlarını tartışmaktadır. Öğrenciler bu dersi aynı öğrenci grubu ve aynı öğretim üyesi ile almış olmalarına rağmen, her bir öğrencinin gerek lisans gerekse yüksek lisans eğitimlerinin farklı üniversitelerde olması, farklı anabilim dallarında doktora öğrenimi görüyor olmaları, farklı birimlerde çalışmaları ve farklı deneyimlere sahip olmaları gibi birçok faktör göz önüne alınarak öğrencilerin metaparadigmlara ilişkin görüşlerinin belirlenmesinin önemli olduğu düşünülmüştür.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimi gören 19 öğrenci oluşturmuştur. Örneklem sayısı için herhangi bir hesaplama yapılmamış evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir. Araştırmaya Hemşirelik Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimi gören, "Hemşirelik Kuramları" dersini alan ve araştırmaya katılmayı kabul eden öğrenciler dahil edilmiştir. Araştırmanın yapıldığı gün gelmeyen bir öğrenci çalışmaya dahil edilmemiş ve araştırma 18 öğrencinin katılımı ile tamamlanmıştır.

Veri Toplama Formları

Araştırmada veriler öğrenci tanıtıcı özellikler formu ve metaparadigmlara ilişkin öğrenci görüşleri formu kullanılarak odak grup görüşmesi yapılarak toplanmıştır.

Öğrenci Tanıtıcı Özellikler Formu: Bu formda öğrencilerin sosyo-demografik özellikleri, çalışma durumları ve doktora programları ile ilgili sorular yer almaktadır.

Metaparadigmlara İlişkin Öğrenci Görüşleri Formu:

Form öğrencilerin insan, çevre, hemşirelik, sağlık metaparadigmlarına ilişkin görüşlerini içeren yarı yapılandırılmış sorulardan oluşmaktadır (Tablo 1) (9-14).

Tablo 1. Metaparadigmalara ilişkin öğrenci görüşleri formu

1.	Metaparadigma nedir?
2.	Hemşirelik metaparadigması içinde hangi kavramlar ele alınmaktadır?
3.	Metaparadigma içinde yer alan kavramların size göre önemi nedir?
4.	Size göre insan nedir? Bu kavramın hemşirelikteki önemi nedir?
5.	Size göre çevre nedir? Bu kavramın hemşirelikteki önemi nedir?
6.	Size göre hemşirelik nedir? Hemşireliği nasıl ele alırsınız?
7.	Size göre sağlık nedir? Bu kavramın hemşirelikteki önemi nedir?
8.	Bakım hakkında ne söylersiniz? Sizce uygun bakım hangi nitelikleri sağlamalıdır?
9.	Hemşirelik bakımının ayırt edici özellikleri nelerdir?
10.	Hemşirelik metaparadigmalarının hemşirelik mesleğine katkıları nelerdir?
11.	Mevcut metaparadigma kavramları, hemşirelik alanındaki bilgi odağını, sınırlarını ve bilgi gelişimini yeterince tanımlıyor mu?
12.	Mevcut hemşirelik metaparadigmalarının yeterli olduğunu düşünüyor musunuz? Size göre başka hemşirelik metaparadigmaları var mı? Varsa bunlar nelerdir?

Verilerin Toplanması

Veriler Haziran 2019'da öğrenciler ders dönemini tamamladıktan sonra odak grup görüşmesi yöntemi kullanılarak toplanmıştır. Toplamda 2 odak grup görüşmesi yapılmıştır. Görüşme bir moderatör ve iki raportör tarafından sadece katılımcıların bulunduğu toplantı salonunda gerçekleştirilmiştir. Görüşmeyi yapan moderatör ve raportörler hemşirelikte doktora derecesine sahiptir ve daha önce birçok nitel araştırma yapmıştır. Görüşme yapılırken; öğrencilerin, moderatör ve raportörlerin oval düzende oturması sağlanmıştır. Öncelikle moderatör öğrencilere araştırma hakkında tekrar açıklama yapmış ve öğrencilerden yazılı olurlarını almıştır. Görüşmeye başlamadan önce öğrencilere tanıtıcı özellikler anket formu verilmiş ve doldurmaları istenmiştir. Daha sonra araştırmacılar tarafından oluşturulan yarı yapılandırılmış görüşme formundaki açık uçlu sorular moderatör tarafından öğrencilere sorulmuş ve öğrencilerin ifadeleri raportörler tarafından kayıt edilmiştir. Veri kaybını önlemek amacıyla görüşme ses kayıt cihazı ile kayıt altına alınmıştır. Veriler tekrarlamaya başladığında, görüşme moderatör tarafından sonlandırılmıştır. Görüşmeler her bir grupta ortalama 40 dk sürmüştür.

Verilerin Değerlendirilmesi

Kalitatif verilerin değerlendirilmesinde betimsel ve içerik analizi yöntemleri kullanılmıştır. Ses kayıt cihazı ile kaydedilen tüm görüşmeler araştırmacılar tarafından dinlenmiş ve ifadelerde herhangi bir değişiklik yapılmadan olduğu gibi düz yazı olarak yazılmıştır. Bireylerin ifadeleri düz yazı halinde yazılırken katılımcılara numara verilerek kodlama yapılmıştır. İçerik analizi için alanında uzman üç akademisyenden danışmanlık alınarak tema ve alt temalar oluşturulmuştur.

Öğrencilerin tanıtıcı özellikleri ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın yapılabilmesi için Üniversite Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (2019/84) ve Fakülte'den kurum izni alınmıştır. Araştırma kapsamına alınan öğrencilere, araştırmanın amacı açıklanmış, görüşmelerin ses kayıt cihazı ile kaydedileceği, bu ses kayıtlarının çalışma dışında herhangi bir amaçla kullanılmayacağı bilgisi verilmiş ve yazılı izinleri alınmıştır. Katılımcılara, istedikleri zaman görüşmeden çıkabilecekleri ve katılma kararlarının kendileri için herhangi bir risk taşımadığı bildirilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılanların yaş ortalaması 32.3±6.65 yıl olup, %83.3'ü kadındır. Tamamı çalışmakta olan katılımcıların ortalama çalışma süresi 9.88±7.88 yıl ve %38.9'u Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı'nda doktora yapmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların tanıtıcı özellikleri

Tanıtıcı Özellikler	n(%)
Cinsiyet	
Kadın	15 (83,3)
Erkek	3 (16,7)
Çalışma durumu	
Çalışıyor	18 (100)
Doktora Programı	
Hemşirelik Esasları	7 (38,9)
Halk Sağlığı Hemşireliği	2 (11,1)
Kadın Sağlığı ve Doğum	2 (11,1)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	4 (22,2)
İç Hastalıkları	2 (11,1)
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	1 (5,6)
Yaş (Ort±SS)	32,3±6,65
Çalışma süresi (yıl) (Ort±SS)	9,88±7,88

Katılımcıların ifadelerinden elde edilen veriler 8 temada incelenmiştir.

Tema 1. Doktora Öğrencilerine Göre Hemşirelik Metaparadigması

Katılımcılar hemşirelik metaparadigmasını disiplinin sınırlarını çizen bir çerçeve, mesleğin bakış açısını gösteren ve mesleğe bütüncül bakışı sağlayan kavramlar olarak açıklamıştır. Katılımcıların ifadelerinden örnekler aşağıda verilmiştir:

“Bana göre metaparadigma bir disiplinin sınırlarını çizen çerçevedir.” (K1)

“Bir mesleğin ne olup ne olmadığı hakkında bilgi verir bize onun bakış açısını gösterir.”(K2)

Bazı katılımcılar metaparadigmayı mesleğin temel yapı taşları olarak nitelendirmiştir.

“Temel yapı taşı gibi düşündüm. Hücrenin nasıl temel yapı taşları var. Bir disiplinin temel yapı taşıdır diye düşündüm.” (K3)

Tema 2. İnsan ve Hemşirelikteki Önemi

Öğrencilerin büyük çoğunluğu insanı, karşılanması gereken gereksinimleri olan biyo-psiko-sosyal, kültürel ve spiritüel bir varlık olarak tanımlamıştır. Ayrıca katılımcılar insanı düşünebilen, dile getirebilen, çevresi ile etkileşim halinde olan ve sürekli var olmaya çalışan bir varlık olarak ifade etmiştir. Bu tema 3 alt temada incelenmiştir.

2.1. Farklı boyutlara sahip bir canlı

Katılımcıların çoğunluğu insanın tek bir boyuttan oluşmadığını birçok boyutu barındıran bir varlık olduğunu ifade etmiştir.

“İnsan biyopsikososyal ve spiritüel bir varlıktır.” (K8)

2.2. Gereksinimleri olan bir varlık

Katılımcıların çoğunluğu insanı çeşitli gereksinimleri olan ve bu gereksinimleri karşılanması gereken bir varlık olarak nitelendirmiştir. Ayrıca katılımcılar farklı boyutlara sahip insanın her boyutuna ilişkin gereksinimleri olduğunu ifade etmiştir. Katılımcıların ifadelerinden örnekler aşağıda verilmiştir:

“İnsan fiziksel, sosyal, spiritüel gereksinimleri olan ve bu gereksinimlerin karşılanmasını isteyen bir canlıdır.” (K8)

“Maslow’un ihtiyaçlar hiyerarjisindeki ihtiyaçları karşılanması gereken bir varlık.” (K7)

Bir katılımcı insanın sürekli var olmaya çalışan bir canlı olduğunu ve var olmak için de diğer ihtiyaçları yanında bilgi gereksiniminin de karşılanması gerektiğini söylemiştir.

“Sürekli var olmaya çalışan bir canlı, dolayısıyla var olmak içinde bilgiye, diğer ihtiyaçlarını karşılamaya ihtiyacı var.” (K10)

2.3. Birçok özelliğe sahip yetenekli bir varlık

Katılımcılar insanı düşünebilen, düşündüğünü ifade edebilen, karar veren, çevresi ile etkileşim kuran bir varlık olarak nitelendirmiştir. Bir katılımcı insanın doğadaki varlıkların en özeli olduğunu, üst yeteneklerinin bulunduğunu ve varlığını devam ettirmek için iyi ve kötü dahil olmak üzere her şeyi yapabilecek düzeyde bir varlık olduğunu belirtmiştir.

“Doğadaki tüm varlıkların en özeli, en üst yeteneklere sahip, düşünebilme, seçim yapabilme yeteneklerine sahip ve varlığını sürdürebilmek için her şeyi yapabilecek düzeyde olan, her zaman iyi ve kötünün dengede olması gereken bir varlık diye düşünüyorum. Her insanda iyilikte vardır, kötülükte vardır. Ve bana göre her insan özel ve değerli bir varlıktır.” (K1)

Diğer bir katılımcı insanın çevresi tarafından fark edilmek istenen bir varlık olduğunu belirtmiştir.

“Orada olduğunun etrafındaki insanlar tarafından bilinmesini isteyen bir varlık.” (K3)

Bir katılımcı insanın hem çevresini etkileyen hem de çevresinden etkilenen etkileşimli bir varlık olduğunu söylemiştir.

“Etkileşim halinde olduğu için hem etkilenen birçok şeyden hem de etrafındakileri etkileyen özelliği olduğu için bu boyutuyla da ele alınması gereken bir varlık.” (K6)

Bazı katılımcılar insanı kompleks ve özel bir varlık olarak açıklamıştır.

“kompleks bir varlık.....zorluğu oradan geliyor bence, herkese ulaşmak zor.” (K13)

Tema 3. Çevre ve Hemşirelikteki Önemi

Bu tema iki alt temada incelenmiştir.

3.1. Geniş kapsama sahip bir kavram

Katılımcıların tamamı çevrenin çok geniş kapsamlı bir kavram olduğunu ifade etmiş, bazı katılımcılar çevrenin, paradigmalarda içinde insanı en çok etkileyen ancak en çok ihmal edilen kavram olduğunu belirtmiştir. Katılımcıların ifadelerinden örnekler aşağıda verilmiştir:

“Çok geniş kapsamlı bir kavram. Bir birey üzerinden düşününce olursak; ailesi de kişinin bir çevresi olabilir, fiziksel ortamını, iş ortamını ve ev ortamını da çevre olarak değerlendirebiliriz. Ancak klinikte bakım verirken, hastanın çevresi dediğimiz zaman sosyal ortamını ve ailesini buna çok katamıyoruz. Yani çevre içinde bunları biraz daha ele alarak hastalık yönetiminde sağlıkla ilgili müdahalelerde bulunursak daha etkili olacağını düşünüyorum.” (K6)

“Bence en çok ihmal edilen kavram çevre ama aslında insanı en çok etkileyen de çevre.” (K2)

Ayrıca öğrenciler çevreyi iç-dış, uzak-yakın, fiziksel, sosyal, biyolojik, kültürel, ekonomik ve ruhsal çevre olarak sınıflandırmış ve insan ile arasında enerji değişiminin gerçekleştiği alan olarak ifade etmiştir.

“İnsanın kendi enerjisini yansıttığı ya da dışarıdan enerji aldığı kısım.” (K11)

İki katılımcı görünenin dışında insanın ruhsal bir iç çevresinin olduğunu ve bu çevrenin insanı etkileyen bir faktör olduğunu belirtmiştir.

“İnsan dışındaki her şey dedik ama bir de insanın içinde bir çevre var. Ruhsal çevresi dediğimiz. Dışarıdaki her şey normal olabilir, güzel olabilir ama insan mutsuz olabilir, hasta hissedebilir kendini. Bir de içinde bireyi etkileyen bir çevre var.” (K1)

“Bir de ruhsal iç çevre var. Bireyin kendisini algılama durumu, kendisi ile ilgili otonomisi, huzurlu hissetmesi ya da kendini gerçekleştirme süreci, yani kendini gerçekleştirildiğine olan inancı, inançları....” (K8)

Bir katılımcı genel olarak hep fiziksel yönüne dikkat çekilen çevrenin spiritüel boyutunda dini inanışların yer aldığını ve bunun değerler ya da sosyal baskılar sonucu bireyi olumlu veya olumsuz etkileyen bir faktör olduğunu açıklamıştır.

“Genel olarak hep fiziksel çevreden bahsettik ama hasta sağlığını etkileyen sadece fiziksel çevre değildir. Mesela dini çevresi spiritüele girebiliyor ama daha farklı şeyler de olabilir kendi içerisinde yaşamış olduğu bir takım değerlerde bunu oluşturabilir. Sosyal baskı gibi bu hem olumlu yönde etkileyebilir hem de olumsuz yönde sağlığı etkileyebilir.” (K15)

3.2. Çevre ve hemşirelik bakımındaki önemi

Katılımcıların tamamı çevrenin hemşirelik bakımında önemli bir yere sahip olduğunu ve hemşirelerin müdahale alanı içinde olduğunu belirtmiştir. Bireyin etkileşimde bulunduğu her alanın bakım sürecine dahil edilmesi gerektiğini vurgulayan öğrenciler bütüncül bakımın

sağlanabilmesi için çevrenin de değerlendirilmesi gerektiğinin önemine dikkat çekmiştir. Katılımcıların ifadelerinden örnekler aşağıda verilmiştir:

“.....bütüncül bir bakım veriyoruz. Öyle olunca bir tek bireyi değil çevresini de ele almak zorundayız. Çevre aslında kişilere özgüdür, hepimizin çevresi farklıdır. Yani iki kişiye bakım verirken aynı boyutta bakmamamız gereken durumlarda oluyor.” (K5)

“.....özellikle bütüncül bakım açısından çevreyi ele alabiliriz. İnsan çevresi ile bir bütündür. Ayrı tutulamaz, onun için insanları tek başına ele almıyoruz. Kişinin sağlığına ne etki ediyorsa onlarla birlikte değerlendirmek gerekiyor. Özellikle etiyolojik faktörleri ortadan kaldırmak için gerekli.” (K17)

“Mesela birey kanser olmuştur, umutsuzluğa kapılmıştır. Bununla ilgili iç çevresine baktığımız zaman depresif hal durumu, huzursuzluğu mevcuttur. Yani bizim o hemşirelik tanılarını koyup ona yardımcı olabilmemiz için hastalığı kabul etme sürecinde her şeyden önce ikna edebilmemiz için onun bence iç çevresiyle oradaki durumu kabul ettirmemiz, kendimizi kabul ettirmemiz gerekiyor.” (K8)

“Yaşadığı ortam fiziksel çevresi, ilişkileri sosyal çevresi bunların hepsi birbirlerini etkileyerek bireyi etkilemektedir. Örneğin hastada bir enfeksiyon varsa ya da bir enfeksiyon riski varsa ya da hijyen alışkanlıkları yoksa ve çevresi de aynı şekilde hijyenik bir çevre değilse bu onu etkiler.” (K18)

Tema 4. Hemşirelik ve Önemi

Katılımcılar hemşireliği insanlığın var oluşundan itibaren ortaya çıkan, gereksinimlerden doğan, insana holistik yaklaşımla bakım veren profesyonel bir meslek, disiplin ve sanat olarak tanımlamıştır.

“Florance Nightingale ile ortaya çıkmış bir meslek olarak görünüyor ama insanlığın var oluşundan beri insanlara bakan ve hastalıkların oluşumunda önleyici olan en temel etkili olan bir meslek grubu.” (K14)

“.....insanı bütün boyutları ile değerlendirip kendi içinde bir disiplin yaratan kendi disiplinini yaratan ve bu disiplini de objektif profesyonel verilerle destekleyen bir sanattır.” (K8)

Ayrıca bir katılımcı hemşireliği bireyi destekleyen, bireyin gücünü arttıran ve içinde yer alan iyileştirme gücünü ortaya çıkaran bir meslek olarak açıklamıştır.

“Hemşirelik, hemşire ile hasta karşılaştığı anda kurulan ilişki ile kişinin içinde yer alan iyileştirme gücünü ortaya çıkarmaktır. Potansiyelini artırmaktır, desteklemektir. Mesela diyabetli bir hastayı düşündüğümüz zaman, bundan sonra diyabetle nasıl başedecek, kendine nasıl bakım verecek, bunu hemşirenin sağlaması lazım. Her şeyi hemşirenin yapması değildir. Bireyin kendisinin yapmasını desteklemektir.” (K1)

Bir katılımcı hemşireliğin gereksinimlerden doğduğunu ve insan var oldukça bu gereksinimin devam edeceğini belirtmiştir.

“.....hemşirelik aslında gereksinimlerden doğan bir meslektir. Geçmişe baktığımızda da kökeni çok eskiye dayanan bir meslek, insan var olduğu sürece de gereksinim duyulacak ve tamamıyla insanı ele alan bir meslektir.” (K18)

Bazı katılımcılar hemşireliğin profesyonel bir disiplin ve sanat olduğuna dikkat çekmiştir. Bir katılımcı hemşireliğin insanı anlama sanatı olduğunu ve

hemşirelerin gerek ülkemizde gerekse dünyada hak ettiği değeri kazanamadığından yakınmıştır.

“Benim gözümden hemşirelik çok değerli bir meslek. Her ne kadar gerek ülkemizde gerekse dünyada hak ettiği değeri birey, meslek grubu ve toplum gözünde yeterince kazanamamış olsa da gerçekten özel bir meslek. Çünkü en muhteşem yaratılan insanla ilgileniyor. Biz hep hemşireliği yardım etme sanatı olarak gördük derslerimizde ama benim dünyamda hemşire insanı anlama sanatıdır. Anlamadığınız bir insana yardım edemezsiniz.” (K13)

Bir katılımcı hemşireyi kafasını, kalbini ve ellerini kullanan kişi olarak tanımlamıştır. Ayrıca hemşirenin hastayı birçok yönden ele aldığını, her duruma uyum sağlayabildiğini ve gerektiğinde etrafını şekillendirdiğini ifade etmiştir.

“İki şey düşündüm aslında. Birincisi 3H kuralını alanda dengeli bir şekilde yapabilen kişidir. Yani kafasını, kalbini ve ellerini kullanıp, üçünü de dengeli bir şekilde yapması gereken kişidir diye düşündüm. Bu metaparadigmaları düşündüğümde de ahtapot geldi aklıma. Ahtapotlar aslında sekiz tane bacakları var. Ama her biri ile birşeylere ulaşmaya çalışıyorlar. Ve biri koptuğu anda tekrar yenileyebiliyor bir bacağı. Yani bizde sekiz bacakla aslında hastanın birçok yönüne ulaşmaya çalışıyoruz. Bazen ulaşamadığımız o bacağın koptuğu yerler oluyor. Ama daha sonra onu destekleyerek bir şekilde halletmeye çalışıyoruz.” (K3)

Tema 5. Sağlık ve Hemşirelikteki Önemi

Sağlık kavramı tanımlanırken bazı katılımcılar sağlığın tam bir iyilik hali olduğunu, bazıları ise optimal düzeyde iyilik hali olabileceğini belirtmiştir.

“Sağlık tam bir iyilik hali her yönden biyolojik, sosyal, ruhsal, psikolojik yönden her yönden iyilik hali.” (K2)

“.....tam bir iyilik hali değil de optimal düzeyde diyebiliriz.” (K7)

Bazı katılımcılar ise sağlığı bireyin bağımsızlığı, var olan potansiyelini ve gücünü en üst düzeyde kullanması, üretkenliği olarak tanımlamıştır.

“Potansiyellerini en üst düzeyde kullanabiliyorsa bu kişi için sağlıklı diyebiliriz. Bu da optimal sağlığa giriyor aslında. Tam bir iyilik hali tanımı var ama burada hepimizi değerlendirdiğimiz zaman hepimiz sağlıklıyı diyemiyoruz çoğu zaman. Çünkü karşılayamadığımız gereksinimlerimiz ya da bir kronik hastalığımız olabilir. Kendimizi direkt hasta olarak etiketlememiz gerekiyor. Onunla normal yaşama uyum sağlamaya çalışmak o hastalığı yönetmek gerekir. Yapabiliyorsa mevcut potansiyelini en üst düzeyde kullanabiliyorsa o kişi, işine devam edebiliyorsa, iş gücü kaybı yoksa, üretkense bu kişi için sağlıklı diyebiliriz. Ruhsal hastalıklar içinde örnek olabilir. Birçok problemlerde yine baktığımız zaman sağlıklı diye tanımlamamız gerekirken, üretkense kendi potansiyelini kullanıyorsa, günlük yaşamındaki bütün aktivitelerini yerine getiriyorsa o kişi için sağlıklı diyebiliriz.” (K6)

“...kişinin var olan potansiyelini kullanabilmesi aslında, iyilik hali optimum düzeyde sanki çok aşılamayacak bir şeymiş gibi algılanabiliyor, kişinin var olan gücünü kullanabilmesi.” (K17)

Bazı katılımcılar ise sağlığın subjektif yönüne dikkat çekmiştir. Bazı katılımcılar sağlığı mutlu hissetmek ve iyi hissetmek olarak açıklarken, bazıları ise sağlığın kendini

algılamakla eş değer olduğunu ve kişinin kendisini gerçekleştirmesinin de sağlığın bir boyutu olduğunu belirtmiştir.

“Bana göre sağlık mutlu olmaktır. Mutlu olmam için fiziksel olarak iyi olmam lazım. Ağrımın olmaması, karnımın tok olması lazım. Sosyal olarak iyi olmam lazım. Etrafımdaki insanlarla iş arkadaşlarımla iyi olmam lazım. Birde ruhsal olarak iyi olmam lazım. Bunların hepsi olmadan biri bile kötü olsa mutlu olmam, sağlıklı olmam ve yaşam kalitem düşük olur. Bana göre sağlık mutlu olmaktır ve bunu çevreye yansıtabilmektir.” (K1)

“Sağlık kişinin kendini nasıl algıladığı ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca kişinin kendi kendini gerçekleştirme durumu da bir sağlık boyutudur. Yani o kişi için bir hedefse gerçekleştirememesi olumsuzdur. Sağlık kişinin kendini nasıl algıladığıdır. O yüzden hastalara soruyoruz, bugün kendinizi nasıl hissediyorsunuz. Bireyin algıladığı şeyi soruyoruz. Bugün kendinizi nasıl değerlendiriyorsunuz.” (K8)

Tema 6. Bakım ve Hemşirelik Bakımının Ayırt Edici Özellikleri

Bakım bireyi bağımsız hale getirme ve gereksinimlerini karşılamasına yardım etmenin yanı sıra bireyi anlamak, anladığımızı ona hissettirmek, güçlendirmek, etkileşimini sağlamak ve bütüncül olarak ele almak olarak tanımlanmıştır.

“Sadece bakmak ya da görmek değil, o anki ihtiyacını gidermek değil, hastayı anlamak, anladığımızı hissettirmek, onunla o anı paylaşmak, yaşamak.” (K4)

Bir katılımcı bakımın olmazsa olmazlarından birinin empati olduğunu ve empatik yaklaşımla verilen bakımın bakım kalitesini arttırdığını savunmuştur. Ayrıca bireye sunulacak kaliteli bakımda, bireye bakım sunan kişilerin de ele alınmasının önemine dikkat çekmiştir.

“Bakımda olmazsa olmaz kriterlerden biri de empati. Bu vereceğimiz bakımın kalitesini artırır diye düşünüyorum. Bir hastaya mesela empatik yaklaştığımız zaman, ben bu hastanın yerinde olsam bana ne yapılmasını isterdim, ne yapılmamasını isterdim. Ona göre mesela o hastaya o içtenlikle bakım verdiğimiz zaman o bakım gerçekten tam anlamıyla bakım olur. Yoksa belli standartlar doğrultusunda gittik ağız bakımı verdik. Hani bu yeterli mi sadece fiziksel gereksinimini karşıladık ama o insanın diğer boyutlarını ele almadık, yakınına ele almadık. Bir de bakımda sadece hastayı değil de bakım vereni de ele almamız gerekiyor diye düşünüyorum. Çünkü aslında hastadan çok o kişiye bizim bir şeyler yapmamız bir şeyler öğretmemiz gerekiyor ki hasta kaliteli bir bakım alabilsin.” (K1)

Diğer bir katılımcı ise bakımın edilgen bir kavram olduğuna dikkat çekmiştir.

