



Journal of
**BIOTECHNOLOGY
& STRATEGIC
HEALTH RESEARCH**
(BSHR)

Cilt / Vol: 6

Sayı / Issue: 3

Aralık / December: 2022

e-ISSN 2587-1641

jbiosad@gmail.com



DergiPark tarafından yürürlüğe konulan kurallar çerçevesinde yazarların “Etik İlkeler ve Yayın Politikası” ile “Yazım Kuralları” na uyulması konusunda ilgili başlıkları dikkatlice incelemesi tavsiye edilmektedir.

Dergi 2022 yılından itibaren sadece İngilizce yazı kabul etmeye başlayacaktır.



Değerli Bilim İnsanları,

Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi (JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH), Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği'nin uluslararası, bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan açık erişimli, bilimsel yayın organıdır. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanır. Dergi ağırlıklı olarak İngilizce yayın kabul etmektedir.

Derginin amacı; etik kurallara uyumlu hazırlanmış biyoteknolojik, kritik, stratejik sağlık araştırmaları ile ilgili bilimsel makaleleri, klinik ve deneysel çalışmaları, derleme, olgu sunumu, editöre mektup ve editöryel yorum türündeki yazıları yayınlarak literatüre ve sağlık alanındaki tüm disiplinlerde katkı sağlamaktır.

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan araştırmacılarıdır.

Dergimizin 6. Yılı, Aralık 2022 sayımızda da yine birbirinden ilginç derleme ve araştırma yazıları ile karşınızdayız. Makalelerini gönderen değerli yazar arkadaşlarımıza ve zaman ayıran hakemlerimize teşekkür eder, bilginin kullanılarak toplum sağlığına değerli katkılar sağlanmasını temenni ederiz.

DergiPark tarafından yürürlüğe konulan kurallar çerçevesinde yazarların "Etik İlkeler ve Yayın Politikası" ile "Yazım Kuralları" na uyulması konusunda ilgili başlıkları dikkatlice incelemesi tavsiye edilmektedir.

Editör

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Editor in Chief



Deneyisel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği
JOURNAL of BIOTECHNOLOGY and STRATEGIC HEALTH RESEARCH
Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı çıkar.
Three issues annually: April, August, December

Yayın dili: Türkçe ve İngilizcedir
Publishing Language: Turkish and English

<http://dergipark.gov.tr/bshr>

Sahibi (Owner)

Deneyisel, Biyoteknoloji, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği Adına Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ
Experimental, Biotechnology, Clinical and Strategic Health Research Association on behalf of Mustafa ALTINDIS MD

Baş Editör (Editor in Chief)

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi

Yayın Kurulu (Editorial Board)

Editör Yardımcıları (Associate Editors)

Prof. Dr. Selma ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi

Teknik Editörler (Manuscript Editors)

Dr. Öğr. Üyesi Halit FURUNCUOĞLU, Sakarya Üniversitesi

Türkçe Dil Editörü (Turkish Language Editor)

Prof. Dr. Nazmi ZENGİN, Konya NE Üniversitesi

İngilizce Dil Editörü (English Language Editor)

İlke Erkeskin, Dr. Abduljalil KHALILULLAH (KSA)

Biyoistatistik Editörü (Editor in Biostatistics)

Prof. Dr. Selma ALTINDIŞ, Sakarya Üniversitesi

Prof. Dr. Ünal ERKORKMAZ, Sakarya Üniversitesi

Dergi Sekreterleri (Secretary)

Gülsüm KAYA, MSc gulsumkaya78@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Fatma CEVAHİR fatmacevahir@subu.edu.tr

Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, KORUCUK, 54200, Sakarya

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası: <http://dergipark.gov.tr/bshr>

E-posta: jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Tel: +90 (264) 295 72 77 **Faks:** +90.264.295 6629

Dizin Bilgisi (Indexing)

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH(Biyoteknoloji ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi); "Türkiye Atif Dizini", "Türk Medline", "Google Scholar", "ASOS Index", "SOBIAD"ve "CrossRef" gibi ulusal ve uluslararası dizinlerde taranmaktadır. Makalelere DOI verilmektedir.



Danışma Kurulu (Advisory Board)

- Prof. Dr. Banu ÇAKIR Hacettepe Unv Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD
 Prof. Dr. Celil GÖÇER Lokman Hekim Unv Tıp Fa KBB AD
 Prof. Dr. Doğan ÜNAL SBU Ankara Onkoloji Hastanesi Üroloji AB
 Prof. Dr. Fikretin ŞAHİN Yeditepe Ün Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. Ertuğrul KILIÇ İst Medipol Unv Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. Handan ANKARALI Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
 Prof. Dr. Haydar SUR Üsküdar Unv Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. İsa GÖKÇE GOP Unv Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Fakültesi / Biyomühendislik Bölümü, TOKAT
 Prof. Dr. Mustafa Necmi İLHAN Gazi Unv Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. Osman HAYRAN İst Medipol Unv Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. Süleyman YILDIRIM, Ph.D. İst Medipol Unv Tıp Fakültesi
 Prof. Dr. Şaban TEKİN TUBİTAK MAM Genetic Engineering and Biotechnology Institute, Kocaeli
 Prof. Dr. Zeliha Koçak TUFAN AYBU Tıp Fak Enfeksiyon Hast AD
 Dr. Muhammed LOKMAN MD Department Basic Medical Sciences, International Islamic University Malaysia
 Kristian BANYAI Hungarian Academy of Sciences
 Ra'ed AbuOdeh, PhD College of Health Sciences Medical Lab Sciences University of Sharjah Sharjah, UAE
 Edmond PUCA Infectious Disease, University Hospital Center Mother Teresa, Albania
 Gheyath Khaled Nasrallah Assoc Prof of Biomedical Science, PhD, MT Doha, Qatar
 Doç. Dr. Arda Işık, Pittsburg Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Magee Womens Hastanesi, Meme Cerrahi Onkolojisi, ABD & Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye
 Doç. Dr. Bilal Houshaymi, Lübnan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Bölümü, Beyrut, Lübnan
 Danışma Kurulu listesi, ünvan ve isimlerin alfabe harf önceliğine göre sıralanmıştır.



MAKALE YAZIM KURALLARI

Derginin Kapsamı

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH, yılda üç kez Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği tarafından yayımlanmakta olup tıp alanında ve sağlık bilimlerinin ilgili konularında yazılmış İngilizce veya Türkçe makaleler kabul edilmektedir. Dergiye kabul edilecek yazı türleri deneysel araştırmaları, klinik ve laboratuvar çalışmalarının sunulması amaçlı özgün makaleler, vaka sunumları, derleme makaleleri ve editöre mektuplardır.

A. Genel Bilgiler

> Etik Kurallar

Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir dergide değerlendirilme sürecinde olmaması, yayım için kabul edilmiş ve de yayımlanmamış olması, bilimsel ve etik kurallara uygun şekilde hazırlanması gereklidir. Yazarlar, makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğundan sorumludur. (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms/>).

Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "Yöntem" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmesi onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'ne gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin "Yöntem" bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Sonuç olarak, etik kurul kararı gerektiren klinik ve deneysel insan ve hayvanlar üzerindeki çalışmalar için etik kurul onayı alınmış olmalı, bu onay makalede "Etik Kurul Onay Numarası" ile belirtilmelidir ve belgelendirilmelidir.

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhekimlik veya Servis Şefliği tarafından arşivde çalışmasına izin verildiğine dair bir belgenin çalışmaya eklenmesi zorunludur. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazetesinin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır. Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dergiye gönderilen makalelerden hakeme gönderilmesi uygun görülen makaleler konunun uzmanı hakemlere gönderilir. Makalenin yayımlanabilmesi için iki hakemin de olumlu görüş bildirmesi gerekmektedir. Değişikliği gerek görülürse takdirde, istenilen değişiklikler yazarlarca 15 gün içerisinde yapıldıktan sonra yayın tekrar incelemeye alınır, yazım ve dil bilgisi hataları makalenin içeriğine dokunulmaksızın yayın kurulu tarafından düzeltilir.

Derleme yazılarında, tüm yazarların derleme konusu ile ilgili en az bir SCI/SCI-expanded indekse giren yayınının bulunması gerekmektedir.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerinin bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Dergi İntihal İlkesi

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'de makale göndermeden önce uygun intihal yazılım programlarıyla (iThenticate, Turnitin: Tezler için vb.) makalenizdeki benzerlik durumunu belirlemeniz beklenir. Benzerlik oranlarının dergimiz için kaynaklar hariç % 20'ün altında olması istenmektedir.

Singeler, Birimler ve Kısaltmalar

Dergimiz, İngilizce makalelerde Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.) uzaşlarını; Türkçe makalelerde ise TDK Yazım Kılavuzu, Türkiye Bilim Terimleri ve TÜBA Türkçe Bilim Terimleri Sözlüğü'nü esas almaktadır. P, x, µ, η, or v gibi karakterler, sözcük işlem uygulamasının simge menüsünden seçilerek kullanılmalıdır. Sayılarla birimler arasında bir boşluk bırakılmalı (örn. "3 kg"), sayılarla yüzde simgesi arasında boşluk bırakılmamalıdır (örn. "%45"). Tüm kısaltma ve kısa adlar, ilk kez kullanıldıklarında tanımlanmalıdır. Canlıların ve mikroorganizmaların jenerik isimleri, tür adını değiştirmeden, uygun şekilde kısaltılmalı ve yatık olarak yazılmalıdır.

Makale Hazırlama Şekli ve Biçimi & Gönderim

Makale gönderimi çevrimiçi olarak <http://dergipark.gov.tr/bshr> adresine Microsoft Word dosyası olarak eklenmelidir. "Öz", "Ana Metin ve Kaynaklar (Çizelgeler dahil)" Microsoft Word dosyası (.doc veya .docx uzantılı) olarak, 12 yazı tipi boyutunda, Times New Roman karakterleriyle, 1,5 satır aralığıyla ve paragraflar iki yana yaslanmış olarak yazılmalıdır. Makalelerin değerlendirilmeye alınabilmesi için, başvuru esnasında "Telif Hakkı Devir Formu" doldurulmalıdır. Bu formu içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmaz. Makaleler, Ana metnin sayfa numaraları, her sayfanın sağ alt köşesinde belirtilmelidir.

Makaleler, Türkçe veya İngilizce yazılabilir.

B. Yazım Kuralları

Metin içi ve metin sonu kaynak gösterimi için, AMA (Amerikan Tıp Birliği/American Medical Association) Stili kullanılmaktadır (<http://library.nymc.edu/informatics/amastyle.cfm>; <https://drive.google.com/drive/folders/1lhzyxgnau1IBPUBYfKN1vTBKbPE3LBXQ>).

Dergide kör hakemlik uygulaması söz konusu olduğundan makale ana metin üstünde yazarlara ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Tüm makale yazarlarının, ORCID iD (Open Researcher and Contributor ID) numaraları başlık sayfasına eklenmelidir.

B. 1. Başlık Sayfası

Yazarlar başlık sayfasından başlanarak numaralandırılmalı, sayfa numaraları sağ alt köşeye yazılmalıdır. Başlık sayfasında; yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), başlık altında tüm yazarların ad ve soyadları, kurumları yer almalıdır. Sorumlu yazarın adı ve soyadı, telefon numarası, e-posta ve yazışma adresleri bulunmalıdır. Makale başlığı, 25 kelime ile sınırlı, Türkçe ve İngilizce dillerinde verilmelidir. Kısa başlık (running title, running head) 50 karakterle (boşluk dahil) sınırlı şekilde Türkçe ve İngilizce olmalıdır.

B. 2. Öz Sayfası

Öz (Abstract), Türkçe ve İngilizce olarak en fazla 250 sözcük olacak şekilde; Amaç (Objective), Yöntem (Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerinden oluşmalıdır. Derleme ve olgu sunumunda öz sayfası bölümlere ayrılmadan yazılmalıdır.

Öz'ün altına "anahtar kelimeler" (en az 3, en fazla 6) verilmelidir. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler Index Medicus'da "Medical Subjects Headings" listesine uygun olmalıdır (Bkz: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri, uygun olarak verilmelidir (Bkz: www.bilimterimleri.com). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercümesi verilmelidir.

B. 3. Ana Metin

B. 3. 1. Özgün Araştırma

Sırasıyla ve kesin sınırlarla ayrılmış "Giriş", "Yöntem", "Sonuç" ve "Tartışma" bölümlerinden oluşmalıdır. Sonuç kısmı, ayrı bir bölüm olarak veya Tartışma'nın son paragrafı olarak yazılabilir. Tartışma kısmının son paragrafında çalışmanın sonuçları ifade edilebilir, ek bir başlık açılmasına gerek yoktur.

En çok 15 sayfa (öz, teşekkür ve kaynaklar hariç) olmalıdır.

Sistemik derleme ve meta-analiz özgün araştırma makalesi kapsamındadır. Yazarlar, taslaklarını gönderirken sistemik derleme ve meta-analiz için, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) beyanatı (<http://www.prisma-statement.org/>), yönergesine uydularını gösteren standart listelerini kullanmalı ve istendiğinde sunulmalıdır.

Sözcük sayısı öz, teşekkür ve kaynaklar hariç en çok 5 000 olmalıdır. Kaynak sayısı, 50'yi geçmemelidir (derleme hariç). Metin boyunca bilimsel terimler yatık olarak yazılmalıdır.

B.3.2. Derleme

En çok 20 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Derlemeler, standart yazı şeklinden farklıdır. Yazı yazma evrensel formatı IMRAD derleme yazılarında uygulanmamaktadır. Ana hatlarıyla "Giriş" bölümü daha geniş olmakta ve derlemenin amacını ve yazı gereğini açıklamaktadır.

"Yöntem" ve "Bulgular" kısmı bulunmamaktadır. Tartışma kısmı yine geniş tutulacak ve kişisel deneyimler doğrultusunda aynı konuda yapılmış çalışmalar ve onların sentezi yapılacaktır. Sonuç anlamında bir yorum ve değerlendirme paragrafı bulunmalıdır. Kaynaklar ise tüm yazılara göre daha fazla sayıda olacaktır. Ancak mutlaka yazarın kendi çalışmaları da bulunacaktır.

B.3.3. Olgu Sunumu

En çok 10 sayfa (öz, teşekkür ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Olgu sunumlarında ise sırasıyla giriş, olgu sunumu ve tartışma bölümlerini içermelidir.

B.3.4. Editöre Mektup

En çok 5 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Çizim ve çizelge içermez. Bir makaleye ithaf olarak yazılmış sayı ve tarih verilerek belirtilmeli ve metnin sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır.

B.4. Çizim ve Çizelgeler

Metin içerisinde kullanılan fotoğraf, grafik, şekil, resim gibi görsel sunum araçları "Çizim" olarak tanımlanır. "Tablo" ise sınıflandırılmış verilerin yer aldığı görsel sunum araçlarıdır. Tablolar kaynaklardan sonra başlıklarıyla birlikte verilmelidir. Tablolar, başlığın alt ve üstünde, ayrıca alt satırın altında yatay kenarlık ve sol sütunun sağ dikey kenarlığı olacak şekilde düzenlenmelidir.

Figür ve Tablolar, numaraları ile metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlelerin sonunda ayrıca içinde belirtilmeli; sırayla numaralandırılmalıdır.

Örnek tablo:

Tablo 1. Araştırmaya katılanların ilk başvuru tarihini birinci basamakta çalışan hekime yapmama nedenleri



Başvurmama Nedeni	*n	%
Sadece psikiyatri uzmanı ruh sağlığı hizmeti sunabilir		
Birinci basamakta çalışan hekimin bu hizmeti sunduğunu bilmemem		
Ebeveyn kararıydı		
Birinci basamakta çalışan hekime güveniyorum ancak tercih etmedim		
47	53,4	
17	19,3	
12	13,6	
12	13,6	

* Toplam hasta sayısı

Tablolar, metne dahil edilmemeli ve sistem üzerinden "Görseller" başlığı seçilerek yüklenmelidir. Görseller; JPG, GIF, PNG veya TIFF formatında gönderilmelidir. Metine ek olarak sisteme yüklenen tüm çizim başlıkları, "Çizim Başlığı" altında, kaynaklardan sonra listelenmelidir. Kullanılan kısaltmalar çizim ve çizelgelerin altındaki açıklamada 10 yazı boyutunda belirtilmelidir. Ondalık sayıların belirtilmesinde Türkçe metinlerde virgül işareti, İngilizce metinlerde nokta işareti kullanılmaktadır. Yüzde ile belirtilen sayılarda Türkçe metinlerde sayı öñünde, İngilizce metinlerde ise sayı arkasında % işareti kullanılmaktadır.

B. 5. Açıklamalar

Çalışmada teşekkür, daha önce sunulduğu kongre, çıkar çatışması olmadığı, maddi destek, başı ya da teknik yardım gibi konular metnin sonunda kaynaklardan önce belirtilmelidir. Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır. Araştırma desteği (Üniversite Bilimsel Araştırma projeleri , TÜBİTAK projeleri ve benzeri kurumlardan) alınmışsa, proje numarası belirtilmelidir.

C. Kaynak Gösterimi

Dergimiz, kaynak gösteriminde AMA stilini kullanılmaktadır ve kaynak yazımında atf düzenleme programlarının kullanımını tavsiye edilmektedir (EndNote, Mendeley, Zotero vb.).

C. 1. Metin İçinde;

Kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmaktadır ve kaynak numaraları üst simge olarak verilmektedir. Örneğin, "... belirtmektedir8, bildirilmiştir8,13,18. , şekildedir8-10

C. 2. 'Kaynaklar' Başlığı Altında;

Kaynaklar ayrı bir liste olarak metin içindeki sıralamalarına göre numaralandırılarak verilmektedir. Kaynak sayısı özün araştırılarda en çok 50, olgu sunularında en çok 20, editöre mektuplarda ise en çok 5 olmalıdır.

Kaynaktaki yazar sayısı 3 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli; 3'den fazla ise, Türkçe kaynak gösteriminde sadece ilk 3 isim yazılmalı "ve ark." şeklinde, İngilizce kaynak gösteriminde ise ilk 3 isim yazılmalı ve "et al." şeklinde gösterilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmaktadır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmaktadır. Çevrimiçi yayınlar için DOI (digital object identifier) numarası verilmelidir.

Örnek:

1. Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. The American Journal of Medicine. 2000; 109(6): 481-488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

Örnekler:

1. Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. Leukemia. 2003; 17: 427-436.
2. Ozelcik F, Oztosun M, Gülsün M, ve ark. İdiopatik trombositopenik purpura ön tanılı bir olguda EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni. Türk J Biochem. 2012; 37(3): 336-339.

Örnek:

1. Yoldas O, Bulut A, Altindis M. Hepatit A Enfeksiyonlarının Güncel Yaklaşımı. Viral Hepatit J 2012; 18: 81-86.
2. Bir derginin ek sayısı (Supplement) kaynak gösterileceği zaman; İngilizce makalelerde (Suppl.) ve Türkçe makalelerde ise (ES) şeklinde gösterilmelidir.
Çevrimiçi makale ise tam yayın tarihi kullanılır. Genellikle cilt ve dergi sayıları, sayfa numaraları yoktur. Makaleye doğrudan ulaşım adresi ve erişildiği tarih verilmelidir.

Örnek:

5. Frederickson BL (2000, Mart 7). Cultivating positive emotions to optimize health and well-being. Prevention & Treatment 3, Makale 0001a. http://journals.apa.org/prevention/volume3/pre003000-1a.html adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.
Kitabın kaynak gösterimi ise yazarların adı, kitabın adı, birden çok basımı varsa kaçınıcı basım olduğu, basımevi, basım yeri, basım tarihi belirtilmelidir

Örnek:

2. Strunk W Jr., White EB. The Elements of Style (4. baskı). Longman, New York, 2000.
Kaynak çok yazarlı bir kitabın bölümü ya da bir makalesi ise bölümün ya da makalenin yazarı, bölümün ya da makalenin adı, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, cildi, kitabın yayın yönetmenleri, basım yeri, sayfaları,

tarif yazılmaktadır.

Örnek:

3. Meltzer HY, Lowy MT. Neuroendocrin function in psychiatric disorders. American Handbook of Psychiatry, 2. Baskı, cilt 8, PA Berger, HKH Brodie (Ed), New York. Basic Books Inc, 1986; s. 110-117.
Çeviri kitaplar aşağıdaki şekilde kaynak olarak gösterilmelidir.

Örnek:

4. Liberman RP. Yetiştirmeden İyileşmeye: Psikiyatrik İyileştirim Elkitabı. American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC. 2008. Çev. Mustafa Yıldız, Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği, Ankara, 2011.
Kaynak çevrimiçi (internetten yer alıyor) ise erişim tarihi ile birlikte yazılmaktadır.

MAKALE SÜREÇ YÖNETİMİ

A. Çift-Kör Hakemlik

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH (J of BSHRS), yılda 3 kez yayınlanan ve çift-kör hakemlik sürecinden geçen bilimsel makalelerin yayımlandığı ulusal/uluslararası ve hakemli bir akademik dergidir. Yayınların incelenmesi için çalışmaların içeriğine ve hakemlerin uzmanlık alanlarına göre en az iki hakem, makale alan editörü/leri tarafından atanır. Bu süreçte hakem değerlendirmeleri raporları elektronik ortamda isimsiz olarak gönderilir. Değerlendirmeyi yapan hakemlerin isimleri çift-kör yöntemi gereği raporlarda ve dergide belirtilmemektedir. Talep edilmediği halde, hakem olarak dergiyi katkı sağladığına ilişkin yazılı bir belge hakemlere verilebilir. Yazarlar, hakemlerle doğrudan iletişime geçemez, değerlendirme ve hakem raporları dergi yönetim sistemi aracılığıyla iletilir. Bu süreçte değerlendirme formları ve hakem raporları editör aracılığıyla sorumlu yazara iletilir.

B. Karar Alma Süreçleri

Yayınlanmak üzere gönderilen tüm çalışmalar, değerlendirme için alanlarında uzman en az iki hakeme gönderilir. İnceleme sürecinin tamamlanmasından ardından editör, söz konusu çalışmanın doğruluğu, araştırıcının ve okuyucular için önemi, hakem raporları, telif hakkı ihlali ve intihal gibi yasal düzenlemeleri de göz önünde bulundurarak hangi çalışmaların yayınlanacağına karar verir. Editör, bu kararı verirken diğer editörlerden veya hakemlerden de tavsiyeler alabilir.

C. İvedilik

Hakem değerlendirmesi yapmak üzere davet alan bir hakem, ilgili çalışma için hakemlik yapmayı yapmayacağını yedi gün içinde editöre bildirmelidir. Kabul edilen hakemlik değerlendirme süreci onbeş, sorumlu yazara bildirilen değişikliklerin tamamlanması için, yazarlara verilen süre ortalama onbeş gündür. Sorumlu yazara son okuma için gönderilen metnin değerlendirme süresi ise üç gündür. Değerlendirme için hakemlere gönderilen çalışmalar gizli belge olarak tutulmalıdır. Çalışmalar başkalarına gösterilmemeli, içerikleri tartışılmamalıdır. Gerekli durumlarda editörün izni dahilinde hakemler başka meslektaşlarından tavsiye isteyebilirler. Editör, bu izni ancak istisnai bir koşul olması durumunda verebilir. Gizlilik kuralı, hakemlik yapmayı reddeden kişileri de kapsamaktadır.

E. Tarafsızlık İlkesi

Değerlendirme sürecinde yazarlara yönelik kişisel eleştiri yapılmamalıdır. Değerlendirmeler, nesnel ve çalışmaların geliştirilmesine katkı sağlayacak şekilde olmalıdır.

F. Kaynak Belirtme

Hakemler, çalışmada atf olarak belirtilmeyen alıntılar varsa bunları yazarlara bildirmekle yükümlüdür. Hakemler, alanda atfı bulunmayan eserlere ya da benzer eserlerle çıkışın alıntılara özellikle dikkat etmelidir. Hakemler, daha önce yayınlanmış herhangi bir çalışma ya da bilgiyle benzerliği olan yayınların farkedilmesi durumunda editörleri bilgilendirmelidir.

G. Bilgilendirme ve Çıkar Çatışması

Hakemler, çalışmasını değerlendirmekle görevlendirildikleri herhangi bir yazar, şirket ya da kurumla işbirliğine dayalı herhangi bir bağlantıları olması durumunda değerlendirme yapmayı kabul etmemeli ve durumdan editörü haberdar etmelidir.

Hakemler, değerlendirme için gönderilmiş, yayınlanmamış eserleri ya da eserlerin bölümlerini yazar(lar)ın yazılı onayı olmadan kendi çalışmalarında kullanamaz. Değerlendirme sırasında elde edilen bilgi ve fikirler hakemler tarafından gizli tutulmalı ve kendi çıkarları için kullanılmamalıdır. Bu kuralar, hakemlik görevini kabul etmeyen kişileri de kapsamaktadır.

YAZI GERİ ÇEKME TÜM YAZARLARIN ONAYI İLE OLMALIDIR.

Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Prof. Dr. Mustafa Altındış
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası,
KORUCUK, 54200, Sakarya

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

http://dergipark.gov.tr/bshr

E-posta: jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Tel: +90 (264) 295 72 77

Faks: +90.264.295 6629



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Scope of the Journal

The JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH is published electronically 3 times a year by the Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Association and accepts English or Turkish-language manuscripts in all fields of medicine (Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research) and other related health sciences. Contribution is open to researchers of all nationalities. The following types of papers are welcome: original articles (for the presentation of clinical and laboratory studies), case reports, review articles, and letters to the editor.

Submission Procedures

All manuscripts must be submitted electronically via the internet to the JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH through the online system for ULAKBIM dergipark <http://dergipark.gov.tr/bshr> You will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files.

There are no page charges.

Papers are accepted for publication on the understanding that they have not been published and are not going to be considered for publication elsewhere. Authors should certify that neither the manuscript nor its main contents have already been published or submitted for publication in another journal. The copyright release form, which can be found at <http://dergipark.gov.tr/bshr> after you started submission, and it must be signed by the corresponding author on behalf of all authors and referees are kept anonymous. Manuscripts may be rejected without peer review by the editor-in-chief if they do not comply with the instructions to authors or if they are beyond the scope of the journal. Any manuscript that does not conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, as reported at <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>, will also be rejected. After a manuscript has been accepted for publication, i.e. after referee-recommended revisions are complete, the author will not be permitted to make changes that constitute departures from the manuscript that was accepted by the editor. Before publication, the galley proofs are always sent to the authors for corrections. Mistakes or omissions that occur due to some negligence on our part during final printing will be rectified in an errata section in a later issue. This does not include those errors left uncorrected by the author in the galley proof.

The use of someone else's ideas or words in their original form or slightly changed without a proper citation is considered plagiarism and will not be tolerated. Even if a citation is given, if quotation marks are not placed around words taken directly from another author's work, the author is still guilty of plagiarism. Reuse of the author's own previously published words, with or without a citation, is regarded as self-plagiarism. All manuscripts received are submitted to iThenticate*, a plagiarism checking system, which compares the content of the manuscript with a vast database of web pages and academic publications. Manuscripts judged to be plagiarised or self-plagiarised, based on the iThenticate* report or Turnitin for theses, will not be considered for publication. It is suggested for you to determine the ratio in the iThenticate* report of your manuscript before you submit it. Editorial board decided that this ratio should be less than 30, and if not, then the manuscripts are not accepted and sent back to author(s).

All experimental or clinical researches done in humans or animals should follow the ethical rules. The ethical approval form must be sent and the number of approval must be given in the manuscript. The ethical problems belong only to the author(s).

All copyright of the published papers belong to Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Association.

The copyright fee is not paid to all authors.

In manuscripts based on scanning of archive records, a consent form is needed that shows the permission for retrospective work and signed by Head of the Department, hospital manager or clinic manager.

Preparation of Manuscript Style and format:

Manuscripts should be submitted to <http://dergipark.gov.tr/bshr> as Microsoft word file in Times New Roman font. All manuscripts including references should be typed in 12 font size, one and a half (1.5) line space and justified. Upon submission, the copyright release form should be filled and downloaded. The manuscript submissions without a copyright release form will not be evaluated.

Each page of main text of the manuscript should be numbered on the right hand side. Manuscripts should be written in Turkish or English. Contributors who are not native English speakers are strongly advised to ensure that a colleague fluent in the English language or a professional language editor has reviewed their manuscript. Repetitive use of long sentences and passive voice should be avoided. It is strongly recommended that the text be run through computer spelling and grammar programs.

Symbols, Units, And Abbreviations:

In general, the journal follows the conventions of Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.). Spaces must be inserted between numbers and units (e.g., 3 kg), but not between numbers and mathematical symbols (+, -, ±, ×, =, <, >) and between numbers and percent symbols (e.g., 45%). Please use International System (SI) units. All abbreviations and acronyms should be defined at first mention. Thereafter, generic names should be abbreviated as appropriate without altering the species name.

Types of Manuscripts Original Article

It should consist of "Introduction", "Methods", "Results" and "Discussion". Conclusion may be written as a last paragraph of discussion, there is no need to add a separate section for conclusion. The whole length of text should be maximum 5 000 words (except abstract, acknowledgements and references). The numbers of references should be maximum 50. Also, scientific names should be spelled italics throughout the text.

Review

It should be maximum 6 000 words (except abstract and references). The author(s) should have at least one published paper in a journal indexed in SCI/SCI-expanded related to the topics of the review. The abstract should be as one paragraph and should be written without a section. The numbers of references should be maximum 100.

Case Report

It should be maximum 1 500 words (except abstract, acknowledgement and references). Case reports should consist of abstract, keywords, introduction, case report and discussion sections. The numbers of references should be maximum 10. Figures or Tables should follow the main text in a separate pages.

Letter to Editor

It should be maximum 1 000 words (except abstract and references). No Tables or Figures are included. If it was written referring to another article, the number and the date should also be added. The name, affiliation(s) and address of author(s) should be written at the end of the text. The numbers of references should be maximum 5.

Manuscript Arrangement

Manuscripts should be arranged as follows: "Title page", "Abstract", "Keywords", "Main text", "Acknowledgements", "References", "Tables", and "Figures".

