

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine

SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

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

Sahibi / Owner

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

Editör / Editor

Prof. Dr. Nilgün ŞENOL (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Doç. Dr. Sabriye ERCAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Mehtap SAVRAN (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Doç. Dr. Giray KOLCU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Dr. Öğr. Üyesi Fuat İNCE (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)
Dr. Öğr. Üyesi Vehbi Atahan TOĞAY (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Bölüm Editörleri / Editorial Board

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

Yazım ve Dil Editörü / Language Editor

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

İstatistik Editörü / Statistics Editor

Dr. Öğr. Üyesi Adnan KARABRAHİMOĞLU (Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, TÜRKİYE)

Grafik Tasarım / Graphic Design

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

Sekretarya / Editorial Office

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

Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

Hakkında

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

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

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

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

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

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

Etik İlkeler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Makalenin Yayına Hazırlığı

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

Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

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

Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı

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

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

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

Kaynaklar

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

Dergi için;

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

Kitap için;

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

Kitap bölümü için;

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

Web sitesi için;

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

Bildiriler için;

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

Tez için;

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

Geri Çekme veya Reddetme

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

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

Kabul Sonrası

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

Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

About Med J SDU

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

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

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

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

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

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

Ethical Principles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Manuscript Preparation

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

Authors are required to submit the following:

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

Preparation of the Main Document

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of the Figures and Tables

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

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

References

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

For journals;

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

For book section;

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

For website;

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

For conference proceeding;

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

For Thesis;

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

Retraction or Reject

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

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

After Acceptance

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

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Isparta'daki Kronik Myeloid Lösemi Hastalarının Gerçek Yaşam Verileri Murat ARDOĞAN, Demircan ÖZBALCI, Emine Güçhan ALANOĞLU	602
Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Lomber Stabilizasyon Egzersizlerinin Etkisi Kayra BARUT, Engin TAŞTABAN, Ömer Faruk ŞENDUR	610
Prematüre Retinopatisi Muayenesinde Çoklu Duyusal Uyarımın Yenidoğan Girişimsel Ağrısı Üzerindeki Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışma Halil İbrahim TAŞDEMİR	620
Radyofrekans ve Darbeli Manyetik Alan Kombinasyonunun Karotis Arter İskemi Reperfüzyon Kaynaklı Beyin Hasarı Üzerindeki Etkileri: Bir Ön Rapor Rumeysa TANER, Halil AŞCI, Dinçer UYSAL, Sanem AŞCI, Melike DOĞAN ÜNLÜ, Ali Serdar OĞUZOĞLU, Selçuk ÇÖMLEKÇİ, Özlem ÖZMEN	630
Elektif Sezaryen Operasyonlarında Uygulanan Anestezi Yönteminin, Yenidoğan Bilurubin Seviyesi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması Deniz TURAN	644
Covid-19 Salgını Sırasında Çevrimiçi Öğrenme Fizyoterapi Öğrencilerini Nasıl Etkiledi? Muhammet Fatih BULUT, Aybüke Cansu KALKAN, Arzu GENÇ, Seher ÖZYÜREK	652
Üniversite Öğrencilerinin Ruhsal Hastalıklara Yönelik Tutumları ve Empati İle İlişkisi Gözde BACIK YAMAN, Hanım KUMBUL, Büşra KÖYÜSTÜ, İbrahim HÜSEYNOV, Gülin ÖZDAMAR ÜNAL	662
Epigallokateşin Gallat, Pankreas Kanseri Hücrelerini Gemsitabin'e Karşı Mikrorna İfade Profilini Değiştirerek Hassaslaştırmaktadır Ali Haydar KAYGUSUZ, Fatma SOGUTLU, Cigir BIRAY AVCI	672
Yapay Zekâ Destekli Sohbet Robotlarının Yaygın Ortodontik Soruları Cevaplama Başarısının Değerlendirilmesi Sercan TAŞKIN, Mine GEÇGELEN CESUR, Mustafa UZUN	680
Yetişkinlerde Dikkati Başka Yöne Çekme Yöntemlerinin Akut Ağrı Üzerindeki Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışma Tuğçe ÇAMLICA, Fatma ETİ ASLAN	688
Modifiye Sistemik İnflamasyon Skoru ile Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Prognostik Göstergeleri Arasındaki İlişki Fırat CANLIKARAKAYA, Serhat OCAKLI, Cengiz CEYLAN, Abidin GÖKTAŞ, İlkay GÜLER, Serdar GÖKAY TERZİOĞLU	698
Üretral Darlık Tedavisi Sonrası Gelişen Nüks Oranları ile İnflamatuar Kan Belirteçleri Arasındaki İlişki Osman ERGÜN	704
"Madem Biliyorsun, Neden Öğretmiyorsun?" Mottosundan Hareketle Tıp Fakültelerinde Uygulanabilecek Özgün Bir Akran Destekli Eğitim Programının Geliştirilebilmesi Burak DEMİR, Mukadder İnci BAŞER KOLCU, Giray KOLCU	710
Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Sağlık Çalışanlarının Bağışıklanma Durumlarının ve Bağışıklanmayı Etkileyen Etmenlerin Değerlendirilmesi Hanım KUMBUL, Özgür ÖNAL	718
Sinir Büyüme Faktörü ile Farklılaştırılmış PC12 Hücrelerinin Morfometrik ve Floresans Analizi Simge ÜNAY, Ferhat ŞİRİNYILDIZ	732
Ventriküler Septal Defekt Tanısı, Boyut ve Tipleri, Komplikasyonları ve Spontan Kapanma Oranları Covid-19 Pandemisinde Etkilendi Mi? Zehra Diyar TAMBURACI	738
Olgu Sunumları	
Genç Hastada Travma Sonrası Gelişen Solunum Yetmezliği Olgu Sunumu ve Ayırıcı Tanının Önemi Sahinur Aycan ALKAN	746
Pulmoner Arter Anevrizmasını Taklit Eden Bronşial Karsinoid Tümör Hüseyin Alper KIZILOĞLU	750
Derlemeler	
Obezitenin Genetiği Melda ŞAHİN, Uğur ŞAHİN, Musatafa CALAPOĞLU	754
Kuproptoz; Bakır İlişkili Hücre Ölüm Yoluğu Ebru Nur AKSU, Esin SAKALLI ÇETİN	764