“Bence bakım edilgen bir kavram. Bu noktada hasta ile ilişkilendirecek olursak hasta mevcutta yapması gereken bazı davranışları yapamıyor ki bir başkasının yardımına ihtiyaç duyuyor. O yüzden edilgen bir kavram olduğunu düşünüyorum.” (K13)

Bir katılımcı hemşireliği bir işin mutfağına benzetmiş ve hemşireyi aşçı, ortaya çıkardığı yemeği ise bakım olarak nitelendirmiştir. Diğer bir katılımcı ise mutfak benzetmesinden yola çıkarak bu mutfakta birden fazla kişinin çalıştığını ve gerektiğinde hemşirenin ilgili

kişi/alanlarla etkileşime geçerek hastayı yönlendirmesinin de önemli olduğundan bahsetmiştir.

“.....hemşireliği bir işin mutfağına benzetecek olursak hemşireyi aşçı, ortaya çıkardığı yemeği de bakım olarak nitelendirebiliriz. Çünkü herkesin ortaya çıkardığı şey farklı oluyor. Bu da herkesin olaylara bakış açısı ile alakalı olabilir.” (K8)

“Biz hemşire temelli düşünüyoruz şu anda ama her şeyi hemşire yapmak zorunda değil. İlgili alanlarla işbirliği içerisinde bulunarak gerekli yerlere yönlendirmek de önemli. Her şeyi biz üstlenmek zorunda değiliz. Mutfak deyinse oradan aklıma geldi. Tek kişi çalışmıyor bu mutfak içerisinde bunu da göz önünde bulundurmamak gerekli sanırım.” (K10)

Bunun yanı sıra verilen bakımın paylaşılmasının profesyonel bakım sürecinde önemli olduğu vurgulanmıştır.

“...7-24 hasta ile iç içe olan kişi hemşiredir. Hastayı en iyi gözleyen, onun durumunu en iyi bilen hemşiredir. Annesinden babasından ayrı kalan bir bebeği siz bütün hareketleri ile solunumu ile uykusu ile her şeyi ile değerlendirmiş oluyorsunuz. Annesinden bile ailesinden bile çok daha iyi görmüş oluyorsunuz. Ailesinin de bu anlamda size güvenebilmesi gerekir. Bunu yaptığımız profesyonel bakım ile ve bunu karşı tarafa iletmekle gerçekleştirebilirsiniz..... Bizim mesleğimizdeki en büyük eksiklerden biri aktarımdır. Bir şey yaptığımız halde ne yazık ki bunu yaptık diyemediğimiz için ailelerle iletişim kuramadığımız için o alanda sınırlandırıldığımız için geri plandayız. Oysa birçok şeyi yapıyoruz biz.” (K8)

Katılımcılara hemşirelik bakımının ayırt edici özellikleri sorulduğunda; kanıta dayalı, sistematik, bilimsel bir alt yapıya sahip olmasına, objektif verilerle desteklenmesine, hasta merkezli olmasına ve planlı olmasına dikkat çekilmiştir.

“Bilimsel bir alt yapıya sahip olması gerekiyor. Bakımı herkes verebilir. Ama hemşireliği özel kalan, kanıta dayalı bilimsel bir alt yapı ile daha profesyonel ve özel kalan kısım.” (K4)

Tema 7. Metaparadigmanın Önemi ve Hemşirelik Mesleğine Katkıları

Katılımcılar metaparadigmanın mesleğin kavramsal çerçevesini oluşturması, mesleğin anlaşılmasını kolaylaştırması ve mesleğin bilimsel bir disiplin olarak kabul edilmesi için önemli olduğunu ifade etmiştir.

“Bir disiplinin oluşabilmesi için belli bir bilgi birikimi gerekli ve bilgi birikimleri de o mesleğe özgü kazanıyor. Hani belirli kavramlar o mesleğe özgüdür diyebilmemizi sağlıyor paradigma.” (K1)

“Metaparadigma bir mesleğin nereye gideceğini hangi boyutta ilerleyeceğini gösteren ona sınır koyan bir kavramlar topluluğu olduğu için önemli.” (K15)

Ayrıca katılımcılar metaparadigmanın, disiplinin mevcut sorunlarının çözümü ve disiplinin geliştirilmesi için yol gösterici bir rehber olduğunu belirtmiştir.

“Bilimsel bir disiplin olabilmek için yol gösterici bir rehber olarak metaparadigma gereklidir.” (K4)

“Kanıta dayalı ilkelerinde meslekte geliştirilebilmesi için oluşturulan bir kılavuz olarak görülebilir metaparadigma. Herkesin aklında bir soru işaretinin olup o mesleğin gelişimini sağlayacak, destekleyecek soru işaretini oluşturan bir kılavuzdur belki de “ben neyi ne

şekilde yapıyorum”u oluşturan bir kılavuzdur diyebiliriz.” (K8)

“Bir disiplinin geliştirilebilmesi, mevcut sorunların çözümüne ulaşılabilmesi adına bu paradigmlar belirlenirse bu alanlara yönelik düşünce kalıpları geliştirilecek ve disiplin daha da geliştirilecek.” (K10)

Bazı katılımcılar bütüncül bakımı benimsemek, meslekte ortak bir dil oluşturmak, bilgileri sistematik kullanabilmek ve meslekte profesyonelliği ön plana çıkarabilmek için metaparadigmanın mesleğe katkılar sağladığını söylemiştir. Aynı zamanda bir katılımcı daha iyi bakım sağlayabilmek için metaparadigmlar çerçevesinde hemşirelik kuramlarının oluşturulduğunu belirtmiştir.

“Bu metaparadigmlar çerçevesinde hemşirelik kuramları oluşturulmuştur. Daha iyi bakım ve tedavi nasıl sağlanabilir bunu aramışlardır aslında kuramcılar da. Bu kuramlar doğrultusunda da birçok klinikte ya da insanlarla bu yararlılığı test edilerek teoriye dönüştürülmüştür ve bunun geçerliliği bütün hastanelerde çalışanlarla uygulanmaya başlanmıştır. Şu an uyguladığımız hemşirelik bakım planlarının aslında geçmişte oturmasının en temel sebebi de bu temel paradigmların var olması sebebiyledir.” (K14)

Tema 8. Hemşirelik Metaparadigmları ve Metaparadigma Olabilecek Yeni Kavramlar

Doktora öğrencilerine hemşirelik metaparadigmasında yer alan dört temel kavram ve bu kavramlar dışında başka kavramların yer alıp almaması ile ilgili düşünceleri sorulmuştur. Öğrencilerin büyük çoğunluğu bu 4 temel kavramın açıklayıcı olduğunu ve bu kavramlardan herhangi birinin kesinlikle dışlanamayacağını belirtmiştir.

“.....öncelik sırası değişebilir, öncelik sırası kuramcının görüşünü, bakış açısını belirlemiş oluyor ama yönlendiren, yön veren kavram değişmiyor hepsi her bir kuramcıda aynı.” (K8)

“Kuramcının dışında da bireyin kendisi yani bakım verilen bireyin ihtiyacına göre öncelik sırası değişiklik gösterebilir.” (K3)

Bazı öğrenciler bakış açısı, problem çözme süreci, araştırma, spiritüel bakım, bütüncül bakım ve felsefe gibi kavramlarında metaparadigma kavramları arasında yer alabileceğini ifade etmiştir. Ancak diğer öğrenciler eklenmesi belirtilen bu kavramların hemşirelik içinde zaten var olduğunu söylemiştir.

“Bence bir tane daha olmalı, oda araştırma olabilir. Yani hemşirelik dediğimiz zaman sadece insan çevre hastalık sağlık var ama hemşireliğin bir diğer boyutu da hemşireliğin kendini geliştirmesi disiplinin kendini geliştirmesi, yeni ufuklar açması. O yüzden araştırma da olması gerekiyor bence” (K15).

“Hemşireliğin içinde zaten araştırmanın olduğunu düşünüyorum. Araştırma hemşirenin rol ve sorumlulukları arasında zaten. Hemşireliğin alt basamaklarında felsefesinde araştırmada vardır” (K14)

TARTIŞMA

Metaparadigma, bir disiplinindeki bilgi gelişiminin merkezi odaklarının ana hatlarını çizen oldukça soyut bir çerçevedir (15). Disiplinin dünya görüşünü temsil etmektedir ve ilgili olduğu merkezi kavramlara yönelik daha spesifik görüş ve yaklaşımları içeren küresel bir perspektif sağlamaktadır. Metaparadigma kısaca bilmeye

yönelik teorilerin, bilginin ve süreçlerin anlam ve tutarlılık bulduğu ideolojidir (16). Hemşirelik metaparadigması da hemşirelik mesleğinin disiplin odağını tanımlamakta ve hemşirelik bilgisi, teorisi ve pratiğinin temelini oluşturmaktadır (7).

Hemşirelikte profesyonelleşmenin başta gelen koşulu, hemşirelik bilimini anlamak ve mesleğe yansıtmasıdır (17). Profesyonel bir disiplinin temel amacı, mesleğin uygulamalarında kullanılacak bilimsel bilgi içeriğini ortaya koymaktır (18). Metaparadigmanın işlevi de, disiplinin entelektüel ve sosyal misyonlarını özetlemek ve disiplinin konusuna sınırlar çizmektir (16). Bununla birlikte metaparadigmanın, bir disiplinin ilgi alanlarına ve özüne odaklanan varlıklar hakkındaki en geniş fikir birliğini temsil ettiğini vurgulamak gerekir (15). Bu çalışmada da katılımcılar hemşirelik metaparadigmasını disiplinin sınırlarını çizen bir çerçeve, mesleğin temel yapı taşları, mesleğin bakış açısı ve mesleğe bütüncül bakışı sağlayan kavramlar olarak açıklamışlardır. Ayrıca katılımcılar mesleğin bilimsel bir disiplin olarak kabul edilmesi ve mesleğin anlaşılmasını kolaylaştırması için metaparadigmanın büyük önem taşıdığını ifade etmişlerdir. Aynı zamanda metaparadigmların disiplinin mevcut sorunlarının çözümü ve disiplinin geliştirilmesi için yol gösterici bir rehber olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde de metaparadigmanın, bir disiplinin temel felsefi yönelimlerini, dünya görüşlerini, araştırmaya ve diğer bilimsel faaliyetlere rehberlik eden kavramsal modellerini, teorilerini içerdiği belirtilmektedir (16).

Hemşireliğin insan, çevre, sağlık ve hemşirelik olmak üzere dört temel metaparadigması bulunmaktadır (6,19). Hemşirelik teorilerinin temel yapıtaşlarını oluşturan bu dört kavram bireyin bir bütün olarak ele alınmasını sağlamakta, bireyin sağlığına, iyiliğine, çevresine ve hemşirenin sorumluluklarına odaklanmaktadır (19). Öğrencilerin büyük çoğunluğu hemşirelik disiplini için bu dört temel kavramın açıklayıcı olduğunu ve bu kavramlardan herhangi birinin kesinlikle dışlanamayacağını belirtmişlerdir. Bazı öğrenciler bakış açısı, problem çözme süreci, araştırma, spiritüel bakım, bütüncül bakım ve felsefe gibi kavramların da metaparadigma kavramları arasında yer alabileceğini ifade etmiş ve metaparadigmanın geliştirilebilir olmasına dikkat çekmiştir. Literatürde de dört hemşirelik metaparadigmasının dışında yeni metaparadigmların dahil edilmesi ya da değiştirilmesi gerektiği ile ilgili görüşler bulunmaktadır (16,20). Örneğin; sağlık, başlangıcından bu yana hemşireliğin temel ilgi alanı olagelmıştır. Ancak hemşirelik literatürü, sağlık ve yaşam kalitesinin açıklanmasında aradaki farka işaret etmiş ve sağlık genellikle fiziksel durumla anlaşıldığı için yaşam kalitesinin daha kapsayıcı bir kavram olduğu öne sürülmüştür. Plummer ve Molzahn (21) da “sağlık” teriminin “yaşam kalitesi” ile değiştirilmesini önermiştir. İnsan metaparadigması, bakım alanı bireye odaklanmaktadır. Bu kavram, bir insanın spiritüalitesi, kültürü, ailesi, arkadaşları veya sosyoekonomik durumu gibi birçok yönleri kapsamaktadır. Çevre metaparadigması, bireyle ilgili hem iç hem de dış faktörleri içermektedir. Bu, hastaların ziyaretçilerle ve çevreleriyle olan etkileşimlerini de içerebilir. Sağlık metaparadigması bireyin iyiliğini ifade etmektedir. Ayrıca, bireyin sağlık hizmetlerine erişimini de

içermektedir. Dördüncü metaparadigma hemşirelik bileşenidir. Bu metaparadigma, hemşirenin rol ve sorumluluklarına, niteliklerine ve hastalara bakım verirken bilgi ve becerilerini nasıl uygulayacağına açıklık getirmektedir (19). Katılımcılar hemşireliği insanlığın var olduğundan itibaren ortaya çıkan, gereksinimlerden doğan, insana holistik yaklaşımla bakım veren profesyonel bir meslek, disiplin ve sanat olarak tanımlamışlardır. Hemşirelerin, bireyi bir bütün olarak ele alıp, bakım sağlayabilmeleri için bu dört metaparadigmayı hemşirelik sürecine entegre etmeleri gerekmektedir. Kuramcılar bu metaparadigmalara bakış açıları arasında benzerlikler ve farklılıklar vardır, ancak hepsinin ortak amacı mümkün olan en iyi bakım sonuçlarına ulaşmak için çaba göstermektir (19). Tarih boyunca yapılan hemşirelik tanımları incelendiğinde hemşire için merkezi odak noktanın; fiziksel, duygusal, sosyal ve spiritüel boyutları olan bakım alanı birey olduğu görülmektedir. Hemşirelik artık temel olarak hastalık bakımı ile ilgili olarak düşünülmemektedir. Hemşirelik kavram ve tanımları bireyler, aileler ve topluluklar için sağlığın sürdürülmesini, korunmasını ve hastalığın önlenmesini içerecek şekilde genişletilmiştir (22). Bu çalışmada da katılımcılar hemşireliği bireyi destekleyen, bireyin gücünü arttıran ve içinde yer alan iyileşme gücünü ortaya çıkaran bir meslek olarak açıklamışlardır. Bir katılımcı hemşireliğin gereksinimlerden doğduğunu ve insan var oldukça bu gereksinimlerin devam edeceğini belirtmiştir. Diğer bir katılımcı ise hemşireliğin insanı anlama sanatı olduğunu ifade etmiştir.

Biyolojik, psikolojik, sosyal ve kültürel bir varlık olan insan; düşünebilen, konuşabilen, üretebilen ve sosyal ilişkiler kurabilen yeryüzündeki tek canlıdır (23). İnsan çoğu hemşirelik modelinde ve teorisinde merkezi bir kavramdır. Bu merkezi kavramın birçok farklı boyutun bileşiminden oluşan özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (24). Bireyi fiziksel, emosyonel, sosyal, entelektüel ve spiritüel unsurların bileşimi olarak tanımlayan Nightingale'e göre insan, hastalık sürecinde iyileştirilmesi gereken kişidir. Ayrıca birey iyileşme sürecinde, doğal bir güce sahiptir (25). Katılımcılar da benzer şekilde insanı karşılanması gereken gereksinimleri olan biyo-psiko-sosyal, kültürel ve spiritüel bir varlık olarak tanımlamışlardır. Ayrıca katılımcılar insanı düşünebilen, çevresi ile etkileşim halinde olan ve sürekli var olmaya çalışan yetenekli bir varlık olarak ifade etmişlerdir.

Geçmişte çoğu birey ya da toplum, sağlık ve iyilik halini sadece hastalığın veya sakatlığın yokluğu olarak tanımlamaktaydı. Bu basit tutum, sağlık ve hastalık ile ilgili birçok faktörü göz ardı etmektedir. Çünkü sağlık çok boyutlu bir kavramdır ve daha geniş bir perspektiften bakılarak ele alınması gerekmektedir (26). Sağlık hastalığın yokluğundan daha fazlasıdır; bir insanın maksimum potansiyeline doğru hareket ettiği aktif bir süreçtir (22). İsveç'te hemşirelik öğrencilerinin sağlık metaparadigmasına yönelik algıları üzerine yapılan bir çalışmada, bir öğrencinin bireylerin sağlıklarının nispeten kötü olmasına rağmen kendilerini sağlıklı hissedeceklerini de belirtmesi (27) bu durumu açıklamaktadır. Bu çalışmada katılımcılar sağlığı bireyin bağımsızlığı, var olan potansiyelini ve gücünü en üst düzeyde kullanması, üretkenliği olarak tanımlamışlardır.

Nitekim Florence Nightingale de sağlığı, kişinin iyi olma hali, sahip olduğu gücü en iyi şekilde kullanabilme yeteneği olarak tanımlamıştır (4,28,29). Deliktaş ve arkadaşları (11) tarafından yapılan çalışmada da, bir katılımcı sağlık algısını kişinin kendini iyi hissetmesi ile eşleştirmiştir. Sağlık kavramının tanımı insandan insana ve toplumdan topluma değişiklik göstermektedir.

Sağlığın korunması, geliştirilmesi ve hastalıkların tedavisinde önemli bir faktör olan çevre, birçok hemşirelik kuramcısı tarafından farklı yönleri ile ele alınmıştır. Bireyi bütüncül olarak değerlendiren Neuman kuramında iç, dış ve yaratılmış çevre kavramlarından bahsetmiştir. Peplau çevreyi, organizma dışındaki koşullar ve özellikle gelenek ve inançlarla şekillendirmiş; Orem, bireyin özbakım aktivitelerini yapma yeterliğini etkileyen fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler ile sosyoekonomik durum olarak tanımlamıştır (29). İnsan, uyumu ve dengeyi sağlayabilmek için iç ve dış çevre ile sürekli etkileşim halindedir (30). Katılımcıların tamamı çevrenin çok geniş kapsamlı bir kavram olduğunu ifade etmiştir. Bazı katılımcıların çevrenin, paradigmalarda içinde insanı en çok etkileyen ancak en çok ihmal edilen kavram olduğunu belirtmesi gözden kaçırılmaması gereken önemli bir sorundur. Ayrıca katılımcıların tamamı çevrenin hemşirelik bakımında önemli bir yere sahip olduğunu ve hemşirelerin müdahale alanı içinde olduğunu belirtmesi önemlidir. Katılımcıların da belirttiği gibi bireyin etkileşimde bulunduğu her alanın bakım sürecine dahil edilmesi bütüncül bakımın sağlanabilmesi için büyük önem taşımaktadır.

Hemşirelik bir bilim, sanat ve uygulama disiplini ve bakım gerektirmektedir. Hemşireliğin hedefleri arasında hasta bakımı, öz bakım faaliyetlerine yardımcı olma, bireylerin insan potansiyellerine ulaşmalarına yardımcı olma ve doğanın sağlık kanunlarını keşfetme ve kullanma yer almaktadır (16). Katılımcılar bakımı, bireyi bağımsız hale getirme ve gereksinimlerini karşılamasına yardım etmenin yanı sıra bireyi anlamak, anladığımızı ona hissettirmek, güçlendirmek, etkileşimini sağlamak ve bütüncül olarak ele almak olarak tanımlamışlardır. Katılımcıların ifadelerinden de anlaşılacağı gibi, bakım fiziksel dokunuşun çok ötesinde bir kavramdır. Bakım kavramı, hemşirelik literatüründe önemli bir yere sahip olmuştur ve Leininger, Watson ve Erickson dahil olmak üzere ünlü hemşirelik akademisyenleri tarafından hemşireliğin özü olarak açıklanmıştır (16).

Hemşirelik hakkında kişisel bir felsefi ifadenin geliştirilmesi, hem lisans hem de lisansüstü hemşirelik öğrencileri için yararlı bir görevdir. Yapılan bir çalışmada öğrencilerden, metaparadigma kavramlarıyla ilgili olarak hemşirelik hakkındaki felsefi görüşlerini açıklayan bir makale yazmaları ve bu görüşleri açıklamak için klinik uygulamalarından derinlemesine örnekler vermeleri istenmiştir. Ayrıca çalışma gruplarında vaka çalışmaları yoluyla da kendi hemşirelik felsefeleri üzerinde düşünceleri istenmiştir. Yapılan bu faaliyetlerin öğrencilerde eleştirel düşünmeyi ve yansıtıcı klinik uygulamayı teşvik ettiği, hemşirelik teorilerinin özünü daha iyi kavramalarına yardımcı olduğu ve hemşirelik metaparadigmalarının öğretilmesinin mesleki değerlerin kazanılmasını artırdığı ifade edilmiştir (31).

Hemşirelik eğitiminde metaparadigmaların ele alınması, öğrencilerin ya da meslek üyelerinin hemşireliğin temel

kavramlarını bilmeleri, bütüncül bakım sağlayabilmeleri, eleştirel bakış açısı geliştirmeleri, klinik karar vermelerini desteklemek ve disiplinin profesyonel bir üyesi olmalarını sağlamak gibi birçok amaca hizmet ettiğinden büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, hemşirelik eğitimi, öğrencilerin bu gereksinimlerini karşılayacak şekilde hemşirelik metaparadigmalarını içermelidir ve öğrencilerde bu farkındalığın geliştirilmesi önemlidir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu araştırmanın temel sınırlılığı nitel araştırmaların sadece yapıldığı örneklemi açıklamasıdır. Ayrıca yalnızca bir üniversitenin hemşirelik doktora programı öğrencileri ile yapılmış olması ve aynı dersi alan öğrencilerin benzer ifadeler kullanması diğer sınırlılıklardır.

SONUÇ

Araştırma sonucunda katılımcıların hemşirelik metaparadigmasını disiplinin sınırlarını çizen bir çerçeve, mesleğin temel yapı taşları olarak gördükleri, meslekte ortak bir dil oluşturmak, bilgileri sistematik olarak kullanabilmek ve meslekte profesyonelliği ön plana çıkarabilmek için metaparadigmanın mesleğe katkılar sağladığını belirttikleri saptanmıştır. Hemşirelik eğitiminde metaparadigmaların öğretilmesi, öğrencilerin ya da meslek üyelerinin hemşireliğin temel kavramlarını bilmeleri, bütüncül bakım sağlayabilmeleri, eleştirel bakış açısı geliştirmeleri, klinik karar vermelerini desteklemek ve disiplinin profesyonel bir üyesi olmalarını sağlamak gibi birçok amaca hizmet ettiğinden büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda hemşirelik metaparadigmalarını içeren hemşirelik eğitiminde bu konuya ilişkin lisans öğrencileri ile de nitel ve nicel çalışmalar yapılarak öğrencilerin metaparadigmanın hemşirelik için önemi konusunda farkındalıkları geliştirilebilir. Metaparadigma konusunda yapılacak yeni çalışmaların hemşireliğin profesyonelleşmesinde önemli olduğu düşünülmektedir.

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: S.K., M.B.; Tasarım: S.K., M.B.,Y.S.E.; Veri Toplama ve/veya İşleme: S.K., M.B., Y.S.E.; Analiz ve/veya Yorum: S.K., M.B.,Y.S.E.; Literatür Taraması: S.K.; Makale Yazımı: S.K., Y.S.E.; Eleştirel İnceleme: S.K., M.B.,Y.S.E.

KAYNAKLAR

1. Aydın R, Kabukcuoğlu K. Hemşirelik araştırmalarında kuram kullanımının önemi ve süreci. *Journal of Human Sciences*. 2020; 17(1): 389-403.
2. Alimohammadi N, Taleghani F, Mohammadi E, Akbarian R. The nursing metaparadigm concept of human being in Islamic thought. *Nursing Inquiry*. 2014; 21(2): 121-9.
3. Türk Dil Kurumu Sözlükleri. [Internet]. [Erişim tarihi: 21.07.2022]. Erişim adresi: <https://sozluk.gov.tr/>.
4. Fawcett J. *Contemporary nursing knowledge: Analysis and evaluation of nursing models and theories*. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2013.
5. Kocaağalar Akince E, Özkütük N, Orgun F. Hemşirelik eğitimini etkileyen paradigmlar. *Akdeniz Hemşirelik Dergisi*. 2022; 1(1): 29-35.
6. Bender M. Re-conceptualizing the nursing metaparadigm: Articulating the philosophical

- ontology of the nursing discipline that orients inquiry and practice. *Nursing Inquiry*. 2018; 25: e12243.
7. Bender M, Feldman MS. A practice theory approach to understanding the interdependency of nursing practice and the environment implications for nurse-led care delivery models. *Advances in Nursing Science*. 2015; 38(2): 96-109.
8. Bruce A, Rietze L, Lim A. Understanding philosophy in a nurse's world: What, where and why? *Nurs Health*. 2014; 2(3): 65-71.
9. Masat Harbali S, Kavalalı Erdoğan T, Ağaçdiken Alkan S. Kuhn'un bilimsel devrimi ve hemşirelik paradigmasına etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 2021; 14(3): 290-5.
10. Lee RC, Fawcett J. The influence of the metaparadigm of nursing on professional identity development among RN-BSN students. *Nursing Science Quarterly*. 2013; 26(1): 96-8.
11. Deliktaş A, Korukcu Ö, Aydın R, Kabukcuoğlu K. Nursing students' perceptions of nursing metaparadigms: A phenomenological study. *The Journal of Nursing Research*. 2019; 27(5): 1-9.
12. Faunds S. Systems biology for nursing in the era of big data and precision health. *Nurs Outlook*. 2018; 66(2018): 283-92.
13. Jairath NN, Peden-McAlpine CJ, Sullivan MC, Vessey JA, Henly SJ. Theory and theorizing in nursing science commentary from the nursing research special issue editorial team. *Nursing Research*. 2018; 67(2): 188-95.
14. Fawcett J, Aronowitz T, AbuFannouneh AM, Al Usta M, Fraley HE, Howlett MSL, et al. Thoughts about the name of our discipline. *Nursing Science Quarterly*. 2015; 28(4): 330-3.
15. Reed PG. The spiral path of nursing knowledge. In: Reed PG, Shearer NBC, editors. *Nursing knowledge and theory innovation, Advancing the science of practice*. 2nd ed. New York: Springer Publishing Company; 2018.
16. McEwen M, Wills EM. *Theoretical basis for nursing*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
17. Karabulut N, Gürçayır D, Yaman Aktaş Y. Hemşirelik araştırma tarihi. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2019; 10(2): 121-8.
18. Çetinkaya A, Özsoy S. Theory development in nursing. *EGE HFD*. 2019; 35(2): 77-83.
19. Branch C, Deak H, Hiner C, Holzwart T. Four nursing metaparadigms. *Undergraduate Research Journal*. 2016; 16: 123-32.
20. Smith MJ, Fitzpatrick JJ. Perspectives on the unitary transformative person-environment-health process for the knowledge base of nursing. *Advances in Nursing Science*. 2019; 42(1): 43-57.
21. Plummer M, Molzahn AE. Quality of life in contemporary nursing theory: A concept analysis. *Nursing Science Quarterly*. 2009; 22(2): 134-40.
22. Taylor C, Lynn P, Bartlett JL. *Fundamentals of nursing the art and science of person-centered nursing care*. 10th ed. Mexico: Wolters Kluwer; 2022.
23. Ünsal A. Hemşireliğin dört temel kavramı: İnsan, çevre, sağlık & hastalık, hemşirelik. *Ahi Evran*

- Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017; 1(1): 11-25.
24. Ay FA. Mesleki temel kavramlar. In: Ay FA, editör. Sağlık uygulamalarında temel kavramlar ve beceriler. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
 25. Hanönü S. Florence Nightingale: Çevre teorisi. Karadağ A, Çalışkan N, Göçmen Baykara Z. Hemşirelik teorileri ve modelleri. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Basın ve Yayıncılık; 2017.
 26. Potter PA, Perry AG, Stockert PA, Hall AM. Fundamentals of nursing. 10th ed. USA: Elsevier; 2020.
 27. Skar L, Söderberg S. Swedish nursing students' perceptions of the concept of health: A phenomenographic study. Health Education Journal. 2016; 75(4): 385-95.
 28. Wilkinson JM, Treas LS, Barnett K, Smith MH. Fundamentals of nursing. 3rd ed. USA: Philadelphia; 2016.
 29. Kozier B, Erb G, Berman A, Snyder SJ, Frandsen G, Buck M, et al. Fundamentals of Canadian nursing concepts, process, and practice. 4th Canadian ed. USA: Pearson Canada Inc; 2018.
 30. Smith MC, Parker ME. Nursing theories and nursing practice. 5th ed. USA: F.A. Davis Company; 2020.
 31. Hernandez CA. Student articulation of a nursing philosophical statement: An assignment to enhance critical thinking skills and promote learning. Journal of Nursing Education. 2009; 48(6): 343-9.