Title page

All submissions must include a title page, which is to be uploaded as a separate document. The title page should contain the full title in sentence case (e.g., Urothelial cancers: clinical and imaging evaluation). The title should be limited to 25 words or less and should not contain abbreviations. The title should be a brief phrase describing the contents of the paper. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible. It should be written in capital letters both in Turkish and in English. Title in English should be written using italic letters for Turkish manuscripts and vice versa. The first and the family names of the authors should be written in small letters as the first letter being the capital.

The full names and affiliations of all authors should be given clearly and briefly with their institutions, address with zip code and name of country, and the contact details of corresponding author (E-mail address and telephone). In addition, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) numbers of all authors should be included into the title page.

Abstract

The abstract should be brief, indicating the purpose/significance of the research, methodology, major findings and the most significant conclusion (s). The abstract should not contain literature citations that refer to the main list of reference attached to the complete article. The abstract should be written as a single paragraph and should be in reported speech format (past tense); complete sentences, active verbs and the third person should be used. The abstract should be structured to include the study's "Objective", "Methods", "Results", and "Conclusion" under 4 separate headings. Abstracts of review articles should be a brief overview of the main points from the review. In reviews and case reports, abstract should be written without any sections. The abstract (English and Turkish) should not be more than 300 words.

Keywords

The authors must provide 3-6 keywords for indexing purposes and to facilitate the retrieval of articles by search engines. Keywords should be different from the words that make up the title of the article. Keywords should be written below the abstracts both in Turkish and English. Acronyms should be avoided. For English keywords, always try to use terms from the Medical Subjects Headings list from Index Medicus (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). For Turkish keywords, terms from Turkish Scientific Terms (www.bilinterimler.com) should be used.

Main text

Introduction

The introduction should be clear and concise, with relevant references on the study subject and the proposed approach or solution. There should be no subheadings. Excessive citation of literature should be avoided. Only necessary and the latest citations of literature that are required to indicate the reason for the research undertaken and the essential background should be given.

Methods

Explain clearly but concisely your clinical, technical, or experimental procedures. A precise description of the selection of your observational or experimental subjects (for example patients or laboratory animals including controls) must be presented. Experimental research involving human or animals should be approved by ethical committee. All chemicals and drugs used must be identified correctly, including the generic names, the name of the manufacturer, city and country in parenthesis. The techniques or methodology adopted should be supported with standard references. Briefly describe methods that have been published but are not well known as well as new or substantially modified methods. Description of established procedures are unnecessary. Apparatus should be described only if it is non-standard; commercially available apparatus used should be stated (including manufacturers' name, address in parenthesis). Only SI units should be used for each measurements.



Results

The result section should provide complete details of the experiment that are required to support the conclusion of the study. The results should be written in the past tense when describing findings in authors experiments. Previously published findings should be written in the present tense. Speculation and the detailed interpretation of the data should not be included in the results but should be put into the discussion section.

Discussion

Statements from the "Introduction" and "Results" sections should not be repeated here. The final paragraph should highlight the main conclusions of the study.

Tables and Figures

The visual presentations like photographs, graphics, pictures etc. must be labelled "Figures". Whereas, the "Tables" shows the classified data. Tables should be added after the "References" section. Figure legends should be placed into the end of the main text. Figures should be uploaded as a separate file following the Dergipark System.

All tables and figures must have a caption and/or legend and be numbered (e.g., Table 1., Figure 2.), unless there is only one table or figure, in which case it should be labelled "Table" or "Figure" with no numbering. Captions must be written in sentence case (e.g., Figure 1. Macroscopic appearance of the samples.). The font used in the figures should be Times New Roman. If symbols such as \times , μ , η , or ν are used, they should be added using the Symbols menu of Word.

All tables and figures must be numbered consecutively as they are referred in the text. Please refer to tables and figures with capitalisation and unabbreviated (e.g., "As shown in Figure 2. ...", and not "Fig. 2" or "figure 2"). The resolution of images should not be less than 118 pixels/cm when width is set to 16 cm. Images must be scanned at 300 dpi resolution and submitted in .jpeg, .png or .tif format.

Graphics and diagrams must be drawn with a line weight between 0.5 and 1 point. Scanned or photocopied graphs and diagrams are not accepted.

Charts must be prepared in 2 dimensions unless required by the data used. Charts unnecessarily prepared in 3 dimensions are not accepted.

Figures that are charts, diagrams, or drawings must be submitted in a modifiable format, i.e. our graphics personnel should be able to modify them. Therefore, if the program with which the figure is drawn has a "Save as" option, it must be saved as .pdf. If the "Save as" option does not include .pdf extension, the figure must be copied and pasted into a blank Microsoft Word document as an editable object. It must not be pasted as an image file (.tiff or .jpeg) unless it is a photograph.

Tables and figures, including caption, title, column heads, and footnotes, must not exceed 16 x 20 cm and should be no smaller than 8 cm in width. For all tables, please use Word's "Create Table" feature, with no tabbed text or tables created with spaces and drawn lines. Please do not duplicate information that is already presented in the figures. Tables must be clearly typed, each on a separate sheet, and single-spaced. Tables may be continued on another sheet if necessary, but the dimensions stated above still apply.

Tables should be arranged as a horizontal borderline as well as below the last line. Moreover, there should be vertical line on the right of first column on the left hand side. Abbreviations used in the tables such as (*) should be explained below the table in 10 font size.

In Tables written in Turkish, decimal numbers should be written with comma, however in English text, decimal numbers should be written with dots. Percentages (%) should be placed in front of the numbers without space and behind the numbers in Turkish and English text, respectively.

Example for a Table:

Table 1. The reasons of not applying to general practitioner for the first application.

The reasons	n*	%
Only Psychiatrist can do it		
No information about general practitioner		
Parents decision		
Not preferred	47	53.4
17	19.3	
12	13.6	
12	13.6	

*Total number of patients.

Acknowledgement

All acknowledgements, poster/oral presentations, financial supports, grants, technical supports and the conflict of interest should be mentioned at the end of the text.

Funding

The type of Project or the financial support such as scientific projects of University, TUBITAK projects etc. should be added at the end of the text including the numbers and the year of the projects.

References

While talking about the source in the text, the first author's surname in Er and his friends' study¹², or in Er et al.¹². Both authors should be given the surnames of both authors (similar results were found in the study

conducted by Öncü and İlke¹³).

Citations in the text should be identified by numbers as superscript, for example, "The results were as follows: 4. If there are more than one references, separate the numbers with comma, for example, "Several interventions have been successful at increasing compliance.^{11,14"}

In following journals, first and the last numbers should be separated by "-.", for example: Diabetes mellitus is associated with a high risk of foot ulcers¹⁻³ or "As reported previously,^{1,3-6"}

Do not include personal communications, unpublished data, or other unpublished materials as references, although such material may be inserted (in parentheses) in the text. In the case of publications in languages other than English, the published English title should be provided if one exists, with an annotation such as "(article in Turkish with an abstract in English)". If the publication was not published with an English title, provide the original title only; do not provide a self-translation. A short title for use as a running head (not to exceed 30 characters in length, including spaces between words) is needed. References should be formatted as follows (please note the punctuation and capitalisation):

The list of references at the end of the paper should be given in order of their first appearance in the text. All authors should be included in reference lists unless there are more than 6, in which case only the first 3 should be given, followed by "et al." in English and "ve ark." in Turkish references.

The number of references should not be more than 60 in original articles, not more than 100 in review articles, not more than 20 in case reports and not more than 5 in letter to editor. The journal requires DOI numbers, when available, to be included in all references. Personal experiences and researches without a DOI number should not be used.

In order to arrange the reference list easily, our journal suggest the use of reference arrangement programmes such as EndNote or Mendeley etc.).

For a reference in the reference list, the surname of author, the first letter of author's name, the title of the reference, the name of the journal, the year of the journal, the numbers of its volume, issue and pages should be written. The name of the journal should be abbreviated as in AMA (American Medical Association) (<http://library.nymc.edu/informatics/amastyle.cfm>). If the abbreviation is not available, whole name of the journal should be written.

Published papers

Yoldas O, Bulut A, Altindis M. Current Approach to Hepatitis A Infections. *Viral Hepatit J* 2012; 18: 81-86.

Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*. 2003;17:427-436.

Ozcelik F, Ozotusun M, Gülsün M, ve ark. Pseudothrombocytopenia due to EDTA in a case with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Biochem*. 2012;37(3):336-339.

Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. *Am J Med*. 2000;109(6):481-488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

If a supplement of a journal is referred, (suppl.) in English and (ES) in Turkish manuscripts should be used.

Electronic journal articles

If a journal from a website is used, the date of publishing is used. Usually, there is no numbers of volume, issue or pages. The web address and date of download should be given.

Example:

Acetaminophen poisoning. In: DynaMed [database online]. EBSCO Information Services. [http://0-](http://0-search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862)

[search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862](http://0-search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862).

Updated

March 09, 2010. Accessed March 23, 2010.

Book

Harmening D. *Modern Blood Banking & Transfusion Practices*. 6th ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 2012.

Strunk W Jr., White EB. *The Elements of Style*. 4th ed. New York, NY: Longman; 2000.

Chapter in a book

Solensky R. Drug allergy: desensitization and treatment of reactions to antibiotics and aspirin. In: Lockey R, ed. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker; 2004:585-606.

McCall RE, Tankersley CM. Phlebotomy and specimen considerations. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE, editors. *Clinical Chemistry: Techniques, Principles, Correlations*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Williams; 2010:33-73.

Conference proceedings

Weber KJ, Lee J, Decresse R, Subjasis M, Prinz R. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success. Paper presented at: 25th Annual American Association of Endocrine Surgeons Meeting; April 6, 2004; Charlottesville, VA.

Chiu H, Rosenthal M. Search engines for the World Wide Web: a comparative study and evaluation met-



hology. Paper presented at: American Society for Information Science Annual Conference; October 19-24, 1996; Baltimore, MD. <http://www.asis.org/annual-96/electronicproceedings/chu.html>. Accessed February 26, 2004.

Theses

Fenster SD. Cloning and Characterization of Piccolo, a Novel Component of the Presynaptic Cytoskeletal Matrix [master's thesis]. Birmingham: University of Alabama; 2000.

Publication Policy and Manuscript Evaluation Process

A. Double-blinded peer-reviewed method

Biotechnology and Strategic Health Research (J BSHRS) is published 3 times a year (April, August, December) and it is double-blinded peer-reviewed system national journal.

Editorial and publication processes of the BSHRS Derg. are shaped in accordance with the guidelines of the international organizations such as the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE). The journal is in conformity with Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice). Processing and publication is free of charge with the Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi. Authors are not charged a fee at any point during the publication process. All manuscripts should be submitted through the journal's web page at <http://dergipark.gov.tr/bshr>.

For the evaluation of papers, at least two referees are determined considering the content of the manuscript or the professional scientific area of the referees. In this step, referee assessment form is sent via internet without names. The personal data of the referee is not shown since the double-blind peer-reviewed method is used. Upon request, a written document given to referee as the referee for that contribute to the journal. The authors cannot directly contact with the referees. The referee's evaluation report is sent by the journal management system. The evaluation forms and the referees' reports are sent to the corresponding author(s) by the editor.

B. Decision process

After the referees' evaluation process, the editor decides whether the manuscript will be accepted or not considering the accuracy and the importance of the work, referee's reports, copyright infringement and ethical problems such as plagiarism.

As the editor decides about the manuscript, he or she may require the suggestions of the other member of editorial board or referees.

C. Instancy

A referee invited to the journal for the evaluation of a manuscript should inform the editor about the acceptance in 7 days. The referee should complete the evaluation in 15 days and the corresponding author(s) should download the revised manuscript in 15 days. The requested reading time for the last version of the manuscript by the corresponding author is only 3 days.

D. Confidentiality (Privacy Statement)

Personal information such as names and electronic mail addresses are only used for the scientific purposes of the journal. Other than these purposes this information will not be used and will not be shared with the third parties. The manuscripts sent to referees for assessment are kept as confidential documents. The manuscripts are not shown to other people and the contents of them should not be discussed. If it is necessary, reviewers may need suggestions from their colleagues after editorial permission. The editor may give that permission only in the presence of exceptional condition. The confidentiality rules are also valid for the referees not accepting the assessment of the manuscript.

E. Objectivity principles

In the evaluation process, no personal criticism of the authors should be done. The evaluations should contribute to the development of works and be objective.

F. Citation to reference

The referees should inform the authors if there are any citations that are not referred in the manuscript. The referees should pay particular attention to the citations that do not refer to the subject or to the citations that coincide with similar works. The referees should inform the editors if any publications that have similarity to any previously published work or information are recognized.

G. Information and Conflict of Interest

The referees should not agree to make any evaluation if they have any relation with any author, company or institution in which they are tasked to evaluate their work and inform the editor. The referees may not use the unpublished works or sections of the works submitted for evaluation in their own work without the written consent of the author(s). The information and ideas obtained during the assessment should be kept secret by the referees and should not be used for their own interests. These rules include those who refuse the manuscript assessment.

H. Prevention of Plagiarism

J of Biotechnology and Strategic Health Research(J) of BSHR reports the similarity rates of the articles through the iThenticate and Turnitin programs and shows the care and sensitivity required to prevent plagiarism.

THE WITHDRAW OF THE ARTICLE MUST BE WITH THE APPROVAL OF ALL AUTHORS.

Corresponding Address

Prof. Dr. Mustafa Altındaş
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası,
KORUCUK, 54200, Sakarya

Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/bshr>

E-mail:

jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Phone: +90 (264) 295 72 77

Fax: +90.264.295 6629



DERLEME / REVIEW

- 201** *SARS-CoV-2'nin Süregelen Evrimi: Pandeminin Sonuna Ne Kadar Yakınız?*
The Continuous Evolution of SARS-CoV-2: How Close are We To The and Of The Pandemic?
 Elmas Pınar Kahraman Kilbaş, Mustafa Altındış
 DOI:10.34084/bshr.1200144

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES

- 213** *Life Long Learning Preferences of General Surgeons after Covid-19 : Hybrid Model*
Genel Cerrahların Covid-19 Sonrasında Yaşam Boyu Öğrenme Tercihleri : Hibrit Model
 Mehmet Fatih Ekici, Ali Cihat Yıldırım, Sezgin Zeren
 DOI:10.34084/bshr.1151729
- 220** *May The Delta Neutrophil Index Be Used As A Marker To Predict The Need For Bowel Resection In Incarcerated Hernias?*
Delta Nötrofil İndeksi, İnkarsere İnguinal Fıtıklarda Barsak Rezeksiyonu Gereğini Öngörmeye Bir Belirteç Olarak Kullanılabilir Mi?
 Emre Gönüllü, Ahmet Tank Harmantepe, İbrahim Furkan Küçük, Recayi Çapoğlu, Zülfü Bayhan, Mehmet Özdin, Gizem Fırtına
 DOI:10.34084/bshr.1185527
- 226** *The Effect of Gender in Extractions of Impacted Mandibular Third Molar: A Retrospective Cross-Sectional Study*
Gömülü Mandibular Üçüncü Molar Diş Çekimlerinde Cinsiyetin Etkisi: Retrospektif Kesitsel Bir Çalışma
 Görkem Tekin, Nesrin Saruhan, Ömür Dereci, Yasin Çağlar Koşar
 DOI:10.34084/bshr.1197597
- 231** *Our Colonoscopic Polypectomy Experience In The Tertiary Hospital Endoscopy Unit*
Üçüncü Basamak Hastane Endoskopi Ünitesinde Kolonoskopik Polipektomi Deneyimimiz
 Recayi Çapoğlu, Emre Gönüllü, Zülfü Bayhan, Bahaeddin Umur Aka, Emre Sabuncu, Merve Yiğit, Adem Şentürk
 DOI:10.34084/bshr.1205030
- 236** *Effects of Beverages Frequently Consumed By Children on Color Stability of Fiber-Reinforced Resin Crowns*
Çocukların Sıklıkla Tükettiği İçeceklerin, Fiberle Güçlendirilmiş Resin Kronların Renk Stabilitesi Üzerine Etkileri
 Eda Büyükbalant, Kübra Pedük
 DOI:10.34084/bshr.1205948
- 242** *2020-2021 Kış Sezonunda SARS CoV-2 ve Diğer Solunumsal Virüslerin Sürveyansı*
Surveillance of SARS COV-2 and Other Respiratory Viruses in 2020-2021 Winter Season
 yşe Betül Şahin, Hasan Zeybek, Hande Toptan, Mehmet Köroğlu, Mustafa Altındış
 DOI:10.34084/bshr.1209930

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

- 250** *COVID-19 Prognosis and Laboratory Parameters*
COVID-19, Prognoz ve Laboratuvar Parametreleri
 Hatice Şeyma Akça
 DOI:10.34084/bshr.1184296



SARS-CoV-2'nin Süregelen Evrimi: Pandeminin Sonuna Ne Kadar Yakınız?

The Continuous Evolution of SARS-CoV-2: How Close are We To The and Of The Pandemic?

  Elmas Pınar Kahraman Kılbaş¹,  Mustafa Altındış²

¹ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Doktora Programı, İstanbul, Türkiye.

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD, Sakarya, Türkiye.

ORCID ID: Elmas Pınar Kahraman Kılbaş <https://orcid.org/0000-0003-1348-625X>,

Mustafa Altındış <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Elmas Pınar Kahraman Kılbaş, e-posta / e-mail: elmspnrkk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 06-11-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 02-12-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2022

Kahraman Kılbaş EP, Altındış M. The continuous evolution of SARS-CoV-2: How close are we to the end of the pandemic?, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2022; 6(3):201-212

Öz

Pandeminin başlangıcından bu yana SARS-CoV-2 genomunun dizilenmesi, viral evrimin anlaşılmasına katkıda bulunmakta ve COVID-19 hastalığının kökenleri ve yayılmasına yönelik genomik epidemiyoloji araştırmalarına olanak sağlamaktadır. SARS-CoV-2, diğer RNA virüslerine benzer şekilde sürekli mutasyona uğramakta ve yeni varyantlar ortaya çıkmaktadır. SARS-CoV-2 varyantları arasında, bunların yalnızca bir kısmı, daha bulaşıcı oldukları ve daha ağır hastalıklara neden oldukları için halk sağlığı açısından risk oluşturabilmektedir. Bu mutasyonlar virüse seçici bir avantaj sağlayabilirler. Varyantlar insan sağlığı açısından daha riskli hale geldiğinde, endişe verici varyantlar (VOC) olarak adlandırılmaktadırlar. 2021 yılının Kasım ayına kadar pandeminin hâkimi olan Delta varyantı, hastaneye yatış ve ölüm riskinin artmasına neden olmuştur, ancak mevcut aşılarda bu varyanta karşı etkilidir. Son varyant olan Omicron, artan bulaşabilirlik ve azalmış antikor duyarlılığı ile karakterize edilmektedir. Bu derlemede, SARS-CoV-2 varyantlarının bulaşıcılıkları, hastalığın şiddeti ve bağışıklık duyarlılıkları ile ilgili bilgiler incelenecektir.

In this review, the epidemiology of Monkeypox and the general characteristics of the causative agent of Monkeypox is reviewed, with current information and data.

Anahtar Kelimeler COVID-19, SARS-CoV-2, Varyant, Mutasyon

Abstract

Sequencing the SARS-CoV-2 genome since the onset of the pandemic has contributed to the understanding of viral evolution and has enabled genomic epidemiology investigations into the origins and spread of COVID-19 disease. Similar to other RNA viruses, SARS-CoV-2 is constantly mutating and new variants appear. Among the SARS-CoV-2 variants, only some of them pose a public health risk because they are more contagious and cause more severe diseases. These mutations can give the virus a selective advantage. When variants become more risky to human health, they are called variants of concern (VOC). The Delta variant, which dominated the pandemic until November 2021, has resulted in an increased risk of hospitalization and death, but current vaccines are effective against this variant. The last variant, Omicron, is characterized by increased transmission and decreased antibody sensitivity. In this review, of SARS-CoV-2 variants, and the severity of the disease and their immune susceptibility will be discussed.

Keywords COVID 19, SARS-CoV-2, Variant, Mutation

GİRİŞ

Mutasyonlar, tüm virüslerin doğal bir özelliğidir. Bununla birlikte, RNA virüsleri DNA virüslerinden daha fazla mutasyon geçirmektedirler. Bazı DNA virüslerine kıyaslandığında RNA virüslerinin mutasyon geçirme hızı beş katı geçebilir. RNA virüsleri, replikasyon süreçlerinde doğası gereği hataya yatkın bir RNA polimeraz enzimi kullanır ve genomları, kopyalama döngüsünün her adımında mutasyona uğrar. Ayrıca, bu döngüler saatler içinde meydana gelebilir ve enfekte bir konakçıda farklı virüs popülasyonu oluşumuna neden olabilir. Koronavirüsler, RNA polimerazları tarafından eklenen hatalı mutajenik nükleotitleri kesen bir enzim bulundurması nedeniyle, diğer RNA virüslerinden daha az mutasyon geçirmektedirler¹. Virüsler, farklı konakçı genetik çeşitliliği ve farklı hücrel mikro ortamlarla karşılaşır. Bu durum virüsün virülansını, bulaşabilirliği ve patogenezi etkileyebilen mutasyonların artışına neden olabilmektedir².

Bir ya da daha fazla yeni mutasyon geçiren bir virüs, orijinal virüs varyantı olarak adlandırılır. Varyantlar kendi aralarında da bir veya daha çok mutasyon geçirebilmektedir. Virüsler sürekli mutasyona uğradığından, zamanla yeni varyantların ortaya çıkması beklenmektedir. Bazen yeni varyantlar rastgele ortaya çıkıp kaybolmakta, bazen de varlığını devam ettirmektedirler. COVID-19 pandemisi sırasında küresel olarak çok sayıda SARS-CoV-2 varyantı bildirilmiştir³. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), SARS-CoV-2 varyantları için halk sağlığına yönelik tehdit düzeyine göre bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir. Buna göre, varyantlar, “endişe uyandıran varyantlar” ve “dikkate alınması gereken varyantlar” olarak sınıflandırılmıştır. Hızla baskın hale gelen bazı varyantlar (B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2 ve B.1.1.529), ilgi çeken mutasyonlara sahip oldukları ve uluslararası yayılım gösterdikleri için endişe verici düzeye gelmiştir. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) ve DSÖ'nün haftalık epidemiyolojik raporlarına göre, dikkate alınması gereken varyantlar B.1.526, B.1.525, B.1.427/B.1.429 ve P.2'yi içermektedir^{4,5}.

Spesifik bir mutasyon olan D614G, tüm varyantlarda ortak. D614G mutasyonu, COVID-19 pandemisinin erken dönemlerinde ortaya çıktıktan sonra küresel anlamda baskın varyant haline gelmiştir. D614G, virüsün spike (S) glikoproteininin 614. pozisyonunda aspartik asidin glisin ile yer değiştirmesiyle sonuçlanan, non-sinonim bir mutasyondur. Bu mutasyonun, viryondaki S proteini birleşmesini artırarak SARS-CoV-2 enfektivitesini artırabildiği gösterilmiş ve hastaların üst solunum yollarında saptanan yüksek viral yük ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{6,7}. D614G mutasyonunun hastalık şiddeti ve ölüm oranlarına olan etkileri farklı çalışmalarda bildirilmiştir^{7,8}.

Endişe Uyandıran Varyantlar (VOC)

Hastalığın bulaşıcılığının ve şiddetinin arttığı (hastaneye yatış veya ölüm oranlarındaki artış), geçirilmiş enfeksiyondan veya aşılardan sonra üretilen antikörlerin (Abs) nötralizasyonunda önemli azalma olduğu, tedavi veya aşı etkinliğinde azalma ve saptama protokollerinde yetersizlik olduğu durumlarda, ortaya çıkan yeni varyant, “endişe uyandıran varyant (VOC)” olarak tanımlanmaktadır. VOC'lerin özelliklerine bağlı olarak, yayılmasını kontrol etmek veya varyantı saptamak için kullanılan identifikasyon testlerinin, aşı ve tedavilerin etkinliğini belirlemek için farklı halk sağlığı eylemleri gerekli olabilmektedir. DSÖ'ye göre Mart 2022 ayı itibariyle farklı mutasyonlara ve özelliklere sahip olan beş VOC (B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2 ve B.1.1.529) bulunmaktadır⁹.

B.1.1.7 (Alfa)

SARS-CoV-2 varyantı B.1.1.7 (20I/501Y.V1 veya VOC-202012/1) ilk olarak Eylül 2020'de İngiltere'nin güneydoğu kesiminde COVID-19 hastalarında tanımlanmıştır. Aralık 2020'nin başlarında, İngiltere bu varyantı VOC'lerden biri olarak tanımlamıştır ve Aralık 2020'nin sonunda tüm vakaların %75'inde bu varyant saptanmıştır. Yeni koronavirüs haplotiplerini araştıran global raporlara göre, B.1.1.7 varyantına 180 ülkede rastlanmıştır¹⁰.

Bu varyant, 14 non-sinonim nokta ve üç delesyon mutas-

yonu olmak üzere 17 mutasyon içermektedir (Tablo 1). Bunlardan sekizi, S proteinini kodlayan ve SARS-CoV-2'nin reseptöre bağlanmasına ve insan hücrelerine girmesine aracılık eden gende bulunmaktadır¹¹. S proteininde bulunan üç mutasyon, fenotipik etkileri nedeniyle özellikle endişe verici olup, gelişmiş enfektivite ve bulaşıcılık ile ilişkilidir (HV 69-70 delesyonu, N501Y ve P681H). HV 69-70 delesyonu birçok bağımsız SARS-CoV-2 varyantında görülmüştür. Bu mutasyon immün yetmezliği olan hastalarda immün sistemden kaçış ile ilişkilidir ve in vitro olarak virüsün enfektivitesini arttırdığı bildirilmiştir¹². Bağışıklık kaçışına Y144'ün delesyonu da katkıda bulunmaktadır. B.1.1.7'nin çoğu NTD (N-terminal alanı)-yönelimli monoklonal antikora (mAb'ler) karşı direncinin çoğunlukla ΔY144 kaynaklı olduğu tespit edilmiştir¹³. N501Y mutasyonu, reseptör bağlama alanında (RBD) temel bir temas kalıntısıdır ve insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (hACE2) virüs bağlanma yatkınlığını arttırmaktadır^{11,14}. Proteinlerin in silico arayüz analizi, B.1.1.7 varyantının artan enfektivitesinin, RBD Y501 mutant kalıntısı ve ACE2 reseptörü arasındaki artan etkileşim ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur¹⁵. Diğer önemli bir mutasyon P681H, bulaşma ve enfeksiyon için önemli bir yer olan spike furin klevaj (yarık) bölgesine doğrudan bitişiktir^{16,17}.

Yapılan bir çalışmada, B.1.1.7 varyantı ile hastalığın şiddeti, semptom süresinin uzunluğu, demografik özellikler (yaş, cinsiyet) ve periyodik değişkenler (sıcaklık, nem) arasında ilişki bulunmadığı, ek olarak, B.1.1.7 insidansı arttıkça asemptomatik hastalık seyri olan bireylerin oranında anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir¹⁸. Bununla birlikte farklı bir çalışmada ise, B.1.1.7 varyantının aşılanmamış popülasyonda daha önceki virüse kıyasla 2/3 oranında daha yüksek ölüm oranı ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, bu varyantta erkeklerin kadınlara göre daha yüksek ölüm riski olduğunu bildirmiştir¹⁹. Çok sayıda davranışsal ve epidemiyolojik verinin dinamik ve istatistiksel modelleme ile birleştirildiği bir çalışmada, B.1.1.7 varyantının İngiltere'de önceden var olan SARS-CoV-2 varyantlarından %43-90 daha fazla bulaşıcı olduğu

saptanmıştır (12). 1 Eylül 2020 ile 14 Şubat 2021 arasında, SARS-CoV-2 vakalarında ölüm oranını saptamak amacıyla yapılan bir analizde, B.1.1.7 varyantı vakalarında ölüm oranının arttığını göstermiştir. Araştırmacılar, bu varyantla ilişkili enfeksiyonlarda yaklaşık %61 (%42-82) daha yüksek ölüm riski saptandığını bildirmişlerdir²⁰. B.1.1.7 varyant yayılımının altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, diğer varyantlara kıyasla daha yüksek viral yük ve solunum yollarında uzun süreli kalıcılık ile bağlantılı görünmektedir²¹.

B.1.1.7, NTD üst bölgesine yönelik mAb'lerin çoğuna dirençli ve RBD'ye yönelik birkaç mAb'ye orta derecede dirençli olsa da konvelesan plazma veya aşı serumlarına karşı direnci diğer varyantlara benzerdir¹³. Farklı araştırmalara göre, mevcut SARS-CoV-2 aşlarının koruyucu etkinliği ve aşı serumlarının B.1.1.7'ye karşı nötralize edici etkinliği oldukça güçlüdür²²⁻²⁴.

Gen	Nükleotid	Amino asit
ORF1ab	C3267T	T1001I
	C5388A	A1708D
	T6954C	I2230T
	11288-11296	SGF 3675-3677 delesyonu
Spike	21765-21770 delesyonu	HV 69-70 delesyonu (endişe verici mutasyon)
	21991-21993 delesyonu	Y144 delesyonu
	A23063T	N501Y (endişe verici mutasyon)
	C23271A	A570D
	C23604A	P681H (endişe verici mutasyon)
	C23709T	T716I
	T24506G	S982A
	G24914C	D1118H
ORF8	C27972T	Q27stop
	C28048T	R52I
	A28111G	Y73C
N	28280 GAT->CTA	D3L
	C28977T	S235F

B.1.351 (Beta)

SARS-CoV-2 varyantı B.1.351 (501Y.V2) ilk olarak Ekim 2020'de Güney Afrika-Eastern Cape Eyaleti'nde tanımlanmış olup hızla ülke geneline yayılmıştır. B.1.351 varyantının ortaya çıkışı, Zambiya'da COVID-19 vakalarının hızlı bir şekilde artmasıyla eş zamanlı olarak gerçekleşmiştir. Aralık 2020'de bir hafta boyunca toplanan 23 örneğin %96'sının B.1.351 varyantı olduğu saptanmıştır²⁵. Yeni koronavirüs haplotiplerini araştıran küresel raporlarda belirtildiği gibi, 2021 Mart ayına kadar, B.1.351 varyantı 121 ülkede tespit edilmiştir²⁶.