Contents

Clinical Investigations

Real Life Data of Chronic Myeloid Leukemia Patients in Isparta Murat ARDOĞAN, Demircan ÖZBALCI, Emine Güçhan ALANOĞLU	602
The Effect of Lumbar Stabilization Exercises on Chronic Low Back Pain Patients Kayra BARUT, Engin TAŞTABAN, Ömer Faruk ŞENDUR	610
The Effect of Multi-Sensory Stimulation on Neonatal Interventional Pain in Examination for Premature Retinopathy: A Randomized Controlled Trial Halil İbrahim TAŞDEMİR	620
The Effects of Combination of Radiofrequency and Pulsed Magnetic Field on Carotid Arteria Ischemia and Reperfusion Induced Brain Injury: A Preliminary Report Rumeysa TANER, Halil AŞCI, Dinçer UYSAL, Sanem AŞCI, Melike DOĞAN ÜNLÜ, Ali Serdar OĞUZOĞLU, Selçuk ÇÖMLEKÇİ, Özlem ÖZMEN	630
Comparison of the Effects of Anesthesia Method Applied in Elective Cesarean Section on Neonatal Bilirubin Level Deniz TURAN	644
How Did Online Learning Affect Physiotherapy Students During the Covid-19 Pandemic? Muhammet Fatih BULUT, Aybüke Cansu KALKAN, Arzu GENÇ, Seher ÖZYÜREK	652
University Students' Attitudes Toward Mental Illness and Their Relationship to Empathy Gözde BACIK YAMAN, Hanım KUMBUL, Büşra KÖYÜSTÜ, İbrahim HÜSEYNOV, Gülin ÖZDAMAR ÜNAL	662
Epigallocatechin Gallate Sensitizes Pancreatic Cancer Cells to Gemcitabine by Modulating Microrna Expression Profile Ali Haydar KAYGUSUZ, Fatma SOGUTLU, Cigir BIRAY AVCI	672
Evaluating the Success of Artificial Intelligence Chatbots in Answering Common Orthodontic Questions Sercan TAŞKIN, Mine GEÇGELEN CESUR, Mustafa UZUN	680
Effect of Distraction Methods on Acute Pain in Adults: Randomized Controlled Trial Tuğçe ÇAMLICA, Fatma ETİ ASLAN	688
The Relation Between Modified Systemic Inflammation Score and Prognostic Markers of Gastrointestinal Stromal Tumors Fırat CANLIKARAKAYA, Serhat OCAKLI, Cengiz CEYLAN, Abidin GÖKTAŞ, İlkey GÜLER, Serdar GÖKAY TERZİOĞLU	698
Correlation Between Inflammatory Blood Markers and Recurrence Rates Following Urethral Stricture Treatment Osman ERGÜN	704
Developing a Unique Peer Assisted Learning Model for Medical Faculties Based on the Motto "If You Know, Why Don't You Teach?" Burak DEMİR, Mukadder İnci BAŞER KOLCU, Giray KOLCU	710
Evaluation of Immunization Status of Healthcare Workers and Factors Affecting Immunization in Suleyman Demirel University Research And Training Hospital Hanım KUMBUL, Özgür ÖNAL	718
Morphometric and Fluorescence Analysis of Nerve Growth Factor-Differentiated PC12 Cells Simge ÜNAY, Ferhat ŞİRİNYILDIZ	732
Are Ventricular Septal Defect Diagnoses in Pediatric Age Group Affected by the Covid-19 Pandemic? Zehra Diyar TAMBURACI	738
Case Reports	
Post-Traumatic Respiratory Failure Case Presentation and Importance of Differential Diagnosis in Young Patient Sahinur Aycan ALKAN	746
Bronchial Carcinoid Tumor Mimicking Pulmonary Artery Aneurysm Hüseyin Alper KIZILOĞLU	750
Reviews	
Genetics of Obesity Melda ŞAHİN, Uğur ŞAHİN, Musatafa CALAPOĞLU	754
Cuproptosis; Copper Associated Cell Death Pathway Ebru Nur AKSU, Esin SAKALLI ÇETİN	764