Post Kolesistektomi Sendromu: Kırk Sekiz Yaşında Kadın Hastada Kolon Kanseri Olgusu Sunumu

Hasan Can DEMİRKAYA¹, İsmet ÖZAYDIN¹, Mehmet Emin GÖNÜLLÜ¹,
Nurgül ALTINSOY¹

ÖZ

Safra kesesinde taş olan ve kolesistit kliniği ile gelen 48 yaşındaki kadın hastaya laparoskopik kolesistektomi ameliyatı yapıldı. Bir hafta sonra hasta rutin ameliyat sonrası kontrolüne geldi. Kontrol için yapılan muayenesinde hastanın şikâyetlerinin devam ettiği öğrenildi. İleri incelemeler yapıldı. Radyolojik görüntülemelerde hastanın bilgisayarlı tomografisinde transvers kolonda kitlesel oluşum imajı izlendi. Kolonoskopik inceleme planlandı ve yapılan kolonoskopide transvers kolon lümeninde kitle tespit edildi. Kitleden biyopsi alındı ve patolojik tanısı kolon kanseri olarak sonuçlandı. Hastaya sağ hemikolektomi ameliyatı yapıldı. Post kolesistektomi sendromu genellikle hepatobilier sistemden kaynaklanan sebeplerden dolayı olmaktadır. Ancak bu vakada olduğu gibi post kolesistektomi sendromu nedenleri arasında nadir de olsa kolon kanserinin de olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, post kolesistektomi sendromu, safra kesesi.

Post Cholecystectomy Syndrome: A Case of Colon Cancer in a Forty-Eight-Year-Old Female Patient

ABSTRACT

Laparoscopic cholecystectomy was performed on a 48-year-old female patient with gallbladder stone and cholecystitis clinic. One week later, the patient came for a routine post-operative control. In the examination performed for control, it was learned that the patient's complaints continued. Further investigations were made. In the radiological imaging, the image of a mass formation in the transverse colon was observed in the patient's computed tomography. Colonoscopic examination was planned and a mass was detected in the transverse colon lumen in the colonoscopy. Biopsy was taken from the mass and the pathological diagnosis was colon cancer. The patient underwent right hemicolectomy. Post cholecystectomy syndrome is usually caused by reasons originating from the hepatobiliary system. However, as in this case, it should be kept in mind that although rare, colon cancer may also be among the causes of post cholecystectomy syndrome.

Keywords: Colon cancer, gall bladder, post cholecystectomy syndrome.

GİRİŞ

Kolesistolithiazisin günümüzde tedavisi laparoskopik ya da açık kolesistektomidir. Laparoskopik ameliyatın yaygınlaşması ile kolesistektomi ameliyatının endikasyon eşliğini düşürmüş ve kolesistektomi vakalarında önemli bir artışa sebep olmuştur (1). Kolesistektomi sonrasında hastada yeni gelişen ya da rekürren semptomlarının olmasına post kolesistektomi sendromu (PKS) denir. Başarılı bir kolesistektomi ameliyatını eski ağrıların kaybolması olarak tanımladığımızda %73-99 ameliyat başarılı olarak tariflenebilir (2). PKS'nin ortaya çıkma süresi iki gün ile 25 yıl arasında değişmektedir. Kolesistektomi ameliyatı yapılan %10-40 hastada ortaya çıktığı bildirilmiştir (3-5). Sıklıkla sağ üst kadranda ağrısı ve dispeptik yakınmalardır. Papillit, pankreatit, kolanjit veya tıkanma sarılığı olabilir (4). Yakınmaların etiyolojik faktörleri arasında genellikle komşu organların hastalıkları rol oynar (3,5).

Bu olguda literatürde PKS etiyolojisinde nadir olarak geçen kolon kanseri tanısı koyulan hasta sunuldu.

1 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Merkez/Düzce / Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hasan Can DEMİRKAYA, e-mail: hasancand94@gmail.com
Geliş Tarihi / Received: 24.04.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 09.11.2022

OLGU SUNUMU

Kırksekiz yaşında kadın hasta karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan hepatobiliyer ultrasonografisinde safra kesesinde duvar kalınlaşması ve kese içinde taşlar izlendi. Hasta servise yatırılarak laparoskopik kolesistektomi ameliyatı yapıldı. Ameliyat sonrası birinci gününde genel durumunun düzelmesi üzerine taburcu edildi. Bir hafta sonra kontrole gelen hasta ameliyat öncesi de olan bulantı, şişkinlik ve karın ağrısı şikâyetlerinin hala devam ettiğini söyledi. PKS düşünülerek şikâyetlerin alta yatan etiyolojisini aydınlatmak için hastaya kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. BT’de transvers kolonda orta seviyede kitle ile uyumlu elma yeniği manzarası izlendi. Bu kitlesel lezyonun proksimalinde bağırsak anslarında genişleme izlendi. Hastaya yapılan kolonoskopide kolonun 85cm’de skirröz tipte kolonu daraltan ülserovejetan kitle görüldü. Tıbbi patoloji laboratuvarı tarafından adenokarsinom olarak bildirilmesi üzerine hastaya sağ hemikolektomi ameliyatı yapıldı. Ameliyat sonrası çıkarılan piestin patoloji sonucu 4x3x1,5cm çapında iyi-orta diferansiye adenokanser olarak raporlandı. Çıkarılan lenf nodları 19 adet benign ve bir adet metastazlı olarak sonuçlandı. Evresi pT4N1M0 olarak belirlendi. Hasta post-operatif yedinci günde taburcu edildi.

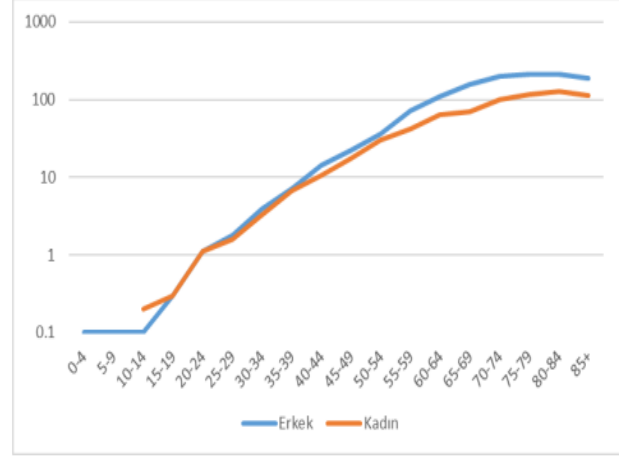
TARTIŞMA

Post kolesistektomi sendromu ameliyat sonrası hastanın yeni semptomlarının ortaya çıkması ya da mevcut semptomlarının devam etmesi olarak tanımlanır. Bu semptomlar genelde safra kesesi kalıntısı, sistik kanal güdüğü ya da safra yolları ile ilgili bulgular olmaktadır. Biliyer nedenler postoperatif sürece de bağlı olarak geç ve erken bulgular olarak ayrılabilir (3). Bizim hastamızda klasik görüşün aksine post kolesistektomi sendromu olarak kolon kanseri de tespit edilebileceği görüldü.

Kolesistektomi ameliyatı sonrasında hastanın düzelmeyen semptomlarının etiyolojisine yönelik fizik muayene, ultrason, Bilgisayarlı tomografi, MR, kolesistografi, ERCP gibi bir çok yöntem kullanılabilir (2,6). Kullanılacak yöntem hastanın kliniğine ve semptomuna göre karar verilmeli ve kan testleri gibi non-invasiv yöntemler ilk planda tercih edilmelidir (2). Bizim hastamızda da kan testleri ile beraber yedinci gün şikâyetlerinin devam etmesi üzerine ameliyat ile ilgili diğer sebepleri de ekarte etmek için kontrastlı bilgisayarlı tomografi tercih edildi.

Kontrastlı tomografik görüntülemelerde bağırsak duvarında duvar kalınlığı görülmesi, elma yeniği şeklinde daraltıcı alan olması ve bu alanın proksimalinde bağırsak anslarında dilatasyon olması olası bir kitlesel lezyona yönelik bulgulardır (7). Bu bulgular kolon için geçerli olduğunda şüpheli lezyonun malinite açısından incelenmesi ve kesin tanısının koyulması için kolonoskopik inceleme yapılmalı ve patolojik olarak kesin tanı koyulmalıdır (8). Hastamızın kolonoskopisinde lümeni çepçevre daraltan ülserovejetan kitle izlendi. Alınan biyopsi örneği ile hastaya kolon kanseri tanısı konuldu.

Kolorektal kanserler Türkiye birleşik veritabanına göre hem kadınlarda hem de erkeklerde üçüncü sırada yer almaktadır. Sıklığı erkeklerde yüz binde 25,1 iken kadınlarda yüz binde 14,7’dir. Kolorektal kanserin yaşa göre hızları grafiğinde de görüldüğü üzere 48 yaşında kolorektal kanseri görece düşük insidanslı olarak izlenmektedir (Şekil 1) (9).



Şekil 1. Kolorektal Kanserinin Yaşa Özel Hızları (Semi-Log) (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017)

Bizim olgumuzda da 48 yaşında kadın hastanın PKS semptomları araştırılırken kolon kanseri tanısı almasına vurgu yapılmaktadır. PKS araştırılırken bu gibi durumlar da akla gelmeli ve gerekli görüldüğü durumlarda tetkikler tercih edilirken kolon malignitelerini de kapsayacak şekilde tercih edilmelidir.

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: H.C.D., İ.Ö., M.E.G., N.A.; Tasarım: H.C.D.; Literatür Taraması: H.C.D., İ.Ö. ; Makale Yazımı: H.C.D., İ.Ö. ; Eleştirel İnceleme: İ.Ö., M.E.G., N.A.

Olgu sunumu yazılmadan önce hastadan sözlü onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Sayek İ. Temel Cerrahi. 4. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013 Cilt1:1627-1837
2. Karayalçın K. Postkolesistektomi sendromu. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006; 2(36): 38-40
3. Türkoğlu A, Teke M, Arıkanoğlu Z. Postkolesistektomi sendromunun nadir bir nedeni: remnant safra kesesi. Eur J Health Sci. 2015; 1(2): 82-5.
4. Spencer S, Golloway DF. Principles of Surgery Schwartz. Seventh Edition. McGraw-Hill Companies; 1999; Vol1: 1457.
5. Birinç Ş, Ertürk E, Mısırlıoğlu D, Tuncel E, İmamoğlu Ş. Duodenal divertiküle bağlı postkolesistektomi sendromu. T Klin Gastrohepatoloji. 1993; 4: 257-9.
6. Lum YW, House MG, Hayanga AJ, Schweitzer M. Postcholecystectomy syndrome in the laparoscopic era. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2006; 16(5): 482-5.
7. Tamamlı D, Mang T, Ba-Ssalamah A. Imaging of colorectal cancer - the clue to individualized

- treatment. *Innov Surg Sci.* 2018; 3(1): 3-15.
<https://doi.org/10.1515/iss-2017-0049>.
8. Swiderska M, Choromanska B, Dąbrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromanska K, Szczurko G, et al. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014; 18(1): 1-6.
<https://doi.org/10.5114/wo.2013.39995>.
9. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri. 2017; 22-32.8.9.78066.

Çocuk ve Adolesanlarda Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları: Diş Hekiminin Rolü

Elçin BABAOĞLU ¹, Elif Bahar TUNA İNCE ¹

ÖZ

Normal solunum paterninde değişiklikler ve anatomik hava yolu darlıkları uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında sıklıkla görülen durumlardır. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarına horlama, üst solunum yolu direnci ve obstrüktif uyku apnesi örnek verilebilmektedir. Bununla birlikte uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ileride gelişebilecek metabolik, kardiyovasküler, psikolojik, nörolojik bozukluklar ve davranış bozukluklarıyla da ilişkilendirilmektedir. Diş hekimleri uyku ile ilişkili solunum bozukluğu bulunan hastaların tanısı ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu bulunan çocuklarda birtakım semptomlar ve kraniofasiyal anomaliler bulunabilmektedir. Diş hekimlerinin uykuda ile ilişkili solunum bozukluklarının belirtileri hakkında farkındalığının artırılması ve hastaların erken dönem tedavilerinin hızlı bir şekilde yapılabilmesi ile hastaların hayat kalitesinin artırıldığı bildirilmektedir. Bu şekilde çocuklarda ileriki dönemlerde gelişebilecek rahatsızlıkların ve kişide oluşabilecek sekellerin önüne geçilebilmektedir. Diş hekimlerinin klinikte rahatlıkla kullanılabilen ve uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının teşhisinde kullanılacak invaziv olmayan yöntemler ve anketler hakkında bilgi sahibi olması, hastalarını doğru yönlendirmesi konusunda bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Uyku bozuklukları; uyku apne sendromları; diş hekimliği

Sleep Disordered Breathing in Children and Adolescents: The Role of Dentist

ABSTRACT

Changes in the normal breathing pattern and anatomical airway stenosis are common conditions in sleep disordered breathing. Snoring, upper airway resistance and obstructive sleep apnea are examples of sleep disordered breathing. In addition, sleep disordered breathing is also associated with metabolic, cardiovascular, neurological, psychological and behavioral problems that may develop in the future. Dentists play an important role in the diagnosis and treatment of patients with sleep disordered breathing. Especially with the dentist's awareness of craniofacial problems and other risk factors for sleep disordered breathing in children, it is possible to provide an early treatment and maintain a healthy respiration. Early diagnosis and treatment of sleep disordered breathing prevent future problems and morbidity in children. It is of great importance that dentists should be informed about non-invasive methods and questionnaires that can be used easily in the clinic and these questionnaires can be used in the diagnosis of sleep disordered breathing.

Keywords: Sleep disorders; sleep apnea syndromes; dentistry

GİRİŞ

Uyku bozuklukları arasında obstrüktif uyku apnesi, kişinin uyku sırasında istemsiz oluşan davranışları ile karakterize parasomniler, uykusuzluk ya da uykuya dalamama durumu olarak adlandırılan insomnia ve uyku hastalığı olarak adlandırılan, uyku atakları ve aşırı uykululuk ile karakterize narkolepsi bulunmaktadır (1). Özellikle çocuk hastalarda uyku bozuklukları genellikle gözden kaçmakta ve artan hastane ziyaretlerine, kardiyovasküler komplikasyonlara, nöbetlere, komaya ve beyin hasarına yol açabilmektedir (2). Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi kılavuzlarında “tüm çocuklar horlama taramasından geçirilmeli” ve “horlama semptomları/obstrüktif uyku apnesi bulguları olan çocuklarda polisomnografi yapılmalıdır” denilmektedir (3). Kılavuzlarda özellikle çocukları uyku bozuklukları açısından tarama, değerlendirme ve doğru alanlara sevkı üzerinde odaklanılmaktadır.

1 İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ayrıca bu kılavuzlarda diş hekimlerinin uykuda solunum bozukluğu açısından hastalarda kapsamlı klinik taramalar yapmasını ve detaylı anamnez almalarını da teşvik etmektedir (4).

Normal Uyku

Uykunun tanımı kişinin ışık ve ses gibi birtakım uyaranlarla uyandırılabilmesi bilinçsizlik durumu olarak tanımlanmaktadır. Tüm memelilerde büyüme, gelişim, enerjinin korunması ve sinir sisteminin onarım için gerekli olan bir süreçtir. Uyku REM ve NREM olarak iki dönemin birbirini takip etmesi ile oluşmaktadır. NREM uyku ise kendi içinde dört evreden oluşmaktadır. NREM-1 en hafif uyku dönemi olarak adlandırılırken NREM-3 ve NREM-4 ağır uyku dönemleri olarak tanımlanmaktadır. Normal bir uykunun % 75'ini NREM dönemleri oluştururken REM uyku dönemi total uykunun % 25'ini oluşturmaktadır (5).

Uyku Bozuklukları

Uyku bozuklukları ile ilgili en güncel sınıflama American Academy of Medicine (AAM) tarafından 2014 yılında ICSD-3 olarak yayınlanmıştır. Bu sınıflamada uyku bozuklukları; insomniler, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, hipersomni ile seyreden santral hastalıklar, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, parasomniler ve diğer uyku hastalıkları olarak yedi başlığa ayrılmaktadır (6). Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ise obstrüktif uyku apne sendromu, santral uyku apne sendromu, Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi sendromları ile horlama ve katateni olarak dört ana başlığa ayrılmaktadır (7).

Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ciddi kardiyovasküler komplikasyonları bulunan kişide birçok metabolik bozukluklara yol açan ve kişinin uyku kalitesini düşüren bir hastalıktır. Bireyin uyku kalitesini bozarak aşırı uykululuk haline ve bilişsel aktivitede fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (8). OUAS uykunun NREM veya REM uyku dönemleri sırasında tıkanacak kadar daralması ile kandaki oksijen saturasyonunda düşme ile beyinde oluşan uyarılma sonucu uyanıklık halinin görüldüğü bir sendromdur. Bu ataklar gece boyunca yüzlerce defa tekrarlanabilmektedir. Uyku apnesi olan hastalarda gece sık sık uyanma ve horlama görülmektedir. Hastalar uykudan nefessiz kalarak boğulma hissi ile uyandıklarını tarif etmektedirler (9).

Santral Uyku Apne Sendromu

Santral uyku apnesinde beyindeki solunum merkezinden gelen solunum sinyalleri durmuştur. Solunum sinyallerinin durması nedeniyle kişide solunum görülmez ve göğüs-karın hareketleri izlenmemektedir. Santral uyku apnesi toplumda nadir görülmektedir, uyku bozukluğu ile ilgili başvuruların % 5'inden daha az bir kısmında santral uyku apnesi görülmektedir. Obstrüktif uyku apnesinden farklı olarak santral uyku apnesinde solunum çabası da görülmektedir (10).

Çocuklarda Uyku Apnesi Sendromu

OUAS, daha sıklıkla erişkinlerde görülmesine rağmen çocukluk çağında da görülebilen bir hastalıktır. Çocuklarda görülme sıklığı tam bilinmemektedir ancak erkek çocuklarda daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir (11). OUAS erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da

hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, şeker hastalığı, obezite ve serebrovasküler hastalıklar için diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (12). Çocuk yaş grubunda uyku apnesi ayrıca epilepsiler için önemli bir risk oluşturmaktadır. Uyku ile tetiklenen ve bu yaş grubunda sık görülen epilepsi nöbetleri, apnelere birlikte görülen uyanma reaksiyonları ile tetiklenebilmektedirler (13). Gastro-özefageal reflü, gece ağız açıklığı ve tükürük akması da çocuk yaş grubu obstrüktif uyku apnesi sendromu hastalarında sık karşılaşılan şikayetlerdir. Obstrüktif uyku apne sendromlu çocuklarda kan basıncı, sempatik sinir sistem aktivitesi/parasempatik sinir sistem aktivitesi oranı ve noradrenalin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Uyku apnesinin küçük yaşlarda dahi noktürnal sempatik aktivasyon ile seyrettiği ve buna bağlı olarak ikincil kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmiştir (12, 13). Obstrüktif uyku apnesinde görülen yakınmalar gece ve gündüz yakınmaları olarak ikiye ayrılabilir. Gece yakınmaları arasında horlama, uykuda nefesin kesilmesi, sık sık uykudan uyanma, kabus görme, enürezis, terleme, sabah yorgun uyanma, uykuda yürüme olarak gösterilebilmektedir. Gündüz yakınmaları için ağızdan solunum, gün boyu uyuklama hali, sabah görülen baş ağrıları, kötü okul performansı ve davranış bozuklukları örnek olarak gösterilebilmektedir (14).

Uyku Bozukluklarının Tanısı

Araştırmalar uyku sorunlarının çocuklarda yetersiz olarak tarandığını, anne-babalar tarafından yeterince bildirilmediğini ve bunun sonucu olarak tanı konulamadığını göstermektedir (15). Uyku sorunlarının değerlendirilmesinde EEG, Polisomnografi ve bir takım anket tarzı ölçekler kullanılabilmektedir. Polisomnografi uyku bozukluklarının tespitinde altın standart tanı yöntemi olmakla birlikte uyku sorunlarının değerlendirilmesinde, polisomnografi gibi daha ileri tetkiklere geçilmeden önce kolay uygulanabilirlikleri açısından uyku ölçekleri ve uyku günlükleri ile başlangıç değerlendirmesinin yapılması önerilmiştir (16, 17).

Uyku Bozukluklarının Tanısında Kullanılan Araçlar ve Anketler

Polisomnografi

Polisomnografi uykuda solunum bozukluklarının tanısında kullanılan altın standart tanı yöntemidir. Polisomnografi uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod (genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak) kaydedilmesi prensibi ile çalışmaktadır. Bu yöntemle uyku evreleri ve birçok fizyolojik parametre ayrıntılı olarak izlenmekte ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık sırasındaki etkileşimleri konusunda bilgi sağlanmaktadır (18).

Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (Children's Sleep Habits Questionnaire)

Çocukların uyku alışkanlıklarını ve uyku ile ilişkili sorunlarını araştırmaya yönelik olarak 2000 yılında Owens ve arkadaşları tarafından geliştirilen Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ)- Kısaltılmış Formu toplam 33 maddeden oluşmaktadır (14). Ölçekte yatma zamanı direnci, uykuya dalmanın gecikmesi, uyku süresi, uyku kaygısı, gece uyanmaları, parasomniler, uykuda

solunumun bozulması, gün içinde uykululuk şeklinde sıralanabilen sekiz alt ölçek tanımlanmıştır. Ölçek, anne-baba tarafından geriye dönük olarak doldurulmaktadır. Anne- babadan çocuğun uyku alışkanlıklarını bir önceki hafta üzerinden değerlendirmeleri istenmektedir. Ölçekteki maddeler “genellikle: 3, bazen: 2 ve nadiren:1” şeklinde kodlanarak veriler tutulmaktadır. Toplamda elde edilen 41 puan kesim noktası olarak kabul edilmekte ve bunun üzerindeki değerler ‘klinik düzeyde anlamlı’ olarak kabul edilmektedir (19).

Pediatric Sleep Questionnaire (Pediatric Sleep Questionnaire)
Pediatric Sleep Questioner 22 sorudan oluşmaktadır. Bu sorular horlama, gün içi aşırı uyku hali hiperaktivite ve dikkat eksikliği varlığını sorgulamaktadır. Sorulara verilen cevaplar ‘Evet’ veya ‘Hayır/Bilmiyorum’ şeklinde iki seçenektir oluşmaktadır. Evet: değerlendirme ölçeğinde 1 puan olarak kaydedilirken Hayır/Bilmiyorum: 0 puan olarak kayıt altına alınmaktadır. Anket sonunda her hasta için toplam puanlar hesaplanır ve ortalamaları alınır. 0.33’lük bir skor tanı koymada sınır değerdir, bu değer ve üstü sonuçlar çocukta uyku ile ilişkili solunum bozukluğu açısından risk olduğu anlamına gelmektedir (20).

Uyku ile İlişkili Solunum Bozukluklarının Ağzı İçerisindeki Bulguları

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının fasiyal ve dentoalveolar bölgede meydana getirdiği bazı değişiklikler bulunmaktadır. Bu değişiklikler arasında büyümüş ödemli uvula ve tonsiller, sarkık yumuşak damak, retrognati, mikrognati, makroglossi, yumuşak damak hipertrofisi ve adenotonsiller hipertrofi, dar mandibular ark ve mandibular yetersizlik gösterilebilmektedir (21). Burunda konkalarda, geniz etinde ve tonsillerde yumuşak doku kütledeki artışa bağlı olarak nasofaringeal bölgeye ulaşan hava akımında bozulma olacağı bildirilmektedir (22).

Maksilla boyutunda darlık, şekil bozuklukları ya da yanlış konumlanması nasofarenkse ulaşan hava akımını etkilemektedir. 2012 yılında Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre özellikle prematüre doğan bebeklerde hipotonik kas yapısına bağlı olarak orofasiyal gelişimlerinin etkilenmesiyle birlikte yüksek ve dar damak gelişimi gözlenmiş ve buna bağlı olarak bu çocuklarda gece horlaması ve obstrüktif uyku apnesine varan uyku bozuklukları görülebileceği bildirilmiştir (23). Hava yolu obstrüksiyonlarının en önemli nedenlerinden bir diğeri ise hyoid kemik seviyesinde görülen hava yolu tıkanıklıklarıdır. Dil ve mandibulayı kaldırma ile görevli kaslarda tonus kaybı sonucu özellikle gece uyku sırasında yer çekiminin de etkisi ile dilde ve yumuşak dokularda çökme ile birlikte faringeal bölgede oluşan daralma daha ileri seviyede tıkanma ile sonuçlanabilmektedir (4).