Bu varyant, çoklu mutasyonlarla karakterizedir. Bunlardan dokuzu, S proteinini kodlayan gende bulunmaktadır. Bu gende, RBD ve NTD içinde mutasyonlar birikmiştir. RBD, NTD'ye yönelik rezidüel aktivite ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından indüklenen nötralize edici antikorların (NAB'ler) ana hedefidir. Spike mutasyonlarından üçü NTD'de (L18F, D80A ve D215G), üçü RBD'de anahtar rezidülerde (N501Y, E484K ve K417N) ve biri loop 2'dedir (A701V). B.1.1.7 varyantına benzer şekilde, B.1.351 varyantı da S proteininde N501Y mutasyonuna sahip olmasına rağmen, B.1.351 varyantı farklı bir SARS-CoV-2 varyantından bağımsız olarak ortaya çıkmıştır².

Derin mutasyonel tarama, E484K'nın ACE2 reseptörünün bağlanma afinitesini oldukça arttırdığını göstermiştir²⁷. Dahası, E484K, K417N ve NTD'deki mutasyonlar, NAB'sden kaçış ile ilişkili oldukları gösterildiğinden ciddi bir küresel endişe haline gelmiştir²⁸. Bu sonuçlar, aşılardan re-enfeksiyona karşı korumasının azalması hakkında duyulan endişeleri artırmıştır. Bununla birlikte, B.1.351'in, NTD üst bölgesine yönelik mAb'lerin nötralizasyonuna dirençli olduğu da gösterilmiştir¹³. B.1.351 ayrıca, acil kullanım için onaylanmış üç rejimi de içeren, RBM'yi hedefleyen güçlü mAb'lerin ana grubuna ve aşı serumu ve konvelesan plazması tarafından nötralizasyona karşı da dirençlidir. Bu bulgular, mAb tedavisi için bir zorluk teşkil etmekte ve mevcut aşılardan koruyucu etkinliğini tehlikeye atmaktadır².

P.1 (Gamma)

P.1 adlı varyant (B.1.1.28) Ocak 2021'de Brezilya'nın Manaus kentinde tespit edilmiştir. Yeni koronavirüs haplotiplerini araştıran küresel raporlara göre, P.1 varyantı 73 ülkede tespit edilmiştir²⁹.

Ön filogenetik çalışmalar, P.1 varyantının, yakın atasına kıyasla üç delesyon, dört eş anlamlı mutasyon ve dört nükleotid insersiyonu dahil olmak üzere toplam 17 mutasyon taşıdığını göstermiştir³⁰. Ek olarak, 17 mutasyondan 10'u virüsün S proteininde lokalizedir (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, T1027I). RBD S proteininde (K417T, E484K ve N501Y) üç kilit mutasyon yoğunlaşmıştır. K417T ve E484K mutasyonları hACE2 ile etkileşime girerken, E484K doğrudan hACE2 arayüzünün dışındaki döngü bölgesinde bulunur. P.1'in B.1.325 ile ortak olan ve bazı bağımsız edinilmiş mutasyonları (K417NT, E484K, N501Y) ve B.1.1.7 ile ortak bir mutasyonu (N501Y) olmasının artan bulaş ile ilişkili olduğu bildirilmektedir³¹.

P.1'in, RBD'ye yönelik çeşitli mAb'ler tarafından nötralizasyona dirençli olduğu gösterilmiştir³². Bunlar arasında, REGN10987 (imdevimab), REGN10933 (casirivimab) ve LY-CoV555 (bamlanivimab) olmak üzere, üç mAb'nin acil kullanım yetkisi bulunmaktadır. Direnç mekanizması, E484K mutasyonu varlığıyla ilişkilidir. Ayrıca, hem aşı serumunda hem de hastalığı geçirmiş hastaların plazmasında, P.1'e karşı kayda değer oranda, nötralize edici aktivite kaybı belirlenmiş; ancak, bu azalma B.1.351 varyantı ile karşılaştırıldığında önemli bir fark bulunamamıştır¹³. Farklı bir çalışmada, konvelesan dönemindeki kan bağışçılarının COVID-19 immün plazmasının, P.1'e karşı B-varyantına göre 6 kat daha düşük nötralize etme kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, CoronaVac ile güçlendirici bağışıklamadan beş ay sonra, aşılanmış kişilerden alınan plazma, P.1 varyant suşlarını nötralize etmede başarısız olmuştur. Bu varyant aynı zamanda, birincil enfeksiyon tarafından oluşturulan koruyucu bağışıklığın sınırlı ve geçici olmasının sonucunda re-enfeksiyonlara

sebebe olabilmektedir³³.

B.1.617.2 (Delta)

İlk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlanan bu varyant (20A/S:478K olarak da bilinir), birkaç ay içerisinde dünya genelinde 168'den fazla ülkeye yayıldı ve bir düzineden fazla ülkede baskın varyant haline geldi. GISAIID verilerine göre, Delta varyantı için tahmini yayılım hızı, Alfa varyantına göre %55 (%95 CI %43-68) ve VOC ya da VOI olmayan suşlara göre ise %97 (%95 CI %76-117) daha yüksektir. Veriler, Delta varyantının Alfa'dan %40-60 ve orjinal Wuhan SARS-CoV-2 suşundan neredeyse iki kat daha fazla bulaşıcı olduğunu göstermektedir. Delta varyantı, İngiltere'deki yüksek aşılama oranına rağmen, ilk olarak Mart 2021'in ortalarında rapor edildikten sonra hızla yayılarak, Nisan ortasında baskın varyant haline gelmiş ve 14 Haziran 2021 itibariyle sekanslanan vakaların %91'ini oluşturmuştur. 13 Haziran 2022 itibariyle ABD, yaklaşık 1,5 milyon vaka ile en fazla Delta varyant vakası bildirmiştir^{34,35}.

İngiltere'den gelen raporlarda, Alfa için %9 olan ikincil ev halkı enfeksiyon oranı Delta enfeksiyonuyla %13,6 olarak tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki başka bir raporda ise, Delta varyantıyla ilişkili hane halkı enfeksiyon oranı yüzde %53 olarak bildirilmiştir³⁶. Bununla birlikte, çocuklarda ve 50 yaş altındaki yetişkinlerde, Delta varyantı ile enfekte olma olasılığının 2,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır³⁷. Tüm bunların yanı sıra, Delta varyantı ile enfekte olan hastaların solunum yolu örneklerinde, önemli ölçüde daha fazla viral partikül tespit edilmiştir. Çin'deki bir çalışmada, Delta ile ilk enfeksiyonda viral yükün, pandeminin ilk aşamasında ortaya çıkan virüs ile enfeksiyonlarda ölçülen viral yükten yaklaşık 1000 kat daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür³⁸. Ayrıca Delta enfeksiyonunun Alfa'dan daha yüksek bir hastaneye yatış riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar, Delta varyantı ile semptomatik enfeksiyona karşı aşının etkinliğinin azaldığını, ancak ciddi hastalık ve hastaneye yatış oranının aynı olduğunu göstermektedir. Genel popülasyon için Delta

varyantının yayılımında beklenen artışa bağlı olarak, genel SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskinin, tam aşı alt popülasyonlar için düşük, kısmen veya aşılammamış alt popülasyonlar için yüksek/çok yüksek olduğu kabul edilmektedir. Hassas popülasyon için ise, Delta varyantına bağlı genel SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskinin, tam olarak aşılammamış alt popülasyonlar için düşük ila orta, kısmen veya aşılammamış alt popülasyonlar için çok yüksek olduğu düşünülmektedir³⁴.

Vero hücre kültüründe üretilen Delta varyantının, klinik olarak onaylanmış dört monoklonal antikora karşı (bamlanivimab (LY-CoV555), etesevimab (LY-CoV016), casirvimab (REGN10933) ve imdevimab (REGN10987)) duyarlılığının değerlendirmesinde, bir kaçış mutasyonu olan L452R'a bağlı olarak bamlanivimab monoklonal antikorunun B.1.617.2'ye karşı antiviral aktiviteyi kaybettiği, oysa etesevimab, casirvimab ve imdevimab monoklonal antikorlarının Delta varyantına karşı aktif kaldığı belirlenmiştir. Enfeksiyon geçirildikten altı ay sonrasında alınan serum örneklerinde, Delta varyantı için nötralize edici antikor titrelerinin, D614G ve Alfa varyantları ile karşılaştırıldığında, sırasıyla dört ila altı kat olacak şekilde azaldığı bildirilmiştir³⁹.

Delta varyantının bir alt varyantı olan Delta Plus, ek bir mutasyona sahiptir. K417N adı verilen bu mutasyon, virüsün hücreleri enfekte etmek için ihtiyaç duyduğu, mRNA ve diğer aşılamanın ana hedefi olan spike proteinini etkilemektedir. Delta Plus ilk olarak Hindistan'da rapor edilmiştir, ancak mutasyon tipi daha önce ortaya çıkan Beta vb. varyantlarda da bildirilmiştir⁴⁰.

Mevcut veriler, iki doz aşılama uygulamasının yalnızca ilk dozunu almış olanların, aşı tipinden bağımsız olarak Delta varyantı enfeksiyonuna karşı diğer varyantlara göre daha az korunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, tam aşılama, Delta varyantına karşı Alfa varyantı ile neredeyse eşdeğer koruma sağlamaktadır. Mevcut VOC'lerin kısa bir özeti Tablo 2'de sunulmuştur³⁴.

B.1.1.529 (Omicron)

B.1.1.529 varyantı ilk olarak Botswana'da, ardından 11-14 Kasım 2021 arasında Güney Afrika'da tespit edilmiştir. Yüksek bulaşabilirliği, geçirilen viral maruziyet veya aşı uygulaması ile oluşan antikolar tarafından nötralizasyona daha az duyarlı olması nedeniyle bir VOC olarak tanımlanmıştır^{41,42}. Omicron dünya çapında bir kaosa neden olmuştur. Başlangıç semptomları, yayılımı, re-enfeksiyon riski, prognozu ve immün sistemden kaçma eğilimlerini incelemek için farklı çalışmalar yürütülmüştür^{43,44}. Omicron, diğer varyantlara kıyasla daha hızlı yayılmaktadır. Kasım ayında Güney Afrika'dan gelen ilk raporlar, varyantın etkin üreme hızının (Re) 1.5-3 aralığında olduğunu öne sürmüştür. Veriler, Omicron'un öncekilerle karşılaştırıldığında daha bulaşıcı ve re-enfeksiyon oranının yüksek olduğunu göstermektedir⁴⁵.

Omicron, global olarak COVID-19 vakalarındaki baskın varyanttır. Günümüzde Omicron evrimine halen devam etmektedir. Üç Omicron alt varyantı BA.4, BA.5 ve BA.2.12.1, özelliklerini etkileyebilecek birkaç ek mutasyon geliştirmiştir (BA.4 ve BA.5, del69/70, L452R ve F486V mutasyonlarına, BA.2.12.1 ise L452Q ve S704L mutasyonlarına sahiptir). (Şekil 1) GISAID ve DSÖ bildirilerine göre, bu varyantların görüldüğünü bildiren ülke sayısı artmıştır. Güney Afrika'da S geni hedefli başarısızlık verileri kullanılarak elde edilen sonuçlar, BA1 ile karşılaştırıldığında BA.4 ve BA.5 için hastaneye yatış riskinde farklılık bulunmamaktadır⁴⁶.

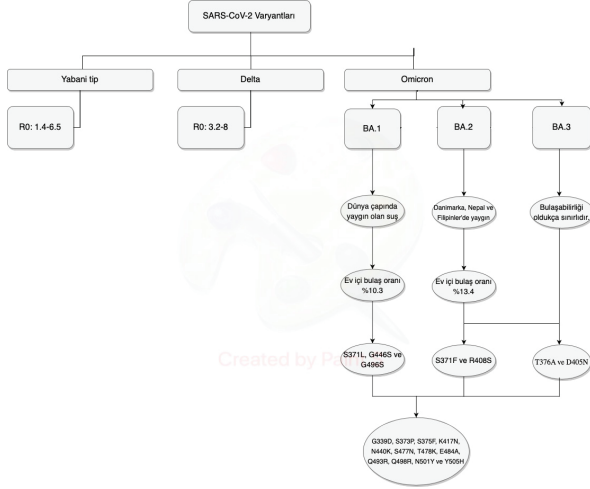
Dünya Sağlık Örgütü, 6 Ağustos 2022 tarihinde BA.5'in şu anda dünyadaki vakaların %74'ünü oluşturduğunu, BA.4'ün ise %8'ini oluşturduğunu ifade etmiştir⁴⁷. BA.5 soyundan gelen bütün varyantları arasında, BA.5.1, BA.5.2 ve BA.5.2.1'in göreceli oranları artmakta olup 31 Temmuz-6 Ağustos 2022 arasında GISAID'e gönderilen dizilerin sırasıyla %29, %22 ve %30'unu oluşturmaktadır. BA.5.2.1, 7-13 Ağustos 2022 haftasından bu yana altı DSÖ bölgesinin tümünde en yaygın varyant olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 23 Kasım 2022 tarihli güncelleme ile ülkemizde de

BA.5 altsoyları arasında BA.5.2, BA.5.2.1, BF.5 (BA.5.2.1.5) ve BF.7'nin (BA.5.2.1.7) en yaygın altsoylar olduğu bildirilmiştir⁴⁸.

BA.4 ve BA.5 varyantları, BA.1'e göre S proteini RBD'deki L452R ve F486V mutasyonları ile ortaya çıkmıştır. BA.4 ve BA.5, BA.2'ye kıyasla S proteini RBD'de L452R, F486V ve R493Q amino asit ikamelerini içermektedir. Ayrıca, BA.4 ve BA.5 soyları, bağışıklık tepkisinden kaçma yeteneğine sahiptirler. Bu yeni ortaya çıkan varyantların hastaneye yatışta artışa neden olup olmayacağı hala net değildir, ancak önceki Omicron enfeksiyonu geçiren veya aşılanmış insanlarda daha hafif seyredebilmektedir⁴⁹.

Yamasoba ve ark. (2022), bu yeni alt varyantın sekiz terapötik monoklonal antikora (bebtelovimab, bamlanivimab, cilgavimab, casirivimab, sotrovimab, imdevimab, etesevimab ve tixagevimab) duyarlılığını değerlendirmiş ve BA.4 ve BA.5'in BA.2'ye kıyasla silgavimaba karşı daha yüksek direnç sergilediğini bulmuştur⁵⁰. BA.4 ve BA.5 varyantları, önceki tüm varyantların neredeyse yerini almış olup, küresel sağlık açısından potansiyel bir tehdit olarak görünmektedir. Omicron alt varyantları ile enfeksiyona karşı mevcut aşılardan etkinliği şimdiki kadar tamamen koruyucu olmamıştır. Önceki çalışmalar, Omicron varyantı ile enfeksiyona karşı üretilen nötralize edici antikoların yalnızca diğer alt soylarla ağır enfeksiyonu önlemek için yeterli olabileceğini bildirmiştir. Benzer şekilde, yakın tarihli bir çalışma hem aşılanmış hem de aşılanmamış kişiler arasında BA.4 ve BA.5 enfeksiyonlarından sonra nötralizan antikoların etkinliğini test etmiştir. Bu çalışmaya, BA.4 ve BA.5 varyantları ile enfekte olan aşılanmamış kişileri ve Pfizer BNT162b2 veya Johnson ve Johnson Ad26. CoV aşılı ile aşılandıktan sonra enfeksiyon geçiren kişiler dahil edilmiştir. BA.1'e kıyasla daha yeni varyantlara karşı nötralizan antikor titrelerinde önemli bir düşüş (>7 kat) olduğu gözlenmiştir⁵¹. Bu sonuçlar, yeni varyantların potansiyel olarak benzersiz mutasyonlar barındırabileceği gerçeğine işaret etmektedir ve bu nedenle, bu tür yeni Omicron varyantlarından kaynaklanan enfeksiyonlar, aşı-

lanmış kişiler arasında bile enfeksiyona yol açabilmektedir.



Şekil 1. SARS-CoV-2 varyantlarının özellikleri. R0: Yayılma hızı ⁴⁶.

Omicron'un semptomları arasında kuru öksürük, boğazda kaşıntı, miyalji, yorgunluk, burun akıntısı, ateş ve gece semptomları bulunmaktadır^{52,53}. Omicron ile enfekte olan hastalarda, virüsün daha önceki suşlarına özgü olan nörotropizm (tat ve koku kaybı) ile ilgili semptomlar daha az veya hiç olmadığı bildirilmiştir⁵⁴. Bu tropizm kayması, Omicron'un alt solunum yolu, beyin, kalp, böbrek ve diğer akciğer dışı organlar gibi TMPRSS2 eksprese eden hücrelere bağımlılığının azalmasıyla ilişkilidir⁵⁵.

Omicronun, humoral bağışıklıktan kaçtığı ve öncesinde farklı bir varyantla enfekte olmuş bireylerde daha yüksek re-enfeksiyon riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁵⁶. Katar'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da benzer bulgular bildirilmiştir⁵⁷. Bu gözlemler, daha önce enfeksiyon geçirmiş veya aşılanmış bireylerden alınan serumların Omicron'u ve diğer varyantları nötralize etmediği birkaç laboratuvarından elde edilen bulgularla desteklenmektedir. Ayrıca, Omicron'a karşı nötralize edici aktivite, nekahat döneminde ve aşılama sonrası serumlarda da saptanmıştır⁵⁸⁻⁶⁰.

Omicron varyantının bamlanivimab-etesevimab, casirivi-

mab-imdevimab ve regdanvimab'tan kurtulduğunu ve bu nedenle bu monoklonal antikorların varyanta karşı etkinliğinin azalabileceği bildirilmiştir. Sotrovimab, Omicron'a karşı etkin gibi görünse de, nötralize edici aktivitenin diğer varyantlara göre daha düşük olduğu ifade edilmektedir⁶¹⁻⁶³. Klinik veriler, aşının diğer varyantlara kıyasla Omicron ile semptomatik enfeksiyona karşı koruyuculuğunun arttığını göstermektedir. Hastaneye yatış oranını önleme oranı diğer varyantlarla karşılaştırıldığında daha düşük olmasına rağmen, rapel doz alanlarda bu oran önemli oranda yükselmektedir. Bir çalışmada, iki doz Pfizer/Biontech aşısının Omicron ile enfeksiyona karşı %33 ve COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışa karşı %70 koruyuculuk sağladığı bildirilmiştir. Delta varyantı ile enfeksiyonda hastaneye yatmaya karşı aşı etkinliği %93'tü^{64,65}. Literatürdeki diğer çalışmalarda da bir hatırlatma dozunun alınmasının tek doza kıyasla Omicron'a karşı daha fazla etkinlik gösterdiği ifade edilmektedir⁶⁶⁻⁶⁸.

Omicron varyantı, indeks virüsten (ata tür) antijenik olarak en farklı varyanttır ve indeks virüse kıyasla mevcut COVID-19 aşılara karşı en yüksek derecede immün sistemden kaçış sergilediği bildirilmiştir. Özellikle hatırlatıcı dozların kullanılmasıyla, mevcut aşılar Omicron'a bağlı ciddi hastalık ve ölümlerin önlenmesinde iyi performans göstermeye devam etmektedir. Bununla birlikte, Omicron'a bağlı enfeksiyona yakalanmaya karşı koruma diğer varyantlardan daha düşüktür ve üçüncü dozdan sonra bile aşının etkinliği hızla azalmaktadır⁶⁹.

DSÖ'ye bağlı COVID-19 Aşı Bileşimi Teknik Danışma Grubu (TAG-CO-VAC), yeni ortaya çıkan SARS-CoV-2 VOC varyantlarının COVID-19 aşılarının performansı üzerindeki halk sağlığı etkilerini değerlendiren bir gruptur. TAG-CO-VAC en son yaptığı açıklamada, şu anda lisanslı aşılardan (yani indeks virüse dayalı aşılardan) bir rapel dozuyla birlikte kullanılmasının, Omicron dahil tüm varyantlar için şiddetli hastalık ve ölüme karşı yüksek düzeyde koruma sağladığını vurgulamıştır. Ayrıca, ortaya çıkabilecek yeni varyantlara karşı korumayı sürdürmek ve geliştirmek

için mümkün olduğu kadar geniş bir S protein varyantı yelpazesine karşı bağışıklığın sağlanması gerekmektedir.

TAG-CO-VAC, güncellenmiş aşılardan bileşimine Omicron'un dahil edilmesinin, Omicron'a karşı daha güçlü bir

bağışıklık tepkisi ortaya çıkaracağını ifade etmiştir. Ayrıca, bir destek dozu olarak Omicron'a özgü bir monovalan aşının, bağışıklık yanıtını indeks virüs bazlı aşılara göre daha fazla güçlendirebileceğini bildirmiştir⁷⁰.

Tablo 2. VOC'lerle ilgili bilgilerin özeti⁷¹⁻⁷³.

Özellik	Alfa (B.1.1.7)	Beta (B.1.351)	Gama (P.1)	Delta (B.1.617.2)	Omicron (B.1.1.529)
Karakteristik spike mutasyonları	HV69/70 delesyonu, Y144 delesyonu, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H	L18F, D80A, D215G, L242_244L delesyonu, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F	T19R (G142D), Δ156, Δ157, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N	A67V, Δ69-70, T95I, G142D/Δ143-145, Δ211/L212I, ins214E-PE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493K, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F
Bulaşıcılık	Artmış bulaşıcılık (önceden dolaşımda olan varyantlardan %43 ile %90 daha fazla bulaşıcı)	Artmış bulaşıcılık (önceden dolaşımda olan varyantlardan %50 daha fazla bulaşıcı)	Artmış, önceden dolaşımdaki varyantlardan 1.7-2.4 kat daha fazla bulaşıcı	Artan bulaşıcılık ve ikincil atak oranı	Artan bulaşıcılık
Hastalık şiddeti	Olası artan hastalık şiddeti ve mortalite riski	COVID-19 seyrinin şiddeti veya mortalitesi üzerinde önemli bir etki kanıtı yok	COVID-19 seyrinin şiddeti veya mortalitesi üzerinde önemli bir etki kanıtı yok	Doğrulanmadı, hastaneye yatış riskinde olası artış	Hastaneye yatış ve ciddi hastalık riskinde azalma
İmmün duyarlılık	Monoklonal antikorlar (mAb'ler) tarafından nötralizasyona dayanıklı veya orta derecede dirençli. Konvolesan plazma ve aşı serumları ile nötralizasyona dirençli değil	Yeniden enfeksiyon riskinde potansiyel artış. mAb'ler tarafından nötralizasyona karşı dayanıklıdır. İyileşen plazma ve aşı serumları ile nötralizasyona belirgin şekilde dirençlidir	Yeniden enfeksiyon riskinde potansiyel artış. mAb'ler tarafından nötralizasyona karşı dayanıklıdır. İyileşen plazma ve aşı serumları ile nötralizasyona karşı dirençli kayda değer kayıp	<ul style="list-style-type: none">•Nötralizasyon edici aktivitede azalma.•Şiddetli hastalığa karşı koruma; hastalık ve enfeksiyona karşı olası azalmış koruma; sadece iki aşı hakkında sınırlı kanıt•Şiddetli hastalık: Kayıp yok/minimum kayıp: AstraZeneca-Vaxzevria, Pfizer/BioNTech-Comirnaty•Semptomatik hastalık: Kayıp yok /minimal ila az bir miktar kayıp: Pfizer BioNTech Comirnaty; kayıp yok/minimum ila orta kayıp: AstraZeneca-Vaxzevria•Enfeksiyon: Kayıp yok/minimum orta derecede kayıp: AstraZeneca-Vaxzevria, Pfizer/BioNTech-Comirnaty	Yeniden enfeksiyon riskinde potansiyel artış

Dikkate Alınması Gereken Varyantlar (VOI)

Varyant, referans izolattan farklı fenotipik değişiklikler gösterdiğinde (virülans, antijenite ve epidemiyolojideki değişikliklerin yanı sıra mevcut tanı protokolleri, aşilar, terapötikler veya halk sağlığı ve sosyal önlemler üzerinde olumsuz etkisi olan/olabilecek değişiklikler) SARS-CoV-2 varyantları “dikkate alınması gereken varyant (VOI)” olarak adlandırılmaktadır. VOI’ler, olası veya varolan fenotipik yansımalarla ilgili aminoasit değişikliklerini uyaran mutasyonlara sahiptir. Ayrıca bu varyantlar, toplumda hızlı yayılıma neden olan bir ajan olarak kabul edilmiştir². En son değerlendirmelere göre B.1.621, 30 Ağustos 2021’de dikkate alınması gereken varyant olarak sınıflandırılmış olup, DSÖ tarafından “Mu” olarak isimlendirilmiştir. Mu varyantı, bağışıklıktan kaçış gösteren bir mutasyon kümesine sahiptir. Virüs Evrimi Çalışma Grubu’na sunulan ön veriler, iyileşme dönemindeki veya aşılanmış kişilerin serumlarının nötralizasyon kapasitesinde, Beta varyantı için görülene benzer bir azalma olduğunu göstermektedir, ancak bunun daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir⁴.

Ocak 2021’de ilk olarak Kolombiya’da tanımlanmasından bu yana, Mu varyantı vakalarına ilişkin Güney Amerika ve Avrupadaki ülkelerden bazı salgınlar bildirilmiştir. 21 Eylül 2022 tarihinde güncel olarak, 13,197,079 sekans verisi GISAIID’e yüklemiştir. Sekanslanan vakalar arasında Mu varyantının küresel prevalansı azalmış ve şu anda %0,1’in altında olmasına rağmen, Kolombiya (%39) ve Ekvador’da (%13) prevalans sürekli olarak artmıştır. Bu varyantın fenotipik ve klinik özelliklerini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır⁵.

Mutasyonların SARS-CoV-2 Tanı Protokollerine Etkisi

SARS-CoV-2 tanısı için kullanılan mevcut uygulama, ters transkripsiyon kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonuna (qRT-PCR) dayanmaktadır. Viral RNA’yı tespit etmek için nazofaringeal sürüntü veya bronşiyal aspirat gibi solunum örnekleri kullanılmaktadır⁶. SARS-CoV-2, özellikle viral genomdaki çoklu pozisyonları he-

defleyerek moleküler tanı protokollerinde sorun yaratan genetik varyasyonlarla sonuçlanan adaptif bir evrim geçirmiştir. qRT-PCR oligonükleotitleri, küçük bölgelere (~20 bp) bağlanmaktadır ve bu hedeflerdeki mutasyonlar amplifikasyon veya prob bağlanmasını azaltabilmektedir. Bu da yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir⁷. N genindeki tek nükleotid polimorfizminin, yaygın olarak kullanılan ticari kitlerde saptama sürecini engellediği bildirilmiştir⁷⁷. Bu nedenle, güvenilir tanı için testlerde en az iki bağımsız virüs anahtar bölgesinin (S, N, E) hedeflenmesi gerekmektedir.

Moleküler testlere ek olarak, antijen testleri yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu testler, viral S proteini gibi viral antijenlerin varlığını saptayabilmektedir. Moleküler testler gibi viral mutasyonlardan da etkilenebilmektedirler⁷⁶. Antijen testleri tarafından tespit edilmeyen varyantların bir kısmı, M241I ile birleştirilmiş A376T mutasyonlarını içermektedir. Mutasyon dizileri, antijen testleri negatif ve RT-PCR pozitif numunelerde orantısız şekilde fazla tespit edilmiştir⁷⁸. Yanlış tanılardan kaçınmak için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), SARS-CoV-2 testlerini kullanan sağlık çalışanlarına ve klinik laboratuvar personeline, negatif sonuçların test, hasta geçmişi, klinik gözlemler ve epidemiyolojik bilgilerin kombinasyonunun bir parçası olarak değerlendirmesini önermektedir. Ayrıca, negatif test sonucundan sonra, hasta hala SARS-CoV-2 şüpheli ise farklı bir Avrupa Üniversiteler Birliği veya FDA onaylı moleküler tanı testi ile (farklı genetik hedeflerle) testin tekrarlanması önerilmektedir⁷⁹.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Artan bulaşıcılık oranı, önceki enfeksiyonlar tarafından tetiklenen bağışıklık yanıtlarından kaçma, aşı etkinliğinde azalma, hastalık şiddetinin artması ve hastaneye yatış gerekliliği gibi olumsuz etkiler nedeniyle VOC’ler COVID-19 salgınının gidişatı açısından endişe oluşturmaktadır. VOC’lerin nötrale edici aktiviteyi azaltmasına rağmen, aşuların hala şiddetli hastalığa karşı koruyucu olması, nötrale edici aktivitenin aşı etkinliğinin tek bağışıklık öl-

çütü olmamasından kaynaklanabilir. Varyantların aşılara karşı etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalarda hümmoral etkinliğin yanısıra hüccresel bağışıklığa olan etkileri de araştırılmalıdır. Sağlık profesyonelleri ve COVID-19 ile ilgili rehberler, hastalığın yönetimi için mutasyonların teşhis, tedavi ve aşı etkinliği üzerindeki etkileri hakkında düzenli olarak güncellenme yapmalıdırlar.