REAL LIFE DATA OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS IN ISPARTA

ISPARTA'DAKİ KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Murat ARDOĞAN¹, Demircan ÖZBALCI², Emine Güçhan ALANOĞLU²

¹ Isparta Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Ardoğan M, Özbalcı D, Alanoğlu EG. Real Life Data of Chronic Myeloid Leukemia Patients in Isparta. Med J SDU 2023; 30(4): 602-609.

Öz

Amaç

Kronik myeloid lösemi (KML), 100.000 yetişkinde 1-2 vaka insidansı olan myeloproliferatif bir neoplazmdir. KML'nin patogenezinin merkezi, kromozom 9 üzerindeki Abelson murin lösemi (ABL1) geni ile, kromozom 22 üzerindeki kırılma noktası bölgesi (BCR) geninin füzyonudur. KML tedavisi, tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) bulunması ile değişmiştir. Bu hedeflenmiş yaklaşım, KML'nin doğal seyrini değiştirmiş ve 10 yıllık sağ kalım oranını yaklaşık %80-90'lara çıkarmıştır. TKİ ile tedavi altında olan "gerçek hayat" KML hastalarımızda etkin tedavi yönetiminin yapıp yapılmadığı, tedavi yanıt oranları ve sağ kalım verilerinin güncel literatür ile benzer olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 2000-2018 yılları arasında KML tanısı alan 58 KML hastası çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özellikleri, tedavi seçenekleri, yan etkileri ve yanıtları değerlendirildi. Sokal, Hasford ve Eutos risk puanlama sistemi ve Dünya Sağlık Örgütü kriterleri ile risk değerlendirmesi ve evrelemesi uygulandı. European Leukemia Network'ün kriterlerine göre hematolojik, sitogenetik ve moleküler yanıtı belirledik.

Bulgular

Çalışmamızda literatürle benzer yaş ortalaması, erkek/kadın oranı saptandı. Çalışmamızda yaş dağılımının ($p=0,001$) Charlson komorbidite İndeksi' nin ($p=0,005$) ve Charlson komorbidite-yaş İndeksi' nin ($p=0,000$) genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği görülmüştür. Çalışmamızda yaş dağılımının ($p = 0,029$), Charlson komorbidite yaş İndeksi ($p = 0,001$) ve 12. ayda Major Moleküler Yanıt (MMY) alınmasının ($p = 0,028$) hastalısız sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği görülmüştür. Çalışmamızda sadece 12. Ayda MMY ($p=0,006$) progresyonsuz sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etki ettiği görülmüştür. Hastalarda retiküler lif derecesinin genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve progresyonsuz sağkalıma önemli ölçüde etki etmediği saptanmıştır.