Linder’in 1979’da yaptığı bir çalışma sonucunda burun solunumu yapmakta zorlanan çocuklarda hem alt yüz yüksekliğinde, hem de toplam yüz yüksekliğinde artış olduğunu ve nasofarenksin sagittal derinliğinin az olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu çocuklarda üst damağın daha dar görüldüğü, alt kesici dişlerin daha geride konumlandığı ve çapraz kapanış ya da çapraz kapanışa eğilim görüldüğü bildirmiştir. Sonuç olarak doğru solunumun hem yüz morfolojisini hem de diş yapısını etkileyebileceği söylenmektedir (24).

Huang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kısa lingual dil frenilumu bulunan çocuklarda pediatrik uyku apnesi görülme riskinin artmış olduğunu bildirmiştir. Kısa lingual dil frenilumu konuşma bozuklukları ve bebeklikte emme problemlerine neden olmakla birlikte anormal lingual dil frenilumunun varlığı kraniofasiyal gelişimi de etkilemektedir. Kısa lingual dil frenilumunun, dilin anormal pozisyonunda bulunmasına neden olmakta ve böylelikle üst solunum yolunda daralmalara ve uykuda üst solunum yolunda tıkanmalara sebep olacağı bildirilmiştir (25).

Sefalometrik Bulgular

Özellikle ortodontik bozuklukları olan çocuklardan sıklıkla alınan sefalometrik radyografilerin sayesinde üst hava yolunun durumunun değerlendirilmesi de sağlanabilmektedir (26). Vieira ve arkadaşları sefalometrik radyografide dikey yüz yüksekliği artışı ve hyoid kemiğin ön alt pozisyonunda konumlandığı izlenir ise, hastanın obstrüktif uyku apnesi açısından değerlendirilmesinin faydalı olacağını bildirmişlerdir (27).

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının sefalometrik radyografik incelemesinde mandibula ve/veya maksillanın geride aşağıda konumlanması, mandibula boyutunun kısa izlenmesi, alt ön yüz yüksekliğinin artışı, yumuşak damağın uzun ve kalın görüntüsü, dil kökünün aşağı konumda bulunması radyografik olarak izlenebilmektedir (28).

Çocuklarda ve Adolesanlarda Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları ve Diş Hekiminin Rolü

Çocuk hastalarda teşhisi yapılamamış ya da tedavi edilmemiş uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, apne sırasında görülen oksijen desatürasyonu nedeni ile kardiyovasküler problemler, büyüme gelişme bozuklukları, öğrenme güçlükleri ve davranış problemleri ile ilişkilendirilmektedir (3). Çocuk diş hekimleri çocuk hastaları rutin muayeneleri sırasında uyku bozuklukları riski açısından değerlendirme şansına sahiptirler. Özellikle solunum bozuklukları için başlıca risk faktörlerini oluşturan adenotonsiller hipertrofi ve obezite gözlenen çocuk hastalardan dikkatli bir anamnez alması ve endişe yaratabilecek belirti ve semptomların kaydedilmesi büyük önem taşımaktadır. Bixler ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada orta okul çocuklarında orta dereceli uyku ile ilişkili solunum bozukluğu riskinin %1,2 olduğu bildirilmiştir. Uyku ile ilişkili solunum bozukluğunun her derecesinde görülen risk faktörleri arasında ise bel çevresi kalınlığı, nasal anomaliler ve horlamanın bulunduğu bildirmişlerdir (29).

AAPD’nin yayınladığı kılavuzlarda çocuklarda uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tespiti için sorulabilecek sorular aşağıdaki gibi belirtilmiştir;

- Çocuğunuz uyurken gürültülü bir şekilde horluyor mu?
- Çocuğunuz uykusunda nefes almakta zorlanıyor mu?
- Çocuğunuz uyuduğu sırada nefes almayı bıraktığı oluyor mu?
- Gece uykusunda zaman zaman yatağını ıslattığı oluyor mu?
- Sabahları çocuğunuz uyanmakta zorluk çekiyor mu?
- Sabahları çocuğunuz baş ağrısı çekiyor mu?
- Çocuğunuz gün içinde ağız solunumu yapıyor mu?
- Çocuğunuz gün içinde uykulu oluyor mu?

- Çocuğunuzun öğretmeni sınıfta uykulu olduğunu bildirdi mi?

- Çocuğunuz hızlı uykuya dalıyor mu?

Eğer bu sorulara alınan cevaplar neticesinde çocukta uyku ile ilişkili solunum bozukluğundan şüpheleniyorsa gerekli testlerin yapılması için bir uzmana yönlendirilme yapılması gerekmektedir (3). Ayrıca AAPD kılavuzları eğer diş hekimi çocukta uyku ile ilişkili solunum bozukluğu için bir tedavi uygulamasına yapacak ise tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesi ile ilgili diğer uzmanlıklarla birlikte multidisipliner bir takip yapması gerektiğini önermektedir (3). Çocukta öncelikle solunum bozukluğunun nedeninin anlaşılması ve bunun çözümü için yönlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin; çocukta çene darlığı kaynaklı bir solunum bozukluğu bulunuyor ise, ortodonti uzmanı ile işbirliği içinde çalışmak gerekmektedir. Çocukta tonsillalar nedenli bir solunum bozukluğu mevcut ise, mutlaka bir kulak burun boğaz hekimi ile birlikte tedavi protokolleri yürütülmelidir (30). Tonsillektomi ve/veya adenoidektomi hala birçok uzman tarafından pediatrik obstrüktif uyku apnesi için ilk seçenek olarak kabul edilmekle birlikte son dönemlerde çıkan birçok yayında bu uygulamaların obstrüktif uyku apnesini çözmede yetersiz kaldığı ve tekrarlayan obstrüktif uyku apnesi vakalarının görüldüğü bildirilmektedir. Bu bilgiye ek olarak Guillemainault ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı bir çalışmaya göre adenotonsillektomi uygulanan ve obez olmayan çocukların sadece %51'inde obstrüktif uyku apnesinin düzeldiğinin gözlemlendiği bildirilmiştir (4). Çocukların tam büyüme gelişim zamanlarında görülebilen pediatrik uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ileri dönemde nörokognitif gelişim ve davranış bozuklukları, kardiyovasküler problemler ve hatta morbiditeye varan sonuçları bulunan ve dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Özellikle obstrüktif uyku apnesinde görülen sistemik inflamasyonun ve oksidatif stresin obstrüktif uyku apnesi ile ilişkili morbiditelerin gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle genel diş hekimleri, ortodontistler ve çocuk diş hekimleri risk grubundaki çocukları daha sık muayene eden hekimler durumunda olduklarından, bu diş hekimlerinin eğitimi ve bilinçlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu tanısı konan çocukların tedavisi hastanın sadece fiziksel, zihinsel ve metabolik durumunu düzeltmekle kalmamakta, aynı zamanda çocuğun nörobilişsel gelişimini de etkilemektedir (31). Diş hekimliği, cerrahi olmayan yöntemler ile orta yüz bölgesinde uygun kraniyofasiyal büyümeyi yönlendirebilen tek disiplindir. Geleneksel ortodontide, tedaviye başlamak için süt dişlerinin değişimi beklenmektedir ancak bu döneme kadar beklenildiğinde kraniyofasiyel gelişime ve hava yolu gelişimine yön vermek için geç kalınmış olunabilmektedir (4).

SONUÇ

Çocuk hasta tedavi eden diş hekimleri olarak güncel olarak izlediğimiz Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi kılavuzlarında "her çocuk horlama, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, obstrüktif uyku apnesi bulguları için klinik muayene ve taramadan geçirilmeleri gerektiği" belirtilmektedir. Ancak uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve obstrüktif uyku apnesi ile ilgili

AAPD kılavuzları 2016 yılında yayınlanmasına rağmen diş hekimlerinin bu kılavuzları günlük çalışma rutinlerine ne kadar kattıkları halen soru işareti olarak kalmaktadır. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları bulunan ve teşhisi konulmuş çocuklarda önemli olan bu durumun erken teşhis edilmesi, önlenmesi ve erken dönemde tedavilerinin gerçekleştirilmesidir. Hastaya uygulanacak tedaviler koruyucu, konservatif, cerrahi olmayan ya da cerrahi olsa dahi, bütün uygulamalarda asıl ve nihai hedefin doğru burun solunumunu sağlamak olduğu bildirilmektedir. Sonuç olarak diş hekimlerinin hastalarda uyku ile ilişkili solunum bozuklukları taramalarını yapması ve gerekli durumlarda uygun bölümlere sevk etmesi büyük önem taşımaktadır. Erken tanı ve tedavi sayesinde uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının neden olabileceği sağlık problemlerinin ve yaratabileceği sekellerin önüne geçilebilmektedir.



Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: E.B., E.T.; Tasarım: E.B., E.T.; Literatür Taraması: E.B.; Makale Yazımı: E.B.; Eleştirel İnceleme: E.T.

KAYNAKLAR

1. Meltzer LJ, Plaufcan MR, Thomas JH, Mindell JA. Sleep problems and sleep disorders in pediatric primary care: treatment recommendations, persistence, and health care utilization. *J Clin Sleep Med.* 2014; 10(4): 421-6.
2. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012; 130(3): e714-55.
3. Policy on obstructive sleep apnea. *Pediatr Dent.* 2018; 40(6): 98-100.
4. Liem E. Sleep Disorders in Pediatric Dentistry: Clinical Guide on Diagnosis and Management: Springer; 2019.
5. Tuncer C. Obstrüktif sleep apnede ortodontik değerlendirmeler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2006 (Supplement 1 (2006)): 24-31.
6. Keskin N, Tamam L. Uyku bozuklukları: Sınıflama ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2018; 27(2): 241-60.
7. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014; 146(5): 1387-94.
8. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. *Tüberküloz ve Toraks.* 2005; 53(3): 299-306.
9. Culebras A. Cerebrovascular disease and sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004; 4(2): 164-9.
10. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981; 51(3): 557-64.
11. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003; 290(14): 1906-14.
12. Miano S, Tabarrini A, Vitelli O, Mazzotta A, Del Pozzo M, Rabasco J, et al. The cooccurrence of interictal discharges and seizures in pediatric sleep-

- disordered breathing. *Epilepsy Behav.* 2013; 29(3): 508-12.
13. Jain SV, Simakajornboon S, Shapiro SM, Morton LD, Leszczyszyn DJ, Simakajornboon N. Obstructive sleep apnea in children with epilepsy: prospective pilot trial. *Acta Neurol Scand.* 2012; 125(1): e3-6.
 14. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep.* 2000; 23(8): 1043-51.
 15. Chervin RD, Archbold KH, Panahi P, Pituch KJ. Sleep problems seldom addressed at two general pediatric clinics. *Pediatrics.* 2001; 107(6): 1375-80.
 16. Patil SP. What every clinician should know about polysomnography. *Respir Care.* 2010; 55(9): 1179-95.
 17. Spruyt K, Gozal D. Development of pediatric sleep questionnaires as diagnostic or epidemiological tools: a brief review of dos and don'ts. *Sleep Med Rev.* 2011; 15(1): 7-17.
 18. Carskadon MA, Rechtschaffen A. Monitoring and staging human sleep. *Principles and practice of sleep medicine.* 2011; 5: 16-26.
 19. Perdahli FN, Arman A, Ay NP, Topuzoğlu A, Güler AS, İmren GS, et al. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketinin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2010; 11(2): 151-60.
 20. Ferry AM, Wright AE, Ohlstein JF, Khoo K, Pine HS. Efficacy of a pediatric sleep questionnaire for the diagnosis of obstructive sleep apnea in children. *Cureus.* 2020; 12(12): e12244.
 21. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(9): 1006-14.
 22. Migueis DP, Thuler LC, Lemes LN, Moreira CS, Joffily L, Araujo-Melo MH. Systematic review: the influence of nasal obstruction on sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016; 82(2): 223-31.
 23. Huang YS, Guilleminault C. Pediatric obstructive sleep apnea and the critical role of oral-facial growth: evidences. *Front Neurol.* 2012; 3: 184.
 24. Linder-Aronson S. Respiratory function in relation to facial morphology and the dentition. *Br J Orthod.* 1979; 6(2): 59-71.
 25. Huang Y, Quo S, Berkowski J, Guilleminault C. Short lingual frenulum and obstructive sleep apnea in children. *Int J Pediatr Res.* 2015; 1(1): 273.
 26. van den Engel-Hoek L, de Groot IJ, de Swart BJ, Erasmus CE. Feeding and swallowing disorders in pediatric neuromuscular diseases: An overview. *J Neuromuscul Dis.* 2015; 2(4): 357-69.
 27. Vieira BB, Itikawa CE, de Almeida LA, Sander HS, Fernandes RM, Anselmo-Lima WT, et al. Cephalometric evaluation of facial pattern and hyoid bone position in children with obstructive sleep apnea syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2011; 75(3): 383-6.
 28. Baik UB, Suzuki M, Ikeda K, Sugawara J, Mitani H. Relationship between cephalometric characteristics and obstructive sites in obstructive sleep apnea syndrome. *The angle orthodontist.* 2002; 72(2): 124-34.
 29. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Vela-Bueno A, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep.* 2009; 32(6): 731-6.
 30. Chiang H, Reddy N, Carrico C, Best A, Leszczyszyn D. The prevalence of pediatric dentists who screen for obstructive sleep apnea. *Journal of Dental Sleep Medicine.* 2017; 4(1): 5-10.
 31. Sharma PB, Baroody F, Gozal D, Lester LA. Obstructive sleep apnea in the formerly preterm infant: an overlooked diagnosis. *Front Neurol.* 2011; 2: 73.

Halk Sağlığı Bakışıyla Obezite Yönetimi

Gamze DEMİRAY ¹, Faruk YORULMAZ ¹

ÖZ

Yaşam tarzı ve alışkanlıkların hızla değişmesi sonucunda, artan sıklığı ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen obeziteyi Dünya Sağlık Örgütü “vücutta sağlığı bozacak ölçüde fazla yağ birikimi” olarak tanımlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre 2016 yılında dünyada 18 yaş ve üzeri populasyonun %39’u fazla kilolu ve %14’ü obez sınıftadır. Ülkemizde ise 2019 yılı Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre her beş kişiden biri obezdir. Obezite tespitinde en yaygın ölçüm aracı olarak beden kütle indeksinden yararlanılmakta ve 30 kg/m² üzerindeki değerler obez olarak kabul edilmektedir. Obezitenin; endokrin, kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, genitouriner, kas iskelet gibi sistemler ve psikososyal durum üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle birçok sağlık sorununa neden olduğu bilinmektedir. Obezite tedavisi uzun zaman isteyen, zor ve maliyetli bir hastalık olduğu için en etkili çözüm obeziteyi önlemektir. Obezitenin önlenmesinde diyet eğitimi, fiziksel aktivite ve davranış değişikliklerini içeren müdahale çalışmaları yapılmalı; toplum katılımını sağlayan, etkili ve uygulanabilir halk sağlığı programları üretilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Halk sağlığı; obezite; obezite yönetimi.

Obesity Management with A Public Health Perspective

ABSTRACT

Obesity, which has become an important public health problem with its increasing frequency as a result of the rapid change in lifestyle and habits, is defined by World Health Organisation as "excess fat accumulation in the body that can impair health". According to World Health Organisation, 39% of the population were overweight and 14% were obese among aged 18 and over in the world in 2016. In our country, one out of every five people is obese, according to the data of the Turkish Statistical Institute for 2019. Body mass index is used as the most common measurement tool in determining obesity, and values above 30 kg/m² are considered obese. Obesity is known to cause many health problems due to its negative effects on endocrine, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, genitourinary, musculoskeletal systems and psychosocial status. Since obesity is a difficult and costly disease that takes a long time to treat, the most effective solution is to prevent obesity. In the prevention of obesity, intervention studies including diet education, physical activity and behavioral changes should be carried out; Effective and applicable public health programs that ensure community participation should be produced.

Keywords: Obesity; obesity management; public health.

GİRİŞ

Obezitenin kelime anlamı olarak Latince yemek yeme anlamına gelen “obedere”nin di’li geçmiş zamanı olan “obesus” tan geldiği bildirilmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü obeziteyi “vücutta sağlığı bozacak ölçüde fazla yağ birikimi” şeklinde tanımlamaktadır. Yetişkin yaş grubunda kadın cinsiyette ortalama olarak vücut ağırlığının %25-30, erkeklerde ise %15-20 oranında yağ dokusu bulunmaktadır. Obezite sınıflamasında fazla kiloluluk için beden kütle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m², obezite için ≥ 30 kg/m² olması gerekmektedir (2). Bazı toplumlarda obezite sosyal statü ve zenginlikle ilişkilendirilmektedir, bu nedenle obezitenin sağlık için bir sorun kabul edilip müdahalede bulunulması uzun bir zaman almıştır (3). Günümüzde ise obezite prevalansı önemli ve ciddi boyutlara ulaşmıştır. DSÖ’ye göre 2016 yılında 18 yaş ve üzeri dünya nüfusunun %39’u fazla kilolu ve %14’ü de obezdir (2). Bu derlemenin amacı, obezite hakkında güncel verileri derlemek ve halk sağlığı bakış açısıyla çözüm önerileri sunmaktır. Derleme hazırlanırken alanyazında obezite ile ilgili hazırlanmış ulusal ve uluslararası raporlar, eylem planları ve yayınlardan yararlanılmıştır.

1 Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

OBEZİTE EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya'da Obezitenin Durumu

Dünya çapında yaygınlaşan bir sağlık sorunu olan obezite, artık pandemi olarak nitelendirilmektedir. Avrupa'nın 6 ayrı bölgesinde, Asya, Afrika kıtalarında DSÖ'nün yürüttüğü MONICA (Kardiyovasküler Hastalıkta Belirleyicilerin ve Eğilimlerin Çokuluslu İzlenmesi) araştırmasında obezite prevalansında 10 yılda %10-30 arasında bir artış belirlenmiştir (2).

Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease: GBD) 2015 yılı raporunda, obez nüfus dünyada 710 milyonu (603,7 milyon yetişkin ve 107,7 milyon çocuk) aşmıştır. DSÖ'ye göre 2016 yılında dünya çapında 18 yaş ve üzeri popülasyonun %39'u fazla kilolu ve %14'ü obez sınıftadır (4). Dünya genelinde 1975-2016 yılları arasında obezite prevalansı yaklaşık üç katına çıkmıştır. Obezite önceleri yüksek gelirli ülkelerin sorunu olarak görülmesine rağmen orta ve düşük gelirli ülkelerde artma eğilimindedir (5). DSÖ bölgeleri içerisinde yetişkin obezite prevalansı en yüksek üç bölge Amerika Bölgesi (%29), Avrupa Bölgesi (%23) ve Doğu Akdeniz Bölgesi (%21)'dir. Ülkelerdeki gelir artışıyla birlikte obezite prevalansı da artmıştır. Düşük gelirli ülkelerdeki nüfusun yaklaşık %7'si obez iken, yüksek gelirli ülkelerdeki nüfusun % 25'i obezdir. 2000 ve 2016 yılları arasında, obezite tüm DSÖ bölgelerinde ve gelir gruplarında istikrarlı bir artış göstermiş ve küresel prevalans 2000'de %9'dan 2016'da %13'e yükselmiştir (6).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES)'nin 2017-2018 yılı verilerine göre; ABD'de 20 yaş ve üstü yetişkinlerin %31,1'i fazla kilolu, %42,5'i obez ve obezlerin %9'u morbid obezdir (7). Tahminlere göre 2030'da obezite sıklığının birçok eyalette %50'ye varacağı düşünülmekte ve benzer prevalans artışları Avrupa ülkelerinde de görülmektedir (8).

DSÖ'nün son yayınladığı DSÖ Avrupa Bölgesi Obezite Raporu 2022'ye göre; Avrupa Bölgesi'ndeki yetişkinlerin %59'unun (erkeklerde %63, kadınlarda %54) fazla kilolu veya obezdir. Yaklaşık olarak her 3 çocuktan birinin (erkeklerde %29, kızlarda %27) aşırı kilolu veya obez; her 10 çocuktan 1'inin obez olduğu belirtilmiştir (9).

Yetişkinlerdekine benzer biçimde çocukluk ve adolesan döneminde de obezite görülme sıklığı artmaktadır. Çocukluk çağındaki obezitenin yetişkinlikteki obeziteye yol açtığı bilindiğinden, koruyucu hekimliğin öne çıkan amaçlarından biri de, çocuk ve adolesanlarda obezitenin önlenmesi olmalıdır (2). DSÖ verilerine göre, 1975 yılında 5-19 yaş grubu çocuk ve adolesan grupta obezite sıklığı %1'den az iken, 2016 yılında kızların %6'sı, erkeklerin %8'i obez gruptadır (8). 2017-2018 yılında ABD'de 2-19 yaş grubu çocuk ve adolesanların %16,1'i fazla kilolu; %19,3'ü obez ve obezlerin %6,1'i morbid obezdir. 2019'da, 5 yaş altı 38,2 milyon çocuğun aşırı kilolu veya obez olduğu tahmin edilmektedir. 2019'da 5 yaş altı fazla kilolu veya obez çocukların neredeyse yarısı Asya'da yaşamaktadır (10).

Türkiye'de Obezitenin Durumu

Ülkemizde yaşam tarzının ve alışkanlıkların değişmesiyle obezite, halk sağlığı açısından sıklığı artmakta olan önemli bir soruna dönüşmüştür.

Yetişkinlerde Obezite

Türkiye'de yetişkin nüfusta obezite prevalansı, %30'un üzerine çıkmıştır. Obezite sıklığı kadınlarda daha yüksek olmakla birlikte, son zamanlarda erkek obezitesindeki hızlı artış da dikkate değerdir (8). DSÖ Avrupa Bölgesi Obezite Raporu 2022'ye göre; DSÖ Avrupa Bölgesi'nde obezite sıklığının en yüksek olduğu ülke Türkiye olarak belirtilmiştir. Türkiye'de yetişkin nüfusun %66,8'i fazla kilolu ve %32,1'i obezdir (9).

Türkiye'de ülke çapında obezite konusunda yapılan çalışmalar Tablo 1'de sunulmuştur. İlk çalışmalardan biri 1997-98 yıllarında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP-I) Çalışması'nda 540 merkezde, 20 yaş ve üzeri 24.788 kişi incelenerek obezite prevalansı %22,3 (kadın %30, erkek %13) bulunmuştur (11). 1999-2000 yıllarında yaklaşık 24 bin katılımcıyla yapılan Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA) adlı çalışmada obezite prevalansı %19,4 (kadın %24,3; erkek %14,4) saptanmıştır (12). 2000'de Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TEKHARF) araştırmasında yetişkin kadınlarda %43 ve erkeklerde %21,1 iken; 2003'teki tekrarında ise kadınlarda %44,2 ve erkeklerde %25,2 olarak belirlenmiştir (13).

TURDEP-I Çalışması'nın ardından 12 yıl sonra TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite prevalansı, toplumun genelinde %35 (kadın %44, erkek %27) saptanmıştır (14). TURDEP-II Çalışması'nın sonuçları, TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edilip karşılaştırıldığında yetişkinlerde obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye çıktığı belirtilmiştir (8). Cinsiyetlere göre bakıldığında kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında obezitede bir artış saptanmıştır. Obezite prevalansı, kadınlarda 45-74 yaş grubunda %50'yi ve erkeklerde 45-64 yaş grubunda %30'u geçtiği; ilerleyen yaşlarda ise azaldığı bulunmuştur (8).

2010'da yapılan "Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)'nda TURDEP-II çalışmasına benzer sonuçlar bulunmuştur. TBSA'da 18 yaş üstü bireylerin %30,3'ü (kadın %41, erkek %20,5) obez; %2,9'u (kadın %5,3, erkek %0,7) morbid obez olarak saptanmıştır (15). Tekrarı 2017 yılında yapılan TBSA'nın sonuçlarına göre obezite prevalansı %28,3 (kadın %29,2; erkek %27,4) bulunmuştur (16).

Türkiye'nin %29,5 prevalans ile 2016 yılında DSÖ Avrupa Bölgesi ülkeleri içinde obezitenin en sık görüldüğü ülke olarak belirlenmiştir. Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nin 2017 raporunda, Türkiye'nin de aralarında bulunduğu 34 ülkede 20-79 yaş grubu yetişkinlerin fazla kilolu ve obezite sıklıkları sırasıyla %34,5 ve %19,4 iken, Türkiye için bu değerler %33,1 ve %22,3 olarak belirtilmiştir (8).

Kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir risk faktörü olan santral obezitede, bel çevresi ya da bel/kalça oranı (BKO) artmıştır ve yapılan çalışmalarla bel çevresinin bu riski daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (5). Bel çevresinin sınır değerleri DSÖ'ye göre kadınlarda 88 cm, erkeklerde ise 102 cm olup, bu değerlerin üzerinde olması santral obezite olarak değerlendirilmektedir. Santral obezite prevalansının TURDEP-I'de %34 (kadın %49, erkek %17) iken; TURDEP-II'de %53'e (kadın %64, erkek %35) yükselmesi dikkat çekmektedir (8).