VOC varyantlarla mücadelede daha güçlü yeni nesil aşılar için bir süre daha beklememiz gerekebilecek olsa da aşılama programlarına ve hatırlatma dozların uygulanmasına devam etmek önemlidir. Aşı etkinliğinde azalma olsa da birinci nesil aşılar hala ciddi hastalıklara karşı koruma sağlamaktadır. Sonuç olarak, halk ve sağlık kurumları arasında sağlanacak iş birliği pandeminin sonuna bizi daha da yaklaştıracaktır. Bireysel ve toplumsal farkındalık ve önleyici tedbirlerin aktif ve istikrarlı olarak uygulanması çok önemlidir. Önleme çalışmalarının tedavide gelişmelere kıyasla bizi pandeminin bitişine daha fazla yaklaştırdığı unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Teşekkür

Çalışmaya katkılarından dolayı Dr. Ferhat Gürkan ARSLAN'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Ferron F, Subissi L, De Moraes ATS, Le NTT, Sevajol M, Gluais L, et al. Structural and molecular basis of mismatch correction and ribavirin excision from coronavirus RNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2018;115(2): E162-E171.
- Janik E, Niemcewicz M, Podgrocki M, Majsterek I, Bijak M. The Emerging Concern and Interest SARS-CoV-2 Variants. *Pathogens* 2021; 10(6): 633.
- Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. *The Lancet* 2021; 397(10273): 462.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 30.09.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/delta-variant.html>
- World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 24.07.2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338480> adresinden 30 Eylül 2021 tarihinde alınmıştır (a)
- Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Peng H, Quinlan BD, et al. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nature communications* 2020; 11(1): 1-9.
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020; 182(4): 812-827.
- Becerra FM, Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. *International journal of clinical practice* 2020; 74(8): e13525.
- World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 19.03.2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/update-74-addressing-the-challenges-of-sars-cov-2-variants-for-public-health>
- Cov-lineages. Erişim tarihi: 23.03.2022. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.1.7.html
- Kim JS, Jang JH, Kim JM, Chung YS, Yoo CK, Han MG. Genome-Wide Identification and Characterization of Point Mutations in the SARS-CoV-2 Genome. *Osong Public Health Res Perspect* 2020; 11(3): 101-111.
- Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. CMMID COVID-19 Working Group; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Diaz-Ordaz K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; 372(6538): eabg3055.
- Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B. 1.351 and B. 1.1. 7. *Nature* 2021; 593(7857): 130-135.
- Gu H, Chen Q, Yang G, He L, Fan H, Deng YQ, et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science* 2020; 369(6511): 1603-1607.
- Santos JC, Passos GA. The high infectivity of SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 is associated with increased interaction force between Spike-ACE2 caused by the viral N501Y mutation. *bioRxiv*: 2020.12.29.424708; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.29.424708>
- Pereira F. SARS-CoV-2 variants combining spike mutations and the absence of ORF8 may be more transmissible and require close monitoring. *Biochemical and biophysical research communications* 2021; 550: 8-14.
- Shen X, Tang H, McDaniel C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B. 1.1. 7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell host & microbe* 2021; 29(4): 529-539.
- Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B. 1.1. 7: an ecological study. *The Lancet Public Health* 2021; 6(5): e335-e345.
- Grint DJ, Wing K, Williamson E, McDonald HI, Bhaskaran K, Evans D, et al. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B. 1.1. 7 in England, 16 November to 5 February. *Eurosurveillance* 2021; 26(11): 2100256.
- Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7. *Nature* 2021; 593(7858): 270-274.
- Calistri P, Amato L, Puglia I, Cito F, Di Giuseppe A, Danzetta ML, et al. Infection sustained by lineage B. 1.1. 7 of SARS-CoV-2 is characterised by longer persistence and higher viral RNA loads in nasopharyngeal swabs. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; 105: 753-755.
- Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, Meng B, Datir RP, Walls AC, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature* 2021; 593(7857): 136-141.
- Wu K, Werner AP, Moliya JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*:2021.01.25.427948. doi: 10.1101/2021.01.25.427948.
- Muik A, Wallisch AK, Sängler B, Swanson KA, Mühl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 2021; 371(6534): 1152-1153.
- Mwenda M, Saasa N, Sinyange N, Busby G, Chipimo PJ, Hendry J, et al. (2021). Detection of B. 1.351 SARS-CoV-2 Variant Strain—Zambia, December 2020.
- Cov-lineages. Erişim tarihi: 10.03.2022. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.351.html
- Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KH, Dingsen AS, et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *Cell* 2020; 182(5): 1295-1310.
- Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe* 2021; 29(3): 463-476.
- Cov-lineages. Erişim tarihi: 13.03.2022. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_P.1.html
- Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* 2020; 5(11): 1403-1407.
- Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet* 2021; 397(10273): 452-455.
- Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *Cell Host Microbe* 2021; 29(5): 747-751.
- De Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, Coimbra LD, Toledo-Teixeira DA, Parise PL, et al. Levels of SARS-CoV-2 lineage P.1 neutralization by antibodies elicited after natural infection and vaccination. *SSRN 3793486* [Preprint]. 2021. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3793486>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Erişim tarihi: 22.06.2021. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-emergence-and-impact-sars-cov-2-delta-variant> adresinden 30 Eylül 2021 tarihinde alınmıştır.
- American Society for Microbiology. Erişim tarihi: 30.12.2021. Available from: <https://asm.org/Articles/2021/July/How-Dangerous-is-the-Delta-Variant-B-1-617-2>
- UpToDate. Erişim tarihi: 30.12.2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H874583070>
- Riley S, Walters CE, Wang H, Eales O, Haw D, Ainslie KE, et al. REACT-1 round 12 report: resurgence of SARS-CoV-2 infections in England associated with increased frequency of the Delta variant. *medRxiv* 2021.06.17.21259103; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21259103>
- Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Shi Y, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *Nat Commun* 2022; 13(1): 460.
- Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021; 596(7871): 276-280.
- Cov-lineages, Global Lineage Reports. Erişim tarihi: 15.03.2022. Available from: https://cov-lineages.org/global_report_B.1.617.2.html
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 03.01.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/omicron-variant.html>.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Erişim tarihi: 03.01.2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-data-11-december-2021>.
- Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JF, Wang M, Liu L, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature* 2022; 602(7898): 676-681.
- McCreech N, Dlamini V, Edwards A, Oliver S, Dayi N, Dikgale K, et al. Impact of the COVID-19 epidemic and related social distancing regulations on social contact and SARS-CoV-2 transmission potential in rural South Africa: Analysis of repeated cross-sectional surveys. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 928. doi: 10.1186/s12879-021-06604-8.
- Abbott S, Hellewell J, Thompson RN, Sherratt K, Gibbs HP, Bosse NI, et al. Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts. *Wellcome Open Res* 2020; 5: 112.
- Dünya Sağlık Örgütü'nün 17.08.2022 Tarihli Yeni Koronavirüs (COVID-19) Haftalık Durum Raporu. <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/HaberDetayi/3710> (21.09.2022)
- World Health Organization. Weekly epidemiological update on covid-19. Jul 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19>

- vid-19-27-july-2022 (19.08.2022).
48. Dünya Sağlık Örgütü'nün 23.11.2022 Tarihli Yeni Koronavirüs (COVID-19) Haftalık Durum Raporu. <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/HaberDetayi/3751> (01.12.2022)
49. H. Tegally, M. Moir, J. Everatt, M. Giovanetti, C. Scheepers, E. Wilkinson, et al. Continued emergence and evolution of Omicron in South Africa: new BA.4 and BA.5 lineages [preprint] May 2, medRxiv (2022), <https://doi.org/10.1101/2022.05.01.22274406>.
50. D. Yamasoba, Y. Kosugi, I. Kimura, S. Fujita, K. Uriu, J. Ito, K. Sato, Sensitivity of novel SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.2.11, BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 to therapeutic monoclonal antibodies [preprint] May 3, bioRxiv (2022), <https://doi.org/10.1101/2022.05.03.490409>.
51. K. Khan, F. Karim, Y. Ganga, M. Bernstein, Z. Jule, K. Reedy, et al. Omicron sub-lineages BA.4/BA.5 escape BA.1 infection elicited neutralizing immunity [preprint] May 1, medRxiv (2022), <https://doi.org/10.1101/2022.04.29.22274477>.
52. Saxena SK, Kumar S, Ansari S, Paweska JT, Maurya VK, Tripathi AK, et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol* 2022; 94(4): 1738-1744.
53. Mannar D, Saville JW, Zhu X, Srivastava SS, Berezuk AM, Tuttle KS, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex. *Science* 2022; 375(6582): 760-764.
54. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med* 2021; 9(5): 533-544.
55. Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110678.
56. McNamara LA, Wiegand RE, Burke RM, Sharma AJ, Sheppard M, Adjemian J, et al. Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccination programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data. *Lancet* 2022; 399(10320): 152-160.
57. Ioannou GN, Locke ER, O'Hare AM, Bohnert ASB, Boyko EJ, Hynes DM, et al. COVID-19 Vaccination Effectiveness Against Infection or Death in a National U.S. Health Care System: A Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med* 2021; 175(3): 352-361.
58. Xu S, Huang R, Sy LS, Glenn SC, Ryan DS, Morrisette K, et al. COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk - Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(43): 1520-1524.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 24.02.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 20.11.2021. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s1119-booster-shots.html>
61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 05.01.2022. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-01-05/06_COVID_Oliver_2022-01-05.pdf
62. US Food and Drug Administration (FDA). Erişim tarihi: 03.01.2022. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-multiple-actions-expand-use-pfizer-biotech-covid-19-vaccine>
63. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 05.01.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0104-Pfizer-Booster.html>
64. Klein NP, Stockwell MS, Demarco M, Gaglani M, Kharbanda AB, Irving SA, et al. Effectiveness of COVID-19 Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA Vaccination in Preventing COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Nonimmunocompromised Children and Adolescents Aged 5-17 Years — VISION Network, 10 States, April 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 352-358.
65. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker LG, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med* 2022; 386: 494.
66. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, Rowley EA, Griggs EP, Gaglani M, et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 139-145.
67. Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, et al. COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 132-138.
68. Danza P, Koo TH, Haddix M, Fisher R, Traub E, OYong K, et al. SARS-CoV-2 Infection and Hospitalization Among Adults Aged ≥18 Years, by Vaccination Status, Before and During SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Predominance - Los Angeles County, California, November 7, 2021-January 8, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 177-181.
69. WHO. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-roadmap-for-prioritizing-uses-of-covid-19-vaccines-in-the-context-of-limited-supply>; accessed 20 January 2022).
70. Interim statement on decision-making considerations for the use of variant updated COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines> (18.06.2022)
71. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A. Omicron (B.1.1.529) - variant of concern - molecular profile and epidemiology: a mini review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25(24): 8019-8022.
72. UK Health Security Agency. Erişim tarihi: 07.03.2022. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1036324/Technical_Briefing_29_published_26_November_2021.pdf
73. Altarawneh H, Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, Qassim S, Ayoub HH, et al. Protection Afforded by Prior Infection against SARS-CoV-2 Reinfection with the Omicron Variant. *Epidemiology*; 2022. medRxiv 2022.01.05.22268782. doi:10.1101/2022.01.05.22268782
74. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 07.03.2022. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
75. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 22.07.2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---22-june-2021>
76. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* 2021; 49(1): 21-29.
77. Ziegler K, Steininger P, Ziegler R, Steinmann J, Korn K, Ensser A. SARS-CoV-2 samples may escape detection because of a single point mutation in the N gene. *Euro Surveill* 2020; 25(39): 2001650.
78. Vecchio CD, Brancaccio G, Brazzale AR, Lavezzo E, Onelia F, Franchin E, et al. Emergence of N antigen SARS-CoV-2 genetic variants escaping detection of antigenic tests. *medRxiv* 2021.03.25.21253802. <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21253802>
79. US Food and Drug Administration (FDA). Erişim tarihi: 03.03.2022. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests>



Life Long Learning Preferences of General Surgeons after Covid-19 : Hybrid Model

Genel Cerrahların Covid-19 Sonrasında Yaşam Boyu Öğrenme Tercihleri : Hibrit Model

  Mehmet Fatih Ekici,  Ali Cihat Yıldırım,  Sezgin Zeren

Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Kutahya Health Science University

ORCID ID: Mehmet Fatih Ekici <https://orcid.org/0000-0002-1247-1139>, Ali Cihat Yıldırım <https://orcid.org/0000-0001-5379-2804>, Sezgin Zeren <https://orcid.org/0000-0002-9342-1706>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mehmet Fatih Ekici, e-posta / e-mail: mehmetfatih.ekici@ksbu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 31-07-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 04-11-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2022

Ekici MF, Yıldırım AC, Zeren S. Life Long Learning Preferences of General Surgeons after Covid-19 : Hybrid Model, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2022;6(3):213-219

Abstract

- Aim** For a surgeon during his professional career; Increasing their knowledge and experience, improving their professional skills and sharing their knowledge and experience is a necessity rather than a choice. The COVID-19 pandemic has revealed new choices in the concept of lifelong learning, with virtual meetings scheduled by surgeons using videoconferencing applications over the internet. In this study, we evaluated the compliance of general surgeons to webinars during the COVID-19 outbreak and their future training expectations with a questionnaire
- Material and Method** A questionnaire of 20 questions was prepared. The questionnaire was administered questions without aiming to obtain the personal information of the participants. . This survey was announced on the social media application Twitter. Survey questions were answered by 108 participants.
- Results** In the survey participated by surgeons, we concluded that short-term presentations, edited surgery videos and question-answer activities will be preferred more, and webinars held in the evening will be preferred more than those planned at the weekend. During the pandemic, it was determined that surgeons preferred free webinars and attended more national and international meetings compared to the pre-pandemic period. Respondents stated that they would prefer hybrid meetings in the future.
- Conclusion** Considering the results of our social media-mediated survey: there is an intense participation in online seminars by surgeons. We also concluded that in the near future, surgeons will prefer hybrid training models rather than face-to-face training to improve and update themselves.
- Keywords** webinars, online education, covid 19, general surgery

Özet

- Amaç** Bir cerrah için mesleki kariyeri boyunca; bilgi ve görgülerini arttırmak, mesleki becerileri geliştirmek ve bilgi ve tecrübesini paylaşmak bir tercihten çok zorunludur. COVID-19 salgını, cerrahları internet üzerinden video konferans uygulamalarını kullanarak planlanan sanal toplantılar ile hayat boyu öğrenme kavramında yeni tercihler ortaya koydu. Bu çalışmada, genel cerrahların COVID-19 salgını sırasında webinarlara uyumlarını ve gelecekteki eğitim beklentilerini bir anket ile değerlendirdik.
- Gereç ve Yöntem** 20 soruluk bir anket hazırlandı. Anket, katılımcıların kişisel bilgilerini elde etmeyi amaçlamadan sorular yönetildi. . Bu anket sosyal medya uygulaması Twitter üzerinden duyuruldu. Anket soruları 108 katılımcı tarafından yanıtlanmıştır.
- Bulgular** Cerrahların katıldığı ankette kısa süreli sunumların, editlenmiş ameliyat videolarının ve soru-cevap etkinliklerinin daha çok tercih edileceği, akşam saatlerinde düzenlenen webinarların hafta sonu planlanırlara göre daha çok tercih edileceği sonucuna ulaştık. Pandemi sürecinde cerrahların pandemi öncesi sürece göre ücretsiz webinarları tercih ettikleri ve ulusal ve uluslararası toplantılara daha fazla katıldıkları belirlendi. Anketi cevaplayanlar gelecekte hibrit toplantıları tercih edeceklerini belirttiler.
- Sonuç** Sosyal medya aracılı anketimizin sonuçları değerlendirildiğine : cerrahlar tarafından online seminerlere yoğun katılım var. Ayrıca yakın gelecekte, cerrahlar kendilerini geliştirmek ve güncellemek için yüz yüze eğitimden daha çok hibrit eğitim modellerini tercih edecekler, sonucuna ulaştık.
- Anahtar Kelimeler** webinar, online eğitim, covid 19, genel cerrahi

INTRODUCTION

In this pandemic caused by COVID-19, we seem to be in the midst of a post-apocalyptic story published more than 100 years ago. During the pandemic days, we living in an isolated environment, we practice social distancing, obey many pandemic rules. In this dystopian delusion, we have made remote video communication a part of our lives¹. During the pandemic, nearly all medical trainings that previously did not accept laziness were transferred to online platforms that have been undergoing testing for a long time^{2,3}. Sometimes for surgeons, on the same week and the same day, dozens of national/international webinars (online seminars), e-congress, and e-learning meetings overlap, it could be difficult to choose one among them. We believe that webinars that follow very high scientific qualities do not reach the effect they deserve, the number of participants, and their target audience because of incorrect time selections, technical problems, incompatibilities in the presentations, and long and short speech times. In this study, we measured the compliance of general surgeons to the meetings held with a webinar concept and determined the expectations of surgeons from the webinar.

MATERIALS and METHOD

We designed a 20-item questionnaire to gather information about the attitudes and practices of surgeons toward online meeting compliance. The questionnaire was open to the participants for surgeons for 15 days (January 1-15, 2021). The survey focused on webinars. To ensure the participation of surgeons in the survey, an announcement was made on Twitter, a social media microblog application open to the public. The survey questions covered many demographic areas, including age, duration of professional life, continent living in, health institution, academic career level, and surgical interest. For the participants, the average annual number of seminars/congress attended before the pandemic, the number of webinars attended during the pandemic, the national/international level of the webinars followed, the electronic device where the webinars are watched, the environment where the webinars are

watched, how the webinars are watched, the appropriate time period for the webinars were asked. For the webinars themselves, questions such as pricing, whether webinars would be preferred in the post-pandemic period, the presentation methods in webinars, and the planning of future medical meetings were raised. The entire questionnaire was answered via Google Forms, which was announced on Twitter. No identification information (name, sex, exact age, hospital name, city, country) was obtained from the participants. Ethical approval was not required for this research because the survey study was only an evaluation of an e-learning model and only shared in social media application / Twitter to all public. Approval for the survey was received from Turkey's Ministry of Health.

RESULTS

The questionnaire was answered by 108 people within a 15-day period. When the age groups of the respondents were evaluated, the highest participation rate was found to be from the 36–45 age group at 41% (Table 1).

Age	n (%)
25-35	26 (%24)
36-45	44(%41)
46-55	25 (%23)
56 and over	13(%12)
Total	108 (%100)

In response to the question regarding the professional background of the survey participants, surgeons with 5–10 years of professional experience had the highest participation rate at 33%, followed by surgeons with 11–20 years of experience at 30% (Table 2).

Tablo 2. Distribution of respondents experience in professional (year)

Age	n (%)
0-4	14(%13)
5-10	36(%33)
11-20	32(%30)
Over than 20 years	26(%24)
Total	108(%100)

In terms of geographical distribution, the highest participation was by respondents from the European continent with 58.3%, followed by respondents from Asia with 17.6%, North America with 11.1%, South America with 10.2%, and Africa with 2.8%. In the evaluation of the hospitals and centers where the respondents worked, the highest participation was from respondents working in university hospitals and training and research hospitals (50.5%). In second place were surgeons working in state hospitals (31.8%), followed by those working in private health institutions (17.7%).

When the academic levels of the participants were evaluated, 54.6% were found to be consultant general surgeons, 13% were general surgery residents, and 32.4% were on academic duty.

Regarding the surgical interests of the respondents, 53.3% of respondents were in gastrointestinal surgery-colorectal surgery, 14% in breast-endocrine surgery, 11% in hepato-pancreato-biliary surgery, and 4.7% in trauma surgery.

When the average number of seminars, congresses, and symposiums attended in a year by the participants before the pandemic was examined, it was found that 62% attended 1–4 meetings, 23.1% attended 5–10 meetings, and 8.3% attended more than 10 meetings. Only 6.5% of the participants stated that they have never attended a meeting. During the pandemic period, 42.6% of the respondents stated that they participated in more than 10 webinars, and 27.8% stated that they participated in between 5 and 10

webinars (Table 3).

Tablo 3. Distribution of respondents attend meetings in a year before pandemic and during pandemic

	Before pandemic n (%)	During pandemic n (%)
None	7(%6,5)	4(%3,7)
1-4	67(%62,1)	28(%25,9)
5-10	25(%23,1)	30(%27,8)
>10	9(%8,3)	46(%42,6)
Total	108(%100)	108(%100)

A total 80.4% (n: 86) of participants reported that they mostly followed national webinars, 72% (n: 77) followed international webinars, and 30.8%(n:33) followed regional meetings. Moreover, 81.1% and 45.3% of the participants followed the webinars on their PC and their smartphone, respectively, and 79.4% followed the webinars from home. Hospital–work office utilization rate was 41.1%, and the rate of following up with colleagues was 6%. A very small-number of participants (2.8%) reported that they followed webinars during sports and while walking.

When asked how the participants were aware of the webinars, 75% reported learning about the webinars via email, 73.1% via social media, and 41.7% through their colleagues. A total of 25.5% of the participants followed webinars on weekends while 9.4% followed webinars during working hours.

When the participants were asked if they paid for the webinar, 23,6% reported that they paid while 76,4% did not pay at all. In addition, 54.6% of the participants stated that webinars should be free of charge, and 21.3% think that symbolic payments must be made to attract serious webinars. A total 5.7% of the survey participants stated that they can pay the specified fee for the webinar related to their interest, and 8.3% stated that they can seek support in this regard.

In terms of the presentation time and techniques of webinars, the rate of participants who stated that the pres-

entations should be shorter than face-to-face meetings was 58.3% while 6.5% reported that they could be longer. The survey revealed that 71.3% of the participants preferred presentations with edited surgical videos, 60.2% stated that Q&A interactive participation would be appropriate, and 43.5% find live surgery presentations interesting. A majority of participants (75.7%) would also prefer watching recorded webinars offline.

For questions on how to implement webinars in the post-pandemic period, 66.7% of the participants preferred both face-to-face and online meetings in accordance with their work and life practice while 12% preferred webinars. Furthermore, 70.8% of the participants preferred that congresses to be held in the future be organized as a hybrid, that is, both virtual and conventional. Only 4.7% of the respondents preferred virtual congresses.

DISCUSSION

We spent 2020 under the destructive waves of the pandemic, from public health and the economy to education and all aspects of social life. Hundreds, or even thousands, of planned regional, national, and international events have been postponed or canceled⁴.

At the moment when we felt the light at the end of the tunnel, news of the COVID-19 mutation came to the fore, causing us to lose hope and raising concerns about promising advances and vaccination studies⁵. In the near future—in the new normal—even if the impact of the pandemic diminishes, we will still feel the possible psychosocial and medical effects of this time at both the personal and social levels. Medical education maintains its importance not only as a process that continues and ends in a certain period but also as lifelong learning for health professionals at every moment of their professional career⁶. Owing to the pandemic, the concept of distance education has been implemented in all health education institutions but without determining the precise learning models, clarifying the targeted results, and providing the necessary scientific

evidence. Thus, integrating e-learning into the education curriculum of health sciences and putting it at the center of learning have become more important in this process⁷.

Medical education has adapted faster to online education (e-learning) compared to undergraduate education covering politics and social sciences². E-learning can never completely replace conventional learning techniques, but it can play an active role in increasing the effectiveness of the learning objectives and the curriculum as well as using the attention of students at certain points⁸. Survey is a common tool for collecting data for information analysis. Physicians often use questionnaires to identify trends, particularly in their specialty. However, getting answers to such questionnaires from within the medical community is sometimes difficult. With internet-based surveys, it is possible to reach the target audience and obtain more respondents to the survey⁹. The announcement made on Twitter made it possible to reach a wider community and attract their attention¹⁰.

Among those who participated (n: 108) in the survey, which was announced only on Twitter without using e-mail, telephone, or any other communication device, the response rates for surgeons in the age groups 36–45 and over 46 years reached 40.7% and 35%, respectively. The 35% response rate for those over 46 years is a good example of the prevalence of social media usage regardless of age. While 75% of participants reported being aware of webinars via e-mail, a close percentage (73.1%) were informed by social media announcements. This result is an important indicator showing that surgeons use social media intensely and effectively^{11,12}.

Before the pandemic, attending a face-to-face congress or seminar was difficult because of high payments and the lengthy time required. This situation also emerged when the average number of training meetings attended before the pandemic was compared with the webinars attended after the pandemic among the respondents. The technical

convenience of participating in webinars increased the number of participants and the interest in postgraduate education (Table 3). Webinars, which are cheaper and less time-consuming than conventional meetings for both remediation committees and participants, provide access to more health professionals and quality education in terms of lifelong learning².

In a study involving pharmacists, it was reported that webinars scheduled in the evening are less preferred as this is the time they spend with their families. However, in our study, most of the respondents preferred evening webinars. In contrast to literature, general surgeons in this survey tend to attend webinars in the evening. Participants stated that they generally watched webinars (79.4%) at home. This high rate may be a result of the social distancing and isolation measures brought about by the pandemic¹³.

The majority of respondents (76.4%) stated that they did not pay for the webinars they attended. Half of the participants stated that webinars should be free of charge. Researchers often view conferences and other face-to-face meetings as an investment in their future. Conferences are valuable opportunities to receive feedback on a person's achievements and work as well as build connections with potential colleagues and collaborators from around the world. In professional life, it is very important to participate in conferences and congresses to improve one's network, with the idea that it will contribute to advances in their career. However, the general cost of such training has always been a problem for scientists. Clearly, online meetings are cheaper than face-to-face meetings¹⁴.

After numerous meetings were canceled due to the pandemic, scientists in developed countries with advanced internet facilities easily adapted to the new processes. However, scientists in countries with more limited opportunities require a different approach owing to their already limited support and personal budgets. In our assessment based on continents, the highest turnouts were from Eu-

rope and America (North and South) while the lowest ones were from Africa and Asia. We think that this inequality of opportunity causes this situation. The fact that 46% of the world population does not have an internet connection suggests that different formats and supports are needed for scientists in countries where there is no safe and fast internet access^{15,16}.

There are simple but effective rules to make webinars more effective and targeted. In the question about the duration of speeches in webinars, 58.3% of the survey participants opted for shorter speeches instead of face-to-face activities, similar to the result in the literature. Even professional presentations with too much detail will naturally lead to a decrease in or loss of audience interest¹⁷. When asked which presentation techniques they deem effective to get the maximum benefit from webinars, 71.3% of the general surgeons preferred edited surgical operation videos, 60.2% indicated interactive Q&A sections, and 43.5% preferred live surgical videos. Clearly, the presentations that encourage participants to ask questions offer more convenient and appealing trainings for the followers. Nevertheless, it is also obvious that it will be easier for participants to receive questions in written form from the online platform, especially in international meetings where different languages are spoken. Additionally, 75% of the surgeons participating in the survey stated that they would prefer to watch the recordings of the webinars later. Regardless of the number of attendees on the live webinar, we must remember that once the recording is shared, it will act as an online resource and reach a much wider audience over time¹⁷.

Instead of canceling perhaps thousands of face-to-face scientific meetings, online meetings can be organized. The ease of attending online meetings, the absence of travel obligations, and the absence of serious changes in the working schedule and family life of attendees may mean that the interest in online meetings will continue after the pandemic. In response to the 20th question in the ques-

tionnaire, 70.8% of the attendees want large-scale medical congresses to be held as hybrid. In an article about online meetings, four times more participants followed the meeting online compared with the number of participants who registered for the meeting when it was planned to be held face to face (14,18). The social media application open to the whole public was announced on Twitter. Although the number of participants in the survey is low, it is the first study in the literature to examine general surgeons' view of online meetings.

CONCLUSION

The number of participants in the survey is low but it is the first study in the literature to examine general surgeons' view of online meetings and the future expectation. Webinars will remain up-to-date not only during the pandemic period but also as an effective learning method for lifelong learning in the future. The survey results reveal that webinars with shorter targeted talks and video surgical presentations attract as much interest as conventional meetings. Surgeons prefer to attend webinars in the evening using a computer connection from their homes and generally prefer webinars to be free. Moreover, they believe that hybrid meetings and interactions via social media will be at the forefront of medical education in the future.

References

1. Caan W. Chekhov's Corner: "The Machine Stops" by E. M. Forster. *J Public Health (Oxf)*. 2015 Dec;37(4):744-5. doi: 10.1093/pubmed/dfu081.
2. Hari Prasetyono TO, Christian A. Multiscreen to screen webinar for education beyond border: A review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Nov;59:237-241. doi: 10.1016/j.am-su.2020.09.041.
3. Lortie CJ. Online conferences for better learning. *Ecol Evol*. 2020 Oct 22;10(22):12442-12449. doi: 10.1002/ece3.6923.
4. Viglione, G A year without conferences? How the coronavirus pandemic could change research. *Nature* 2020; 579: 327–328. doi: 10.1038/d41586-020-00786-y
5. Liu X, Liu C, Liu G, et al. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics*. 2020 Jun 19;10(17):7821-7835. doi: 10.7150/thno.47987.
6. Babenko O, Koppula S, Daniels et al. Lifelong learning along the education and career continuum: meta-analysis of studies in health professions. *J Adv Med Educ Prof*. 2017 Oct;5(4):157-163.
7. Regmi K, Jones L. A systematic review of the factors - enablers and barriers - affecting e- learning in health sciences education. *BMC Med Educ*. 2020 Mar 30;20(1):91. doi: 10.1186/s12909-020-02007-6.
8. Maertens H, Madani A, Landry T, et al. Systematic review of e-learning for surgical training. *Br J Surg*. 2016 Oct;103(11):1428-37. doi: 10.1002/bjs.10236.
9. Gandsas A, Draper K, Chekan E, et al. Laparoscopy and the internet. A surgeon survey. *Surg Endosc*. 2001 Sep;15(9):1044-8. doi: 10.1007/s004640080192.
10. Admon AJ, Kaul V, Cribbs SK, et al. Twelve tips for developing and implementing a medical education Twitter chat. *Med Teach*. 2020 May;42(5):500-506. doi: 10.1080/0142159X.2019.1598553.
11. Lin JA, Hsu AT, Huang JJ, et al. Impact of Social Media on Current Medical Conferences. *J Reconstr Microsurg*. 2019 Jul;35(6):452-461. doi: 10.1055/s-0039-1677765.
12. Jalali A, Sherbino J, Frank J, et al. Social media and medical education: Exploring the potential of Twitter as a learning tool. *Int Rev Psychiatry*. 2015 Apr;27(2):140-6. doi: 10.3109/09540261.2015.1015502.
13. Buxton EC, Burns EC, De Muth JE. Professional development webinars for pharmacists. *Am J Pharm Educ*. 2012 Oct 12;76(8):155. doi: 10.5688/ajpe768155.
14. Viglione G. How scientific conferences will survive the coronavirus shock. *Nature*. 2020 Jun;582(7811):166-167. doi: 10.1038/d41586-020-01521-3.
15. Weissgerber T, Bediako Y, de Winde CM, Ebrahimi H, Fernández-Chiappe F, Ilangovan V, Mehta D, Paz Quezada C, Riley JL, Saladi SM, Sarabipour S, Tay A. Mitigating the impact of conference and travel cancellations on researchers' futures. *Elife*. 2020 Mar 27;9:e57032. doi:10.7554/eLife.57032.
16. Biradar A. Webinar: the New Way of Continued Medical Education. *Indian J Surg*. 2020 Jul 17:1-2. doi: 10.1007/s12262-020-02516-0.
17. Carvalho-Silva D, Garcia L, Morgan SL, et al.. Ten simple rules for delivering live distance training in bioinformatics across the globe using webinars. *PLoS Comput Biol*. 2018 Nov 15;14(11):e1006419. doi:10.1371/journal.pcbi.1006419.
18. Bell JA, Mahmood SR. Webinar popularity. *Br Dent J*. 2020 May;228(10):739. doi: 10.1038/s41415-020-1686-4.