Sonuç

Bu sonuçlar, KML'nin genellikle mevcut tedavilerle iyi yönetildiğini ve ölümlerin diğer tıbbi problemler nedeniyle daha sık meydana geldiğini göstermektedir. KML'de, Charlson indekslerinin genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalımla anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Charlson komorbidite indeksi, Charlson komorbidite-yaş indeksi, Gerçek yaşam verileri, Kronik Myeloid Lösemi, Prognoz

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

Müracaat tarihi/Application Date: 20.03.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 14.11.2023

ORCID IDs of the authors: M.A: 0009-0009-3178-2731; D.Ö: 0000-0002-9635-3091;

E.G.A: 0000-0002-8089-9401

Abstract

Objective

Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative neoplasm with an incidence of 1–2 cases per 100 000 adults. Central to the pathogenesis of CML, is the fusion of the Abelson murine leukemia (ABL1) gene on chromosome 9 with the breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22. The therapeutic landscape changed dramatically with the development of the tyrosine kinase inhibitors (TKIs). This “targeted” approach altered the natural history of CML, improving the 10-year survival rate to 80-90%. This study aims to investigate the effective management of TKI treatment and overall survival in “real-life” CML patients and to discuss the results with current literature.

Material and Method

Fifty-eight patients who were diagnosed as CML between 2000 and 2018 in Suleyman Demirel University Hematology Department were evaluated. Patients' clinical and laboratory characteristics, clinical and demographical features, treatment options, side effects and responses were evaluated in this study. Risk assessment and staging applied with World Health Organization criteria and Sokal Hasford and Eutos risk scoring system. We determined hematological, cytogenetic and molecular response according to European Leukemia Network criteria.

Results

The average age, male / female ratio and survival rates were found similar to those in literature. The age distribution ($p = 0,001$) and Charlson comorbidity index ($p = 0,005$) and Charlson comorbidity-age index ($p = 0,000$) had a statistically significant effect on overall survival. Age distribution ($p = 0,029$), Charlson comorbidity age index ($p = 0,001$) and major molecular response at 12 months ($p = 0,028$) were found to have a significant effect on disease-free survival. Major molecular response at 12 months ($p = 0,006$) also had a statistically significant effect on progression-free survival. Reticular fiber grade did not significantly affect overall survival, disease-free survival and progression-free survival of patients.

Conclusion

These results suggest that CML is generally well managed with existing treatment options and that death occur more frequently due to other medical problems. In CML, Charlson indices have been shown to be significantly associated with overall survival and disease-free survival.

Keywords: Charlson comorbidity index, Charlson comorbidity-age index, Chronic Myeloid Leukemia, Real life data, Prognosis

Introduction

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a clonal hematopoietic malignancy characterized by the Philadelphia chromosome formed by the fusion of Abelson's murine leukemia (ABL1) on chromosome 9 and the cut point on chromosome 22 (1). This fusion gene product has tyrosine kinase activity and ensures proliferation of clonal myeloid leukocytes (2). The incidence of CML is reported to be 1-2/100,000 per year (3). Today, although the molecular pathogenesis of CML is well understood, the etiology of gene translocation is not well known; radiation and some chemical carcinogens are blamed.

CML has three stages: chronic (85%), accelerated (10%), and blastic stage (5%). About 50% of patients diagnosed with CML are asymptomatic and are usually diagnosed during routine physical examination or blood tests; symptoms include fatigue, weight loss, malaise, early satiety, and left upper quadrant fullness or pain and are mostly due to anemia and splenomegaly (2).