Tablo 1. Türkiye’de yetişkinlerde yapılmış obezite çalışmaları (8)

Çalışma/ Yazar	Yapıldığı Yer/Yıl	Katılımcı Sayısı/Yaş Grubu	Obezite Prevalansı (%)
Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması-I (TURDEP-I)/ Satman ve ark.	15 il, 540 merkez/ 1997-1998	24788 (K:13708, E:11080) ≥20 yaş	Genel:22,3 (K: 29,9/ E: 12,9)
Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması (TOHTA)/Yumuk ve ark.	Türkiye 1999-2000	23888 (K:6969,E:169191) ≥20 yaş	Genel:19,4 (K: 24,3/ E: 14,4)
Türkiye Erişkin Kalp Sağlığı ve Hipertansiyon Araştırması ve Risk Faktörleri (TEKHARF)/Onat ve ark.	6 il/2000 6 il/2003	3681/≥30 yaş 2269/≥30 yaş	(K: 43,0 / E: 21,1) (K: 44,2 / E: 25,2)
TURDEP-II/Satman ve ark.	15 il, 540 merkez/2010	26499 (K: 16696, E: 9327)/≥20 yaş	Genel: 31,2 (K: 44,0 / E: 27,0)
Türkiye Sağlık Araştırması/ TUIK	Türkiye/2008 Türkiye/2010 Türkiye/2012 Türkiye/2016 Türkiye/2019	≥15 yaş	Genel:15,2 (K:18,5 / E: 12,3) Genel:16,9 (K: 21,0 / E: 13,2) Genel:17,2 (K: 20,9 / E: 13,7) Genel:19,6 (K: 23,9 / E: 15,2) Genel :21,1(K: 24,8 / E: 17,3)
Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)	81 il, 600 merkez/2010 81 il / 2017	4853 (K: 3038, E: 1815)/≥19 yaş 11617(K:6167, E:5450)/≥19 yaş	Genel: 30,3 (K: 41,0/ E: 20,5) Genel: 28,3 (K: 29,2/ E: 27,4)

Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK) Sağlık Araştırması sonuçlarına bakıldığında; 2016 yılında 15 yaş ve üstünde obezite sıklığı %19,6 iken, 2019’da %21,1 bulunmuştur. 2019’da cinsiyetlere göre incelendiğinde kadınların %24,8’i obez ve %30,4’ü aşırı kilolu; erkeklerin ise %17,3’ü obez ve %39,7’si aşırı kilolu olarak saptanmıştır (17).

Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından her 5 yılda 1 yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 raporunda görüülen hanelerdeki 15-49 yaş aralığındaki kadınların %29’u fazla kilolu ve %30’u obez olarak belirlenmiş, buna göre son 15 yılda kadınlarda obezite oranı %23’ten %30’a yükselmiştir (18).

Çocukluk ve Adolesan Dönemde Obezite

Avrupa’nın yedi ülkesinden (Türkiye, Almanya, Bulgaristan, Litvanya, Romanya, Hollanda ve İtalya) 5206 okul çocuğunu (ortalama yaş 8,6±1,2, %50,2 erkek) içeren çalışmada, obezite prevalansında Türk çocuklarındaki obezite prevalansı %7,7 ile Romanya’dan sonra en yüksek obezite oranına sahip olduğu belirlenmiştir (8).

Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırma Girişimi Çalışması (COSI-TUR 2016)’nda Türkiye’de 7-8 yaş grubundaki çocukların %14,6’sı fazla kilolu ve %9,9’u obez olarak bulunmuştur (sırası ile kızlarda %15,7 ve %8,5; erkeklerde %13,6 ve %11,3). Aynı çalışmada Türkiye’deki 7-8 yaş grubunda her 4 çocuktan biri fazla kilolu veya obez olarak saptanmıştır (19). COSI-TUR 2016 sonuçları ile COSI-TUR 2013 çalışması

karşılaştırıldığında üç yılda obezitenin çocuklarda, %19,3 oranında arttığı (kız %28,8, erkek %13) ve özellikle kız çocuklarındaki artışın dikkat çekici boyutlara ulaştığı belirtilmiştir (8). Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü'nün yürütücü olduğu Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 raporuna göre görülebilen hanelerdeki 5 yaş altı çocukların %8'i (erkek çocukları %9,3; kız çocukları %6,8) obezdir (18).

OBEZİTE ETYOPATOGENEZİ

Obezitenin etyolojisi, alınan enerjinin harcanılan

Alınan enerji = bazal metabolizma hızı + fiziksel aktivite + vücut ısı üretimi (termogenez)

enerjiden fazla olması kaynaklıdır (8).

Yukarıda geçen denklemdeki değişkenlerin birbiriyle etkileşimi ve her bir değişkenin genetik faktörlerden etkilenmesi bu denklemi daha karmaşık hale getirmektedir. Obezite ise genetik, çevresel, fizyolojik, nörolojik, biyokimyasal, psikolojik ve sosyokültürel faktörlerin bu değişkenleri etkilemesiyle oluşmaktadır (20). Obezite oluşum nedenlerine göre primer ve sekonder olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (21).

Primer (Basit, Ekzojen) Obezite

Sağlıklı ve dengeli beslenmenin bozulması ve kalori alımının artışı ile karakterize olup, altta yatan bir hastalık bulunmamaktadır. Primer obezite, gıdalar ile alınan enerji ile harcanan enerji arasında var olan dengenin bozulması nedeniyle geliştiği bilinir de; bu tip obezitenin oluşumunda cinsiyet, yaş, genetik özellikler, fiziksel aktivite, beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik, kültürel ve psikolojik faktörler etkili olabilir (21).

Çocukluk ve adolesan dönemdeki obezite genellikle primer tiptedir yani yüksek kalorili gıda alımı gibi sağlıklı beslenme biçimleri ve yetersiz fiziksel aktivite nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Teknolojinin hızla gelişmesiyle çocuk ve yetişkinlerin fiziksel aktiviteleri azalmış, insanlar araba kullanmayı yürüyüşe tercih etmeye başlamıştır. İş hayatı sedanterliğe yol açmış, çocukların sınav kaygıları fiziksel aktivitelerini azaltmıştır (22). Ayrıca modern kentlerin inşa edildiği günümüzde yeşil alanlara erişimin azalması ve güvenlik endişesi nedeniyle çocukların fiziksel aktivite alanları sınırlanmıştır (23). İnternet bağımlılığı, bilgisayar ve televizyon başında uzun zaman geçirme; tüm bu zamanlarda yüksek kalorili yiyeceklerle atıştırma, çocuklarda obeziteyi tetikleyen en önemli etkenlerdendir (24). Çocukluk çağı ve erişkin obezitesi ile TV başında geçen süre arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (25). Obezite ile sosyoekonomik düzey arasında negatif bir ilişki vardır. Düşük sosyoekonomik düzeydeki ailelerin çocuklarında obezitenin sık görülmesinin nedenleri arasında sağlıklı gıdaya erişimin güçlüğü, karbonhidrattan zengin beslenme ve sağlıklı beslenme konusundaki bilgi eksikliği sayılabilir (26).

Sekonder Obezite (Endojen Obezite)

Hormonal ya da genetik gibi altta yatan bir hastalık nedeniyle oluşan obezite tipidir (20). Sekonder obezite içerisinde endokrin nedenler (Cushing sendromu, hipotiroidi, insülinoma vb.), genetik sendromlar (Turner sendromu, down sendromu, prader willi sendromu vb.) ve

bazı ilaçlar (antidepresanlar, antihistaminikler, antidiyabetikler vb.) sayılabilir (21).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Genel Müdürlüğü Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obezite Ve Diyabet Klinik Rehberi'nde obezite için riskli gruplar okul çağı ve adolesan dönem çocuklar, çok ve sık doğum yapmış kadınlar, aile öyküsünde obezite olan bireyler, eğitim düzeyi düşük gruplar ve sağlıksız beslenme alışkanlığına sahip sedanter bir hayat tarzı olan bireyler olarak sınıflandırılmıştır (2). Çağımızın en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olarak gösterilen obezite, birçok sağlık sorununun gelişimine veya ağırlaşmasına neden olmakta ayrıca sağlık harcamalarına büyük bir yük oluşturmaktadır. Vücut sistemlerinde (solunum, endokrin, kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital, deri, kas iskelet) ve psikososyal duruma olumsuz etkileri olan obezitenin çeşitli sağlık sorunlarına yol açtığı Tablo 2'de gösterilmiştir.

OBEZİTE TANISI VE SINIFLANDIRMASI

Obezitenin toplumda sık rastlanan sağlık sorunlarından biri olduğu göz önünde bulundurulduğunda, tanı ve takipte düşük maliyetli, uygulaması kolay ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tercih edilmesi gerekmektedir. Beden kütle indeksi (BKİ = body mass index) en sık kullanılan ve vücutta bulunan yağ dokusu miktarı ile uyumlu bir parametredir (1). BKİ değerlerine göre obezite sınıflaması Tablo 3'te sunulmuştur. Çocuklar içinse obezite persentil çizelgeleri bulunmakta; buna göre boya göre kilo %85 persentilin üzerinde ise fazla kilolu, %95'in üzerinde ise obezite tanısı konulmaktadır (27).

Obezite Sınıflandırması

Yağ dokunun vücuttaki dağılımı ve toplandığı vücut bölgesi morbidite ve mortalite ile ilişkilendirildiğinden vücuttaki toplam yağ miktarından daha çok önem arz etmektedir (28).

a. Ovoid Tip: Yağ dokunun vücudun belirli bir bölgesinde değil de vücudun geneline eşit şekilde dağılmasıdır.

b. Android Tip: Yağ dokusunun karın bölgesinde, iç organlarda ve çevrelerinde bulunmasıdır. "Abdominal obezite", "erkek tip obezite", "santral obezite" veya "elma tipi obezite" gibi farklı isimlendirilebilir. Yağın abdominal bölgede birikmesi tip 2 diyabet, insülin direnci, dislipidemi, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom gibi hastalıklar için risk oluşturmaktadır.

c. Jinekoid Tip: Yağın vücudun uyluk veya gluteal bölgede bulunmasıdır. "Kadın tipi obezite", "armut tip obezite" veya "periferik tip obezite" gibi farklı isimlendirebilir. Venöz dolaşım bozuklukları ile jinekoid tip obezite arasında anlamlı ilişki varken, obezite kaynaklı diğer komplikasyonlarla önemli bir ilişki gösterilmemiştir (12).

OBEZİTE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Toplumda oldukça sık görülen bir sağlık sorunu olan obezitenin tanısında kullanılacak yöntemin; ucuz, güvenilir, her yaş grubuna uygun ve takibinin kolay olması gerekmektedir. (29). Obezitenin belirlenmesi için vücut yağının ölçümünde 2 tür yöntem bulunmaktadır (30):

- Direkt ölçüm yöntemleri
- İndirekt ölçüm yöntemleri

Tablo 2. Obezitenin vücut sistemleri üzerine etkileri (2, 8, 14, 29)

Kardiyovasküler Hastalıklar	Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, lipid profilinde bozulma, inme, venöz tromboz, pulmoner emboli, varis
Kanserler	Ürogenital (endometrium, serviks, over, prostat, böbrek), gastrointestinal (kolorektal, karaciğer, safra kesesi, özefagus, ince barsak, pankreas) sistem tümörleri ile lösemi, multipl miyelom, lenfoma ve meme kanseri
Metabolik	insülin direnci ve Tip-2 DM, metabolik sendrom, safra taşları, hiperürisemi ve gut
Hormonal	Polikistik over sendromu, Menstrüel siklus düzensizlikleri, hiperandrojenizm, seks hormonlarının değerlerinde azalma (östrojen, testosteron), büyüme hormonu ve prolaktin yanıtında azalma, infertilite, kortizol sentezinde artış, akantozis nigrikans
Romatolojik	Osteoartrit (özellikle alt ekstremitte eklemleri), tuzak nöropatileri, immobilitate, bel ağrısı
Pulmoner	Astım, Total akciğer ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, difüzyon kapasitesinde ve rezidüel volümde artma, uyku apne sendromu, obezite hipoventilasyon sendromu (Pickwickian sendromu)
Gastrointestinal	Safra taşı (kolelitiyazis), yağlı karaciğer hastalığı, reflü, özefagus hernisi
Üriner	İnkontinans, glomerülopati, proteinüri, nefrotik sendrom
Psikolojik	Kendine güvende azalma, depresyon, demans, anksiyete bozuklukları, stigmatizasyon, sosyal yaşamdan dışlanma ve işsizlik, beden algısında bozulma
Diğerleri	İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, cilt enfeksiyonları (selülit, karbünkül vb.) bacaklarda staz ve lenfödem

DM: Diabetes Mellitus

Tablo 3. BKİ'ye göre yetişkin, çocuk ve adölesanlar için antropometrik değerlendirme (8, 42).

Gruplar	Yetişkinler (BKİ, kg/m ²)	Çocuk ve Adölesanlar BKİ-Z skoru (SD)	Çocuk ve Adölesanlar BKİ persantil
Zayıf	<18,50	<-2.00 SD	<%3
Normal	18,5 – 24,99	-2.00 – 1.00 SD	≥%3 ile <%85 arasında
Fazla kilolu	25,00– 29,99	1.01 – 2.00 SD	≥ %85 ile <%97 arasında
Obez	≥30,00	>2.00 SD	≥ %97
Hafif obez	30,00 – 34,99	–	
Orta derecede obez	35,00 – 39,99	–	
Morbid obez	40,00 – 49,99	–	
Süper obez	≥50,00	–	

BKİ: Beden kütle indeksi, SD: Standart deviasyon

Vücuttaki Yağın Direkt Ölçüm Yöntemleri

Direkt yöntemler, vücuttaki yağı ölçme esasına dayanır fakat bu yöntemler pratik ve maliyet etkin değildir. Çocuk ve adolesanlarda uygulama açısından uygun olmadığından direkt yöntemler, klinik açıdan maliyet etkin olmamakla birlikte bilimsel çalışmalarla sınırlanmıştır (30). Direkt ölçüm için vücut potasyum miktarının ölçülmesi yöntemi (K40), toplam vücut nitrojenin ölçülmesi, DEXA, biyoelektriksel impedans analizi, ultrason ve MR ile yağ ölçümleri örnek verilebilir. Günümüzde bu yöntemlerden yaygın olarak kullanılan biyoelektriksel impedans analizidir (1).

Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü

Pratik ve kullanım kolaylığı nedeniyle sıkça tercih edilen antropometrik ölçümlerde dikkat edilmesi gereken noktalar ölçümlerin eğitimli bir personel tarafından uygulanması, kullanılan cihazların çalışır durumda ve kalibre olması, karşılaştırma için referans değerlerin bilinmesidir. Boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel çevresi ölçümü ve deri kıvrımı kalınlığı sıklıkla kullanılan antropometrik ölçümlerdir (29).

Beden Kütle İndeksi (BKİ)

Günlük pratikte en sık tercih edilen ve kullanılan beden kütle indeksi, DSÖ tarafından da önerilen obezite değerlendirme kriteridir. (31). BKİ'nin kullanımında kadın-erkek, çocukluk ve yaşlılık döneminde bazı kısıtlılıklar vardır (8). BKİ, vücutta bulunan yağ dokusu miktarı ile korelasyonu iyi olan bir ölçüm yöntemi olmakla birlikte yağın dağılımı hakkında fikir verememektedir ((32). BKİ vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi formülü ile elde edilen değeri göstermektedir (8). 18 yaş üzerindeki bireylerde BKİ 18,5 kg/m² altı zayıf, 18,5 – 24,9 kg/m² arası normal, 25-29,9 kg/m² olanlar fazla kilolu ya da preobez, 30 kg/m² ve üzerinde olanlar obez olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 3).

$$BKİ = \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)$$

Bel Çevresi Ölçümü

Beden kütle indeksi obezite tanısında ve vücut yağ dağılımının belirlenmesinde tek başına yeterli değildir. Sporcu veya kas kitlesi fazla kişilerde BKİ yüksek belirlenmesine rağmen yağ miktarı fazla bulunmayabilir. Zayıf görünen ve normal aralıkta BKİ değerleri olan kişilerde ise visseral obezite olabilir. Bu gibi durumlar nedeniyle BKİ değerleri obezitenin tespitinde tek başına değil, bel çevresi ölçümleri ile birlikte kullanılmalıdır (2). BKİ değerleri 25-35 kg/m² aralığındaki bireylerin bel çevresi değerlerini bilmek, obezite tanısı için önemliyken BKİ>35 kg/m² olduğunda bir önemi kalmamaktadır. BKİ> 35 kg/m² üzerindeki tüm bireyler obez olarak kabul görebilmektedir (8).

Bel çevresi ölçümü; kişi ayakta, kollar yanlarda ve ayaklar bitişik hizada iken superior iliak kristalar hizasından yapılmalıdır. Santral obezite tanısı için bel çevresi kadınlarda 88 cm, erkeklerde ise 102 cm ve üzerinde olması sınır kabul edilmektedir (2).

Deri Kıvrım Kalınlığı Ölçümü

Vücudun belirli bölgelerinden deri altı yağ ölçümü için kaliper adlı alet ile vücut yağ oranı hakkında fikir edinilebilir. Ölçüm için en sık triceps kasının olduğu bölge kullanılırken (Tablo 4) subskapular, suprailiyak ve abdominal bölgelerden de ölçüm yapılabilmektedir (30).

Tablo 4. Triceps deri kıvrım kalınlığı değerleri (30)

	Kadın	Erkek
Şişman/Obez	>23 mm	>30 mm
Zayıf	<10 mm	<23 mm

OBEZİTE TEDAVİ VE TAKİBİ

Obezite kronik bir hastalık olduğundan dolayı tedavi süresi uzun ve kapsamlı bir şekilde yürütülmelidir. Tedavi hedeflerinden biri hızlı kilo kaybından ziyade zaman içerisinde adım adım sağlıklı kilo kaybederek hedeflenen kiloya ulaşmak ve onu koruyabilmektir. Bu noktada yaşam tarzı değişikliğinin hedeflenen kiloya ulaştıktan sonra da sürdürülmesi çok önemlidir.

Yaşam tarzı değişikliği, farmakoterapi ve bariatrik cerrahi olmak üzere üçlü tedavi modeli uygulanmaktadır. Yaşam tarzı değişikliği sağlıklı beslenme ve diyet, fiziksel aktivite ve davranış tedavisinden oluşmaktadır (29). Bu hizmetleri almak isteyen vatandaşlar kamu veya özel kuruluşlara başvurabilmektedir. Birinci basamak kamu kurumlarında diyetisyenlere, ikinci ve üçüncü basamakta ise ilgili uzmanlık branşlarına başvuru mümkündür (33). Bu makalede yaşam tarzı değişikliklerinden söz edilecektir.

Beslenme ve Diyet

Obezite tedavisinde hastanın beslenme planı eşlik eden diğer hastalıkları, egzersiz durumu, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları göz önünde bulundurularak oluşturulmalıdır.

Beslenirken fast food gibi hazır ve yüksek kalorili gıdaların tercih edilmesi, dengesiz ve öğün atlayarak beslenme, geceleri uyumadan önce yemek yeme, televizyon izlemek gibi yemek yeme esnasında başka aktivitelerle ilgilenme gibi davranışların obeziteye neden olduğu bilindiği için beslenme programı yapılırken bu tarz davranışlarda değişiklikler yapılmalıdır (2). Beslenme tedavisinde hastanın yaş, cinsiyet, egzersiz durumu gibi bireysel özelliklerine göre tüm besin öğelerinden uygun miktarda ve dengeli alabilmesi, hedeflenen kiloya ulaşılması ve yanlış beslenme alışkanlıklarının değiştirilerek yerine doğru alışkanlıkların kazandırılması ve hedeflenen kiloya ulaşıldığında bunun korunabilmesi amaçlanmaktadır (8). Sağlık Bakanlığı tarafından birinci basamakta toplum sağlığı merkezlerine bağlı Sağlıklı Hayat Merkezi birimlerinde ücretsiz diyetisyen hizmeti verilmektedir. Birinci basamakta görev yapan diyetisyenler başvuran kişilerin demografik ve tıbbi özelliklerine göre diyet ve egzersiz önerileri düzenlemekte ve danışanlarını düzenli olarak takip etmektedir (33).

Günlük alınması gereken enerji yaklaşık olarak %12-15 protein, %25-20 yağ ve %55-60 oranında karbonhidrat içermelidir (34). Beyaz unlu ekmek, pirinç ve patates gibi glikemik indeksi yüksek gıdalar diyet

sınırlandırılmalıdır. Günlük 300 mg'ın altında kolesterol alınmalıdır. Günlük 25-35 gr lifli besinlerin alımı, maksimum 5-6 gr (1 çay kaşığı) tuz ve en az 2 lt sıvı alımı önerilmeli; alınan sıvının ise en az 1-1,5 lt (5-8 su bardağı) su olmasına özen gösterilmelidir. Alkol kullanımı varsa bırakılması veya azaltılması önerilmekte, miktarına göre günlük alması gereken enerjiden düşülmelidir (35). Takiplerde yemek günlükünün kullanılması doğru şekilde kilo verilmesinin sağlanması ve hastanın yeme alışkanlığının belirlenmesi açısından yararlıdır (8).

Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite vücuda alınan enerjinin harcanmasındaki en önemli araçtır. Düzenli yapılan egzersiz kas gücünü arttırmanın yanı sıra karın içi yağlanmayı azaltarak insülin direncinin kırılmasını sağlar ve dislipidemi, diabetes, hipertansiyon, serebrovasküler olay, aterosklerotik kalp damar hastalığı gibi hastalıkların riskini azaltır (8, 36). Fiziksel aktivite diyetle birlikte uygulandığında; lipid düzeyleri, diyabet ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerine etkisinde olumlu değişiklikler gözlenir. Düzenli egzersiz aynı zamanda bireyin daha fazla sosyalleşmesi ve benlik saygısını arttırmasını sağlar, anksiyete ve depresif duygularını azaltır (8).

Obezite tedavisinde egzersiz programı en az 30 dk olmak üzere haftada en az 3 kez, orta şiddette fiziksel aktivite olacak şekilde planlanabilir. Sedarer bireyler için ilk etapta yürüyüş önerilmeli; sonrasında tempo biraz arttırılarak orta şiddette koşu, bisiklet ve yüzme gibi aerobik egzersizler ile devam edilmelidir (37). Uygun aktivite seçiminde; hasta yaşı, cinsiyeti, kronik hastalıkları ve yaşam koşulları gibi bireysel özellikler dikkate alınmalıdır. Aerobik fiziksel aktivite direnç egzersizleriyle tamamlanmalıdır. Direnç egzersizleri (kuvvet veya ağırlık antrenmanları) haftada 2-3 gün olmalıdır (8).

Davranış Tedavisi

Davranış tedavisinde hastanın yemek yeme alışkanlıklarında farkındalık ve değişiklik yaratmak amaçlanmaktadır. Kilo kontrolünün kalıcı olması için ilk koşul, hastada kilo verme konusunda başarılı olabileceği duygusunu uyandırıp motivasyonunu sağlamaktır. Hastalara yaşam tarzlarında bazı değişiklikler yapmaları için asansör yerine merdiven kullanımı, yakın yerlere araç yerine yürüyerek gidip gelme, ekranla birlikte yemek yememe gibi tavsiyelerde bulunulabilir (38). Yaşam tarzı değişikliğinde hastaların kendini izlemesi, hedeflere ulaşmada önemli bir yöntemdir. Hastalardan beslenme ve davranış günlüğü tutmaları istenebilir (8). Hastaların belirli aralıklarla, düzenli şekilde takip ve kontrollerinin yapılması tedavi başarısını olumlu etkileyecektir. Ayrıca obezite multifaktöriyel bir hastalık olduğundan, kişinin sosyal çevresinin onu desteklemesi ve motive etmesi de tedavi başarısını arttıracaktır (38).

HALK SAĞLIĞI BAKIŞIYLA OBEZİTEDEN KORUNMA

Obezite prevalansının dünya çapında artışı ve pandemi boyutlarına ulaşmış olması yönüyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilebilir. Halk sağlığı disiplini bireyin ve toplumun sağlığını koruma ve

geliştirmeyi amaçlamaktadır; bu rolü nedeniyle obezitenin önlenmesi halk sağlığı açısından oldukça önemlidir.

Obeziteden korunmada halk sağlığı bakış açısıyla temel (primordiyal) koruma basamağında, obeziteye neden olan sağlıksız gıdalar engellenmeli ve tüm sosyoekonomik düzeydeki bireyler için sağlıklı gıdaya erişim mümkün kılınmalıdır. Çocukluk çağı obezitesinin ileriki yaşlara taşındığı düşünülürse bu dönemde obezitenin önlenmesi akılcı bir çözüm olacaktır (22). Sektörler arası işbirliği ile okullarda sağlıklı beslenme programları oluşturulmalı, özellikle çocukların fast-food, abur cubur, cips gibi yüksek kalorili ve sağlıksız gıdalara erişiminde kısıtlamalar olmalıdır. Televizyon yayınlarında bu tür gıdaların reklamları sınırlandırılmalıdır. Okul kantinleri ve çevresindeki kafeteryalarda satılan ürünler incelenmeli ve sıkı denetim altında olmalıdır. Okul çağındaki çocuklara sağlıklı beslenme ve egzersizlerle ilgili eğitimler verilerek bilgi düzeyleri arttırılmalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health-**NIH**)'nin desteklediği çocukluk çağı obezitesini önlemek amaçlı birtakım programlar geliştirilmiştir. 2006-2008 yılları arasında pilot çalışması yapılan HOME programı ardından 2010-2015 yılları arasında HOME-PLUS randomize kontrollü çalışması yapılmıştır (39). HOME-PLUS çalışması bir müdahale araştırması olarak tasarlanmış ve müdahale, on aylık grup oturumlarını (beslenme eğitimi; uygulamalı yemek ve atıştırma planlama, hazırlık ve beceri geliştirme; ekran başında geçirilen sürenin azaltılması) ve beş motivasyonel hedef belirleyen telefon görüşmesini içeriyordu. Araştırma sonuçları müdahale grubundaki ergenlik öncesi çocukların kontrol grubundakilere göre önemli ölçüde daha düşük BMI z-skorlarına sahip olduğunu göstermiştir (40).

DSÖ Avrupa Bölgesi Obezite raporu 2022'de şekerle tatlandırılmış içeceklerin daha fazla vergilendirilmesi, sağlıklı gıdalar için sübvansiyonlar, sağlıksız gıdaların çocuklara satışının kısıtlandırılması, sağlık hizmetlerinde fazla kilo ve obezite yönetimi hizmetlerine erişimin iyileştirilmesi gibi çözüm önerileri verilmiştir (9).

Birincil (primer) korumada riski yok edebilmemiz mümkün değilken alınabilecek bazı önlemlerden bahsedilir. Obezite için fiziksel aktivite yapılması, beslenme ve diyet kontrolü, sağlıksız gıdalar yerine daha sağlıklı ve az kalorili olanların tercih edilmesi sayılabilir. Fiziksel aktivite için yeşil alanlar arttırılmalı, taşıt kullanımını azaltmak için yaya ve bisiklet dostu şehir projeleri yerel yönetimlerce geliştirilmelidir. Okul ve aile işbirliği ile çocukları ekran başından uzaklaştırıp hareket etmeye yönlendirecek aktiviteler oluşturulmalıdır. Koreli çocuklarda obezitenin önlenmesi programlarının incelendiği bir sistematik derlemede diyet eğitimi, fiziksel aktivite artışı, ebeveyn katılımı ve davranış değişikliği gibi multidisipliner önlemleri içeren çalışmalardan olumlu sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır (41).