May The Delta Neutrophil Index Be Used As A Marker To Predict The Need For Bowel Resection In Incarcerated Hernias?

Delta Nötrofil İndeksi, İnkarsere İnguinal Fıtıklarda Barsak Rezeksiyonu Gereğini Öngörmeye Bir Belirteç Olarak Kullanılabilir Mi?

✉ Emre Gönüllü¹, Ahmet Tarık Harmantepe², İbrahim Furkan Küçük²,
Recayi Çapoğlu², Zülfü Bayhan³, Mehmet Özdin⁴, Gizem Fırtına¹

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Cerrahisi Bilim Dalı

²Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü

³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

⁴Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü

ORCID ID: Emre Gönüllü <https://orcid.org/0000-0001-6391-4414>, Ahmet Tarık Harmantepe <https://orcid.org/0000-0003-2888-7646>, İbrahim Furkan Küçük <https://orcid.org/0000-0002-2558-9144>, Recayi Çapoğlu <https://orcid.org/0000-0003-4438-4301>, Zülfü Bayhan <https://orcid.org/0000-0002-7587-7267>, Mehmet Özdin <https://orcid.org/0000-0003-3077-7171>, Gizem Fırtına <https://orcid.org/0000-0002-9374-2569>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Emre Gönüllü, e-posta / e-mail: egonullu@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 07-10-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 17-11-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2022

Gönüllü E, Harmantepe AT, Küçük IF, Çapoğlu R, Bayhan Z, Özdin M, Fırtına G. May the delta neutrophil index be used as a marker to predict the need for bowel resection in incarcerated hernias?, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2022;6(3):220-225

Abstract

Aim Delta neutrophil index is a parameter that shows the ratio of immature granulocytes to the neutrophil count. This study aims to determine the power of DNI in predicting the presence of strangulation in incarcerated inguinal hernias.

Material and Method The files of the patients who were admitted to our clinic and operated due to incarcerated inguinal hernia between May 2021 and May 2022 were reviewed retrospectively. The patients' age, gender, hernia type, leukocyte, lymphocyte, neutrophil, platelet, monocyte values, delta neutrophil index, the surgical method applied, and whether bowel resection was performed were extracted from the patient files. The patients were divided into two groups patients who underwent bowel resection because of bowel ischemia (group 1) and those who did not (group 2).

Results Eighty-one patients were included in the study. It was determined that 70 (86.4%) patients did not undergo bowel resection, and 11 (13.6%) underwent bowel resection. The median DNI value of the patients in Group 1 was 0.30 (0.10 - 1.20), and the median DNI value of the patients in Group 2 was 0.30 (0.10 - 1.30), and the difference was not statistically significant (p=0.77)

Conclusion Delta neutrophil index may not be an accurate predictive value to predict the presence of ischemia in the incarcerated bowel segment in patients with incarcerated inguinal hernia.

Keywords Delta neutrophil index, Incarcerated inguinal hernia, strangulation

Özet

Amaç Delta nötrofil indeksi, immatür granulositlerin nötrofil sayısına oranını gösteren bir parametredir. Bu çalışma, DNI'nin inkarsere inguinal herni hastalarında strangülasyon varlığını öngörmedeki gücünü belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem Mayıs 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında inkarsere kasık fıtığı nedeniyle kliniğimize başvuran ve opere edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, fıtık tipi, lökosit, lenfosit, nötrofil, trombosit, monosit değerleri, delta nötrofil indeksi, uygulanan cerrahi yöntem ve barsak rezeksiyonu yapıp yapılmadığı öğrenildi. Hastalar barsak iskemisi nedeniyle barsak rezeksiyonu yapılanlar (grup 1) ve yapılmayanlar (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular Seksen bir hasta çalışmaya dahil edildi. 70 (%86,4) hastaya barsak rezeksiyonu yapılmadığı, 11 (%13,6) hastaya barsak rezeksiyonu yapıldığı belirlendi. Grup 1'deki hastaların ortanca DNI değeri 0,30 (0,10 - 1,20), Grup 2'deki hastaların ortanca DNI değeri 0,30 (0,10 - 1,30) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,77).

Sonuç İnkarsere inguinal hernisi olan hastalarda inkarsere barsak segmentinde iskemi varlığını öngörmek için delta nötrofil indeksi güçlü bir prediktif değer olmayabilir.

Anahtar Kelimeler Delta nötrofil indeksi, İnkarsere inguinal herni

INTRODUCTION

Inguinal hernia is one of the most common diseases in general surgery practice. Inguinal hernia occurs in 3-6% of women and 27-43% of men in their lifetime¹. Risk factors for developing an inguinal hernia include heredity, male gender, advanced age, previous surgeries (prostate, etc.), and collagen tissue disorders². The only treatment method for inguinal hernia is surgery. Although surgical treatment of inguinal hernias is often performed electively, it has been reported that incarceration can develop at a rate of 2.5% in patients followed for two years³. When the incarcerated bowel segment cannot be reduced, emergency surgical intervention may be required due to ischemia in the bowel segments, especially in patients with a femoral hernia. Urgent surgical intervention is needed in 5-15% of all patients diagnosed with inguinal hernia due to incarceration^{4,5}. This rate can go up to 38% in femoral hernia patients⁶. However, elective surgery is possible without emergency surgery when the incarcerated bowel segment can be reduced into the abdomen before ischemia develops or in cases where only the omentum is incarcerated⁷. The morbidity and mortality of elective hernia surgery are much lower when compared to emergency surgery in patients with comorbidities⁷⁻⁹.

When an incarcerated inguinal hernia is detected, it should be ensured that there is no strangulation in the intestinal segment before the hernia content is reduced. Complaints of nausea, vomiting, tachycardia, hypotension or peritonitis findings in physical examination, tenderness in the hernia area, redness of the skin, and increased temperature should raise strong suspicion in terms of strangulation^{10,11}. Computed tomography and ultrasonography can provide information about the viability of the incarcerated bowel segment¹²⁻¹⁴. In addition to physical examination findings and imaging methods, blood parameters (increase in white blood cell (WBC), serum D-Dimer >300 ng/ml, serum phosphokinase value >140 IU/U, elevated serum lactate, amylase, and C-reactive protein (CRP) levels) and other markers of the increased systemic inflammatory response

may suggest the presence of intestinal ischemia.^{7,11,15,16}

Delta neutrophil index (DNI) is a parameter that shows the ratio of immature granulocytes to the neutrophil count¹⁷. There are studies showing that the DNI is superior to WBC and CRP in demonstrating inflammation and determining disease prognosis in many diseases¹⁸⁻²⁰. However, there is no study in the literature on the use of DNI in the prediction of bowel ischemia in incarcerated inguinal hernias. This study aims to determine the power of DNI in predicting the presence of strangulation in incarcerated inguinal hernias.

MATERIAL and METHOD

The ethics committee approval was obtained (E-71522473-04-128370-129) subsequently the study was started. The files of the patients who were admitted to our clinic and operated due to incarcerated inguinal hernia between May 2021 and May 2022 were reviewed retrospectively. Patients over the age of eighteen were included in the study, while patients under the age of eighteen were excluded. The patients' age, gender, hernia type, WBC, Leukocyte, lymphocyte, neutrophil, platelet, monocyte values, DNI, the surgical method applied, and whether bowel resection was performed were extracted from the patient files. The patients were divided into two groups patients who underwent bowel resection because of bowel ischemia (group 1) and those who did not (group 2). Statistical analyzes were performed to determine whether there was a significant difference between the two groups in terms of age, gender, hernia type, WBC, Leukocyte, lymphocyte, neutrophil, platelet, monocyte values, and DNI.

Statistical analysis

Descriptive analyses were performed to provide information on the general characteristics of the study population. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used to evaluate whether the distributions of numerical variables were normal. Accordingly, the independent sample t-test and Mann-Whitney U tests were used to compare the nu-

meric variables between groups. The numeric variables were presented as mean \pm standard deviation or median (minimum-maximum). Categorical variables were compared by the Chi-Square test. Categorical variables were presented as a count and percentage. A p-value <0.05 was considered significant. Analyses were performed using SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

RESULTS

Eighty-one patients were included in the study. It was determined that 70 (86.4%) patients did not undergo bowel resection, and 11 (13.6%) underwent bowel resection. Forty-Six (56.8%) were male, and thirty-five (43.2%) were female, of patients included in the study. Minimally invasive surgical interventions were not preferred because the patients were operated on for incarcerated inguinal hernia. Two patients who underwent bowel resection died due to multiple organ failure before being discharged in the post-operative period. No 30-day hospital mortality was detected in any of the patients who did not undergo bowel resection. Intestinal resection was performed in three (6.5%) male patients, and forty-three (93.5%) male patients did not undergo resection. It was determined that 8 (22.9%) of the female patients underwent bowel resection, and 27 (77.1%) of them did not. The rate of bowel resection in male patients was higher than in female patients, and this difference was statistically significant ($p=0.03$).

While inguinal hernia was present in 67 (82.7%) of 81 patients, the femoral hernia was detected in 14 (17.3%). Bowel resection was not performed in 60 (89.6%) of the patients with inguinal hernia, whereas bowel resection was performed in 7 (10.4%) patients. Bowel resection was not performed in 10 (71.4%) patients with a femoral hernia, while bowel resection was performed in 4 (28.6%) patients. The difference was found not to be statistically significant ($p=0.091$).

The mean age of the patients included in the study was

66.05 ± 11.1 . The mean age of the patients in Group 1 was 69.09 ± 10.79 , and the mean age of the patients in Group 2 was 65.57 ± 11.14 . The difference was not statistically significant ($p=0.33$).

The median WBC value of the patients included in the study was 8.48 10⁹/L (3.09-23.75). The WBC value of the patients in Group 1 was 10.47 10⁹/L (3.30-16.74), and the WBC value of the patients in Group 2 was 8.34 10⁹/L (3.09 - 23.75). The difference was not statistically significant ($p=0.23$).

The neutrophil median value of the patients included in the study was 6.76 K/ μ L (1.6-19.82). The neutrophil median value of the patients in group 1 was 8.52 K/ μ L (2.91-14.72), and the neutrophil median value of the patients in group 2 was 6.46 K/ μ L (1.6-19.82). The difference was not statistically significant ($p=0.87$).

The mean lymphocyte values of the patients included in the study were found to be 1.51 ± 0.79 K/ μ L. The mean lymphocyte values of the patients in Group 1 were 1.11 ± 0.69 K/ μ L, the mean lymphocyte values of the patients in Group 2 were 1.58 ± 0.79 K/ μ L, and the difference was not statistically significant ($p=0.06$).

The median monocyte value of the patients included in the study was 0.515 K/ μ L (0.06-1.68). The median monocyte value of the patients in Group 1 was 0.51 K/ μ L (0.06 - 1.68), the median monocyte value of the patients in Group 2 was 0.52 K/ μ L (0.06 - 1.58), and the difference was not statistically significant ($p=0.36$).

The median platelet value of the patients included in the study was 236000 (80000-535000). The median platelet value of the patients in Group 1 was 229.000 (98.000 - 304.000), the median platelet value of the patients in Group 2 was 240.500 (80.000 - 535.000), and the difference was not statistically significant ($p=0.32$).

The median neutrophil-lymphocyte ratio of the patients in Group 1 was 6.14 (3.81 - 42.18), the median neutrophil-lymphocyte ratio of the patients in Group 2 was 4.13 (1.09 - 42.0), and the difference was statistically significant (p=0.01).

Table 1: Demographic analysis of variables regarding intestine resection

		Group 1 (Intestine resection performed) n=11	Group 2 (Intestine resection not performed) n=70	p Value
Gender	Male	3 (6.5%)	43 (93.5)	0.03*
	Female	8 (22.9%)	27 (77.1%)	
Age		69.09 ± 10.79	65.57 ± 11.14	0.33**
White blood cell		10.47 109/L (3.30 - 16.74)	8.34 109/L (3.09 - 23.75)	0.23***
Neutrophil		8.52 K/μL (2.91 - 14.72)	6.46 K/μL (1.6 - 19.82)	0.87***
Lymphocyte		1.11 ± 0.69 K/μL	1.58 ± 0.79 K/μL	0.068**
Monocyte		0.51 K/μL (0.06 - 1.68)	0.52 K/μL (0.06 - 1.58)	0.36***
Platelet		229.00 K/μL (98.00 - 304.00)	240.5 K/μL (80.00 - 535.00)	0.32***
Delta Neutrophil Index		0.30 (0.10 - 1.20)	0.3 (0.10 - 1.30)	0.77**
Neutrophil-Lymphocyte ratio		6.14 (3.81 - 42.18)	4.13 (1.09 - 42.0)	0.01***

* The Chi-Square test, ** The Independent Samples t test, *** The Mann-Whitney U test

The median DNI value of the patients included in the study was 0.30 (0.10-1.30). The median DNI value of the patients in Group 1 was 0.30 (0.10 - 1.20), and the median DNI value of the patients in Group 2 was 0.30 (0.10 - 1.30), and the difference was not statistically significant (p=0.77) (Figure 1).

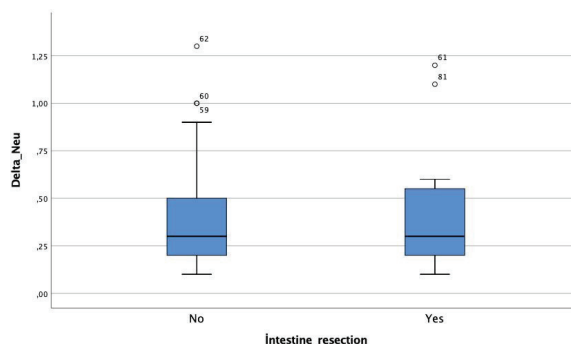


Figure 1: Box Plot graphic of Delta Neutrophil

DISCUSSION

Inguinal hernias are the most common inguinal hernia in both men and women. While femoral hernia repairs are performed more frequently in women, inguinal hernia surgeries are performed more frequently in men². Inheritance, male gender, collagen metabolism, and obesity are risk factors for developing groin hernia²¹⁻²³. In our recent study, we found that the ratio of male-female patients was higher in the patient population, in line with the literature. Bowel resection may be required due to bowel ischemia in 15 of the patients who were operated on for a strangulated inguinal hernia²⁴. In our study, we found that the rate of bowel resection in female patients was statistically significantly higher than in the literature, and lower in male patients. There is a consultant on duty every evening in our general surgery clinic to evaluate the patients consulted from the emergency department. We think that in male patients, bowel resection is required at a lower rate compared to the literature since inguinal hernias can be intervened in the early period before bowel ischemia develops. Making a differential diagnosis, especially in obese female patients, causes the patient to be evaluated longer. For this reason, the delay in the diagnosis of strangulated hernia in our female patient group may be the reason for the higher rate of bowel resection compared to the literature.

Age is another important risk factor for the development of an inguinal hernia. Its incidence increases especially at the age of 0-5 and at the age of 70-80 years^{2,25}. The rate of

femoral hernia surgeries among hernia surgeries increases proportionally with increasing age. Femoral hernia is an independent risk factor for strangulated bowel and bowel resection²⁶. In our recent study, we did not find a statistically significant difference in age between our patient groups with and without bowel resection. We think there is no statistically significant difference among the patients included in our study due to the low number of patients with femoral hernias.

White blood cell increases in inflammatory diseases. It has been shown in various articles in the literature that white blood cells and neutrophils should be expected to increase due to increased inflammation in inguinal hernias with a strangulated bowel segment²⁷⁻²⁹. However, in our recent study, we did not find a significant difference between the groups with and without bowel resection in terms of white blood cell and neutrophil counts.

Alvarez et al., determined that bowel resection due to strangulated inguinal hernia could lead to 33% morbidity and 7% mortality³⁰. The morbidity of elective hernia surgery is seen to be lower when compared to emergency hernia surgery. However, if bowel strangulation cannot be detected before the deterioration of the patient's physiological condition, delayed intervention increases mortality and morbidity³⁰. There are numerous studies on the use of biologic markers to predict the presence of strangulated bowel loops in inguinal hernias in the early period²⁹. Among these biological markers, the effectiveness of the neutrophil-lymphocyte ratio in predicting inflammation has been shown in many studies³¹. Delta neutrophil index is a biological marker used in estimating the prognosis of gastrointestinal system diseases, as well as in many areas of use.¹⁹. Although we determined that the neutrophil-lymphocyte ratio accurately predicts the existence of ischemic bowel loops in inguinal hernias, we did not find a statistically significant difference in delta neutrophil index between patient groups with and without bowel ischemia in our recent study.

The relatively small number of our study group is the limitation of our study.

Delta neutrophil index may not be an accurate predictive value to predict the presence of ischemia in the incarcerated bowel segment in patients with incarcerated inguinal hernia.

References

1. Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: Inguinal and incisional. *Lancet*. 2003;8:1561-1571.
2. Simons MP, Smetanski M, Bonjer HJ, Bittner R, Miserez M, Aufenacker TJ, et al. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018;22(1):1-165.
3. Ceresoli M, Carissimi F, Nigro A, Fransvea P, Lepre L, Braga M, et al. Emergency hernia repair in the elderly: multivariate analysis of morbidity and mortality from an Italian registry. *Hernia*. 2022;26: 165-175.
4. Kulah B, Duzgun AP, Moran M, Kulacoglu IH, Ozmen MM, Coskun F. Emergency hernia repairs in elderly patients. *Am J Surg*. 2001;182: 455-459.
5. Chen P, Yang W, Zhang J, Wang C, Yu Y, Wang Y, et al. Analysis of risk factors associated bowel resection in patients with incarcerated groin hernia. *Medicine*. 2020;99: e20629.
6. Alhambra-Rodriguez de Guzmán C, Picazo-Yeste J, Tenías-Burillo JM, Moreno-Sanz C. Improved outcomes of incarcerated femoral hernia: a multivariate analysis of predictive factors of bowel ischemia and potential impact on postoperative complications. *Am J Surg*. 2013;205: 188-193.
7. Pawlak M, East B, de Beaux AC. Algorithm for management of an incarcerated inguinal hernia in the emergency settings with manual reduction. Taxis, the technique and its safety. *Hernia*. 2021;25: 1253-1258.
8. Nilsson E, Kald A, Anderberg B, Bragmark M, Fordell R, Haapaniemi S, et al. Hernia surgery in a defined population: a prospective three year audit. *Eur J Surg*. 1997;163: 823-829.
9. Primates P, Goldacre MJ. Inguinal Hernia Repair: Incidence of Elective and Emergency Surgery, Readmission and Mortality. *International Journal of Epidemiology*. 1996;25:835-839.
10. LeBlanc KA, Kingsnorth A, Sanders DL, editors. *Management of Abdominal Hernias*. Springer, Cham; 2018.
11. Pastorino A, Alshuqayfi AA. *Strangulated Hernia*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
12. Kroese LF, Sneyders D, Kleinrensink GJ, Muysoms F, Lange JF. Comparing different modalities for the diagnosis of incisional hernia: a systematic review. *Hernia*. 2018;22: 229-242.
13. Miller J, Cho J, Michael MJ, Saouaf R, Towfigh S. Role of imaging in the diagnosis of occult hernias. *JAMA Surg*. 2014;149: 1077-1080.
14. van den Berg JC, de Valois JC, Go PM, Rosenbusch G. Detection of groin hernia with physical examination, ultrasound, and MRI compared with laparoscopic findings. *Invest Radiol*. 1999;34: 739-743.
15. Icoz G, Makay O, Sozbilen M, Gurcu B, Caliskan C, Firat O, et al. Is D-dimer a predictor of strangulated intestinal hernia? *World J Surg*. 2006;30: 2165-2169.
16. Koizumi M, Sata N, Kaneda Y, Endo K, Sasanuma H, Sakuma Y, et al. Optimal timeline for emergency surgery in patients with strangulated groin hernias. *Hernia*. 2014;18: 845-848.
17. Kratz A, Maloum K, O'Malley C, Zini G, Rocco V, Zelmanovic D, et al. Enumeration of nucleated red blood cells with the ADVIA 2120 Hematology System: an International Multicenter Clinical Trial. *Lab Hematol*. 2006;12: 63-70.
18. Bermejo-Martín JF, Tamayo E, Ruiz G, Andaluz-Ojeda D, Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, et al. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock. *Critical Care*. 2014;18(1):407.
19. Jeong HM, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Delta Neutrophil Index for the Prediction of Prognosis in Acute Gastrointestinal Diseases; Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *J Clin Med Res*. 2020;9(4):1133.
20. Park JH, Byeon HJ, Lee KH, Lee JW, Kronbichler A, Eisenhut M, et al. Delta neutrophil index (DNI) as a novel diagnostic and prognostic marker of infection: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res*. 2017;66: 863-870.
21. Akin ML, Karakaya M, Batkin A, Nogay A. Prevalence of inguinal hernia in otherwise healthy males of 20 to 22 years of age. *J R Army Med Corps*. 1997;143: 101-102.
22. Rosemar A, Angerås U, Rosengren A, Nordin P. Effect of body mass index on groin hernia surgery. *Ann Surg*. 2010;252: 397-401.
23. Liem MS, van der Graaf Y, Beemer FA, van Vroonhoven TJ. Increased risk for inguinal hernia in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Surgery*. 1997;122: 114-115.
24. Kurt N, Oncel M, Ozkan Z, Bingul S. Risk and outcome of bowel resection in patients with incarcerated groin hernias: retrospective study. *World J Surg*. 2003;27: 741-743.
25. Burcharth J, Pedersen M, Bisgaard T, Pedersen C, Rosenberg J. Nationwide prevalence of groin hernia repair. *PLoS One*. 2013;8:54367.
26. Dwertmann AK, Soppe S, Hefermehl L, Keerl A, Wirsching A, Nocito A. Risk of bowel resection in incarcerated inguinal hernia: watch out for ASA score and hernia type. *Langenbecks Arch Surg*. 2022;17:423.
27. Chen P, Huang L, Yang W, He D, Liu X, Wang Y, et al. Risk factors for bowel resection among patients with incarcerated groin hernias: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38: 376-383.
28. Zhou H, Ruan X, Shao X, Huang X, Fang G, Zheng X. Clinical value of the neutrophil/lymphocyte ratio in diagnosing adult strangulated inguinal hernia. *Int J Surg*. 2016;36: 76-80.
29. Xie X, Feng S, Tang Z, Chen L, Huang Y, Yang X. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Severity of Incarcerated Groin Hernia. *Med Sci Monit*. 2017;23: 5558-5563.
30. Nilsson H, Nilsson E, Angerås U, Nordin P. Mortality after groin hernia surgery: delay of treatment and cause of death. *Hernia*. 2011;15: 301-307.
31. Gönüllü E, Kucuk F, Bayhan Z, Harmantepe AT, Capoglu R. Akut Kolesistite Kolesistektomi veya Kolesistostomi Yapılması Gerekecek Hastaların Ayırt Edilmesinde Biyolojik İndeksler Kullanılabilir mi? *Sak Med J*. 2022;3:489-495.



The Effect of Gender in Extractions of Impacted Mandibular Third Molar: A Retrospective Cross-Sectional Study

Gömülü Mandibular Üçüncü Molar Diş Çekimlerinde Cinsiyetin Etkisi: Retrospektif Kesitsel Bir Çalışma

  Görkem Tekin^{1*}, Nesrin Saruhan², Ömür Dereci³, Yasin Çağlar Koşar⁴

¹Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Eskişehir, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Eskişehir, Türkiye

ORCID ID: Görkem Tekin <https://orcid.org/0000-0002-6572-2675>, Nesrin Saruhan <https://orcid.org/0000-0003-1160-4179>,

Ömür Dereci <https://orcid.org/0000-0003-0468-1096>, Yasin Çağlar Koşar <https://orcid.org/0000-0002-7673-0347>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Görkem Tekin, e-posta / e-mail: dt.gorkemtekin@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01-11-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 07-11-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2022

Tekin G, Saruhan N, Dereci Ö, Koşar YC. The Effect of Gender in Extractions of Impacted Mandibular Third Molar: A Retrospective Cross-Sectional Study, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2022;6(3):226-230

Abstract

Aim	Removing the impacted mandibular third molar is the most common surgical procedure in oral and maxillofacial surgery. The removal times and complications can be affected by many factors, and this study evaluated the removal time and complications of the impacted mandibular third molar between genders
Material and Method	This study included 40 patients, 20 female and 20 male patients. In the extraction of impacted mandibular third molar with the same operative difficulty score (score 4), operation times and complications were evaluated in terms of gender.
Results	With the descriptive statistical analysis, the average age of the patients was 26.85 ± 8.37, the removal time of the female patients was 19.65 ± 10.63 minutes, and the average duration of the male patients was 14.30 ± 5.55 minutes. Postoperatively, 4 (10%) of the patients had alveolitis. Dehiscence was not seen. In the extraction of an impacted mandibular third molar with the same operative difficulty score, there was a statistically significant difference between genders in terms of operation time (p < 0.05).
Conclusion	In terms of postoperative complications, no statistically significant difference was found between genders. In the impacted mandibular third molar extraction, gender affects the duration of the surgery.
Keywords	Gender, third molar, time

Özet

Amaç	Gömülü mandibular üçüncü molar dişin çekimi oral ve maksillofasial cerrahide en sık uygulanan cerrahi işlemdir. Çekim süreleri ve komplikasyonları birçok faktörden etkilenebilmektedir ve bu çalışmada cinsiyetler arasında gömülü mandibular üçüncü molar dişin çekim süresi ve komplikasyonları değerlendirildi.
Gereç ve Yöntem	Bu çalışmaya 20 kadın ve 20 erkek olmak üzere 40 hasta dahil edildi. Aynı operatif zorluk skoruna sahip gömülü mandibular üçüncü molar çekiminde (skor 4), ameliyat süreleri ve komplikasyonlar cinsiyet açısından değerlendirildi.
Bulgular	Tanımlayıcı istatistiksel analiz ile hastaların ortalama yaşı 26.85 ± 8.37, kadın hastaların ortalama diş çekim süresi 19.65 ± 10.63 dakika, erkek hastaların ortalama diş çekim süresi 14.30 ± 5.55 dakika olarak bulundu. Ameliyat sonrası hastaların 4'ünde (%10) alveolit görüldü. Dehissens görülmedi. Aynı operatif zorluk skoruna sahip gömülü mandibular üçüncü molar diş çekiminde, ameliyat süresi açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p < 0.05).
Sonuç	Postoperatif komplikasyonlar açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Gömülü mandibular üçüncü molar diş çekiminde cinsiyet, ameliyatın süresini etkilememektedir.
Anahtar Kelimeler	Cinsiyet, üçüncü molar, süre

INTRODUCTION

Removing impacted third molars is one of the most common surgical operations in oral and maxillofacial surgery¹. Although low morbidity is generally expected, various complications such as pain, edema, trismus, secondary bleeding, loss of sensation, difficulty in swallowing, alveolitis, dehiscence, and periodontal destruction in the adjacent second molars may occur²⁻⁴.

Complications during or after surgery vary between 4.6% and 21.5%⁵. Even though complications are rare, several risk factors related to surgery and patient could be associated with complications. The Operative Difficulty Score (ODS) was described for clinical prediction and measured by a scale of 0 to 6 scores; 0: no extraction, 1: non-surgical erupted, 2: surgical erupted, 3: soft tissue impacted, 4: partial impacted in the bone, 5: full impacted in the bone, 6: full impacted in the bone, but difficult to reach (complicated or difficult bony impacted)^{6,7}.

The prolonged removal time increases the risk of complications^{8,9}. Removal time varies according to the surgeon's experience, depth of impacted third molar, angulation, follicle and periodontal ligament width, age, gender, and emotional status¹⁰⁻¹³.

The null hypothesis of the study is that there is a difference between the genders on operation time and postoperative complications after impacted mandibular third molar surgery due to anatomical variations. This study aims to evaluate gender-related results after impacted third molar surgeries.

MATERIALS and METHODS

This study included patients with fully impacted mandibular third molars who were admitted to the Eskisehir Osmangazi University Faculty of Dentistry Department of Oral and Maxillofacial Surgery with complaints of impacted mandibular third molar between January 2019, and March 2019, which were used after ethical approval was

obtained (Ethical Committee Decision No: 114/2019). Clinical and radiographic examinations of patients were performed. Patients with impacted mandibular third molar extraction indication with an ODS of 5, who did not experience pain, swelling, or mouth opening restriction before the operation, who had no systemic disease and filled in the informed consent form were included in the study. Patients were excluded if they had systemic disease, allergy to drugs to be used in operation or postoperatively, pregnancy or breastfeeding, local pathological lesions in the operation area, and temporomandibular joint problems that would cause restricted mouth opening.