Untreated chronic phase CML patients usually progressed to the blastic stage within 5 years and died. The most important reason for this was the presence of nonspecific and ineffective agents such as busulfan, hydroxyurea and interferon-alpha (IFN- α) in the treatment until 2000. Of these drugs, partial cytogenetic remission was achieved only in IFN- α , but its use was limited due to its low efficacy and serious side effects (2). Allogeneic stem cell transplantation is curative but carries serious morbidity and mortality risks. The treatment of CML has changed with the discovery of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and these agents inhibit the proliferation of the malignant clone by blocking the interaction between BCR-ABL1 oncoprotein and adenosine triphosphate. This targeted approach changed the natural course of CML and increased the 10-year survival rate to approximately 80-90% (4). Today, a major or complete molecular response is targeted in patients receiving TKI therapy, and BCR-ABL level is monitored with peripheral blood every six months in patients who achieve these responses. Many studies have been conducted on the effectiveness of TKIs; however, the

comparison of data between studies on real-life data and drug follow-up studies is still up to date. Our aim is to present a study that reveals real-life data of CML patients in and around Isparta.

Material and Method

A total of 58 patients aged 18 years and over, who were followed up for 6 months or more with the diagnosis of CML in the Department of Hematology of the Suleyman Demirel University between 2000 and 2018, were included in the study. Data were obtained from retrospective file and hospital records system.

Charlson comorbidity index was used to define and grade comorbidity. According to this index, comorbid diseases are scored according to their severity. Comorbidities were given a score of 1, 2, 3, and 4, respectively, from mild to severe disease, and comorbidity was graded according to the weighted score obtained by summing the scores of comorbid diseases. According to this grading, patients were divided into four grades as 0, 1-2, 3-4, 5 and above. The effect of Charlson comorbidity index and Charlson comorbidity-age index on prognosis was examined.

The response of the patients to the treatment and the side effects developed under the treatment were evaluated. The reason for the transition to the second TKI, and if the patient passed away, the time and whether it was related to CML were recorded. The effects of comorbidity score according to gender, age, Charlson-age index, presence of splenomegaly, major molecular response (MMR) at 12 months, Sokal risk score and bone marrow reticulin fiber grade on the prognosis were evaluated.

Progression-free survival (PS) was defined as the time from the date of first diagnosis to the loss of hematological, cytogenetic and MMR, and/or the time to progression to advanced CML. Overall Survival, was defined as the time from the first diagnosis to the last date of scanning the files (March 2019) for surviving patients. For patients who died, it was defined as the time from the date of first diagnosis to death. Disease-free survival was defined as patients except who died for reasons other than CML. Major molecular response was determined as ≤ 0.1 copies of BCR-ABL according to the International Scale. The criteria of the European Leukemia Network were used for the definition of complete hematological response at the 3rd month of treatment.

Statistical analyzes were performed using IBM SPSS Statistics 22.0. Continuous data and discrete data

were recorded for descriptive statistics. While Kaplan-Meier survival analysis was used for univariate analyzes in survival statistics, Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), and Tarone-Ware tests were used to compare survival at different levels. Cox-Hazard Regression Chi-square analysis was used for multivariate analyses. In comparisons, values with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

The approval of the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Suleyman Demirel University, dated 16.01.2019 and numbered 17, was obtained for the study. Informed consent was obtained from all the participants, and all study steps were performed in accordance with Declaration of Helsinki.

Results

Of the total patients included in the study, 32 (55%) were male and 26 (45%) were female. The male / female ratio was found to be 1.23. The age distribution of the patients ranged from 18 to 89, with a mean age of 52 years. The mean age of men was 51.8 years, and the mean age of women was 53.6 years.

Additional diseases were as follows; hypertension in 14 (24%), diabetes mellitus in 11 (18%), coronary artery disease in 9 (15%), chronic obstructive pulmonary disease in 7 (12%) patients. disease, 3 (5%) chronic kidney failure, 2 (3%) peptic ulcer, 1 (1.7%) congestive heart failure, and 1 (1.7%) colon cancer. No additional disease was found in 29 of 58 patients (50%). According to the Charlson comorbidity age index, the grade was found to be 0 in 19 patients (33%), a score of 1-2 in 19 patients (33%), a score of 3-4 in 15 patients (26%), and a score of 5 and above in 5 patients (8%).

Symptoms at diagnosis were found in 27 (56%) of 58 patients; fatigue in 13 (27%), anorexia in 2 (18%), abdominal pain in 7 (15%), abdominal bloating and fullness in 8 (12%), weight loss in 4 (5%), infection in 9 (3%), and itching in 1 (1.7%). The complaints of 10 patients at the time of diagnosis were unknown.