İkincil (sekonder) koruma erken tanı ve tedavidir. Bu basamakta obezite tarama programlarının planlanması ve etkin bir şekilde uygulanması, riskli gruplar belirlenerek onlara yönelik sık tarama ve takip ağlarının kurulması; tanı alan bireylerin tedavilerinin ücretsiz şekilde sağlanması ve tüm bu süreçlerde bireylere psikolojik

destek verilmesi önerilebilir. Yine okullarda obezite taramaları obez olan bireylerde kronik hastalıkların eşlik etmesi sık görüldüğü için obezite ek hastalıklarla birlikte ele alınmalı, multidisipliner yaklaşımlar sağlık politikaları ile desteklenmelidir. DSÖ, 18 yaş üstündeki tüm bireylere her 5 yılda bir obezite taraması yapılmasını önermektedir (8). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı kapsamında Yetişkin ve Çocukluk Çağı Obzesitesinin Önlenmesi ve Fiziksel Aktivite Eylem Planı 2019–2023'a göre aile hekimleri tarafından bağlı olan nüfuslarına BKİ ve bel çevresi ölçümleri ile obezite taraması yapması önerilmektedir. Halk sağlığı bakışıyla üçüncül (tersiyer) koruma rehabilitasyondur. Obzesitenin rehabilitasyonu fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, fizyoterapist, spor eğitmeni, psikolog ve diyetisyenden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından verilen bir hizmet olmalıdır.

SONUÇ

Obzesite, Dünya'da ve ülkemizde önlenemez ölüm nedenleri arasında önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Obzesite prevalansı dünya çapında artış göstermiş ve pandemi boyutlarına ulaşmıştır. Özellikle çocukluk çağı obzesitesindeki hızlı artış alarm boyutlarındadır. Obzesite konusunda acil eylem planları yapılması ve hayata geçirilmesi elzemdir. Bu konuda Sağlık Bakanlığı'nın hazırlamış olduğu eylem planlarının birinci basamağa entegrasyonu önemlidir. Birinci basamak sağlık kurumlarına özel obezite tanı, tedavi ve takip protokolleri oluşturulmalı, bu kurumlarda hizmet verilebilmesi için uygun koşullar sağlanmalı, sağlık çalışanlarına hizmet içi eğitimler planlanmalıdır. Aile sağlığı merkezlerinde kendilerine bağlı nüfusta başvuruya dayalı olmadan obezite açısından periyodik taramalar yapılmalıdır. Obzesitenin ülkemiz sağlık sorunları arasındaki önemi ve artan prevalansı nedeniyle sağlık politikalarında obezite ile mücadeleye son yıllarda daha çok önem verilmiş, obeziteyle mücadelede Sağlık Bakanlığı bünyesinde obezite merkezleri faaliyete açılmıştır. Toplum Sağlığı Merkezlerine bağlı Sağlıklı Hayat Merkezleri bünyesinde ücretsiz diyetisyen ve beslenme danışmanlığı hizmetleri verilmektedir. Ayrıca Sağlıklı Hayat Merkezlerinde obezite okullarının açılması planlanmaktadır. Obzesite ile mücadelede obezite merkezleri ve Sağlıklı Hayat Merkezlerinin sayıları ülke genelinde artırılmalı, var olan birimlerin ise hizmet kapasiteleri genişletilmelidir. Bir toplumun gelişip ilerleyebilmesi için iyi bir eğitim temel şartlardan biridir. Bu nedenle okul öncesi dönemde başlanarak, okullarda fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme içerikli eğitimlerin verilmesi akılcı bir çözüm olacaktır. Bu eğitimlere erken yaşta başlanırsa, obezitenin hızlı artışının önüne geçilebilir ve ülkenin ekonomik kaynakları daha verimli kullanılabilir. Dünyada ve ülkemizde hızla artan prevalansı ile önemli bir halk sağlığı sorunu olan obezite önlenemez bir hastalıktır ve ülke ekonomisine olumsuz etkileri göz ardı edilmeyerek sağlıklı beslenme ve hareketli yaşam programları hayata geçirilmelidir.

Yazarların Katkıları: Fikir /Kavram: F.Y.; Tasarım: G.D.; Veri Toplama: G.D.; Analiz ve Yorum: G.D.; Literatür Taraması: G.D.; Yazıyı Yazan: G.D., F.Y.;

Eleştirel İnceleme: F.Y.

KAYNAKLAR

1. Serter R. Obzesite Atlası. Ankara, Karakter Color Basımevi. 2004.
2. Birinci Basamak Sağlık Kurumları için Obzesite ve Diyabet Klinik Rehberi 2017. Ankara; T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1070.
3. Okka B, Durduran Y. Eski yunan ve bizans döneminde obezite. Türkiye Klinikleri J Med Ethics. 2013; 21(3): 111-7.
4. Collaborators GO. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. New England Journal Of Medicine. 2017; 377(1): 13-27.
5. Collaboration NRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017; 390(10113): 2627-42.
6. World Health Organization (2018). Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018, Geneva.
7. Fryar C, Carroll M, Afful J. Prevalence of overweight, obesity, and severe obesity among adults aged 20 and over: united states, 1960–1962 through 2017–2018. Nchs Health E-Stats. 2020.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Obzesite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara:2019.
9. World Health Organization (2022). WHO European Regional Obesity Report 2022, Geneva.
10. who.int [internet]. Geneva: World Health Organization [Son güncelleme tarihi: 09.05.2021; Erişim Tarihi: 08.04.2022]. Erişim Adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
11. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. 2002; 25(9): 1551-6.
12. Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). Endokrinolojide Yönelişler Dergisi. 2002; 11(1): 1-16.
13. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, ve ark. On yıllık tekharf çalışması verilerine göre türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2001; 29(1): 8-19.
14. Satman I. Türkiye'de obezite sorunu. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics. 2016; 9: 1-11.
15. Türkiye Beslenme Ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. Ankara;TC Sağlık Bakanlığı Yayını No:931.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (2017). Birinci Basamak Sağlık Kurumları İçin Obzesite Ve Diyabet Klinik Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Yayını No:1070, Ankara.
17. tuik.gov.tr [internet] Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu. [Son güncelleme tarihi: 31.05.2017; Erişim

- Tarihi: 08.04.2022]. Erişim Adresi: <https://data.tuik.gov.tr/bulten/index?p=turkiye-saglik-arastirmasi-2016-24573#:~:text=T%C3%9C%C4%B0K%20Kurumsal&text=Boy%20ve%20kilo%20de%C4%9Ferleri%20ullan%C4%B1larak,ise%20obez%20C3%B6ncesi%20oldu%C4%9Fu%20g%C3%B6r%C3%BCld%C3%BC>.
18. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2019). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018. Ankara: Elma Teknik Basım Matbaacılık Yayın No: NEE-HÜ.19.01.
 19. Akçay E. Obezitesi Olan Ergenlerde İnhibisyon, Bilişsel Esneklik ve Dikkat Yanlılığı: Kontrollü Bir Göz İzleme Çalışması. [Uzmanlık Tezi].Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2020.
 20. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004; 109(16): 1981-6.
 21. Gürel SF, İnan G. Çocukluk çağı obezitesi tanı yöntemleri, prevalansı ve etyolojisi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001; 2(3): 39-46.
 22. Yılmazbaş P, Gökçay G. Çocukluk çağı obezitesi ve önlenmesi. *Çocuk Dergisi*. 2018; 18(3): 103-12.
 23. Deleş B. Çocukluk çağı obezitesi. *Hacettepe University Faculty Of Health Sciences Journal*. 2019; 6(1): 17-31.
 24. Mançu T, Samur G. Çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi ve tedavisinde ulusal/uluslararası uygulamalar ve tedavi stratejileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2015; 43(2): 143-51.
 25. Hoelscher DM, Kirk S, Ritchie L, Cunningham-Sabo L. Position of the academy of nutrition and dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity. *J Acad Nutr Diet*. 2013; 113(10): 1375-94.
 26. Drewnowski A. The economics of food choice behavior: why poverty and obesity are linked. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2012; 73: 95-112.
 27. Eker E, Şahin M. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2002; 11(7): 246-9.
 28. Karaçor S, Tunçer T, Bulduklu Y. Çocuklarda obezite artışı ile yiyecek ve içecek reklamları arasındaki ilişki. *Pesa Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2018; 4(1): 134-41.
 29. Öztürk E. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi obezite merkezine kayıtlı hastalarda obezite ile fiziksel aktivite düzeyi ve yaşam kalitesi ilişkisinin değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. Samsun: Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2020.
 30. Murathan F. Üniversite öğrencilerinde obezite sıklığı, fiziksel aktivite düzeyi ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının incelenmesi[Doktora Tezi] Elazığ: Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2013.
 31. Güney E, Kabalak T, Yılmaz C, Özgen A, Saraç F. Biyoelektrik impedans yöntemi ile obezite tanısında kullanılan diğer yöntemlerin karşılaştırılması. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003; 4(2): 15-8.
 32. Dülger H, Mayda AS. Bartın Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinde beslenme alışkanlıkları ve obezite prevalansı. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016; 6(3): 173-7.
 33. Şahin ÇE, Sezerol MA, Muhammed A. Türkiye'deki Birinci basamak sağlık merkezlerinde sağlıklı beslenme ve obezite hizmetlerinin değerlendirilmesi. *Anatolian Clinic The Journal of Medical Sciences*. 2021; 26(1): 60-9.
 34. Strychar I. Diet in the management of weight loss. *Cmaj*. 2006; 174(1): 56-63.
 35. Harvey E, Glenn AM, Kirk S, Summerbell C. An updated systematic review of interventions to improve health professionals' management of obesity. *Obesity Reviews*. 2002; 3(1): 45-55.
 36. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2): 76-99.
 37. Kelley G, Kelley K, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal Of Obesity*. 2005; 29(8): 881-93.
 38. Kurt AK. Birinci basamakta obezite yönetimi. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*. 2019; 11(2): 55-60.
 39. Flattum C, Draxten M, Horning M, Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D, Garwick A, et al. HOME Plus: Program design and implementation of a family-focused, community-based intervention to promote the frequency and healthfulness of family meals, reduce children's sedentary behavior, and prevent obesity. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2015; 12:53.
 40. Fulkerson JA, Friend S, Flattum C, Horning M, Draxten M, Neumark-Sztainer D, et al. Promoting healthful family meals to prevent obesity: HOME Plus, a randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2015; 12: 154.
 41. Park KH, Yoo SM. Evaluation of school-based obesity prevention and management program in Korean children. *J Korean Acad Fam Med*. 2006; 27(6): 471-80.
 42. Onis MD, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World health Organization*. 2007; 85(9): 660-7.

İnvazif Kandida Enfeksiyonu

Gülşah ALTUN ¹, Tür kay AKBAŞ ², Dilek YEKENKURUL ³

ÖZ

Yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olan fungal enfeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. Fungal enfeksiyonlarda en fazla saptanan etkenler kandida türleridir. Kandida enfeksiyonlarında en önemli risk faktörü, deri ve mukozaların kandida türleriyle kolonize olmasıdır. Vasküler ve üriner kateter uygulanması gibi invazif girişimler kolonizasyon ve enfeksiyon riskini arttırmaktadır. İmmüno-supresif tedavi alımı, nötrofil ve lenfosit defektleri, fagosit anormallikleri, yoğun bakım ünitesinde yatışı olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, parenteral beslenme ve abdominal cerrahi de risk faktörlerindedir. Diğer enfeksiyonlardan ayırt edici semptom veya bulgusunun olmaması, kandida enfeksiyonlarının gözden kaçmasına ve geç tanı konulmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle klinik tanı için uygulanabilirliği kolay olan kandidanın kolonize olma indeksi, Ostrosky klinik tahmin kuralı ve kandida skorlaması sistemleri geliştirilmiştir. Kesin tanı için maya veya hif formlarının, kan veya doku kültürlerinde gösterilmesi gerekmektedir. Mortalite riski yüksek olan bu enfeksiyonlarda, erken müdahale ölüm oranını azaltmaktadır. Tedavi yöntemleri profilaktik, ampirik, preempitif ve hedefe yönelik tedavi olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Fungal enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalarda, enfeksiyonun gelişmemesi için uygulanan koruyucu tedavi yöntemi profilaktik tedavidir. Ampirik tedavi, nedeni açıklanamayan ateşi olan ve steril olmayan alanlarda kandida üremesi saptanan hastalarda uygulanan tedavi yöntemidir. Yüksek olası invazif kandidiyazis için şokta olan hastalarda preempitif tedavi uygulanırken, steril ortamlarda kandida invazyonu gösterilen durumlarda hedefe yönelik tedavi verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kandidiyazis; kandidemi; kandida enfeksiyonu.

Invasive Candida Infection

ABSTRACT

The frequency of fungal infections, which are associated with high mortality and morbidity, is increasing. The most common agents in fungal infections are Candida species. The most important risk factor in Candida infections is colonization of the skin and mucous membranes with Candida species. Invasive interventions such as vascular and urinary catheterization increase the risk of colonization and infection. Immunosuppressive therapy, neutrophil and lymphocyte defects, phagocyte abnormalities, hospitalization in an intensive care unit, use of broad-spectrum antibiotics, mechanical ventilation, parenteral nutrition and abdominal surgery are also risk factors. The absence of distinguishing symptoms or signs from other infections causes candida infections to be overlooked and diagnosed late. For this reason, candida colonization index, Ostrosky clinical prediction rule and candida scoring systems, which are easy to apply for clinical diagnosis, have been developed. For definitive diagnosis, yeast or hyphae forms must be demonstrated in blood or tissue cultures. In these infections, which have a high risk of mortality, early intervention reduces the mortality rate. Treatment methods are divided into four groups as prophylactic, empirical, pre-emptive and targeted therapy. In patients with high risk for fungal infection, the preventive treatment method applied to prevent infection is prophylactic treatment. Empirical treatment is the treatment method applied in patients with unexplained fever and candida growth in non-sterile areas. For highly probable invasive candidiasis, preemptive treatment is applied in patients in shock, while targeted therapy is given in cases of candida invasion in sterile environments.

Keywords: Candidiasis; candidemia; candida infection.

1 Geyve Devlet Hastanesi Geyve/Sakarya, Türkiye

2 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D., Düzce, Türkiye

3 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji BD, Düzce, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gülşah ALTUN, e-mail: gulsahaltuntas11@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 20.06.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 25.12.2022

GİRİŞ

Fungal Enfeksiyonlar

Mortalite ve morbiditede önemli olan fungal enfeksiyonların sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Genellikle fırsatçı enfeksiyon olarak kendini göstermekte ve altta yatan ciddi hastalık varlığında tablo daha ağır seyretmektedir (1). Komplike ve ağır hastaların takip edildiği yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) insidans daha yüksek raporlanmaktadır. Yaşam süresinde uzama, cerrahi prosedürlerde gelişme, tedaviye yönelik uygulanan invazif girişimlerde çoğalma ve immünsüpresif tedavi ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanım oranlarında artma fungal enfeksiyon sıklığındaki artışın nedenleri sayılmaktadır (2,3,4). Fungal enfeksiyonlarda en sık saptanan patojen kandida türleridir. İkinci sırada *Aspergillus* türleri gelmektedir (5). Kandida grubunda *Candida albicans*, küf mantarı grubunda ise *Aspergillus fumigatus* en sık görülen fungal enfeksiyon etkenlerdir (2).

Kandida Enfeksiyonları

Candida spp. 4-6 µm boyutunda hücre yapısı olup yuvarlak şeklinde ya da oval şekilli, hücre duvarı yapısında karbonhidrat ve kitin içeren maya hücreleridir. Hastane kaynaklı dolaşım sistemi enfeksiyonlarında en sık izole edilen mantar cinsidir (6). Kandida türlerinin hepsi insanda hastalık oluşturmaz. Toplamda iki yüze yakın sayıda *Candida spp.* mevcut iken, sadece birkaç türü insanda hastalığa neden olmaktadır (9). Gastrointestinal kanalda sık izole edilen *Candida albicans* (*C. albicans*), en sık görülen kandida enfeksiyonu nedenidir (9). Bununla beraber azol grubu antifungal ilaçların sık kullanımıyla, azol dirençli non-*albicans* kandida türlerinin sıklığı da giderek artmaktadır (7,8). Bunlardan bazıları, *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida guilliermondii* (*C. guilliermondii*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Candida krusei* (*C. krusei*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida lusitanae* (*C. lusitanae*), ve *Candida zeylanoides* (*C. zeylanoides*)'dir (8). *Candida spp.*'nin insan florasındaki yerleşimi ve dağılımı, beslenme alışkanlıkları ve yaş gibi etkenler nedeniyle kişiden kişiye değişebilmektedir. Taze meyve ve tatlı yiyeceklerin tüketimi, antibiyotik kullanımı sindirim sistemindeki mantar sayısında artışa neden olmaktadır (9,10). Deri florasında nemin daha yoğun olduğu kasık, meme ve koltuk altı gibi katlanma bölgelerinde en çok *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii* görülürken *C. krusei* ve *C. tropicalis* daha az oranda görülmektedir. *C. albicans* ise daha çok deri ile mukozaların birleşme yeri olan ağız çevresi, anorektal bölge ve genital bölge ile parmak aralarında izole edilmektedir. Ağız florasında %75 gibi yüksek bir oranda *C. albicans* bulunur. *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* ise diğer patojenler olarak sıralanır. Anorektal bölge ve dışkıda da *C. albicans* yüksek oranda bulunmaktadır; diğer görülen etkenler *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'dır. Gebe olmayan kadınların genitoüriner sistem florasında *C. albicans* %5-11 kadar bulunur. *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* ise daha az saptanan türlerdir. (10-12).

Fungal enfeksiyonlar endojen ve ekzojen olmak üzere iki yolla oluşmaktadır. Endojen enfeksiyonlar vücudun kendi florasından kaynaklanır ve genelde invazif işlemler sonrasında görülmektedir. Endojen kaynaklı fungal enfeksiyon gelişmesinde etkili iki önemli mekanizma mevcuttur.

a) *Candida spp.*'nin kolonizasyonu veya aşırı çoğalması: Normal sağlıklı bireyde cilt, genitorüiner sistem ve gastrointestinal sistemde normal flora üyesi olarak bulunan *Candida spp.*, uzun süreli antibiyoterapi alımı, ek ciddi ve kronik hastalık varlığı ve tekrarlayan gastrointestinal sisteme yönelik cerrahiler durumlarında, endojen flora bozulması ve değişikliklerine bağlı olarak mukoza yüzeylerine yerleşir ve çoğalır. Bunu enzim üretimi, doku tahribi, yayılma ve dokularda enflamasyon yanıtı izlemektedir. Hastanede yatan hastalarda, antibiyotik kullanımı total parenteral nütrisyon (TPN), invazif girişim gibi faktörlerin etkisiyle mukokütanoz yüzeylerin kandida ile kolonizasyonu daha sık (%80) görülmektedir (11). Florada yoğun bulunduğu, kolonizasyon gelişen hastalarda en sık saptanan kandida türü *C. albicans*'dir (12,13). *C. albicans* ve *C. tropicalis* adherens özelliği en fazla olan kandidalardır. Adherens özelliğinin *C. parapsilosis*'de görece daha düşük oranda bulunduğu; *C. guilliermondii*, *C. kefyr* ve *C. krusei*'de ise adherens özelliğinin olmadığı gözlemlenmiştir (14). *C. albicans* ve *C. parapsilosis* slime faktör ile cam ve plastik yüzeylere yapışarak kolonizasyona ve nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmaktadır (15,16).

Histolojik olarak invazif kandida, yüzeysel ya da derin dokularda hifal yapıların gösterilmesiyle tanımlanmaktadır. Hifler, hifal hücre duvar proteini (hyphal cell wall proteins) sayesinde epitelyal hücrelere sıkıca bağlanarak invazyonu sağlamaktadır. Ayrıca fibronektin, laminin ve kollajen gibi integrinler aracılığı ile hücre dışı matrikse bağlanmaktadır. Hifler tarafından salgılanan proteinaz ve fosfolipaz enzimleri sayesinde epitel hücrelerine zarar verilir; oluşan hasar da invazyonu kolaylaştırmaktadır. Kandida türleri plastik yüzeylerde biyofilm oluşturabilmektedir. Biyofilm, kandidanın hücreye yapışmasını kolaylaştıran önemli bir virülans faktördür. Günümüzde yaşanan antifungal ilaç direnci kandida biyofilminin eradikasyonunu zorlaştırmaktadır (17).

b) *Mukokütanoz bariyerin bozulması*: İntravasküler veya üriner kateter takılmasına bağlı mukokütanoz bariyerin bozulduğu durumlarda gelişen kandida kolonizasyonudur; ilerleyen dönemlerde enfeksiyon gelişimine olanak sağlamaktadır. (18)

Ekzojen kaynaklı enfeksiyonlar, en sık YBÜ'lerde görev yapan sağlık çalışanlarının elleri ile bulaş sonucu gelişmektedir. Kontamine olmuş biyomateryaller ve sıvılar bulaş konusunda önemli sebepler olarak kabul edilmektedir. (12,18).

Etkenler

C. albicans en sık enfeksiyon nedenidir ve bunu sırasıyla *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. lusitanae* takip etmektedir (20). *C. albicans* flukonazole duyarlı olduğundan sağlık kurumlarında flukonazol tedavisinin daha sık kullanımı, non-*albicans* kandida türlerinin kolonizasyon sıklığını arttırmaktadır. YBÜ'lerde non-*albicans* türlerine bağlı enfeksiyonlar, ileri yaş ve solid tümörü olanlarda daha yüksek oranda

görülmektedir. Bunlar içerisinde *C. tropicalis* ve *C. krusei*'nin gastrointestinal kolonizasyon sıklığı daha fazladır ve invazif enfeksiyona yol açmaktadırlar (15,16). Hemodiyaliz uygulanan, abdominal cerrahi öyküsü olan veya diabetes mellitus (DM) tanısı olan hastalarda *C. glabrata*'ya bağlı enfeksiyonlar sık görülmektedir. Enfeksiyon gelişme bile bu hastaların cerrahi yara ve üriner sistemlerinde *C. glabrata* kolonizasyon oranı yüksektir. *C. parapsilosis* ekzojen kaynaklı bir kandida türüdür, normal koşullarda vücutta bulunmaz iken katlanma bölgeleri gibi nemli olan yerlerde bulunma eğiliminde olur (21). Genelde santral ve üriner sistem kateterlerin takılması benzeri invazif işlemler uygulanan hastalarda enfeksiyona neden olmaktadır. Gastrointestinal kanalda kolonize olabilir ve yenidoğanlarda enfeksiyonlara sebep olabilir (15,16,18,22).

Risk Faktörleri

Kandida enfeksiyonları için en önemli risk faktörü mukoza ve derinin kolonizasyonudur. Diğer önemli sebep ise intravasküler veya üriner sistem kateterleri gibi invazif girişimlerle hastanın doğal konak savunmasının bozulmasıdır (23,24). İmmünespresif tedavi alımı, nötrofil ve lenfosit defektleri, fagosit anormallikleri, yoğun bakım ünitesinde yatışı olması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, parenteral beslenme ve abdominal cerrahi de risk faktörlerindedir. (25).

Günümüzde hematoloji klinikleri ve YBÜ'lerde invazif kandida enfeksiyonları sık görülmektedir. Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II (Acute physiology and chronic health evaluation II- APACHE II) skorunun yüksek olması, böbrek yetmezliği, DM varlığı, geçirilmiş major abdominal cerrahiler, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral kateter kullanımı, TPN uygulanması ve immünespresif tedaviler YBÜ'de fungal enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir (Tablo 1) (26,27).

Klinik

İnvazif kandida enfeksiyonları, kandidemi ve sistemik kandidiyazis olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kandidemi, kan kültürlerinde *Candida spp*'nin üretilmesi ve buna klinik enfeksiyon bulgularının eşlik etmesidir. Sistemik kandidiyazis ise kan kültürlerinde *Candida spp*. üretilmesi durumundan bağımsız olarak organlarda histopatolojik veya kültür ile kandida varlığının gösterilmesidir (28). Kandidalar tüm sistem ve organları etkileyebilir; bu yüzden farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilirler. Bunlardan bazıları üriner sistem enfeksiyonu, kateter ilişkili dolaşım sistemi enfeksiyonu, kandidemi, pnömoni, peritonit, sinüzit ve endokardittir (18,29). İnvazif kandida enfeksiyonunda sık görülen bulgular: hipertermi veya hipotermi, hiperventilasyon, taşikardi, tansiyon düşüklüğü, deri lezyonları ve bilinç değişikliğidir. Kortikosteroid tedavisi alan ve APACHE II skoru yüksek olan yoğun bakım hastalarında, klinik belirti ve bulgular müphem olabileceğinden, ayırıcı tanıda daima kandida enfeksiyonu düşünülmelidir (30). Bilinç değişikliği genelde sistemik bir enfeksiyonun bulgusu olmakla beraber, kandidaya bağlı kranial septik embolilerde de görülebilmektedir. Santral sinir sisteminin kandida enfeksiyonları en sık AIDS'i olan hastalarda görülmektedir. Kandida disseminasyonuna bağlı gelişen

septik cilt lezyonları, eritemli ve makronodüler lezyonlar şeklindedir. Bazı hastalarda purpura fulminans benzeri lezyonlar da gelişebilmektedir (31). Sistemik kandidiyazisde çoklu organ tutulumları olabilmektedir. Özellikle YBÜ'lerde kliniği kötüleşen ve akut organ yetmezliği gelişen hastalarda sistemik kandidemi mutlaka akla getirilmelidir (32). İnvazif kateter girişi olup sepsis gelişen hastalarda, kateter kaynaklı kandida enfeksiyonu ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Dissemine kandidemde en sık tutulan organlar beyin, böbrek, kalp, göz ve cilttir (33).