Impacted mandibular third molars were operated under local anesthesia with 2-4 ml solution (1: 100.000 epinephrine addition Articaine HCl (Ultracain D-S Fort bulb Aventis, Istanbul, Turkey)) by a single experienced surgeon. Regional anesthesia of the nervus mandibularis inferior and buccal infiltration anesthesia was applied to the patients to be removed the impacted mandibular third molar. After local anesthesia, the incision was made from the base of the ascending ramus toward the second molar tooth level. The full-thickness flap was elevated using the periosteal elevator. The bone was exposed. In order to reach the impacted mandibular third molar, the bone tissue around the impacted third molar was removed using round and fissure burs (Fig. 1). After removing the impacted mandibular third molar, the extraction socket was irrigated with saline. After the bleeding was under control, the wounds were closed primarily with 3-0 silk sutures. The same surgical protocol was applied to all patients. Postoperatively, patients were prescribed appropriate antibiotics (amoxicillin 1000 mg 2 times a day), analgesic (dexketoprofen 25 mg 3 times a day), and mouthwash (2% chlorhexidine gluconate three times a day). Sutures were removed on the seventh postoperative day.



Figure 1. Extraction of impacted mandibular third molar

The clinical intraoperative and postoperative examinations and measurements were carried out by a single, blinded researcher who had no information about the study design or patients' study groups. Processing times are noted separately for each tooth; The time from the start of the first incision to the passive deployment of the flap was calculated and noted in minutes and seconds. On the seventh day of removal of the sutures, the presence of dehiscence in the region was noted regardless of the width of the dehiscence. Alveolar osteitis data were recorded as "yes" or "no". Diagnosis of alveolar osteitis was made when the patient presented with a necrotic socket 2-5 days after the removal, with a painful, no suppuration, surrounded by intact gingival tissues. The limitations of our study are the small number of cases.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 20 package program (IBM Corp, Armonk, NY). The Shapiro-Wilk test was used to determine normal distribution, and the independent t-test was used to compare variables between the genders. The test result was considered statistically significant if the p-value was < 0.05 .

RESULTS

In our study, 20 patients (%50) were male, and 20 (%50) were female. The age range of the patients is between 18

and 45, and the mean age is 26.85 ± 8.37 . The ages of females are minimum 18, and maximum 45 (mean 28.1 ± 8.38), the age of males are minimum 18 and maximum 44 (mean 25.6 ± 8.38). Removal times are between 4 and 45 minutes and the mean removal time is 16.97 ± 8.80 minutes. The mean operation time of females is 19.65 ± 10.63 minutes, the mean operation time of males is 14.30 ± 5.55 minutes. There was no significant difference in age between the genders ($p > 0.05$). Removal times between genders were statistically significant ($p < 0.05$). Removal times were longer in female patients than in male patients (Table 1). In our study, when complications were evaluated after the removal of the impacted third molar, alveolar osteitis was observed in 4 of 40 cases (10%). 2 cases were seen in male (%50), and 2 cases were seen in female (%50). Dehiscence was not seen in any case.

	Gender	n	Mean	Std. Deviation	p-Value
Age	Female	20	28.10	8.38	.35
	Male	20	25.60	8.38	
Removal times (minute)	Female	20	19.65	10.63	<0.05
	Male	20	14.30	5.55	

Significance level: $p < 0.05$

DISCUSSION

The removal time of the impacted mandibular third molar is related to the degree of the impacted mandibular third molar, angulation, proximity to the alveolar canal, mouth opening, the patient's age, surgical technique, and the surgeon's experience^{12,14}. Bone density also increases as a result of increasing age. The removal time of patients over 30 years of age was higher than younger patients¹⁵. In our study, the average age of female is 28.10 ± 8.38 , and the average age of male is 25.60 ± 8.38 ($p > 0.05$). Patients with a similar age group were included in the study to eliminate the age-related removal times. The surgeon's experience is also important for the removal times and the development of complications¹⁶. Renton et al.¹² recorded an average of 14.6 minutes of impacted third molar extraction in his

study and reported that experienced surgeons performed dental extraction in a shorter time and with fewer complications. In our study, a single experienced surgeon operated, and the factors related to the surgical experience were eliminated.

Operation difficulty is another factor affecting the removal times¹⁷. In studies, Lang et al.⁶ and Saruhan et al.¹⁸ determined the ODS value between 0 and 6 for each tooth and examined their distribution. It has been identified. In our study, patients with ODS 4 were included to eliminate the operation times associated with ODS.

It has been reported that the patient's emotional state (anxiety, dental phobia, etc.) is also effective in tooth extraction time^{13,19}. It has been reported that complications experienced in dental treatment, dental fear, negative expectations, and negative patient-physician relationship increase anxiety pain expectations²⁰. Increasing anxiety complicates treatment, causes loss of time, and reduces the success and quality of the treatment. Studies have reported higher anxiety levels in females than males^{21,22}.

In our study, female patients' impacted mandibular third molar removal times (mean 19.65 ± 10.63) were higher than male patients' impacted third molar removal times (mean 14.30 ± 5.55), and this difference was statistically significant ($p < 0.05$). Psychological factors and/or the mouth opening and facility of access to the surgical area could be responsible for this difference. It is well documented that the mouth opening measured for females is smaller than males due to anatomical features such as physical bigness depending on gender. Thus, the facility of access to the surgical area is difficult on females than males²³⁻²⁵.

In this study, the mean removal time of 16.97 minutes for impacted third molar is favorable compared to previous studies. The complication rates after the removal of the impacted third molar are relatively low (usually $< 5\%$), and

most complications are minor and temporary²⁶. Alveolitis is one of the most common postoperative complications after removing the impacted third molar²⁷. Alveolitis has been reported in the literature at 0.4-36% following impacted third molar surgery²⁷⁻²⁹. In our study, alveolitis was observed in 4 of 40 cases (10%). Gender is an important risk indicator for the development of alveolitis. Benediktsdóttir et al.³⁰ found alveolitis development higher in females than males. In our study, alveolitis was seen in 2 female patients (50%) and two male patients (50%). One of the complications seen after removing the impacted third molar is dehiscence³¹. Khan et al.³² found dehiscence development after removing the impacted third molar as 10%. In our study, no dehiscence was observed in any of the patients, and it was favorable compared to studies.

CONCLUSION

It was presented that gender is an influential factor in surgical removal times of impacted mandibular third molar. In order to evaluate the removal times between genders in more detail, studies with a high number of data are needed. The limitations of our study are the small number of cases and psychological factors associated with surgeons or patients could not be considered.

References

- Lopes V, Mumenya R, Feinmann C, et al. Third molar surgery: an audit of the indications for surgery, post-operative complaints and patient satisfaction. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1995;33(1):33-35.
- Jerjes W, El-Maaytah M, Swinson B, et al. Experience versus complication rate in third molar surgery. *Head Face Med.* 2006;2:14.
- Chaparro-Avendaño A, Pérez-García S, Valmaseda-Castellón E, et al. Morbidity of third molar extraction in patients between 12 and 18 years of age. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(5):422-431.
- Kilinc A, Atal M. How effective is collagen resorbable membrane placement after partially impacted mandibular third molar surgery on postoperative morbidity? A prospective randomized comparative study. *BMC Oral Health.* 2017;17(1):126.
- de Boer MP, Raghoobar GM, Stegenga B, et al. Complications after mandibular third molar extraction. *Quintessence Int.* 1995;26(11):779-784.
- Lang MS, Gonzalez ML, Dodson TB. Do Antibiotics Decrease the Risk of Inflammatory Complications After Third Molar Removal in Community Practices?. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(2):249-255.
- Al Harbi MJ, Alomaym MAA, Mohammed Aldohan ME, et al. Necessity of Antibiotics to Reduce Inflammatory Complications after Third Molar Extractions: A Prospective Study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2019;11(1):13-17.
- Santamaria J, Arteagoitia I. Radiologic variables of clinical significance in the extraction of impacted mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84(5):469-473.
- van Gool AV, Ten Bosch JJ, Boering G. Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molar. *Int J Oral Surg.* 1977;6(1): 29-37.
- Baqain ZH, Karaky AA, Sawair F, et al. Frequency estimates and risk factors for postoperative morbidity after third molar removal: a prospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(3):706.
- Sisk AL, Hammer WB, Shelton DW, et al. Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986;44(11):855-859.
- Renton T, Smeeton N, McGurk M. Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. *Br Dent J.* 2001;190(11):607-610.
- Okawa K, Ichinohe T, Kaneko Y. Anxiety may enhance pain during dental treatment. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2005;46(3):51-58.
- Hartman B, Adlesic EC. Evaluation and Management of Impacted Teeth in the Adolescent Patient. *Dent Clin North Am.* 2021;65(4):805-814.
- Hupp J. Principles of Management of Impacted Teeth. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery*, 7th edition, Ellis E, Hupp J, Tucker M (Ed). Philadelphia, St Louis: Mosby, 2017; s.160-183.
- Handelman SL, Black PM, Desjardins P, et al. Removal of impacted third molars by oral/maxillofacial surgery and general dentistry residents. *Spec Care Dentist.* 1993;13(3):122-126.
- Bello SA, Adeyemo WL, Bamgbose BO, et al. Effect of age, impaction types and operative time on inflammatory tissue reactions following lower third molar surgery. *Head Face Med.* 2011;7:8.
- Saruhan N. Gömülü 3. Molar Dişlerin Operatif Zorluk Skoruna ve Komplasyonlara Göre Değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 2018;25(3):282-286
- Yusa H, Onizawa K, Hori M, et al. Anxiety measurements in university students undergoing third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98(1):23-27.
- Thomson WM, Locker D, Poulton R. Incidence of dental anxiety in young adults in relation to dental treatment experience. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000;28(4): 289-294.
- Smyth JS. Some problems of dental treatment. Patient anxiety: some correlates and sex differences. *Aust Dent J.* 1993;38(5):354-359.
- Kaufman E, Bauman A, Lichtenstein T, et al. Comparison between the psychopathological profile of dental anxiety patients and an average dental population. *Int J Psychosom.* 1991;38(1-4):52-57.
- Booser CH, Ferraro EF, Weinberg R. The effects of age, race and sex on the interincisal measurement. *Ann Dent.* 1984;43(2):5-7.
- Mezitis M, Rallis G, Zachariades N. The normal range of mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989;47(10):1028-1029.
- Ezirganlı Ş, Kara Mİ, Küçük D. Investigation amount of maximum mouth opening and association with temporomandibular joint disorders in Turkish adult population. *J Dent Fac Atatürk Uni.* 2013;21(1):58.
- Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(12):1379-1389.
- Fridrich KL, Olson RA. Alveolar osteitis following surgical removal of mandibular third molars. *Anesth Prog.* 1990;37(1):32-41.
- Barclay JK. Metronidazole and dry socket: prophylactic use in mandibular third molar removal complicated by non-acute pericoronitis. *N Z Dent J.* 1987;83(373):71-75.
- MacGregor AJ. Aetiology of dry socket: a clinical investigation. *Br J Oral Surg.* 1968;6(1):49-58.
- Benediktsdóttir IS, Wenzel A, Petersen JK, et al. Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(4):438-446.
- Bello SA, Olaitan AA, Ladeinde AL. A randomized comparison of the effect of partial and total wound closure techniques on postoperative morbidity after mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(6):24-30.
- Khan MA, Ahmad T, Khadija SH. Frequency of dry socket, pain, wound dehiscence and swelling one week after removal of mandibular third molar impaction. *Journl of Khyber College of Dentistry.* 2015;5(2):20-23.



Our Colonoscopic Polypectomy Experience In The Tertiary Hospital Endoscopy Unit

Üçüncü Basamak Hastane Endoskopi Ünitesinde Kolonoskopik Polipektomi Deneyimimiz

Recayi Çapoğlu¹, Emre Gönüllü², ✉ Zülfü Bayhan³, Bahaeddin Umur Aka³,
 Emre Sabuncu³, Merve Yiğit³, Adem Şentürk⁴

¹Sakarya Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Sakarya, Türkiye

²Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Gastrointestinal Surgery, Sakarya, Türkiye

³Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Sakarya, Türkiye

⁴Sakarya Training and Research Hospital, Department of Surgical Oncology, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Recayi Çapoğlu <https://orcid.org/0000-0003-4438-4301>, Emre Gönüllü <https://orcid.org/0000-0001-6391-4414>, Zülfü Bayhan <https://orcid.org/0000-0002-7587-7267>, Bahaeddin Umur Aka <https://orcid.org/0000-0002-5757-1846>, Emre Sabuncu <https://orcid.org/0000-0001-9162-7578>, Merve Yiğit <https://orcid.org/0000-0001-5217-9629>, Adem Şentürk <https://orcid.org/0000-0002-7626-4649>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Zulfu Bayhan, e-posta / e-mail: zulfubayhan@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15-11-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 21-11-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2022

Çapoğlu R, Gönüllü E, Bayhan Z, Aka BU, Sabuncu E, Yiğit M, Şentürk A. Our colonoscopic polypectomy experience in the tertiary hospital endoscopy unit, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2022;6(3):231-235

Abstract

Aim The aim of this study is to present our experience with colon polyps detected during colonoscopy in our endoscopy unit.

Material and Method The files of patients who underwent colonoscopy and at least one polyp detected with colonoscopy in our endoscopy unit between March 2016 and March 2018 were reviewed retrospectively.

Results We included 428 patients in the study. While 96 (22.4%) polyps were located in more than one colon segment, 102 (23.8%) polyps were located in the rectum, 108 (25.2%) in the sigmoid colon, 33 (7.7%) in the descending colon, 41 (9.6%) in the splenic flexure, 25 (5.8%) in the transverse colon, 2 (0.5%) in the hepatic flexure, 33 (7.7%) were in the ascending colon, 20 (4.7%) were in the cecum.

Conclusion The compatibility of our polypectomy results with the literature can be considered as an indicator of the quality of colonoscopic examinations performed in our clinic.

Keywords Colonoscopy, Colorectal polyp, Malignancy

Özet

Amaç Bu çalışmanın amacı endoskopi ünitemizde kolonoskopi sırasında saptanan kolon polipleri ile ilgili deneyimimizi sunmaktır.

Gereç ve Yöntem Endoskopi ünitemizde Mart 2016-Mart 2018 tarihleri arasında kolonoskopi yapılan ve kolonoskopi ile en az bir polip saptanan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular Çalışmaya 428 hasta dahil edildi. 96 (%22,4) polip birden fazla kolon segmentinde yer alırken, 102 (%23,8) polip rektumda, 108 (%25,2) sigmoid kolonda, 33 (%7,7) inen kolonda, 41 (%9,6) splenik fleksürada, 25 (%5,8) transvers kolonda, 2'si (%0,5) hepatic fleksürada, 33'ü (%7,7) çıkan kolonda, 20'si (%4,7) çekumdaydı.

Sonuç Polipektomi sonuçlarımızın literatürle uyumlu olması kliniğimizde yapılan kolonoskopik incelemelerin kalitesinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler Kolonoskopi, Kolorektal polip, Malignite

INTRODUCTION

Colorectal cancers (CRC) constitute 10% of all cancers and are the second most common cause of cancer-related deaths¹. Although the incidence of CRC increases with age, the incidence of CRC is increasing worldwide in young individuals, as in other cancers^{2,3}.

The mortality rate is higher in CRC that are diagnosed in the late stage⁴. Screening programs are the most effective way to detect colorectal cancers at an early stage. Premalignant lesions located in the colon may be detected with screening tests. A screening program for colorectal cancers has been implemented in our country since 2012⁵. It is recommended to perform rectal examination and stool occult blood test starting from the age of 40, and a sigmoidoscopy every 5 years after the age of 50. As part of the screening program, a colonoscopy after the age of 50 and its repeat every 10 years is recommended. Also a colonoscopy examination is recommended for individuals if the stool occult blood test performed within the scope of the screening test is positive.

Knowing the symptoms of CRC allows the disease to be diagnosed at an early stage. The first symptoms of CRC are rectal bleeding and changes in defecation habits⁶. Evaluation of the colon with colonoscopy in patients with stool occult blood or with symptoms similar to colon cancer symptoms will help detect possible colon tumors. Colonoscopy is considered to be the most effective method for detecting colonic pathologies⁷.

The etiology of colorectal cancers includes genetic and environmental factors, diet, lifestyle, and obesity^{8,9}. The adenoma-carcinoma sequence is well-defined and widely accepted for colorectal cancers¹⁰. Small adenomatous polyps can be detected by colonoscopy and resected in the early period without malignant transformation.

Colonoscopy should be performed by specialists due to being an expensive test, and moreover the possibility of

complications that may cause mortality during the colonoscopy procedure^{11,12}.

The aim of this study is to present our experience with colon polyps detected during colonoscopy in our endoscopy unit.

MATERIAL and METHODS

We obtained local ethical committee approval (E-71522473-050.01.04-136926-144) and subsequently conducted the recent study in General Surgery Endoscopy Unit between March 2016 and March 2018. The files of patients who underwent colonoscopy and at least one polyp detected with colonoscopy in our endoscopy unit were reviewed retrospectively. Patients under the age of 18 or who were previously diagnosed with colon cancer were excluded from the study. The age and gender of patient, location and size of the excised polyp, pathological examination result of the polyp were recorded.

Descriptive analyses were performed to provide information on the general characteristics of the study population. Analyses were performed with SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

RESULTS

We evaluated the reports of 2067 colonoscopic examinations performed over a 2-year period in our endoscopy unit. one thousand one hundred and fifty-nine (56%) of them were female and nine hundred and eight (44%) were male. The mean age of the patients who underwent colonoscopy was 52.4 - 11.37 years. We included 428 patients in the study. The mean age of the patients was 61.36 - 13.817. 155 (36.2%) of 428 patients were female, and 273 (63.8%) were male.

Considering the largest diameter polyp detected in the colonoscopy performed for each patient, 321 (75%) of the polyps were sessile, and 107 (25%) were pedunculated

(Figure 1).

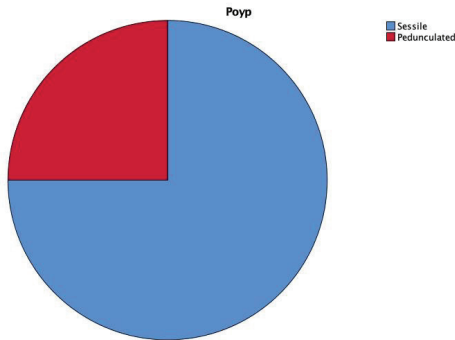


Figure 1: Polype Type (Sessile or Pedunculated)

Colonoscopic examination of patients revealed that 96 (22.4%) polyps were located in more than one colon segment, 102 (23.8%) polyps were located in the rectum, 108 (25.2%) in the sigmoid colon, 33 (7.7%) in the descending colon, 41 (9.6%) in the splenic flexure, 25 (5.8%) in the transverse colon, 2 (0.5%) in the hepatic flexure, 33 (7.7%) were in the ascending colon, 20 (4.7%) were in the cecum (figure 2).

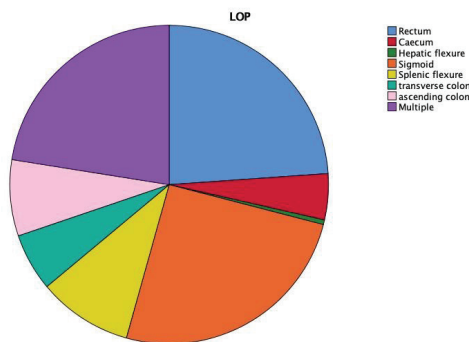


Figure 2: Location of polyps

Considering the largest diameter polyp detected in the colonoscopy performed for each patient, 217 (50.7%) polyps were smaller than 5 mm in size, 146 (34.1%) polyps were between 6 and 9 mm in size, 46 (10.7%) were between 10-19 mm in size, 19 (4.4%) were bigger than 2 cm in size.

Pathological examination of polyps revealed that, 140 (32.7%) polyps were found to be hyperplastic polyps, 167 (39%) polyps were found to be tubular adenomatous pol-

yps, 13 (3%) polyps were found to be villous adenomatous polyps, 38 (8.9%) polyps were found to be inflammatory polyps, 44 (10.3%) polyps were found to be tubulovillous adenomatous polyps, 8 (1.9%) polyps were found to be hamartomatous polyps. Adenocarcinoma was detected in the pathological examination of the excised polyps in 18 (4.2%) patients (Figure 3).

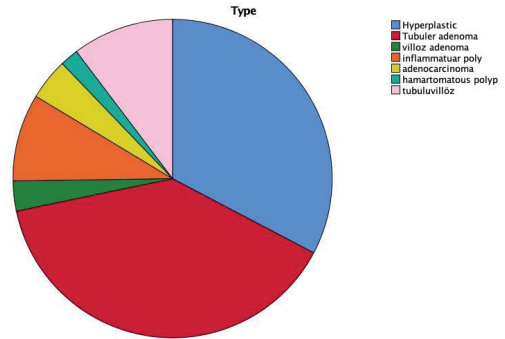


Figure 3: Histopathologic examination of polyps

DISCUSSION

Since Wolff W. and Shinya H. invented colonoscopy in 1969, It has been used with increasing frequency in detecting colon pathologies. The ability to evaluate the proximal and distal colon with high sensitivity by colonoscopy has made colonoscopy the gold standard for detecting colon pathologies¹³. One of the most important of these pathologies is colon cancer due to the morbidity and mortality they cause. Survival rates increase significantly when colon cancers can be diagnosed at an early stage and when treatment can be started in the early period after diagnosis¹⁴. In order for colon cancers to be diagnosed at an early stage, colonoscopic examination should be performed after the age of 50 regarding the screening programs, and colonoscopy should be recommended to patients with symptoms suggesting colon pathology. When the colonoscopic examinations we performed in our endoscopy unit were examined, we found that the mean age of the patients who underwent colonoscopy was consistent with these recommendations.

Colorectal cancers mainly develop from adenomatous pol-

yps. Although there are studies claiming the contrary, it has been suggested that race is a risk factor for colon polyps¹⁵. Moreover, male sex is a risk factor for adenomatous polyps¹⁶. In our study, although the ratio of female patients to male patients was higher among patients who underwent colonoscopy, we found that patients with polyps in colonoscopy were male at a higher rate. This finding was consistent with the literature¹⁵.

Approximately 22% of colon cancers are located in the distal colon, while 41% are located in the proximal colon¹⁷. In the literature, similar to colonic location of colon cancers, it has been stated that 29% of colon polyps are located in the rectum, 31% in the left colon, and 40% in the right colon¹⁸. When we analyzed the localizations of the polyps we detected in the colonoscopic examinations we performed, we found that we detected more polyps in the right colon in accordance with the literature.

80-90% of adenomatous polyps are detected when they are smaller than one centimeter in colonoscopic examinations¹⁹. When we analyzed the colonoscopy reports, we found that 84.8% of the polyps we detected during colonoscopy in our endoscopy unit were smaller than one cm. This finding was consistent with the literature.

CONCLUSION

The compatibility of our polypectomy results with the literature can be considered as an indicator of the quality of colonoscopic examinations performed in our clinic.

References

1. Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J, Cervantes A. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2022;72: 372–401.
2. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7: 262–274.
3. Gönüllü E, Gönüllü E, Tiryaki Ç, Çapoğlu R, Yazıcıoğlu MB, Haksal MC, et al. Comparison of clinicopathologic features of young and older patients with sporadic colorectal adenocarcinoma. *Cumhuriyet Med J.* 2014;36: 62.
4. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology.* 2020;158: 418–432.
5. Yılmaz S, Emre N. 50-70 yaş arası kişilerin kolorektal kanser risk faktörleri ve erken tanısına yönelik bilgi tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Pamukkale Med J.* 2021;3:726-733.
6. Rajagopalan A, Antoniou E, Morkos M, Rajagopalan E, Arachchi A, Chouhan H, et al. Is colorectal cancer associated with altered bowel habits in young patients? *ANZ J Surg.* 2021;91: 943–946.
7. Siddique I, Mohan K, Hasan F, Memon A, Patty I, Al-Nakib B. Appropriateness of indication and diagnostic yield of colonoscopy: first report based on the 2000 guidelines of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2005;11: 7007–7013.
8. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1453-6.
9. Kotzev I. Risk and Protective Factors for Development of Colorectal Polyps and Cancer. *Cancer Prevention - From Mechanisms to Translational Benefits.* 2012;3:24-28.
10. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg.* 2002;89: 845–860.
11. Al-Shamali MA, Kalaoui M, Hasan F, Khajah A, Siddique I, Al-Nakeeb B. Colonoscopy: evaluating indications and diagnostic yield. *Ann Saudi Med.* 2001;21: 304–307.
12. Yigit T. Kolonoskopi Deneyimlerimiz: Ardışık 983 Hastanın İrdelenmesi. *Kolon Rektum Hast Derg* 2007;17:154-159
13. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging.* 2016;11: 967–976.
14. Aguiar Junior S, Oliveira MM de, Silva DRME, Mello CAL de, Calsavara VF, Curado MP. SURVIVAL OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN A CANCER CENTER. *Arq Gastroenterol.* 2020;57: 172–177.
15. Penn E, Garrow D, Romagnuolo J. Influence of race and sex on prevalence and recurrence of colon polyps. *Arch Intern Med.* 2010;170: 1127–1132.
16. Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, Crockett SD. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2022;32: 195–213.
17. Gangireddy VGR, Coleman T, Kanneganti P, Talla S, Annapureddy AR, Amin R, et al. Polypectomy versus surgery in early colon cancer: size and location of colon cancer affect long-term survival. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33: 1349–1357.
18. Şahintürk, Y. & Çekin, A. H. (2018). Kolon polipleri: Lokalizasyon, histoloji, boyut - 5 yıllık kolonoskopik değerlendirme . *Endoskopi Gastrointestinal.* 2018;26 (2) , 57-60
19. Aarons CB, Shanmugan S, Bleier JIS. Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World J Gastroenterol.* 2014;20: 16178–16183.



Effects of Beverages Frequently Consumed By Children on Color Stability of Fiber-Reinforced Resin Crowns

Çocukların Sıklıkla Tükettiği İçeceklerin, Fiberle Güçlendirilmiş Rezin Kronların Renk Stabilitesi Üzerine Etkileri

  Eda Büyüknalbant¹, Kübra Pedük²

¹ Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Çocuk Diş hekimliği Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

² Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Çocuk Diş hekimliği Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ORCID ID: Eda Büyüknalbant <https://orcid.org/0000-0001-7625-2720>, Kübra Pedük <https://orcid.org/0000-0003-1844-7057>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Eda Büyüknalbant, e-posta / e-mail: dtedacetin@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 18-11-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 07-12-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2022

Büyüknalbant E, Pedük K. Effects of beverages frequently consumed by children on color stability of fiber-reinforced resin crowns, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2022;6(3):236-241

Abstract

Aim To evaluate the effect of five different beverages most frequently consumed by children in terms of color change (ΔE) on fiber rein-forced resin crowns.

Material and Method In this study, fiber reinforced resin crowns (Figaro Crowns, Inc., Woodbury, MN, USA) produced for a total of 60 maxillary upper central incisors were used. After the initial color values were measured with a spectrophotometer device, the crowns were randomly divided into six groups: the first group was the control group, the 2nd group was cola, the 3rd group was peach flavored ice tea, the 4th group was cherry juice, the 5th group was orange juice, and the 6th was chocolate milk. (n=10). Crowns were incubated in drinks for one week. After the test period, the color measurements of the crowns, which were washed with distilled water and air-dried, were repeated and the color change values were calculated. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to evaluate the effect of beverages on color change. Tukey test was performed for pairwise comparisons. The statistical significance threshold was accepted as $p=0.05$.

Results All crowns showed color change after beverage exposure, statistically significant differences were found between the groups ($p < 0.05$). The highest ΔE values were observed in the ice tea group, while the lowest ΔE values were observed in the control group. While a significant difference was observed between the cola, ice tea and cherry juice groups and the control group ($p=0.02$, $p=0.00$, $p=0.001$), no significant difference was found in the orange juice and chocolate milk groups ($p > 0.05$).

Conclusion It is important to inform patients and parents about the discoloration that may occur after beverage consumption in order to maintain color stability, especially in cases where anterior teeth are restored with fiber-reinforced resin crowns

Keywords Fiber rein-forced resin crown, beverage coloring, color change, spectrophotometer

Özet

Amaç Çocukların en sık tükettiği beş farklı içeceğin fiberle güçlendirilmiş rezin kronlar üzerinde renk değişimi (ΔE) bakımından etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem Bu çalışmada, toplamda 60 adet maksiller üst santral kesici diş için üretilmiş fiberle güçlendirilmiş rezin kron (Figaro Crowns, Inc., Woodbury, MN, USA) kullanıldı. Başlangıç renk değerlerinin spektrofotometre cihazı ile ölçülmesinin ardından kronlar ilk grup kontrol grubu, 2. grup kola, 3. grup şeftali aromalı soğuk çay, 4. grup vişne suyu, 5. grup portakal suyu ve 6. grup çikolatalı süt olmak üzere rastgele altı gruba ayrıldı (n=10). Kronlar bir hafta boyunca içecekler içerisinde inkübe edildi. Test periyodu sonrası distile su ile yıkanan ve kurutulan kronların renk ölçümleri tekrarlandı ve renk değişim değerleri hesaplandı. İçeceklerin renk değişimi üzerindeki etkisinin değerlendirilebilmesi için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için Tukey testi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık eşiği $p=0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular Bütün kronlar, içecek maruziyeti sonrasında renk değişikliği gösterdi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$). Değerlendirmeler sonucu en yüksek ΔE değerleri soğuk çay grubunda izlenirken en düşük ΔE değerleri kontrol grubunda gözlemlendi. Kola, soğuk çay ve vişne suyu grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenirken ($p=0,02$, $p=0,00$, $p=0,001$), portakal suyu ve çikolatalı süt gruplarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç Çocuklarda özellikle ön dişlerin fiberle güçlendirilmiş rezin kronlarla restore edildiği durumlarda, renk stabilitesinin devamlılığı için hasta ve ebeveynlerin içecek tüketimi sonrası oluşabilecek renklemeler konusunda bilgilendirilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler Fiberle güçlendirilmiş rezin kron, içecek renklemesi, renk değişimi, spektrofotometre

INTRODUCTION

It is recommended to use full coronal restorations in the treatment of extensive, polyhedral and subgingival carious lesions observed in primary teeth^{1,2}. For this purpose, stainless steel crowns (PPCs) have been used for many years and are still considered the gold standard^{3,4}. However, in addition to the many advantages they provide, PPCs cannot meet the aesthetic expectations of children and parents^{5,6}. As a result of developments in ceramic and resin technology, more aesthetically acceptable restorations have been produced as an alternative to PCCs^{5,7,8}. Today, the most preferred aesthetic crowns are zirconia crowns available from different manufacturers, and the clinical success of these crowns has been documented in comparison with other options^{5,9,10}. However, these crowns have disadvantages such as being very sensitive to the technique, requiring excessive preparation to provide a passive fit, and high microhardness, while not allowing the desired physiological wear in primary teeth, but causing abrasions in antagonistic teeth^{11,12}. To overcome these disadvantages, fiber reinforced resin crowns have been introduced as an alternative¹³.