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesinde fungal enfeksiyon riskini arttıran faktörler (25,26)

1. Sistemik konak savunmasının bozulması
<ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid kullanımı • Nötrofil sayısında düşüklük • Sitotoksik ilaca maruziyet ile mukozanın bütünlüğünün bozulması • Diabetes mellitus • Son dönem böbrek yetmezliği • Kemoterapi • Yanık
2. İnvazif işlemler
<ul style="list-style-type: none"> • Santral damar içi kateter • Cerrahi uygulama (Özellikle gastrointestinal sistem cerrahisi) • Hemodiyaliz • Endotrakeal tüp • Üriner kateter
3. Gastrointestinal sistemde yerleşme
<ul style="list-style-type: none"> • Geniş spektrumlu antibiyoterapi • Anti asit ve/veya H₂ reseptör blokajı yapan ilaç kullanımı • İleus
4. Yüksek APACHE II skoru
5. Total parenteral beslenme
6. Mekanik ventilasyon
7. Transplantasyon
8. Ağır akut pankreatit
9. Uzun süreli hastane yatışı
10. <i>Candida spp</i> . kolonizasyonu (aksilla, orofarinks, meme altı)
11. Yenidoğan
<ul style="list-style-type: none"> • Prematürite • Düşük doğum ağırlığı • Düşük APGAR (Appearance-Pulse-Grimace-Activity-Respiration) skoru • Şok • Gastrointestinal hastalık (Hirschsprung hastalığı, nekrotizan enterokolit v.b.)
12. Konjenital malformasyonlar (Konjenital pnömoni ve gastrointestinal sistemdeki bozuklukları ilgilendiren malformasyonlar)

Son zamanlarda yoğun bakım hastalarında kandidüri oranları (%19-44) giderek artmaktadır (34). Kandidürde en sık saptanan etkenler *C. albicans* ile *C. glabrata*'dır. Kadın cinsiyet, ilerleyen yaş, diyabetes mellitus varlığı, üriner sistem kateteri varlığı, immün sistemi baskılayan ilaç kullanımı, kortikosteroid kullanımı, TPN ve mekanik ventilasyon kandidüri riskini artıran faktörlerdir (12,18,34). YBÜ'de takibi yapılan vakaların çoğunda orofarinks ve solunum yolunda kandida kolonizedir. Birçok çalışmada hastaların balgam ve bronkoalveoler lavaj kültürlerinden saptanan *Candida spp.*'lerin pnömoni tanısı koymada özgülüğü çok düşük saptanmıştır. Nadiren nütropenik olan kanser hastalarında kandida pnömoniyeye neden olmaktadır (6). *Candida spp.* enfeksiyonları YBÜ'lerde sıklık sırasına göre dördüncü sırada olan enfeksiyon türü olup, mortalite oranı %40'lardadır. Tanının geç konulmasına bağlı olarak antifungal tedavilerin geç başlanması mortaliteyi arttıran en önemli sebeptir (34,35). *C. albicans* dışı türlerde mortalite oranı daha yüksektir; bunlar içerisinde ise en fazla *C. glabrata* ilişkili enfeksiyonlarda ölüm görülmektedir (24).

Risk Skoru Hesaplama

İnvazif kandidiyazis tanı zorluğu sebebiyle mortalitesi yüksek bir enfeksiyondur. Bu sebeple erken tanı konulması tedavi açısından önemli bir yere sahiptir. Hastaların kültür sonuçlarının geç çıkması, tedavide gecikmelere sebep olabilmektedir (8). Risk faktörlerinin varlığının önceden belirlenmesi, enfeksiyonun gelişebileceği hasta gruplarının daha erken saptanmasını sağlayarak, tedavinin erken başlanmasına yardımcı olacaktır (27). Kolonizasyonun erken belirlenmesi için kolonizasyon indeksi ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir (28).

1. Kandida kolonizasyon indeksi (KKİ): Art arda iki gün veya daha fazla gün süresince, aynı bölgeden veya farklı bölgelerden alınan kültürlerden üç ya da daha fazlasında kandida üremesi durumudur. Kan kültüründen başka kültür sonucu pozitif gelen bölge sayısının, kültür tetkiki uygulanan örnek sayısına oranı KKİ'ni verir. $KKİ \geq 0.5$ olması invazif kandidiyazis için önemli bir risk faktörüdür (36). Kandidal enfeksiyonlar için riskli olmayan hastalarda, kolonizasyonun taranması maliyet açısından etkin değildir. İş yükü, tetkiklerin pahalı olması, rutin uygulamadaki güçlük, cerrahi dışı hastalarda sınırlı bilginin varlığı ve maliyet olarak etkinliği ve yararı konusunda yeterli prospektif çalışmaların olmaması, KKİ hesaplanmasının dezavantajlarıdır (37). Kolonizasyon indeksinin negatif prediktif değeri (%100), pozitif prediktif değerinden (%66, özgülük %69.7 ve duyarlılık %64) daha yüksektir (55).

2. Kandida skoru: KKİ ile klinik risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesiyle oluşan skorlama sistemlerinden biri kandida skorudur. Leon ve arkadaşlarının nütropenik olmayan kritik hastalarda yaptığı bir çalışmada, hastalara invazif kandidaenfeksiyonu gelişim riski açısından puan verilmiştir. Bu hastalarda cerrahi girişim öyküsü, çoklu organ kolonizasyonu, ciddi sepsis ve TPN kullanım durumu değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda 2.5 puan

ve üzeri alan hastalarda, invazif kandidiyazis için duyarlılık %81, özgülük %74 saptanmıştır. Hastanın kandida skoru ≥ 2.5 ise invazif kandidiyazis riski yaklaşık 7-8 kat artmaktadır. Kandida skorunda TPN kullanımına 1 puan, cerrahi operasyon durumuna 1 puan, birden fazla bölgede kandidanın kolonize olmasına 1 puan ve ağır sepsisemi durumuna 2 puan olarak verilmiştir; bu puanlama sonucuna göre 2.5 değer ve üzeri anlamlı risk olarak kabul edilmektedir (1).

3. Ostrosky klinik tahmin kuralı: Ostrosky-Zeichner ve arkadaşlarının, 2890 kuşku veya kanıtlanmış invazif kandidiyazisi olan hasta üzerinde yaptığı çalışmada, santral kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı majör kriterler; intravenöz beslenme solusyonu, renal replasman tedavisi, pankreas enfeksiyonu, cerrahi uygulama, mekanik ventilasyon, kortikosteroid tedavisi ve bağıışıklık sistemi baskılayıcı tedavi varlığı ise minör kriterler olarak kandida enfeksiyonu açısından riskli bulunmuştur. Bu skorlamanın negatif prediktif değeri %99'dur (55).

Bu skorlamadaki parametreler (55):

- İntravenöz antibiyoterapi uygulanması 1.-3. günlerde veya
- Santral venöz kateter uygulaması 1.-3. günlerde
- ve aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması
 - ✓ İntravenöz beslenme solusyonu 1.-3. günlerde
 - ✓ Renal replasman tedavisi 1.-3. günlerde
 - ✓ Büyük cerrahi operasyon -7.-0. günlerde
 - ✓ Pankreas enfeksiyonu -7.-0. günlerde
 - ✓ Kortikosteroid kullanımı -7.- -3. günlerde
 - ✓ İmmünespresif tedavi kullanımı -7.- 0. günlerde

Tanı

Kandidemi tanısında ilk basamak klinik bulguların olduğu doku veya örneğin mikroskopik incelemesidir, ancak duyarlılığı düşüktür. Mikroskopik incelemenin negatif olması kandida enfeksiyonunu ekarte ettirmez. İnvazif kandidiyazisde kan kültürü duyarlılığı %50'lerde, fakat son dönemlerdeki teknik gelişmelerle %70'lere yükselmiştir. Kan kültürünün negatif sonuçlanması, dolaşımda *Candida spp.* olmadığını yansıtabildiği gibi, kan kültürü için alınan örnekte canlı *Candida spp.* konsantrasyonunun yetersiz olduğuna, kandidemi olmaksızın derin yerleşimli kandidiyazisin kan dolaşımına aralıklı salınımına bağlı da olabilir (12). Steril olmayan bölgelerden alınan kültürler ise anlamlı değildir. Örneğin bronkoskopide alınan örneklerdeki üremeler çoğunlukla anlamsızdır; pnömoni bulgusu mevcut ise nadiren etken olarak kabul edilmektedir (12). Bu sebeple invazif kandidiyazis tanısında etkenin doku kültüründe üretilmesi ve maya/hif formlarının dokuda saptanması altın standarttır (11). İmmünojenik tetkikler de kandida enfeksiyonu tanısında kullanılabilir; serumda 1,3 β -D glukan tayini tanıda yardımcı olabilmektedir (38). Steril bölgelerden alınan klinik örneklerde *Candida spp.* DNA'sının real time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

ile belirlenmesi de tanıda önemlidir (39). Normal konvansiyonel yöntemlerle mantarların tanımlanması uzun zaman almakta iken, matris destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi tekniği (Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight massspectrometry, MALDI-TOF MS) ile daha kısa zamanda tür bazında tanımlama yapmak mümkün olmaktadır. Yapılan çalışmalarda maya tanımlanmasında MALDI-TOF MS'in başarı oranını %85-%100 arasında saptanmış olup özellikle kandida cinsi mantarlarda doğru saptama oranı çok yüksektir (40).

Konvansiyonel Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Mikroskopik inceleme: Hızlı ve ucuz olması sebebiyle tanıda kullanılan ilk yöntemdir, ancak duyarlılığı düşüktür. Mikroskopik incelemenin negatif olması kandidemi enfeksiyonunu dışlamaz (41).

Kültür yöntemleri: Steril vücut bölgeleri ve kan dışındaki bölgelerden alınan kültür örneklerinin özgüllüğü düşüktür; kan kültürlerinin ise sadece %50-70'inde üreme saptanabilmektedir. Bu yüzden kandida üreme olmaması invazif kandidiyazisi dışlatmaz. Kültürlerde uzun inkübasyon süresi bir diğer önemli dezavantajdır (13,42,43).

Histopatolojik yöntemler: Derin dokunun histopatolojik incelenmesi kandidiyazisi tanısında altın standarttır. Ancak etkin tedavinin başlanmasını geciktirebilir ve bazı kritik hastalar histopatolojik doku örnekleri için gerekli doku örneklemeye işlemlerini kaldıramayabilirler (44).

İmmünolojik ve biyokimyasal yöntemler: Serumda kandida antikorlarının tayini indirekt hemaglutinasyon yöntemi ve indirekt germ tüp immünfloresan testi ile yapılmaktadır (38). Ancak yanlış pozitiflik ve negatiflik görülme sıklığının yüksek olması sebebiyle çok sınırlı kullanılmaktadır (38,44). Serumda galaktomannan tayini invazif kandidiyazisi tanısında diğer fungal enfeksiyonları ile ayırıcı tanıda kullanılmaktadır (38,45). Nötropeni olmayan hastalarda tanı değeri düşüktür; çünkü aspergillus türlerinin duvar yapısında bulunan galaktomannan salındıktan sonra, makrofajlar tarafından parçalanır. Mantar hücrelerinin duvar yapısında bulunan 1,3 beta D-glukan, tanıda kullanılan diğer bir belirteçtir. 1,3 beta D-glukan, patojen mayaların hücre duvarında bulunmaktadır. Pozitif saptanması invazif kandidiyazisi için spesifik değildir; ancak fungal enfeksiyon açısından şüphe uyandırır (23). Risk faktörleri bulunan hastalarda tarama amaçlı kullanılabilir, fakat 1,3 beta D-glukan bakteri yapısında da bulunduğu için bakteriyel ve fungal enfeksiyon ayırımı yaptırmaz (46). Bakteriyemi dışında albümin tedavisi ya da immünglobulin içeren tedavi kullanımı, diyaliz, glukan maddesi barındıran sargı bezleri kullanımı, fungal kolonizasyon, amoksisilin-klavulonik asit kullanımı, mukozit ve gastrointestinal hasar durumlarında yalancı pozitiflik görülebilmektedir (23).

Moleküler Yöntemler: PCR yöntemiyle fungal nükleik asit tespitiyle daha kısa sürede enfeksiyon tanısı konulabilmektedir. Spesifik tiplendirme yapılabilmesi ve ilaç direnci için bilgi vermesi diğer avantajlarıdır. Avni ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları metaanalizde, tam kandan yapılan PCR ile invazif kandidiyazisi tanısının duyarlılığı %95, özgüllüğü %92 olarak

raporlanmıştır (47). MALDI-TOF MS ile son zamanlarda mikroorganizma tanımlanmasında kullanılmaya başlanmış; yüksek duyarlılıklı, hızlı ve ucuz bir sistemdir (48,49). Geleneksel yöntemlerle kültürlerde üreyen maya mantarlarının saptanması günler almakta iken MALDI-TOF MS ile dakikalar içinde sonuç alınabilmektedir (40,49).

Tedavi

Antifungal tedavinin erken dönemde başlanması hastanın prognozu açısından önemli bir yere sahiptir. Septik şok hastalarında antifungal tedavinin her bir saat gecikmesinin mortalitede %12 artışa sebep olduğu gösterilmiştir (1). Antifungal tedavi yöntemleri dört grupta sınıflandırılmaktadır (27).

1. Profilaktik Tedavi: Fungal enfeksiyon açısından riskli olan, henüz semptomu olmayan hastalara invazif kandidiyazisi gelişmemesi için uygulanan tedavidir. Yoğun bakım ünitelerinde, yüksek riskli hastaları belirlemek zor olduğundan rutin kullanımı önerilmemektedir; fakat hematolojik malignitesi olan hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir (50,51). Profilaktik tedavide en sık önerilen ajan flukonazoldür. Bazı çalışmalarda non-albicans kandida türlerinin sıklığının artışı sebebiyle ekinokandinlerin de profilaktik tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir (52).

2. Ampirik Tedavi: Fungal enfeksiyon açısından riskli olan ve nedeni açıklanamayan ateşi olan hastalarda veya steril olmayan alanlarda kandida üremesi olduğunda, olası invazif kandidiyazisi durumlarında önerilen tedavi şeklidir. Özellikle açıklanamayan septik şok durumlarında ampirik tedavi başlanması önerilmektedir. Bu tedavide ilk tercih edilecek ilaç grubu ekinokandinlerdir. Herhangi bir zaman önce triazol tedavisi uygulanmamış, durumu kritik olmayan flukonazol direnci beklenmeyen hastalarda flukonazol de başlanabilir. Bu iki ajanında kontrendike olduğu durumlarda amfoterisin B kullanılabilir (53).

3. Preemptif Tedavi: Fungal enfeksiyonun dışlanmadığı klinik ve laboratuvar bulgular varlığı ve 1,3 β-D glukan pozitifliği ve yüksek kolonizasyon indeksi gibi invazif kandidiyazisi olasılığının yüksek olduğu durumlarda başlanan tedavi yöntemidir. (52)

4. Hedefe Yönelik Tedavi: Kandida üremesinin gösterildiği, invazif kandidiyazisi saptanmış olan hastalarda uygulanan tedavi şeklidir (54).

Tedavide Kullanılan Antifungaller

Tedavi seçiminde öncelikle bazı kandida türlerinin belirli antifungallere karşı doğal dirençli veya düşük duyarlı olabileceği bilinmelidir. Örneğin C. glabrata'da tedavi dozu ile ilişkili flukonazole direnç varken, C. lusitanae türünde amfoterisin B'ye karşı direnç olabileceği mutlaka bilinmelidir. C. krusei'nin flukonazole karşı doğal direnci mevcuttur. Kan kültüründe kandida üremesi durumunda dissemine kandidiyazisi akla getirilmelidir; hastada göz, cilt ve kalp tutulumu açısından araştırma yapılmalıdır. Son yıllarda özellikle yoğun bakımda, kandida riski yüksek hastalarda mümkün olduğunca erken dönemde ampirik tedavi başlanması önerilmektedir. Antifungal ajanlar dört gruba ayrılır. Ancak genel kabul görmüş rehber önerilerine göre, invazif kandida tedavisinde uygulanan üç ana antifungal grubunu triazol, poliyenler ve ekinokandinler oluşturmaktadır (Tablo 2).

Tedavide antifungal seçimi yaparken, etkenin duyarlılığı, epidemiyolojik sonuçlar, enfeksiyon bölgesi, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler, ilaç etkileşimi ve maliyet gibi faktörler gözden geçirilmelidir. Örneğin, azollerin kandida türü mantarlara karşı fungistatik etkileri var iken, ekinokandinler ve amfoterisin B'nin fungisid etkileri mevcuttur (55).

Tablo 2. İnvasif kandidiyazis tedavisinde kullanılan ajanlar (55).

Triazol	Ekinokandinler	Poliyenler
Flukonazol	Kasopfungin	Amfoterisin B deoksikolat
İtrakonazol	Anidulafungin	Amfoterisin B kolloidal dispersiyon
Vorikonazol	Mikafungin	Amfoterisin B lipid kompleksi
Posakanazol		Lipozomal amfoterisin B

Kan kültüründe kandida üremesi olan, daha önce antifungal tedavi öyküsü olmayan ve organ disfonksiyonu bulunmayan stabil hastalarda flukonazol tedavisi (800 mg yükleme ve 400 mg/gün idame tedavisi) başlanıp ve kültürdeki duyarlılığa göre tedavinin devamı gözden geçirilebilir. Her hastaya ilk doz yükleme yapıp sonrasında idame olarak verilmelidir. Erişkinlerde doz ayarlaması kilodan bağımsız yapılır. Eğer kültür sonucu flukonazol dirençli bulunur ise (*C. krusei* gibi), duyarlılık sonucuna göre ekinokandinler, vorikonazol veya amfoterisin B seçenekleri kullanılmalıdır. Öncesinde triazol kullanma öyküsü olan ve kliniği kötü seyreden hastalarda ise ilk olarak ekinokandin başlanmalıdır. Klinik olarak düzelmeye sağlanır ve kültür sonucu flukonazol duyarlı bulunursa, flukonazol tedavisine geçilebilir. Klinik yanıtın iyi olmaması ve böbrek yetmezliği varlığında ekinokandin tedavisine devam edilmelidir. Kandidemi tedavisi planlanırken hastaların nötropeni varlığı mutlaka değerlendirilmelidir (55).

Nötropenik Olmayan Hastalarda Kandidemi Tedavisi
Nötropeni saptanmayan yetişkin yaştaki hasta grubunda kandidemi tedavisinde Alman Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Ekibi ve Hematoloji-Onkoloji Derneği [Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)] kılavuzuna göre; vorikonazol, lipozomal amfoterisin B ve flukanazol tedavilerinin etkinliğinin benzer olması sebebiyle herhangi birinin tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir. Bunun yanında son zamanlarda yapılan çalışmalar kandideminin tedavisinde en üstün tedavinin ekinokandinlerin olduğunu ortaya koymaktadır (24). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) kılavuzlarında ise azol grubu ilaçların daha az etkinliğe sahip olduğu, ekinokandinlerin daha öncelikli tercih edilmesi gerektiği görülmektedir (23,55). Ekinokandin grubunda yer alan kasopfungin, anidulafungin ve mikafunginin diğer tedavilerden daha etkili olmaları ve ilaç etkileşiminin daha az olması sebebiyle, kandidemi enfeksiyonunda ilk basamak tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Kasopfungin

yükleme dozu 70 mg, idame dozu 50 mg/gün'dür. Mikafungin uygulama dozu 100 mg/gün iken anidulafungin yükleme dozu 200 mg, idame dozu 100 mg/gün olarak önerilmektedir.(23). Her hastaya ilk doz yükleme yapıp sonrasında idame olarak verilmelidir. Erişkinlerde doz ayarlaması kilodan bağımsız yapılır.

Ağır enfeksiyon geçirmeyen ve flukonazole duyarlı kandida enfeksiyonlarında intravenöz veya ağızdan flukonazol tedavisi (yükleme, 12 mg/kg veya maksimum 800 mg; idame tedavisi, günde 6 mg/kg veya maksimum 400 mg) kullanılabilir. Vorikonazol 6 mg/kg (maksimum 400 mg) iki doz yükleme sonrasında, günde iki kez 3-4 mg/kg (maksimum 200-300 mg günde iki kez) idame dozunda verilebilir. Başlangıç tedavisi olarak, vorikonazolün flukonazolden daha üstün olduğuna dair bir veri saptanmamıştır(23).

C. krusei'nin sebep olduğu kandidemde, özellikli hastalarda ağızdan tedaviye geçiş aşamasında vorikonazol tedavisi tercih edilebilir. *C. glabrata* ilişkili enfeksiyonlarda vorikonazole veya flukonazole duyarlıysa bu iki tedaviden herhangi biri seçilebilir. Kandidemi tedavisinde oral itrakonazol tedavisi önerilmemektedir. Amfoterisin B preparatları, amfoterisin B deoksikolat (AmB-d), amfoterisin B kolloidal dispersiyon (ABCD), amfoterisin B lipid kompleks (ABLK) ve lipozomal amfoterisin B (LAmB) olarak sıralanmaktadır. Amfoterisin B, *C. lusitanae* haricinde diğer tüm kandida türlerine etkilidir ve günlük 3-5 mg/kg dozunda önerilmektedir (23,55). Ekinokandin veya LAmB tedavisi uygulanan hastalarda 5-7 gün sonra klinik durum stabil hale geldiyse, etken flukonazole hassas ise ve kültür sonuçlarında negatif sonuç elde edildiyse flukonazol tedavisine geçilebilir (23). Kandidemi tanısı alan hastaların hepsinde tedavi başladıktan sonraki ilk yedi gün içinde göz dibinin muayenesi, her gün veya iki günde bir kan kültürü takibi yapılması önerilmektedir. Yaygın kandida enfeksiyonu (hematojen yayılımı) olmayan hastalarda, kan kültüründe kandida negatifleştikten, semptom ve bulgular düzeldikten sonra, tedaviye 14 gün daha devam edilmelidir. Kandidemi kaynağı santral venöz kateter ise mutlaka kateter çıkarılmalıdır. Kateterin çıkarılmadığı özel durumlarda ise ekinokandin, LAmB veya ABLK kullanılabilir (23,55).

Nötropenik Hastalarda Kandidemi Tedavisi

Nötropenik hastaların tedavisi, nötropenik olmayan hastaların tedavisine benzer özellikler gösterir. Ekinokandin, amfoterisin B ve flukonazolün tedavi dozları da aynıdır (27). AGIHO ve DGHO kılavuzlarında ekinokandin tedavisi daha düşük kanıt seviyesinde başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. Klinik olarak ağır olmayan hastalarda yüksek kanıt düzeyi olmamakla birlikte daha önce azol tedavisi uygulanmamışsa flukanazol tedavisi bu hastalara başlanabilir. (23). Kliniği stabil ve duyarlı etkenle enfekte olan hastalarda, kan kültürü negatifleşmiş ise nötropenin devam ettiği sürede oral vorikonazole geçilebilir (23). Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı (European Conference on Infections in Leukaemia- ECIL) rehberine göre hematolojik hastalığa sahip kişilerde vorikonazol tedavisi orta kanıt düzeyinde önerilirken, diğer nötropenik olan hastalarda vorikonazol tedavisi daha yüksek kanıt düzeyinde önerilmektedir. ECIL, nötropenik

hasta gruplarında LAmB'nin ekinokandinlerle aynı seviyede emniyetli olduğunu raporlamıştır (56).

ECIL, *C. glabrata* enfeksiyonlarında hematolojik hastalığı olan veya olmayan tüm hastalarda, ekinokandinlerin daha etkili olduğu düşünmekte ve önermektedir. Hematolojik takip gerektiren hastalığı olanlarda, LAmB, ABLC ve ABCD eşit düzeyde kanıt seviyesine sahip olup ekinokandinlerden sonraki sırada yer almaktadır. *C. krusei* tedavisinde IDSA'ya göre ekinokandinler, LAmB veya vorikonazol tedavisi uygulanabilir. (23). ECIL'de hematolojik takip gerektiren hastalığı olanlarda, *C. krusei* tedavisinde sırasıyla ekinokandinler, LAmB, ABLC ve AmB-d tedavisini önerilmektedir. ECIL'de *C. parapsilosis* enfeksiyonlarında başlangıç tedavisinde flukonazol önerilirken, daha önce flukonazol tedavisi almış olanlarda ekinokandinler tavsiye edilmektedir (56).

Nötrofil sayısının düşük kalacağı öngörülen sürenin uzunluğu hastaların klinik izlemi ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Nötropeni olan dönemde gözde kandida enfeksiyonu bulguları daha düşük oranda görülür. Nötropeni düzeldikten sonra ilk yedi gün içinde oftalmik muayene tekrarlanmalıdır. Nötropeni süresinin daha fazla sürmesi bekleniyorsa, granülosit koloni stimüle eden faktör tedavisi uygulanabilir. Tedavi süresini belirleyen ve tüm hastalarda uygulanan durum, yaygın enfeksiyonu olmayan hastalarda, nötropenin düzelmesi ile eş zamanlı klinik bulgu ve semptomların da düzelmesinin beklenmesidir. Nötropenin düzelmesi sonrasında elde edilen negatif kan kültürlerinin ilkinden sonra, 14 gün daha tedavinin devam edilmesi uygun görülmüştür (23).

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: T.A.; Tasarım: G.A.; Literatür Taraması: G.A., T.A., D.Y.; Makale Yazımı: G.A., D.Y.; Eleştirel İnceleme: T.A., D.Y.

KAYNAKLAR

- Leon C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, Leon MA, Nolla-Salas J, Jorda R E, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: result of the EPCAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28: 233-42.
- Arman D. Yoğun bakım ünitesinde gelişen fungal enfeksiyonlar. Ulusoy S, Arman D, Uzun O, editorler. *Fungal Enfeksiyonlar Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi*. 2008.
- Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 87-9.
- Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent J-L. Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 550-5.
- Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302(21): 2323-9.
- Esen Ş. Yoğun bakımda fungal enfeksiyonlar. Arman D, Odabaşı Z, editorler. *Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi* 2009: 125-35.
- Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. *Türk J Clin Lab*. 2017; 8(3): 85-90.
- Matthaiou DK, Christodouloupoulou T, Dimopoulos G. How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 205.
- Topçu Willke A, Çerikcioğlu N, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Etkenlere Göre Enfeksiyonlar Cilt 2*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002:1797-809.
- Bilgehan H. *Candida*'ların tarihçesi, ekolojisi ve dağılımı. Tümbay E, editör. *Candida ve İnfeksiyonları*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No:6. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986: 1-8.
- Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994; 220: 751-8.
- Akalın H. Nosokomial fungal enfeksiyonlar. Willke TA, Soyletir G, Doğanay M, editorler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji 3*. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008: 616-24.
- Wenzel RP. Nosocomial candidiasis: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 1531-4.
- Ghannoum MA, Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. *Mycoses*. 1990; 33: 265-82.
- Wingard JR: Infections due to resistant *Candida* species in a patients with cancer who receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 1994; 19: 49-53.
- Hong Nguyen M, James EP, Arthur JM, David CT: The changing face of candidemia: Emergence of non-candida albicans species and antifungal resistance. *Am J Med*. 1996; 100: 617-23.
- Seneviratne CJ, Jin L, Samaranyake LP. Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review. *Oral Dis*. 2008; 14(7): 582-90.
- Yucesoy M. Hastane enfeksiyonları ve funguslar. Yuca A, Cakır N, editorler. *Hastane İnfeksiyonları 2*. Baskı İzmir: İzmir Guven Kitabevi 2009: 228-37.
- Hedderwick SA, Lyons MJ, Liu M, Vazquez JA, Kauffman CA. Epidemiology of yeast colonization in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19: 663-70.
- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(4): 1829-35.
- Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015; 36(11): 657-68.
- Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis*. 2006; 6: 21.
- Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 20: 485-506.
- Picazzo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel JF. Candidemia in the critically ill patient. *Int J Antimicrob Agent*. 2008; 32(2): 83-5.

25. Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C. Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrob.* 2009; 33(6): 554.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.10.035>
26. Paiva JA, Pereira JM, Tabah A, Mikstacki A, de Carvalho FB, Koulenti D. Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EURO-BACT study. *Crit Care.* 2016; 20: 53.
27. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care.* 2016; 20(1): 125.
28. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 685-702.
29. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, Group CS. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 292-9.
30. Walsh TJ, Merz WG. Pathologic features in the human alimentary tract associated with invasiveness of *Candida tropicalis*. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 803-8.
31. Kayabaş U. Yoğun bakım unitelerinde fungal, viral, paraziter enfeksiyonlar ve yaklaşım. *Türkiye Klinikleri.* 2006; 2: 50-6.
32. Yalcın AN. Fungemiler. Ulusoy S, Arman D, Uzun O, editorler. *Fungal Enfeksiyonlar Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi.* 2006: 117-30.
33. Edwards JE. *Candida Species*. In: Mandell, Bennett, Dolin, editorler: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005: 2938-57.
34. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care.* 2002; 17: 168-75.
35. Agvald-Ohman C, Klingspor L, Hjelmqvist, Edlund C. Invasive candidiasis in long term patients at a multidisciplinary intensive care unit: Candida colonization index, risk factors, treatment and outcome. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40: 145-53.
36. Ahmed A, Azim A, Baronia AK, Marak KR, Gurjar M. Risk prediction for invasive candidiasis. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication Indian J Crit Care Med.* 2014; 18(10): 682-8.
37. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006; 34(3): 730-7.
38. Ibanez-Nolla J, Torres-Rodriguez JM, Nolla M, Leon MA, Mendez R, Soria G, et al. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients. *Mycoses.* 2001; 44: 47-53.
39. Yalcın AN. Fungemiler. Ulusoy S, Arman D, Uzun O (editorler). *Fungal Enfeksiyonlar Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi* 2006: 117-30.
40. Van Veen SQ, Claas EC, Kuijper EJ. Highthroughput identification of bacteria and yeast by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in conventional medical microbiology *J Clin Microbiol.* 2010; 48(3): 900-7.
41. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 27-34.
42. Azap OK, Arslan H. Tanı yöntemleri. Arman D, editor. *Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal Enfeksiyonlar Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi* 2008; 19-26.
43. Cruciani M, Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 1479-87.
44. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 465-84.
45. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 44-69.
46. Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for presence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003; 10: 882-5.
47. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(2): 665-70.
48. Croxatto A, Prod'homme G, Greub G. Applications of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. *FEMS Microbiol Rev.* 2012; 36: 380-407.
49. Yılmaz S, Duyan S, Artuk C, Diktaş H. Mikrobiyolojik tanılamada MALDI-TOF MS uygulamaları TAF preventive. *Medicine Bulletin.* 2014; 13: 421-6.
50. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules.* 2014; 19(1): 1085-119.
51. Pasqualini L, Mencacci A, Leli C, Montagna P, Cardaccia A, Cenci E. Diagnostic performance of a multiple real-time PCR assay in patients with 60 suspected sepsis hospitalized in an internal medicine ward. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(4): 1285-8.
52. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 97.
53. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(12): 1739-46.
54. Strollo S, Lionakis MS, Adjemian J, Steiner CA, Prevots DR. Epidemiology of hospitalizations associated with invasive candidiasis, United States, 2002–2012. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(1): 7.
55. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID

guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.

56. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients Haematologica; 2017; 102(3): 433- 44.

SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER DERGİSİ YAZIM KURALLARI

1. GENEL BİLGİLER

Dergilerin, uluslararası standartları göz önüne alarak, bir makalenin hazırlanması sırasında uyulması gereken ilkeleri belirlemeleri ve değerlendirmeye alacakları makalelerde bu kurallara uygunluğu kontrol etmeleri, bilimsel yayıncılık standartlarımızın yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle gönderilecek yazılar Uluslararası Medikal Dergisi Editörleri Konseyi (ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Birliği (WAME) ve Yayın Etik Kuralları (COPE) kriterlerine uygun olarak hazırlanmalıdır.

Değerlendirme sisteminin başlangıcında tüm yazarlar için yazarlar tarafından imzalanmış dergi Telif Hakkı Devir Formunun sisteme yüklenmesi istenir.

Bilimsel dergilere gönderilecek bir makalenin hazırlığı sırasında uyulması gereken, uluslararası tıp dergilerinin de kabul ettiği ve uyguladığı standartlar şu şekilde olmalıdır:

- Yayınlanmak için gönderilen çalışmaların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir.
- Makale gönderiminde, makale yazarları için "Open Researcher and Contributor Identifier-ORCID ID" alanı zorunludur.
- Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorunda olmalıdır. Bu konudaki hukuki sorumluluk yazarlara aittir.
- Bilimsel toplantılarda sunulan yazılar, belirtilmesi koşuluyla değerlendirmeye alınır.
- Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya <http://www.tdk.org.tr> adresi ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.
- Örneklem genişliğinin nasıl belirlendiği, örneklemenin nasıl yapıldığı ve veri analizinde hangi biyoistatistiksel yöntem ve prensiplerin kullanıldığı "GEREÇ VE YÖNTEMLER" bölümünün sonunda "İstatistiksel Analiz" alt başlığı altında verilmelidir.

Tüm yazılar benzerlik veya intihal açısından titizlikle kontrol edilir.

Dergi Yazım kurallarına uygun olmayan çalışmalar "Hakem Değerlendirme Sürecine" alınmamaktadır.

Dergi Aşırma Politikası (İntihal İlkesi)

İntihal, başkalarının yayınlanmış ve yayınlanmamış fikirlerinin veya kelimelerinin (veya diğer fikri mülkiyet haklarının) atfı veya izin olmadan kullanılması ve mevcut bir kaynaktan elde edilmek yerine yeni ve orijinal olarak sunulmasıdır. Kendinden aşırma, bir yazarın aynı konuyla ilgili önceki yazılarının bazı bölümlerini, yayınlarında başka bir yerde, özellikle alıntı olarak belirtmeden kullanması anlamına gelir (<https://wame.org/recommendations-on-publication-ethics-policies-for-medical-journals>).

Sağlık Bilimlerinde Değer dergisinde, 2019 yılından itibaren editör değerlendirmesinde intihal ve/veya kendinden aşırma tespiti edilen yayınlar değerlendirmeye alınmayacaktır. Dosya yükleme sürecinde yazarların uygun bir intihal programı (iThenticate, Turnitin vb.) kullanarak elde ettikleri benzerlik raporunu diğer dosyalarla birlikte sisteme yüklemeleri gerekmektedir.

Ekim 2019'dan itibaren benzerlik oranı %25'ten fazla olan makaleler intihal olarak kabul edilerek reddedilecektir.

2. BİLİMSEL SORUMLULUK

Gönderilen makalede tüm yazarların akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır.

Dergi ile iletişim görevini yapan yazar, tüm yazarlar adına yazının son halinin sorumluluğunu taşır.

3. ETİK SORUMLULUK

"İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygunluk ilkesi aranmalıdır. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlardan, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) aldıklarını belirtmeleri gerekmektedir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlardan, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmelidirler.

Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) alınmalıdır.

Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editör sunum sayfasında belirtmelidirler.

Makalede "Etik Kurul Onayı" alınması gerekli ise; yazarlar etik kurul izni-onayı aldıklarını "Gereç ve Yöntemler" bölümünde tarih ve numarasıyla beyan etmelidir.

Makalede, Araştırma ve Yayın Etiğine uyulduğuna dair ifadeye yer verilmelidir.

4. YAYIN/Telif HAKKI

Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın/telif hakları dergimize aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır.

Her makale için yazarlar, "Telif Hakkı Devir Formu"nu doldurup, makale ile birlikte dergiye göndermelidirler.

5. YAZI ÇEŞİTLERİ

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Dergilere yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri aşağıdaki kategorilerde olmalı ve belirtilen yapılarla hazırlanmalıdır.

Dergi Yazım kurallarına uygun olmayan çalışmalar "Hakem Değerlendirme Sürecine" alınmamaktadır.

a) Orijinal Araştırma: Prospektif, retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalardır.

Yapısı:

- Türkçe ve İngilizce ana başlıklar ve kısa başlıklar olmalıdır (kelimelerin ilk harfleri büyük olmalı).
- ÖZ (*Türkçe ve İngilizce olmalı,
 - *Yapılandırılmış formda olmalı "Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results), Sonuç (Conclusion)",
 - *Ana ÖZ en az 200 ve en fazla 250 kelime olmalı)
- GİRİŞ
- GEREÇ VE YÖNTEMLER
- BULGULAR
- TARTIŞMA
- SONUÇ
- TEŞEKKÜR
- KAYNAKLAR

b) Derleme: Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanmalıdır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedeni olmalıdır.

Yapısı:

- ÖZ (En az 150 ve en fazla 200 kelime olmalı, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- KAYNAKLAR (Kaynak sayısı 40 ile sınırlıdır.)

c) Olgu Sunumu: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı:

- ÖZ (En az 100 ve en fazla 150 kelime olmalı, Türkçe ve İngilizce)
- GİRİŞ
- OLGU SUNUMU
- TARTIŞMA
- KAYNAKLAR

d) Editöryel Yorum/Tartışma: Yayınlanan orijinal araştırma makalelerinin, araştırmanın yazarları dışında konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. İlgili makalenin sonunda yayımlanmalıdır.

e) Editöre Mektup: Son bir yıl içinde dergide yayınlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimeden oluşan yazılardır.

Yapısı:

- Başlık ve öz bölümleri yoktur.
- Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır.
- Sayı ve tarih verilerek hangi makaleye ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

f) Bilimsel Mektup: Genel tıbbi konularda okuyucuyu bilgilendiren, basılmış bilimsel makalelere de atıfta bulunarak o konuyu tartışan makalelerdir.

Yapısı:

- ÖZ (En az 100 ve en fazla 150 kelime olmalı, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- KAYNAKLAR

g) Cerrahi Teknik: Operatif tekniklerinin ayrıntılı işlendiği makalelerdir.

Yapısı:

- ÖZ (En az 100 ve en fazla 150 kelime olmalı, Türkçe ve İngilizce)
- Cerrahi Teknik
- KAYNAKLAR

h) Ayırıcı Tanı: Güncel değeri olan olgu sunumlarıdır. Benzer hastalıklarla ilgili yorumu içermektedir.

Yapısı:

- ÖZ (En az 100 ve en fazla 150 kelime olmalı, Türkçe ve İngilizce)
- Konu ile ilgili başlıklar
- KAYNAKLAR (3-5 arası)

i) Orijinal Görüntüler: Literatürde nadir gözlenen açıklamalı tıbbi resim ve fotoğraflardır.

Yapısı:

- Konu ile ilgili 300 kelimelik metin ve orijinal resimler
- KAYNAKLAR

j) Tanınız Nedir?: Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren hastalıklar hakkında soru-cevap şeklinde hazırlanmış yazılardır.

Yapısı:

- Konu ile ilgili başlıklar
- KAYNAKLAR (3-5 arası)

k) Tıbbi Kitap Değerlendirmeleri: Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

l) Soru Cevaplar: Tıbbi konularda bilimsel eğitici-öğreticiliği olan soru ve cevap şeklinde oluşturulan yazılardır.

SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER DERGİSİ YAZIM KURALLARI

6. YAZIM KURALLARI

Dergiye yayımlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uygunluk aranmalıdır.

YAZININ HAZIRLANMASI:

Dergi Yazım kurallarına **uygun olmayan** çalışmalar "**Hakem Değerlendirme Sürecine**" alınmamaktadır.

1. Yazılar Microsoft Word® belgesi olarak hazırlanmalıdır.
2. Yazılar **1,5 aralıklı, 12 punto ve metni iki yana hizalanmış** olarak, "**Times New Roman**" karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır ve **sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine** yerleştirilmelidir. **Paragraf girintisi yapılmamalıdır.**
3. Editöre sunum sayfasında gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri belirtilmelidir.
4. Kapak sayfası; yazının başlığını ve 40 karakteri geçmeyen kısa başlığını (Türkçe-İngilizce), yazarların çalışmaya katkı oranları beyanı, yazarların adlarını, akademik unvanlarını, ORCID® numaralarını, çalıştıkları kurum(ları), yazışmaların yapılacağı yazarın adını, açık adresini, telefon ve faks numaralarını ve e-posta adresini içermelidir.
5. Değerlendirmeye alınacak yazılar, "başlıklar, öz, ana metin, kaynaklar, tablo ve/veya şekilleri" içerecek şekilde tek bir dosyada sunulmalıdır.
6. Yazıda **çalışmanın başlığı ve kısa başlığı (Türkçe ve İngilizce) kelimelerin ilk harfleri büyük olacak şekilde koyu ve sola hizalanarak yazılmalıdır.** Türkçe başlık ve kısa başlık ÖZ bölümünden önce, İngilizce başlık ve kısa başlık ise ABSTRACT bölümünden önce gelmelidir.
7. Yazının türüne göre **diğer başlıklar (örn: ÖZ/ABSTRACT, GİRİŞ/INTRODUCTION, GEREÇ VE YÖNTEMLER/MATERIAL AND METHODS, TARTIŞMA/DISCUSSION, SONUÇ/CONCLUSION, KAYNAKLAR/REFERENCES) ise büyük harflerle, koyu ve sola hizalanarak yazılmalıdır.**
8. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek yazılmalıdır.
9. Öz bölümü yazı çeşidine göre Türkçe ve İngilizce olarak oluşturulmalıdır.
10. **Türkçe yazılarda (ABSTRACT bölümü dışında) ondalık rakam ayrıacı olarak virgöl kullanılmalı, İngilizce yazılarda (Türkçe ÖZ bölümü dışında) ise ondalık rakam ayrıacı olarak nokta kullanılmalıdır.**

ANAHTAR KELİMELEER:

Yayımlanmış bir makaleye, araştırmacıların ulaşabilmesini sağlayan en önemli unsurlardan biri anahtar kelimelerdir. Anahtar kelimenin makale konusuna uygun, yeterli sayıda, standartlaşmış bir terminoloji ile belirtilmesi, makalenin atfı almasında ve bilime katkısının oluşmasında büyük önem taşımaktadır.

1. En az 2 adet olacak şekilde, Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.
2. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgöl (;) ile ayrılmalıdır.
3. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir. Anahtar kelime seçimi için, izleyen bağlantı tıklanarak açılan sayfada, ilgili konuya ait uygun kelime girilerek anahtar kelimelere ulaşılabilir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).
4. Türkçe anahtar kelimeler "TR Dizin Anahtar Terimler Listesi" ve "Türkiye Bilim Terimleri (TBT)"ne uygun olarak verilmelidir (<http://www.bilimterimleri.com>).

Medical Subject Headings (MeSH) Nedir?

Uluslararası başlıca makale tarama dizinleri ve veri tabanlarında, makalelerin sınıflandırılması için kullanılmakta olan, tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan ve sürekli güncellenen, İngilizce makalelerin anahtar kelimelerinin seçilebileceği, geniş bir tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Türkiye Bilim Terimleri (TBT) Nedir?

Uluslararası başlıca tıbbi-biyolojik terminolojiye standart getirmeyi amaçlayan, şimdilik 192.000 tıbbi-biyolojik terim içeren ve sürekli güncellenen, Türkçe makalelerin anahtar kelimelerinin seçilebileceği tıbbi-biyolojik terimler dizinidir.

Anahtar Kelimeler Neden MeSH ya da TBT Arasından Seçilmelidir?

MeSH ve TBT terimleri, ana başlıklar ve alt başlıklardan oluşan, birbiri ile ilişkilendirilmiş hiyerarşik bir yapı ile kodlanmışlardır. Böylece tek bir terim ile yapılan aramada, ana başlıklar yanında terimin ilişkilendirildiği tüm alt başlıklar da otomatik olarak aramaya dâhil edilir. Aynı terim, birden çok terminoloji ile tanımlanmış olduğundan, araştırmacının az verile, kolay ve hızlı bir şekilde mümkün olduğunca çok makaleye ulaşabilmesini sağlar.

KISALTMALAR:

Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (Scientific style and format: the CBE manual for authors, editors, and publishers) kaynağına başvurulabilir.

ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER:

1. Şekil, resim, tablo ve grafikler kaynaklar bölümünden sonra verilmelidir.
2. Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır. Net baskı elde edilebilmesi için şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .tif, .png, .jpg veya .gif dosyası olarak (piksel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte taranarak) dergiye ayrıca iletilmelidir.
3. Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.
4. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.

5. Tablo başlıkları tablo üstünde, şekil ve grafik başlıkları şekil ve grafiğin altında, ilk harf dışında tüm kelimeler küçük harflerle yazılmalıdır (Tablo 1. ve Şekil 1.).

TEŞEKKÜR:

Makalelerde, eğer çıkar çatışması/çakışması, finansal destek, bağış ve diğer bütün editörel (İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa, metnin sonunda belirtilmelidir.

KAYNAKLAR:

Dergilerin atfı sayılarının sağlıklı olarak tespit edilebilmesi, kaynakların düzgün yazılmasıyla doğrudan ilişkilidir. Düzgün bir kaynak yazımında, makaleye ulaşılabilirliği sağlayacak bilgiler tam ve doğru olarak yer almalıdır. Her derginin, kaynak yazım kuralları için uluslararası düzeyde bir standart oluşturarak, makalelerinde bu standartları uygulaması, bu açıdan önemlidir.

Kaynakların metin içindeki gösteriminde Vancouver stili kullanılmalıdır. Metin içinde kaynaklar kullanım sırasına göre numaralandırılarak cümle sonunda parantez içinde verilmelidir.

Örnek:

- o ...olduğu gösterilmiştir (1,2,7-9).
- o Smith ve arkadaşları (4)...
- o Smith ve ark. (4)...
- o Smith ve arkadaşlarının (4)...
- o Khalifa ve Elmessiry'nin (5) çalışmasında...

Kaynaklar dizini, metin içinde kaynakların verildiği sıraya göre oluşturulmalıdır.

Yazıda kullanılan referansların kolay yönetimi için EndNote® ya da benzeri bir program kullanılabilir. Ancak yazı dergiye gönderilmeden önce kaynak listesi düz metin haline getirilmiş olmalıdır.

Genel geçerliliği olan bir kaynak yazımında:

Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "et al" (Türkçe makaleler için "ve ark.") eklenmelidir.

Kişisel deneyimler ve basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilmemelidir.

DOI tek kabul edilebilir on-line referans olmalıdır.

Kaynak bir Dergi ise;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i(nokta). (boşluk) Makale ismi (ilk harf dışında tüm kelimeler küçük harflerle)(nokta). (boşluk) Dergi ismi(nokta). (boşluk) Yıl (noktalı virgöl); (boşluk) Cilt(Sayı)(iki nokta üst üste): (boşluk) başlangıç ve bitiş sayfaları (arada tire olacak şekilde verilmeli, bitiş sayfasının binler, yüzler ve/veya onlar basamağı başlangıç sayfasınıniki ile aynı ise, yalnızca birler ve/veya onlar basamağı belirtilir) (nokta).

a) Basılı dergi veya internet ortamında bulunan e-dergilerdeki makaleler için;

Örnek:

- o Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002; 935(1-2): 40-6.

b) Yazarı mevcut olmayan makaleler için;

Örnek:

- o 21st century heart solution may have a sting in the tail. BMJ. 2002; 325(7357): 184.

Kaynak bir Kitap ise;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i(nokta). (boşluk) Kitap ismi(nokta). (boşluk) Kaçınıcı baskı olduğu (ilk baskı değilse) (nokta). (boşluk) Şehir(iki nokta üst üste): (boşluk) Yayınevi(noktalı virgöl); (boşluk) Yıl(nokta).

Örnek:

- o Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

a) Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;

Örnek:

- o Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors. Management of pain and anxiety in the dental office. Philadelphia: WB Saunders; 2002.

Not: Türkçe kaynaklarda "editors", "editörler" olarak ifade edilmelidir.

b) Kitabın bir bölümü için;

Örnek:

- o Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Not: "in" ifadesi sadece İngilizce kitaplar için kullanılır. Türkçe kaynaklarda "p" ve "editor(s)" sırasıyla "s" ve "editör(ler)" olarak ifade edilmelidir.

Kaynak bir Ansiklopedi veya Sözlük ise;

Ansiklopedi veya sözlük ismi(nokta). (boşluk) Kaçınıcı baskı olduğu(nokta). (boşluk) Şehir(iki nokta üst üste): (boşluk) Basımevi(noktalı virgöl); (boşluk) Yıl(nokta). (boşluk) Bölüm(noktalı virgöl); (boşluk) başlangıç ve bitiş sayfaları (arada tire olacak şekilde verilmeli, bitiş sayfasının binler, yüzler ve/veya onlar basamağı başlangıç sayfasınıniki ile aynı ise, yalnızca birler ve/veya onlar basamağı belirtilir) (nokta).

SAĞLIK BİLİMLERİNDE DEĞER DERGİSİ YAZIM KURALLARI

Örnek:

- o Dorland's illustrated medical dictionary. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. Filamin; p. 675.

Not: Türkçe kaynaklarda "ed" ve "p" sırasıyla "baskı" ve "s" olarak ifade edilmelidir.

Kaynak bir Tez ise;

Yazarın soyadı ve isminin başharfi(nokta). (boşluk) Tez ismi (boşluk) [tez türü](nokta). (boşluk) Şehir(iki nokta üst üste): (boşluk) Üniversite veya Kurum ismi(noktalı virgül); (boşluk) Yıl(nokta).

Örnek:

- o Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [PhD dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Kaynak Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi ise;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i(nokta). (boşluk) Bildiri ismi(nokta). (boşluk) Editörün(lerin) soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i (virgül), (boşluk) editör(ler)(nokta). (boşluk) Konferans/Kongre/Sempozyum ismi(noktalı virgül); (boşluk) Yıl(noktalı virgül); (boşluk) Şehir(nokta). (boşluk) Yayın yeri(iki nokta üst üste): (boşluk) Yayınevi(noktalı virgül); (boşluk) Yıl(nokta). (boşluk) başlangıç ve bitiş sayfaları (arada tire olacak şekilde verilmeli, bitiş sayfasının binler, yüzler ve/veya onlar basamağı başlangıç sayfasınıniki ile aynı ise, yalnızca birler ve/veya onlar basamağı belirtilir) (nokta).

a) Bir kitapta yayınlanmış Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi için;

Örnek:

- o Khalifa ME, Elmessiry HM, ElBahnasy KM, Ramadan HMM. Medical image registration using mutual information similarity measure. In: Lim CT, Goh JCH, editors. Icbme2008: Proceedings of the 13th International Conference on Biomedical Engineering; 2008 Dec 3-6; Singapore. Dordrecht: Springer; 2009. p. 151-5.

Not: "In" ifadesi sadece İngilizce kitaplar için kullanılır. Türkçe kaynaklarda "p" ve "editor(s)" sırasıyla "s" ve "editör(ler)" olarak ifade edilmelidir.

b) Bir kitapta yayınlanmamış Konferans/Kongre/Sempozyum Bildirisi için;

Örnek:

- o Waterkeyn J, Matimati R, Muringanzia A. ZOD for all: scaling up the community health club model to meet the MDGs for sanitation in rural and urban areas: case studies from Zimbabwe and Uganda. International Water Association Development Congress; 2009 Nov 15-9; Mexico.

Kaynak bir Web Sitesi ise;

Yazarın soyadı ve isminin başharfi (varsa)(nokta). (boşluk) Web sitesinin ismi (boşluk) [Internet](nokta). (boşluk) Basım yeri(iki nokta üst üste): (boşluk) Yayınevi(noktalı virgül); (boşluk) İlk Yayın Tarihi(boşluk) [Son güncelleme tarihi(iki nokta üst üste): (boşluk) (noktalı virgül); (boşluk) Erişim tarihi(iki nokta üst üste): (boşluk)](nokta). (boşluk) Erişim adresi: (iki nokta üst üste): (boşluk) URL(nokta).

Örnek:

- o Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [Updated: 2002 May 16; Cited: 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

7. YAZININ GÖNDERİM AŞAMASINDA DİKKAT EDİLECEK NOKTALAR

- o Sorumlu yazar, "Telif Hakkı Devir Formu"nu doldurup, çalışma ile birlikte dergiye göndermelidir.
- o Yazarlar, makaleyi değerlendirmek üzere 3 hakemin ismi ve güncel iletişim bilgilerini (açık posta adresleri, e-posta, telefon, faks) ayrı bir kapak sayfasında bildirmelilerdir. Editörler, hakemleri seçme hakkını korur.

- o Yazılar, dergipark.gov.tr den dergi sistemine yüklenerek yapılmalıdır.
- o Part® Microsoft word ve EndNote ilgili firmaların tescilli markalarıdır.