Fiber-reinforced composites are frequently used in various dental applications due to their good mechanical properties, easy application, relative flexibility and high adjustability, as well as superior aesthetic properties¹⁴⁻¹⁶. Fiber-reinforced resin crowns are tooth-coloured. In addition, they have lower wear resistance than zirconia crowns and require less tooth preparation¹³. There are few studies in the literature on these crowns used in the restoration of primary teeth^{13,17}.

In children, color changes that occur over time, especially in anterior teeth restorations, pose a problem for the patient and the parents¹⁸. Since visibility is at the forefront of the social environment, the interest of individuals in aesthetics has increased. Tooth discoloration in pediatric dentistry has become a problem that needs to be prevented, with the increase in children's concerns about their

appearance¹⁹. Colorations may be due to external or internal causes. Extrinsic discolorations can be mainly caused by adsorption and absorption of coloring agents found in food and beverages. Surface quality, hydrophilicity, thermal stress and pH value in the oral environment are among the factors that can affect the degree of adsorption and absorption²⁰. In addition, the effect of various external factors on discoloration in pediatric dentistry has been reported in the literature²¹⁻²⁸.

In particular, acidic beverages cause deterioration of the organic matrix structure of restorations and the formation of porous areas²⁹. Afterwards, the color pigments in the food and beverages penetrate these porous areas and color changes can be observed in the restorations³⁰. Although many studies have evaluated the effect of beverages frequently consumed by children on the coloration of aesthetic restorations^{21-23,31,32}, there are no studies examining the effects of such beverages on the color stability of fiber-reinforced resin crowns. Therefore, in the present study, it was aimed to evaluate the effect of five different beverages consumed most frequently by children in terms of color change on fiber reinforced resin crowns.

MATERIAL and METHODS

In the present study, fiber reinforced resin crowns (Figaro Crowns, Inc., Woodbury, MN, USA) produced for a total of 60 maxillary upper central incisors were used. The sample size was calculated by using G*Power version 3.1.9.4 (Heinrich Heine, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany) with a power of 90%. In the estimation, a supposed significance level of 0.05 and an effect size of 0.2533 were applied. Regarding the number of the groups (as 6), a total of 60 crowns were used to obtain 10 specimens at the each subgroups. The surface of the crowns was washed with distilled water for 5 seconds and gently air-dried. Afterwards, the color value of each crown was measured using a spectrophotometer device (Vita EasyShade, Ivoclar Vivadent, Liechtenstein) and these values were recorded as the initial value. A spectrophotometer device was cal-

ibrated for every 10 measurements. The measurement was performed by placing the tip of the device vertically in the middle of the vestibule surface of each sample. All measurements were made under D65 standard lighting conditions using a white background. Measurements were repeated three times for each sample and the average was recorded. Afterwards, the samples were randomly divided into six groups (n=10) and kept in different beverages for one week (distilled water, cola, ice tea, cherry juice, orange juice, chocolate milk). The first group was distilled water as the control group, the second group included cola (Coca-Cola, The Coca-Cola Company, Istanbul, Turkey), the third group included peach flavored ice tea (Lipton Ice Tea, Turkey), the fourth group included cherry juice (Dimes, Istanbul, Turkey), the fifth group was included orange juice (Dimes, Istanbul, Turkey), group sixth was determined as chocolate milk (Danone, Istanbul, Turkey). The immersion solutions were renewed every day during the seven-day test period. Samples were added to freshly prepared drinks. After the seven-day incubation period, color measurements were repeated for each sample as previously described and recorded according to the CIE $L^*a^*b^*$ system.

The CIE $L^*a^*b^*$ system is the most widely used method for measuring color values. In the 3D color coordinate system; L^* describes the difference between light ($L^*=100$) and dark ($L^*=0$), a^* describes the difference between green ($-a^*$) and red ($+a^*$), b^* describes the difference between blue ($-b^*$) and yellow ($+b^*$). The color change value (ΔE) for each crown was calculated using the following formula:

$$(L^*a^*b^*) = ([\Delta L^*]^2 + [\Delta a^*]^2 + [\Delta b^*]^2)^{1/2}$$

ΔL^* : is the difference between the L^* values.

Δa^* : is the difference between the a^* values.

Δb^* : is the difference between the b^* values.

As stated in the study of Vichi et al.³⁴, the threshold for detectability of color changes and the threshold for clinical acceptability was determined as $\Delta E=1$ and $\Delta E=3.3$, respectively, in the present study.

Statistical analysis

Statistical software (SPSS 22; IBM, Armonk, NY, USA) was used for data analysis. The effect of beverage factors on color change was evaluated by two-way analysis of variance (ANOVA). Tukey's HSD post hoc test was used to determine the differences between the groups. The results were evaluated at the $p \leq 0.05$ significance level.

RESULTS

The average color change (ΔE^*) determined by soaking the fiber reinforced resin crowns in different beverages is shown in Table 1. ΔE values range from 1.14 to 4.9 on average for all beverages. The highest color change was observed in ice tea, and the least color change was observed in the samples kept in distilled water. The color change in the crowns kept in distilled water and chocolate milk drinks was above the detection threshold ($\Delta E > 1$) but at a clinically acceptable ($\Delta E < 3.3$) level. The color change in the crowns kept in cola, ice tea, cherry juice and orange juice was clinically unacceptable ($\Delta E > 3.3$) (Table 1, Figure 1).

Table 1. Color changes (mean standard±deviation) after immersion in children's drinks.

Beverages	Distiled water	Cola	Ice tea	Cherry juice	Orange juice	Chocolate milk
ΔE values of Fiber crowns	1.14±0.4 ^b	3.78±2.3 ^a	4.9±2.8 ^a	4.65±1.6 ^a	3.37±1.3 ^{a,b}	2.72±1.1 ^{a,b}

Different superscript letters in the same line indicate statistically significant difference ($p < 0.05$). Significant differences were found between the distilled water group and the cola, ice tea and cherry juice groups ($p=0.02$, $p=0.00$, $p=0.001$). There was no significant difference between the other groups ($p > 0.05$).

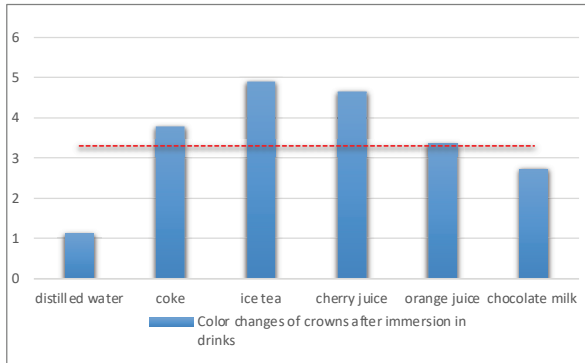


Figure 1. Color changes of crowns after immersion in drinks

It was observed that there was a statistically significant difference between the drinks in which the crowns were kept in terms of coloration ($p < 0.05$). The color changes in cola, ice tea and cherry juice were found to be statistically significantly higher compared to distilled water, respectively ($p = 0.02$, $p = 0.00$, $p = 0.001$). There was no significant difference between the color change of the crowns kept in orange juice and chocolate milk and the color change of the crowns kept in distilled water ($p > 0.05$).

DISCUSSION

Tooth-colored restorative materials tend to discolor when continually exposed to food and drink. In pediatric dentistry, the long-term color stability of restorations is important as it can cause behavioral management problems in children as a result of multiple dental visits, in addition to aesthetic reasons and the additional costs paid for the replacement of restorations³⁵. For this reason, many studies have been conducted to investigate the color stability of restorative materials used in children^{23,36-38}.

It is known that the coloration of intraoral tissues and restorations is affected by dietary factors. In studies examining the color stability of restorative materials, frequently consumed beverages such as tea, coffee, cola, and red wine, which are generally associated with adult discoloration, have been used³⁹⁻⁴¹. Although there are a limited number of studies in the literature evaluating the discoloration

of beverages frequently consumed by children on restorations^{23,36-38}, no study has been found examining the coloring effect of these beverages on fiber-reinforced resin crowns. Therefore, in the present study, it was aimed to fill the gap in the literature about the color stability of fiber-reinforced resin crowns used for restorative purposes in beverages frequently consumed by young age group individuals.

In their study, Ertaş et al.⁴² stated that keeping the colorant drinks for 24 hours is equivalent to approximately one month. In the present study, similar to the study of Oliveria et al.⁴³, color change was investigated for more than six months with a seven-day immersion period.

The pH values of the drinks used in this study were 3.5 (peach flavored ice tea), 3.88 (orange juice), 3.5 (cherry juice), 6.76 (chocolate milk) and 2.7 (cola). Studies have shown that cola and fruit juices lose their gas one week after the lid is opened, but the pH value does not change^{44,45}. In dentistry, color changes in aesthetic materials can be made by using color analysis devices as well as visual examinations. The use of digital colorimeters is recommended to minimize discrepancies in color perception and differences between researchers⁴⁶. Devices such as colorimeter and spectrophotometer have been reported to be reliable for color measurement in dental material studies⁴⁷. In the present study, color measurements were calculated with the CIE Lab system using a spectrophotometer, since it is reproducible and sensitive to small color changes⁴⁸. This system is related to the ability of the human eye to detect color differences. It proposed three threshold ranges: $\Delta E < 1$ undetectable to the human eye, $1.0 < \Delta E < 3.3$ distinguishable by an expert, and $\Delta E > 3.3$ easily observable to the naked eye. ΔE values above the 3.3 threshold are defined as clinically unacceptable⁴⁹. According to the results of the current study, the color change in the cola, ice tea, cherry juice and orange juice groups was clinically unacceptable after a seven-day immersion period ($\Delta E > 3.3$).

Of the beverages tested, ice tea caused the most discoloration on the fiber reinforced resin crowns. Ice tea, which is one of the important parts of the ready-to-drink beverage industry especially for children, is obtained by flavoring the hot tea with various fruits (especially lemon and peach are common) and then cooling it after adding sugar. In their study, Güler et al.⁴⁰ examined the effects of black tea on coloration and reported that the addition of sugar increased the coloring effect of tea. Yellow pigment adhesion in tea is thought to increase with the addition of sugar⁴⁰. In the study of Lopes et al.³⁶ in which they examined the coloring effect of children's beverages on restorative materials, they reported that ice tea caused the most coloring among the coloring agents, similar to the results of the current study. The ΔE values in the crowns tested in our study were ordered as ice tea > cherry juice > cola > orange juice > chocolate milk > distilled water.

In the present study, ice tea was found to have a high coloring capacity compared to cola and other beverages. In the study of Um and Ruyter⁵⁰, it was reported that although cola deteriorates the surface integrity of restorative materials due to its low pH, it does not cause color change as much as tea because it does not contain the yellow colorants found in tea. Several studies^{40,51} examining the same qualities have shown that tea has a greater coloring effect on restorative materials than cola.

Tunç et al.²³, in their study examining the sensitivity of different restorative materials to coloration, explained that chocolate milk caused less coloration than other beverages, and this was due to the difference in pH values of the beverages evaluated. Similarly, in the study of Lopes et al.³⁶, it was proven that chocolate milk has the lowest coloring effect of all the materials examined. In the results of the present study, supporting the results of other studies, it was observed that chocolate milk caused the least coloration among all the evaluated beverages and this coloration was at a clinically acceptable level. This is thought to be due to the high pH of chocolate milk compared to other

beverages.

In addition to the beverages evaluated in this study; Factors such as the washing effect of saliva, consumed food and beverages, brushing habits, and poor oral hygiene can affect the discoloration of restorations used in the mouth. The inability to create ideal experimental conditions that provide all these factors is one of the limitations of this study.

It has been determined that the coloration of the fiber reinforced resin crowns varies according to the type of beverage. When the beverages were evaluated, the most color change occurred in ice tea. Cola, ice tea, cherry juice, and orange juice caused clinically unacceptable discoloration on fiber-reinforced resin crowns. Chocolate milk caused perceptible but clinically acceptable coloration.

It is important for physicians to warn parents about the discoloration of the crowns that may occur as a result of their children's beverage consumption, especially in cases where the anterior teeth are restored with fiber-reinforced resin crowns due to excessive loss of substance. However, there is a need for long-term clinical studies that will contribute to the results of this in-vitro study evaluating the color changes of fiber-reinforced crowns.

The present study was presented as an oral presentation at the 28th International Congress of Turkish Pedodontics Association, 19-22 October, Antalya, 2022.

Conflict of interest

There is no conflict of interest between the authors.

Financial support

No financial support was received at any stage of this study.

References

1. Seale NS, Randall R. The use of stainless steel crowns: a systematic literature review. *Pediatr Dent.* 2015; 37(2): 145-160.
2. Chisini LA, Collares K, Cademartori MG, et al. Restorations in primary teeth: a systematic review on survival and reasons for failures. *Int J Paediatr Dent.* 2018; 28(2): 123-139.
3. Randall RC. Preformed metal crowns for primary and permanent molar teeth: review of the literature. *Pediatr Dent.* 2002; 24(5): 489-500.
4. Ram D, Fuks AB, Eidelman E. Long-term clinical performance of esthetic primary molar crowns. *Pediatr Dent.* 2003; 25(6): 582-584.
5. Aiemi E, Smail-Faugeron V, Muller-Bolla M. Aesthetic preformed paediatric crowns: systematic review. *Int J Paediatr Dent.* 2017; 27(4): 273-282.
6. Maciel R, Salvador D, Azouel K, et al. The opinion of children and their parents about four different types of dental restorations in a public health service in Brazil. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2017; 18(1): 25-29.
7. Azab MM, Moheb DM, El Shahawy OI, et al. Influence of luting cement on the clinical outcomes of Zirconia pediatric crowns: A 3-year split-mouth randomized controlled trial. *Int J Paediatr Dent.* 2020; 30(3): 314-322.
8. Beattie S, Taskonak B, Jones J, et al. Fracture resistance of 3 types of primary esthetic stainless steel crowns. *J Can Dent Assoc.* 2011; 77(7): b90.
9. Ashima G, Sarabjot KB, Gauba K, et al. Zirconia crowns for rehabilitation of decayed primary incisors: an esthetic alternative. *J Clin Pediatr Dent.* 2014; 39(1): 18-22.
10. Townsend JA, Knoell P, Yu Q, et al. In vitro fracture resistance of three commercially available zirconia crowns for primary molars. *Pediatr Dent.* 2014; 36(5): 125-129.
11. Innes NP, Ricketts D, Chong LY, et al. Preformed crowns for decayed primary molar teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (12).
12. Clark L, Wells MH, Harris EF, et al. Comparison of Amount of Primary Tooth Reduction Required for Anterior and Posterior Zirconia and Stainless Steel Crowns. *Pediatr Dent.* 2016; 38(1): 42-46.
13. El-Habashy LM, El Meligy OA. Fiberglass crowns versus preformed metal crowns in pulp-tomized primary molars: a randomized controlled clinical trial. *Quintessence Int.* 2020; 51(10): 844-852.
14. Strassler HE, Serio CL. Esthetic considerations when splinting with fiber-reinforced composites. *Dent Clin North Am.* 2007; 51(2): 507-524.
15. Alavi S, Mamavi T. Evaluation of load-deflection properties of fiber-reinforced composites and its comparison with stainless steel wires. *Dent Res J.* 2014; 11(2): 234.
16. Scribante A, Vallittu PK, Özcan M, et al. Travel beyond clinical uses of fiber reinforced composites (FRCs) in dentistry: a review of past employments, present applications, and future perspectives. *Biomed Res Int.* 2018.
17. Chakraborty S, Das A, Agarwala P, et al. Esthetic rehabilitation of decayed primary incisors using Figaro crowns and strip crowns. *IJDSIR* 2019; 2(2): 490-4.
18. Villalta P, Lu H, Okte Z, et al. Effects of staining and bleaching on color change of dental composite resins. *J Prosthet Dent.* 2006; 95(2): 137-142.
19. Topal BG, Kırzioğlu Z. Çocuklardaki diş kaynaklı diş renklemelerinde kromojenik bakterilerin rolü. *Acta Odontologica Turcica* 2016; 33(3): 161-5.
20. Ren YF, Feng L, Serban D, et al. 2012: Effects of common beverage colorants on color stability of dental composite resins: the utility of a thermocycling stain challenge model in vitro. *J Dent.* 2012; 40: e48-e56.
21. Mohan M, Shey Z, Vaidyanathan J, et al. Color changes of restorative materials exposed in vitro to cola beverage. *Pediatr Dent.* 2008; 30(4): 309-316.
22. Curtin JA, Lu H, Milledge JT, et al. In vitro staining of resin composites by liquids ingested by children. *Pediatr Dent.* 2008; 30(4): 317-322.
23. Tunc ES, Bayrak S, Güler AU, et al. The effects of children's drinks on the color stability of various restorative materials. *J Clin Pediatr Dent.* 2009; 34(2): 147-150.
24. Bezin T, Özer L, Tulga ÖF, et al. Effect of toothbrushing on color changes of esthetic restorative materials. *J Esthet Restor Dent.* 2015; 27: S65-S73.
25. Khatri A, Nandlal B. Staining of a conventional and a nanofilled composite resin exposed in vitro to liquid ingested by children. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2010; 3(3): 183.
26. Pani SC, Alenazi FM, Alotain AM, et al. Extrinsic tooth staining potential of high dose and sustained release iron syrups on primary teeth. *BMC oral health.* 2015; 15(1): 1-6.
27. Sangeetha KM, Sagar B, Reddy V, et al. Effects of different children health drinks on stainability of anterior tooth colored restorative materials-an in vitro study. *J Clin Pediatr Dent* 2015; 3(3): 92-96.
28. Mazaheri R, Malekipour M, Seddighi H, Et al. Effect of Common Drinks in Children on the Color Stability of Microhybrid and Nanohybrid Composites. *J Mashhad Dent. Sch.* 2013; 37(2): 163-176.
29. Cengiz S, Sarac S, Özcan M. Effects of simulated gastric juice on color stability, surface roughness and microhardness of laboratory-processed composites. *Dent Mater J.* 2014; 33(3): 343-348.
30. Erdemir U, Yildiz E, Eren MM. Effects of sports drinks on color stability of nanofilled and microhybrid composites after long-term immersion. *J Dent.* 2012; 40: e55-e63.
31. Fay RM, Walker CS, Powers JM. Discoloration of a compomer by stains. *J Gt Houst Dent Soc.* 1998; 69(8): 12-13.
32. Abu-Bakr N, Han L, Okamoto A, et al. Color stability of compomer after immersion in various media. *J Esthet Dent.* 2000; 12(5):258-63.
33. aul F, Erdfelder E, Lang AG, et al. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007; 39(2): 175-91.
34. Vichi A, Ferrari M, Davidson CL. Color and opacity variations in three different resin-based composite products after water aging. *Dent Mater.* 2004; 20(6): 530-534.
35. azzetti G, Burgess JO, Gardiner D. Color stability of fluoride-containing restorative materials. *Oper Dent.* 2000; 25(6): 520-525.
36. Lopes LBPM, Araújo ASLD, Milagre VB. Quantification of color variation of restorative materials used on pediatric dentistry after pigmentation. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia.* 2015; 63: 383-388.
37. Arwa A, Niazy M, El Malt M. The Effect of Some Common Children's Drinks on Color Stability of Nanocomposite and Nanoglass Ionomer. *Al-Azhar Dent. J. Girls.* 2016; 3(2): 87-92.
38. Manohar J, Jeevanandam G. In vitro comparison of colour stability of restorative materials against children's beverages. *Drug Invent Today.* 2018;10: 1520-4.
39. Stober T, Gilde H, Lenz P. Color stability of highly filled composite resin materials for facings. *Dent Mater.* 2001; 17(1): 87-94.
40. Güler AU, Yılmaz F, Kulunk T, et al. Effects of different drinks on stainability of resin composite provisional restorative materials. *J Prosthet Dent.* 2005; 94(2): 118-124.
41. Fujita M, Kawakami S, Noda M, et al. Color change of newly developed esthetic restorative material immersed in food-simulating solutions. *Dent Mater J.* 2006; 25(2): 352-359.
42. Ertaş E, Güler AU, Yücel AC, et al. Color stability of resin composites after immersion in different drinks. *Dent Mater J.* 2006; 25(2): 371-376.
43. de Oliveira AL, Botta AC, Campos JA, et al. Effects of immersion media and repolishing on color stability and superficial morphology of nanofilled composite resin. *Microsc Microanal.* 2014; 20(4):1234-1239.
44. Wan AC, Yap AU, Hastings GW. Acid-base complex reactions in resin-modified and conventional glass ionomer cements. *J Biomed Mater Res.* 1999; 48(5): 700-704.
45. Meurman JH, Frank RM. Scanning electron microscopic study of the effect of salivary pellicle on enamel erosion. *Caries Res.* 1991;25(1):1-6.
46. Seghi RR. Effects of instrument-measuring geometry on colorimetric assessments of dental porcelains. *J Dent Res.* 1990; 69(5):1180-1183.
47. Liberman R, Combe EC, Piddock V, et al. Development and assessment of an objective method of colour change measurement for acrylic denture base resins. *J Oral Rehabil.* 1995; 22(6):445-449.
48. Margasahayam SV, Walzade PS, Shenoy VU. Comparative evaluation of the effect of a saliva substitute on the color stability of three different direct tooth-colored restorative materials: An in vitro spectrophotometric study. *Indian J. Dent.* 2018; 10(3): 127.
49. Yildirim S, Uslu YS. Effects of different pediatric drugs and toothbrushing on color change of restorative materials used in pediatric dentistry. *Niger J Clin Pract.* 2020; 23(5):610-618.
50. Um CM, Ruyter IE. Staining of resin-based veneering materials with coffee and tea. *Quintessence Int.* 199; 22(5):377-86.
51. Bagheri R, Burrow MF, Tyas M. Influence of food-simulating solutions and surface finish on susceptibility to staining of aesthetic restorative materials. *J Dent.* 2005; 33(5): 389-98.



2020-2021 Kış Sezonunda SARS CoV-2 ve Diğer Solunumsal Virüslerin Sürveyansı

Surveillance of SARS COV-2 and Other Respiratory Viruses in 2020-2021 Winter Season

Ayşe Betül Şahin, Hasan Zeybek, Hande Toptan,
 Mehmet Köroğlu, Mustafa Altındış

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

ORCID ID: Ayşe Betül Şahin <https://orcid.org/0000-0001-7474-4262>, Hasan Zeybek <https://orcid.org/0000-0001-9145-083X>, Hande Toptan <https://orcid.org/0000-0001-6893-8490>, Mehmet Köroğlu <https://orcid.org/0000-0001-8101-1104>, Mustafa Altındış <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Hasan Zeybek, e-posta / e-mail: hsnzeybek86@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25-11-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 08-12-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2022

Şahin AB, Zeybek H, Toptan H, Köroğlu M, Altındış M. Surveillance of SARS COV-2 and other respiratory viruses in 2020-2021 winter season, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2022;6(3):242-249

Abstract

Amaç	Küresel COVID-19 salgını ve yeni varyantlar toplumu ciddi anlamda tehdit etmeye devam etmektedir. Bu çalışmada; Sakarya ilinde 2020-2021 kış sezonunda solunum yolu örneklerinde SARS CoV-2 ve diğer solunumsal virüslerin sürveyansının araştırılması amaçlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Çalışma 2020-2021 arası Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütüldü. Laboratuvarda saklanmış solunum yolu örnekleri (Nasofarengal sürüntü) ile çalışma gerçekleştirildi. Hastaların demografik bilgileri hastane kayıtlarından elde edildi. Çalışmaya alınan klinik örnekler Bio-Speedy® vNAT® transfer tüpü (Bioeksen, Türkiye) içerisinde muhafaza edilmiş ve üretici talimatları gereği herhangi bir ekstraksiyon işlemi yapılmamıştır. Sürüntü örneklerinden SARS CoV-2, influenza A/B ve RSV nükleik asit varlığı gerçek zamanlı multipliks Polimeraz zincir reaksiyonu (mRT-PCR) ile gerçekleştirildi. Tüm analizler Diagnostik influenza A/B, SARS CoV-2, RSV multiplex Real Time PCR amplifikasyon kiti kullanarak BIO-RAD CFX-96 C1000 Touch Real-time system cihazında kaydedildi.
Bulgular	ÜSYE/ASYE tanısı alan 200 hastanın %54,5'i erkek, %45,5'i kadındır. En sık saptanan klinik semptomlar; boğaz ağrısı (%74), öksürük (%73,5), halsizlik %71, ateş %57, burun akıntısı %56, baş ağrısı %48,5, hapsirik %41,5, koku/tat kaybı %39,5, ishal %36, nefes darlığı %31,5 ve miyalji %23,5 olarak tespit edildi. Örneklerin PCR pozitiflik oranları sırasıyla SARS COV-2 için %28,5 RSV %1,5 olarak analiz edildi. Çalışmada influenza A/B için PCR pozitifliği tanımlanmadı. Hastalarda PCR sonuçları ve COVID-19 semptomları arasındaki istatistiksel anlamlılık dikkate alındığında; sırasıyla nefes darlığı (n=63), ateş (n=62) ve hapsirik (n=56) semptomları istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05).
Sonuç	Çalışmada koşullar gereği sadece üç ana viral etken araştırılmıştır. RSV sıklıkla çocuk hastaların önemli etkeni olarak belirlenmiş, influenza ise -alınan toplumsal ve bireysel önlemlerle (maske, mesafe, hijyen) ilintili olabilir- hiçbir örnekte saptanamamıştır. Verilerin desteklenmesi için daha geniş kapsamlı bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.
Anahtar Kelimeler	Solunum virüsleri, SARS CoV-2, PCR

Özet

Aim	The global COVID-19 pandemic and new variants continue to seriously threaten society. In this study; It was aimed to investigate surveillance of SARS CoV-2 and other respiratory viruses in respiratory tract samples in the winter season of 2020-2021 in Sakarya province.
Material and Method	The study was carried out at Sakarya Training and Research Hospital between 2020-2021. The study was carried out with respiratory tract samples (Nasopharyngeal swab) stored in the laboratory. Clinical samples included in study were stored in a Bio-Speedy®vNAT®transfer tube (Bioeksen, Turkey) and no extraction was performed in accordance with manufacturer's instructions. All analyzes were recorded on BIO-RAD CFX-96C1000 Touch Real-time system device using Diagnostik influenza A/B, SARS CoV-2, RSV multiplex Real Time PCR amplification kit.
Results	Of the 200 patients diagnosed with URTI/LRTI, 54.5% were male and 45.5% female. The most common clinical symptoms; sore throat 74%, cough 73.5%, fatigue 71%, fever 57%, runny nose 56%, headache 48.5%, sneezing 41.5%, loss of smell / taste 39.5%, diarrhea 36%, dyspnea was 31.5% and myalgia was 23.5%. PCR positivity rates of samples were analyzed as 28.5% for SARS COV-2 and 1.5% for RSV, respectively. PCR positivity for influenza A/B was not defined in the study. Considering the statistical significance between PCR results and COVID-19 symptoms in patients; symptoms of dyspnea(n=63), fever(n= 62) and sneezing(n=56), respectively, were statistically significant(p<0.05).
Conclusion	Due to the circumstances, only three main viral agents could be investigated in the study. RSV was frequently identified as an important factor in pediatric patients, whereas influenza-which may be related to social and individual measures (mask,distance,hygiene)- was not detected in any sample. More comprehensive scientific studies are needed to support the data.
Keywords	Respiratory viruses, SARS CoV-2, PCR

GİRİŞ

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkarak çok kısa bir süre içerisinde bütün dünyaya yayılan ve global çapta bir salgına dönüşen Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemik yeni bir virüs olarak literatürdeki yerini almıştır.

COVID-19 etkeni Şiddetli Akut Solunum Sendromu-2 (SARS CoV-2) virüsü sıklıkla damlacık ve temas ile bulaşmaktadır. Kan, gaita gibi örneklerde de virüsün nükleik asidi belirlenmiştir. Ancak bu örneklerle bulaş olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. COVID-19'a yakalanmış insanların aksırma ve öksürmeleri ile ortama yayılan virüslerin aynı ortamda havanın solunması ile havadan bulaşabilir. SARS CoV-2 virüsü sadece semptomatik bireylerden değil, presemptomatik ve asemptomatik bireylerden de bulaşabilmektedir¹. Virüsle kontamine çevresel yüzeyler ile yakın temas da virüsün yayılmasına katkıda bulunabilmektedir^{2,3}.

HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 gibi hafif bir şekilde solunum yolu rahatsızlığına neden olan Corona virüsünün yanı sıra geçtiğimiz 20 yıla baktığımızda solunum yolunda daha ciddi enfeksiyona neden olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS - CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüs (MERS-CoV) ortaya çıkmıştır. Benzer şekilde diğer solunum yoluyla bulaşan ve ciddi hastalıklara neden olabilen virüslerin (influenza virüsü A/B, Respiratuvar Sinsityal Virüs, İnsan metapneumovirus, Parainfluenza Virüs tip 1-4, Adenovirüs) de benzer semptomları gösterebilmesinden dolayı virüslerin ayırıcı tanısının konulması oldukça önemlidir^{4,5}. Bu çalışmada Sakarya ilinde 2020-2021 kış sezonunda SARS CoV-2 ve diğer solunumsal virüslerin sıklığını ve laboratuvara dayalı sürveyansını amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta popülasyonu

Çalışmaya Eylül 2020-Mayıs 2021 kış sezonunda Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran

Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) veya üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ön tanılı hastaların nazofarengeal örnekleri tanı amacıyla laboratuvara gönderilmiş olup saklanan örneklerden klinik semptomları uygun olanlar seçilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 11.09.2020 tarihli 515 sayılı girişimsel olmayan etik kurul izni alınmıştır.

Örneklerin toplanması ve işlenmesi

Çalışmamızda 2020-2021 kış sezonunda hastanemize solunum yolu şikayeti ile başvuran hastaların rutin testleri yapıp sonuçlandırılmış ve vNAT transport medium tüplerde saklanan orofarengeal/nazofarengeal sürüntü örnekleri SARS CoV-2 ve diğer solunumsal virüslerin sürveyansının belirlenmesi amacı ile çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri hastane kayıtlarından ve bu çalışma için planlanmış veri toplama formundan elde edilmiştir. Hastalardan swab ile nazofarengeal/orofarengeal alınan sürüntü örnekleri, vNAT transport medium içerisinde -40 0C'de muhafaza edilmiş ve sürüntü örneklerinden vNAT ekstraksiyon tamponu ile elde edilen nükleik asit ekstraktlarına herhangi bir ön işlem uygulanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen örnekler üretici firma talimatları dikkate alınarak Diagnostik influenza A/B, SARS CoV-2, RSV multiplex real time PCR kit (RTA Lab. TR) ile BIO-RAD CFX-96 C1000 Touch Real-time system (Bio-Rad Laboratories, USA) cihazında analiz edilmiştir.

RNA izolasyonu

Örneklerin transferi ve saklanması amacıyla Bio-Speedy® vNAT® transfer tüpü (Bioeksen, Türkiye) kullanılmıştır. vNAT transfer tüpünün içeriğinde viral nükleik asit ekstraksiyonu ve RNA stabilizasyonu için tampon çözeltisi bulunduğundan üretici talimatları gereği hasta örnekleri doğrudan Real-Time PCR reaksiyonlarında kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 (IBM, ABD) paket programı kullanıldı. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve (n(%)) istatistikleri verilmiştir. Kategorik

değişkenlerin arasındaki anlamlılık düzeyi ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubu ve Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada hastaların laboratuvarında saklanmış klinik örnekleri ve hastaların demografik bilgileri kayıtlardan ve bu çalışma için planlanmış veri toplama formundan elde edilmiştir. Ayrıca Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş ve PCR sonuçları verilmiş olan hastalar içerisinde yapılan anket sonucu çalışma kriterlerimize uyan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta verilerinden elde ettiğimiz klinik semptomlardan; ateş, öksürük, baş ağrısı, nefes darlığı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, hapşırık, halsizlik, miyalji, ishal, koku/tat kaybı olan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

Araştırmaya dahil edilen hasta örnekleri değerlendirildiğinde frekans analizine göre yaş dağılımı, 101' i (%50,5) 20 yaş ve altı, 51' i (%16,5) 21-30 yaş, 28' i (%14) 31-50 yaş ve 20' si (%10) 51 yaş ve üzeri şeklinde tespit edilmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımı ise, 109' u (%54,5) erkek ve 91' i (%45,5) kadın şeklindedir. Çalışmaya dahil edilen örneklerin çoğunluğunu oluşturan 20 yaş altı grubun %53,5'i erkek ve %46,5'i kadınlardan oluşmaktadır. Yaş aralığı 21-30 grup hariç diğer gruplarda erkek hastaların çoğunluğu oluşturdukları belirlenmiştir (Tablo 1).

Diagnovital influenza A/B SARS CoV-2 RSV Multiplex Real Time kit kullanarak elde ettiğimiz sonuçlara göre 200 hasta örneğinde SARS CoV-2 için 57 PCR pozitifliği kaydedilmiştir. Diğer taraftan gerçekleştirdiğimiz multipl-eks reaksiyonda 3 hastada da RSV PCR pozitifliği tespit edilmiştir. Örneklerimizin hiçbirinde influenza A/B için anlamlı bir amplifikasyon sinyali saptanmamıştır. Toplamda 200 hastanın örnekleri 3 ayrı çalışma kurularak BIO-RAD cihazında analiz edildi. Her bir reaksiyonda pozitif kontrol, negatif kontrol ve internal kontroller dikkate alınarak amplifikasyon eğrileri değerlendirilmiştir. Kalan 140 hastanın hiçbirinde influenza A/B, SARS CoV-2 ve RSV için PCR negatif sonuçlanmıştır.

Yaş aralığı ile COVID-19 testi sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde ise, hastalar yaş gruplarına göre farklı dağılımlar göstermektedir. Buna göre, 20 yaş ve altı genç ve çocukların bulunduğu grupta, COVID-19 testi sonuçlarına bakıldığında pozitif çıkanların oranı %31,7 olarak bulunmuştur. SARS CoV-2 PCR pozitiflik oranı yaş aralıklarına göre karşılaştırıldığında sırasıyla %30,4 ile 31-40 yaş grubunda tespit edilmiştir. Araştırmada PCR pozitifliği en yüksek (%40) 41-50 yaş grubu aralığındaki hastalardan oluşturmaktadır. Hastaların yaş aralığı ve cinsiyet ile SARS CoV-2 test sonuçları arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir. COVID-19'lu bireylerin yaş aralığı ve SARS CoV-2 PCR sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$). Ayrıca COVID-19'lu bireylerin cinsiyeti ve SARS CoV-2 PCR sonuçları arasında istatistiksel

Tablo 1. Hastaların yaş aralığı ve cinsiyet ve SARS CoV-2 testi sonuçları arasındaki ilişki

Yaş aralığı	Cinsiyet*		Toplam N (%)	Yaş aralığı	SARS CoV-2 testi*		Toplam N (%)
	Erkek N (%)	Kadın N (%)			Pozitif N (%)	Negatif N (%)	
20 yaş ve altı	54(53,5)	47(46,5)	101(100,0)	20 yaş ve altı	30(29,7)	71(70,3)	101(100,0)
21-30	25(48,5)	26(51,5)	51(100,0)	21-30	10(30,3)	23(69,7)	33(100,0)
31-50	18(64,3)	10(35,7)	28(100,0)	31-40	11(23,9)	35(76,1)	46(100,0)
51 yaş ve üzeri	12(60,0)	8 (40,0)	20(100,0)	51 yaş ve üzeri	6(30)	14(70)	20(100,0)
Toplam	109(54,5)	91(45,5)	200(100,0)	Toplam	57(29,5)	134(70,5)	200(100)

* $P > 0.05$

olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p > 0.05$).

Araştırmada hastaların; öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, halsizlik, ateş, koku ve tat duygusunun kaybolması, baş ağrısı, halsizlik burun akıntısı, hapşırık, ishal ve miyalji gibi COVID-19 semptomları ile test sonuçları arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalarda en sık saptanan klinik semptomlar; boğaz ağrısı $n=148$ (%74), öksürük $n=147$ (%73,5), halsizlik $n=142$ (%71), ateş $n=114$ (%57), burun akıntısı $n=112$ (%56), baş ağrısı $n=97$ (%48,5), hapşırık $n=83$ (%41,5), koku/tat kaybı $n=79$ (%39,5), ishal $n=72$ (%36), nefes darlığı $n=63$ (%31,5) ve miyalji $n=47$ (%23,5) olarak tespit edilmiştir. Kaydedilen PCR pozitifliği ve hastalığın kliniği karşılaştırması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Klinik semptomlar	SARS CoV-2 PCR pozitif N (%)	SARS CoV-2 PCR negatif N (%)	RSV PCR pozitif N (%)	Influenza A/B PCR pozitif N (%)
Boğaz ağrısı	41(27,7)	107(72,3)	1 (0,5)	0 (0)
Öksürük	48(32,7)	99 (67,3)	1 (0,5)	0 (0)
Halsizlik	52(36,6)	90 (63,4)	0 (0)	0 (0)
Ateş	43(37,7)	71 (62,3)	0 (0)	0 (0)
Burun akıntısı	29(14,5)	83 (74,1)	1 (0,5)	0 (0)
Baş ağrısı	31(32,0)	66 (68,0)	0 (0)	0 (0)
Hapşırık	23(27,7)	60 (72,3)	0 (0)	0 (0)
Tat - koku kaybı	28(35,4)	51 (64,6)	0 (0)	0 (0)
İshal	19(26,4)	53 (73,6)	0 (0)	0 (0)
Dispne	13(18,0)	50 (82,0)	0 (0)	0 (0)
Miyalji	20 (42,6)	27 (57,4)	0 (0)	0 (0)

Hastaların klinik dataları ve anket formunda beyan ettiği semptomlar dikkate alındığında; öksürük semptomu görülen hastaların sadece %31'inde SARS CoV-2 PCR pozitif bulunmuş, diğer yandan öksürük semptomu olmayan hastaların %26,4'ünde de SARS CoV-2 PCR pozitifliği kaydedilmiştir. Keza her bir semptom ayrı ayrı değerlendirildiğinde nefes darlığı, boğaz ağrısı, halsizlik, ateş, koku ve tat kaybı olan hastalarda sırasıyla SARS CoV-2

PCR pozitifliği oranı %18, %27,7, %36,6, %37,7, %35,4 bulunmuştur. Bununla birlikte SARS CoV-2 PCR pozitifliği oranı nefes darlığı olmayanlarda %36,5, boğaz ağrısı olmayanlarda %41,2, koku- tat kaybı olmayan hastalarda %28,1 ve herhangi bir ateş semptomu göstermeyenlerde de %27,7 olarak tespit edilmiştir. RSV PCR pozitifliği dikkate alındığında en sık olarak boğaz ağrısı, öksürük ve burun akıntısı gibi semptomlar öne çıkmaktadır.

Baş ağrısı olan hastaların %32,0'nin SARS CoV-2 testi sonucu pozitif çıkarken, baş ağrısı olan ve olmayan hastalarda benzer oranlarda COVID-19 testlerinin negatif oldukları belirlendi. COVID-19 belirtisi olarak burun akıntısı olan hastaların sadece %32,2'nin PCR sonucu SARS CoV-2 açısından pozitif bulundu. Diğer yandan hapşırık belirtisi olan hastaların sadece %27,7'sinin test sonucu pozitif iken, hapşırık belirtisi olmayan hastalarda daha yüksek oranda (%45,2) PCR pozitifliği saptanmıştır. Elde ettiğimiz verilerde ishali olan hastaların %73,6'sında SARS CoV-2 PCR negatif bulunmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

İnfluenza virüs, RSV, parainfluenza virüsleri (tip 1-4), insan metapnömovirüsü, rinovirüsler, mevsimsel koronavirüsler (OC43, 229E, NL63, HKU1), enterovirüsler, adenovirüsler gibi etkenler ılıman iklimlerde kış aylarında tüm yaş gruplarında değişen derecelerde zirve yapan mevsimsel solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar^{6,7}. Bu çalışmada nazofarengeal örneklerde gerçek zamanlı Revers Transkriptaz-PCR temelli test kullanılarak 2020-2021 kış sezonunda SARS CoV-2 ve diğer sık rastlanan solunumsal virüslerden influenza ve RSV'nin varlığı, kış mevsimi dağılımı ve sürveyans verileri değerlendirilmiştir.

Gelecekte, SARS CoV-2 ve influenza virüsleri A/B'nin birlikte dolaşımı muhtemeldir. Klinik bir bakış açısından, iki hastalık varlığının farklılaşması hasta yönetimi için çok önemlidir. Sieber ve arkadaşlarının hastaneye başvuru sırasında COVID-19 ile mevsimsel grip hastaları arasındaki klinik farklılıkları tespit etmeyi amaçladıkları

bir çalışmada, klinik sunum spektrumunun COVID-19 ve influenza hastaları arasında önemli ölçüde örtüştüğü gösterilmiştir⁸. Çalışmada bu hastaları ayırt etmeye yardımcı olabilecek birkaç değişken üzerinde durulmuş ve COVID-19 ile influenza arasında en iyi ayırım yapan değişkenin, semptomların başlaması ile hastaneye başvuru arasındaki süre olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun, COVID-19 hastalarında semptomların başlamasından sonraki 5-8. günlerde klinik kötüleşme yaygın olarak meydana gelmekte ve bu da hastaların tıbbi bakım aramasına neden olmaktadır. Çoğu COVID-19 hastasının hastaneye geldiği sırada yürürlükte olan halka açık karantina önlemlerinin, bazı hastalarda semptomların başlaması ile hastaneye kabul arasındaki gecikme süresini uzatmış olabileceğini vurgulamışlardır.

Semptomlarla ilgili olarak, COVID-19'u influenza hastalarından ayırt etmenin zor olduğu bildirilmiş, ateş ve öksürüğün her iki hasta grubunda da sık görülen semptomlar olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca çalışmalarda COVID-19 hastalarında biraz daha düşük oksijen doygunluğu ile uyumlu olarak, grip hastalarından daha fazla nefes darlığı olan COVID-19 hastası gözlemlenmiştir⁸. Öte yandan bazı çalışmalarda raporlanan koryza, burun tıkanıklığı ve boğaz ağrısı gibi semptomların COVID-19 hastalarında daha az yaygın olduğu sonucuna varılmış, İnfluenza hastalarında balgam üretiminin daha sık meydana geldiği bildirilmiştir. Baş ağrısı, literatürle uyumlu olarak COVID-19 hastalarına (%31) kıyasla grip (%43) biraz daha yaygın olarak değerlendirilmiştir^{9,10}. Bizim çalışmamızda hastaların klinik semptomları arasında baş ağrısı %48,5 olarak kaydedilmiştir. Ayrıca pandeminin erken dönemlerinde koku veya tat kaybının olup olmadığını rutin olarak sorguladığımız hasta verileri neticesinde bu semptomların COVID-19 ile spesifik olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmada hiç İnfluenza pozitifliği tespit edilmemiş olması ve örnek sayımızın az olması iki hastalığın kliniğinin karşılaştırılmasına yeterli olanak sağlamamıştır. Ayrıca mevsimsel influenzanın klinik sunumu, dolaşımdaki alt tiplerdeki farklılıklar nedeniyle yıldan yıla değişebilir.

Diğer taraftan Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19'un enfeksiyonun erken evrelerinde yalnızca ateş-titrete gibi semptomlarla öne çıktığı veya ateş bulgusu olmadan sadece solunum yolu semptomlarıyla ortaya çıktığı bildirilmiştir¹¹. Çalışmada toplamda 4880 hasta örneği incelenmiş ve SARS-CoV-2 PCR pozitifliği oranı %38 olarak analiz edilmiştir. Erkek ve yaşlı nüfusun, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için önemli ölçüde daha yüksek pozitif oranlara sahip olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca çalışmada ateş kliniği olan hasta grubunda PCR pozitiflik oranı %57 bulunmuştur. Sakarya ilinde semptomlu 200 hasta ile gerçekleştirdiğimiz bizim çalışmamızda ise toplamda SARS CoV-2 için %29,5 oranında PCR pozitifliği tespit edilmiştir. PCR pozitifliği oranları, hastalığın en sık klinik semptomları bazında değerlendirildiğinde miyalji olgularında %42,6, ateş-%37,7, halsizlik %36,6, tat-koku kaybı %35,4 ve öksürük %32,7 olarak raporlanmıştır. Diğer çalışmaların aksine en sık PCR pozitifliği, miyaljisi olan hastalarda saptanmıştır. Ateş kliniği ve PCR pozitifliği oranı yapılan diğer verilerle kıyaslandığında bizim çalışmamızda kısmen genç erişkin hasta grubunun fazla olması sebebiyle ikinci sırada yer almıştır. Bu sebeple ateş kliniği olanlarda PCR pozitifliğinin yüksek oluşu bu durumun yaşla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Poole ve arkadaşlarının¹² yetişkinler üzerinde yaptıkları bir çalışmada Birleşik Krallık'ta COVID-19 pandemisinin Mart-Mayıs 2020 tarihinde zirve yaptığı sırada hastanede yatan yetişkinlerde diğer virüslerin tespitinde önceki yıllara kıyasla dramatik bir düşüş olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada COVID-19 pandeminden önce ise, akut solunum yolu hastalığı ile başvuran hastaların neredeyse yarısında bir solunum virüsü tespit edildiği bildirilmiştir. Çalışmada bu virüsleri pandemi yılı olan 2020'de karşılaştırılabilir bir hasta kohortunun yalnızca %4'ünde tespit edilebilmiştir. Bu nedenle, bu virüslerin bulaşması, sosyal mesafe önlemlerinin etkilerinden ve ülke çapında uygulanan karantinadan etkilenmiş olabileceği ifade edilmiştir¹². Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verileri de ülkemiz için bunu teyit etmektedir. SB THSK Referans

laboratuvarına 2018-2019 sezonunda akut solunum yolu hastalığıyla başvuran toplam 3636 hastanın 945 (%26,0) tanesinde influenza pozitif iken, 2019-2020 sezonunda çalışılan toplam 3085 hastanın 1044 (%33,8) tanesinde İnfluenza pozitif olarak belirlenmiştir. Pandemi yılı olan 2020-2021 sezonunda çalışılan toplam 807 hastanın sadece 1 (%0,1) tanesinde İnfluenza pozitif bulunmuştur¹³. Dünya ve Türkiye verileri ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da 2020 yılı kış sezonunda hiç İnfluenza A veya B için PCR pozitifliği kaydedilmemiştir. SARS CoV-2 pandemisi devam ederken hiçbir klinik örnekte influenza A/B pozitifliği saptanmamış olması COVID 19 için alınan önlemlerin influenza sıklığını da azaltmış olabileceğini düşündürmüştür.

Küresel ölçekte sezonal koronavirüslerin (sCoV) mevsimselliği hakkında çok az şey bilinmektedir. sCoV'lerin mevsimselliğine ilişkin verilerin sistematik incelendiği Li You ve arkadaşlarının 21 ülkeden elde edilen verilerle gerçekleştirdiği bir çalışmada sCoV, influenza virüsü ve RSV'nin sezonal dağılımı modellenmiş ve Çin dışındaki ılıman bölgelerin çoğunda kış aylarında sCoV'ler yaygınken, sCoV'ler Çinde ve tropik bölgelerde daha az mevsimsel olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Çalışmada Çin dışındaki ılıman bölgelerde, yıllık sCoV vakalarının %53,1'i İnfluenza mevsiminde meydana geldiği ve sCoV vakalarının %49,6'sı RSV mevsiminde ortaya çıktığı raporlanmıştır. Bu durum yüksek bağıl nem ile birlikte düşük sıcaklık, daha yüksek sCoV aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca ılıman bölgelerde tüm sCoV türleri için benzer kış salgınları gözlemlenirken Çin'in ılıman bölgelerindeki sCoV aktivitesinin daha az mevsimsel olduğu ve yüksek sCoV aktivitesinin yaz, sonbahar ve kış aylarında görüldüğü gözlemlenmiştir. Çin dışındaki ılıman bölgelerde, yıllık sCoV vakalarının yaklaşık %50'si influenza ve RSV mevsiminde meydana geldiği raporlanırken, sCoV'lerden daha ciddi hastalıklara neden olan SARS CoV-2, influenza virüsü ve RSV ile aynı mevsimde dolaşma girerse, her ikisi de morbidite ve mortalite açısından sağlık sistemleri için büyük bir sıkıntı olabileceği öne

sürülmüştür^{7,14}. Bizim çalışmamızda farklı sCoV türlerinin mevsimselliği, SARS CoV-2 ve sCoV'ler arasındaki etkileşimin anlaşılmasında epidemiyoloji ve geniş kapsamlı modelleme çalışmaları yapılmamış olup 2020-2021 kış sezonunda bölgesel olarak dolaşımında sadece SARS CoV-2(%29,5) ve RSV(%1,5) tespit edilmiş, influenza A veya B için PCR pozitifliği saptanmamıştır. Bu durum örnek sayısının az olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızın aşılama dahilinde pandemi sonrası mevsimsel dolaşıma geçebilecek bazı virüsler hakkında bazı ipuçları sunacağını ve literatürdeki bilgi havuzuna katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

Verilerimiz, respiratuvar virüs enfeksiyonlarının ortaya çıkması ve eski yıllara göre daha az sıklıkta saptanmasının, yalnızca SARS CoV-2'ye karşı alınan karantina önlemlerinin etkinliğini yansıtmakla kalmayıp aynı zamanda karantina yöntemleri ve süresinin solunum yolu virüslerinin bulaşması üzerindeki etkilerini de gösterdiğine dair kanıtlar sunmaktadır. Literatür verileri karantinanın başlamasından sonraki bir hafta içinde vakalarda ciddi azalma olduğu gerçeği ile uyumludur. Bu, analiz edilen virüslerin kısa kuluçka süreleri ile açıklanabilir.

Çalışmamızın kısıtı olarak, araştırmanın Sakarya ilinde tek bir merkezde yapılmış olması ve başka bir merkez ile karşılaştırma olanağının olmaması sayılabilir. Ayrıca, kişilerin influenza ve SARS CoV-2 aşılama durumlarına da ulaşamamıştır. Pandemi için alınan sosyal önlemlerin influenza enfeksiyon prevalansını azaltıp azaltmadığı ileri çalışmalar ile doğrulanmalıdır. Ancak gözlenen odur ki COVID-19 pandemisi döneminde muhtemelen maske, mesafe, hijyen gibi alınan önlemler, influenza virüsünün görülmesini en aza indirmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen örneklerde influenza tespit edilememiş, RSV ise çalışmamıza dahil edilen 200 örnek arasında daha çok çocuk yaş grubunda bulunmuştur. Bu çalışma ile sıkı korunma önlemlerinin, insan hayatını daha uzun süre daha ciddi şekilde etkileyecek olan influenza A/B ve SARS CoV-2 virüslerini önleyebileceğini göstermiştir.

COVID-19 salgını sırasında yaygın mevsimsel solunum yolu virüslerinin gözlenmesi azalmıştır. Çalışmada incelenen 200 örneğin 57'sinde SARS CoV-2, 3'ünde RSV PCR pozitifliği saptanmıştır. RSV pozitifliğinin tamamı çocuk hasta grubundadır. Hastalarda en sık karşılaşılan klinik bulgular sırasıyla miyalji (%75,6), burun akıntısı (%73,1), hapsirlik (%72,9), boğaz ağrısı (%68,9), halsizlik (%67,4), koku-tat kaybı (%63,5), baş ağrısı (%62,1), ishal (%60,5), tat-koku kaybı (%68,5), ateş (%59,8), öksürük (%59,1) ve nefes darlığı (%54,5) olarak saptanmıştır.

SARS COV-2 pandemisi devam ederken klinik örneklerin hiçbirisinin influenza A/B pozitif saptanmamış olması COVID-19 için alınan önlemlerin influenza sıklığını da azaltmış olabileceğini düşündürmüştür. Solunum yolu etkenlerinin yaygın olduğu kış dönemlerinde semptomlara ve hastanın epidemiyolojik verilerine göre değişebilmekle beraber COVID-19, influenza ve RSV virüslerinin beraber sorgulanması gerektiği kanısına varılmıştır. Kış döneminde Rhino/Entero, parainfluenza virüsleri de belirli klinik semptomlara neden olabilmektedir. Solunum yolu virüslerinin yaygın olduğu kış döneminde COVID-19, influenza, RSV'nin yanı sıra Parainfluenza, Rhino/Entero virüslerinin de çalışılması uygun olacaktır.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Yüksek lisans tezinden hazırlanmış olup; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel olmayan Klinik araştırmalar Etik Kurulu tarafından (11.09.2020 tarih ve 515 kayıt numarası) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Lodder W, de Roda Husman AM. SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun;5(6):533-534. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30087-X. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32246939; PMCID: PMC7225404.
2. Acar T, Demirel EA, Afşar N, Akcalı A, Akman Demir G, Alagöz AN. Nörolojik Bakış Açısından COVID-19. *Türk J Neurol*, 2020, 26, 56-106.
3. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;5(4):335-337. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32087098; PMCID: PMC7130008.
4. Amrane S, Tissot-Dupont H, Doudier B, Eldin C, Hocquart M, Mailhe M, et al. Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infectious diseases referral hospital in Marseille, France, - January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virus snapshot. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Jul-Aug;36:101632. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101632. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205269; PMCID: PMC7102626.
5. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):719-725. doi: 10.1002/jmv.25766. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32170865; PMCID: PMC7228340.
6. Aberle SW, Aberle JH, Sandhofer MJ, Pracher E, Popow-Kraupp T. Biennial spring activity of human metapneumovirus in Austria. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Dec;27(12):1065-8. doi: 10.1097/INF.0b013e31817ef4fd. PMID: 18978517.
7. Li Y, Reeves RM, Wang X, Bassat Q, Brooks WA, Cohen C, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019 Aug;7(8):e1031-e1045. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30264-5. PMID: 31303294.
8. Sieber P, Flury D, Güsewell S, Albrich WC, Boggian K, Gardiol C, et al. Characteristics of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and seasonal influenza at time of hospital admission: a single center comparative study. *BMC Infect Dis.* 2021 Mar 17;21(1):271. doi: 10.1186/s12879-021-05957-4. PMID: 33731019; PMCID: PMC7968573.
9. Faury H, Courboulès C, Payen M, Jary A, Hausfater P, Luyt C, et al. Medical features of COVID-19 and influenza infection: A comparative study in Paris, France. *J Infect.* 2021 Feb;82(2):e36-e39. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.017. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32798533; PMCID: PMC7426213.
10. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* 2020 Oct;22(9):481-488. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.016. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561409; PMCID: PMC7297177.
11. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta.* 2020 Jun;505:172-175. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.009. Epub 2020 Mar 7. PMID: 32156607; PMCID: PMC7094385.
12. Poole S, Brendish NJ, Clark TW. SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: Results from a prospective cohort study. *J Infect.* 2020 Dec;81(6):966-972. doi: 10.1016/j.jinf.2020.11.010. Epub 2020 Nov 15. PMID: 33207254; PMCID: PMC7666810.
13. <https://grip.gov.tr/tr/haftalik-influenza-raporu> Erişim Tarihi: 25.04.2022
14. Feikin DR, Fu W, Park DE, Shi Q, Higdon MM, Baggett HC, et al. Is Higher Viral Load in the Upper Respiratory Tract Associated With Severe Pneumonia? Findings From the PERCH Study. *Clin Infect Dis.* 2017 Jun 15;64(suppl_3):S337-S346. doi: 10.1093/cid/cix148. PMID: 28575373; PMCID: PMC5447843.



COVID-19 Prognosis and Laboratory Parameters

COVID-19, Prognoz ve Laboratuvar Parametreleri

  Hatice Şeyma Akça

University of Karamanoğlu Mehmet Bey, Karaman Education and Research Hospital,
Department of Emergency Medicine, Karaman, Türkiye

ORCID ID: Hatice Şeyma Akça <https://orcid.org/0000-0003-2823-9577>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Hatice Şeyma Akça, **e-posta / e-mail:** haticeseymaakca@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25-11-2020

Kabul Tarihi / Accepted: 08-12-2020

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2020

Atf Gösterimi/How to Cite: Akça HS. COVID-19 prognosis and laboratory parameters, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):250-252

Dear Editor,

It was aimed to emphasize the importance of CRP/albumin ratio in COVID-19 patients. We read your article titled ‘The relationship of laboratory parameters and rates with prognosis and mortality in COVID-19 infection’ with interest¹. We think that this study will contribute to the literature in terms of the prognosis of COVID-19. The COVID-19 epidemic, which started in Wuhan in 2019 and then spread to many countries, was seen in our country for the first time in March 2020. Although there are changes in the number of cases during the summer months, the number of cases in Turkey reached the highest levels in December 2020 and continued its effect throughout the winter. With the introduction of vaccines in 2021, the number of cases was partially controlled².

In a study conducted in patients with COVID-19 pneumonia, it was found that the high CRP/albumin ratio was statistically significantly higher in patients who needed invasive mechanical ventilators³.

When we evaluate the course of the COVID-19 pandemic, prognosis and treatment process, we can say that laboratory parameters are the subject of more studies^{4,5}. In a retrospectively planned study of 2012 COVID-19 patients, it was found that lymphocyte and platelet ratios were statistically significantly lower in the non-survivor group. In the same study, C-reactive protein (CRP), neutrophil/lymphocyte ratio, and platelet/lymphocyte ratio were higher in the non-survivor group⁴. In another study involving COVID-19 patients, urea and creatinine values along with CRP were statistically significantly higher in the non-survivor group. In the same study, the CRP/albumin ratio was also high in the non-survivor group, but it was found that it was not superior to other laboratory parameters in terms of predicting mortality⁵. In the study planned by Ergenç et al., while platelet, one of the hemogram parameters, was statistically significantly higher in the non-survivor group; lymphocyte was low. While the creatinine level was significantly higher in the non-survivor group; CRP and CRP/

albumin ratio were also statistically significantly higher in the non-survivor group. Differently, it was stated in this study that the CRP/albumin ratio may be more effective in determining the prognosis compared to other parameters¹.

As a result, the CRP/albumin ratio can be used as a prognostic marker in COVID-19 patients.

Key words: COVID-19, C-reactive protein (CRP), CRP/albumin ratio

References

1. Ergenç H, Ergenç Z, Araç S, et al. The relationship of laboratory parameters and rates with prognosis and mortality in COVID-19 infection. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2022;6(1):23-33.
2. Republic of Turkey Ministry of Health. COVID-19 Information page. 2022 (Updated 2022 Oct 3). Available from:<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>.
3. İnce U, Duran HT, Yıldırım Y. The use of CRP / albumin ratio as an indicator of severe COVID-19 disease in intensive care units. *Med Sci.* 2022;11(1):228-32. Doi: 10.5455/medscience.2021.06.208.
4. Özdemir S, Eroğlu SE, Algin A, et al. Analysis of laboratory parameters in patients with COVID-19: Experiences from a pandemic hospital. *Ann Clin Anal Med.* 2021;12(4):518-23. Doi: 10.4328/ACAM.20678.
5. Özdemir S, Algin A. Evaluation of the ability of the C-reactive protein-to-albumin ratio to predict short-term mortality in patients with COVID-19. *J Clm med kaz.* 2021;18(6):35-9. Doi:10.23950/jcmk/11324.