It was unknown whether 5 patients had splenomegaly and/or hepatomegaly at the time of diagnosis, out of a total of 58 patients. Of 53 patients, 20 (38%) had splenomegaly and 7 (13%) had hepatomegaly. There were 5 patients with both splenomegaly and hepatomegaly.

Median laboratory counts on admission were hemoglobin 11.5 g/dl (6.7-15.4), leukocyte count

119.000/mm³ (11.500-438,000), neutrophil count 108,000/mm³ (5.400-386,000), platelet count 453,000/mm³ (138,000- 1,324.000) (Table 1).

The Sokal risk score at the time of diagnosis was low in 14 patients (36%), moderate in 14 patients (36%), and high in 10 patients (27%). The Sokal risk score in 20 patients was unknown. MMR was evaluated at 12 months in 66.7% of those with a low Sokal risk score, 70% of those with a medium risk score, and 75% of those with a high-risk score. When the relationship between Sokal risk score and MMR removal at 12 months was examined, no statistically significant difference was found (P= 0.924). In addition, 21.4% progression (loss of molecular response) was found in patients with low Sokal risk score, 14.3% in those with medium risk, and 40% in those with high risk. In our study, it was observed that MMY did not have a statistically significant effect on progression-free survival at 12 months (P= 0.758).

When the bone marrow reticular fiber grade at diagnosis was evaluated, 11 patients were Grade 0

(24%), 12 patients were Grade 1 (27%), 12 patients were Grade 2 (27%), 9 patients were Grade 3 (20%), and 1 patient was Grade in (% 2). The degree of reticular fiber at diagnosis was unknown in 13 of the patients.

In 10 patients, we could not evaluate the status of hematological response at three months. Complete hematological response was obtained in 47 (98%) of the remaining 48 patients in 3 months. Due to insufficient data, 12 patients could not be evaluated for MMR. Thirty-six (78%) of the remaining 46 patients had MMR at 12 months.

Eighteen (31%) of 58 patients were switched to second line TKI; 8 of them had side effects, 4 were not responding to 1st-line TKI (Imatinib) treatment, and 6 were switched due to the development of MMR loss.

Side effects developed in 15 (25.8%) of patients under imatinib treatment. While hematological side effects developed in 8 of the patients who developed side effects, 6 of them developed hematological side

Table 1 Laboratory values of patients

	Patients	Minimum	Maximum	Mean	Standard deviation
Age	58	18	89	52	15,718
Follow-up (month)	58	6	264	88	62
FISH %	47	35	100	88,53	15,13323
Hgb	53	6,7	15,4	11,5	1,86384
Leukocyte	53	11,5	438,5	119	95,17162
Platelet	53	138	1324	453	265,24756
Neutrophil(%)	49	8	97	85,1	13,03928
Lymphocyte (%)	48	1,1	34,	7,2	5,12252
Neutrophil	48	5,4	386,8	108,1	88,29488
Lymphocyte	48	1,8	31,2	7,0	5,97923
Eosinophile %	48	,00	7,3	1,74	1,81694
Basophile %	48	,00	45,7	2,23	6,63963
Eosinophile	48	,00	28,5	3,21	6,04201
Basophile	48	,00	30,6	1,80	4,59326
Uric acid	44	2,70	14,2	7,12	2,21612
Ldh	51	266	1943	900	446,12976
Creatinine	52	,50	1,69	1,0033	,25180

Hgb: Hemoglobin, LDH: Lactate Dehydrogenase

Table 2 Association of factors and survival

	Overall survival (p)	Progression-free survival (p)	Disease-free survival(p)
Age	0,000	0,980	0,029
Gender	0,086	0,431	0,30
CCAI	0,001	0,419	0,001
CCI	0,005	0,424	0,214
Splenomegaly	0,939	0,193	0,266
MMR at 12 months	0,183	0,007	0,028
Sokal	0,759	0,758	0,191
Reticulin fiber	0,686	0,984	0,620

MMR: Major molecular response, CCAI: Charlson comorbidity-age index, CCI: Charlson comorbidity index

effects requiring drug change (3 patients with severe anemia, 2 patients with moderate anemia and 1 patient with grade 2 thrombocytopenia and mild anemia). It was observed that 3 of the patients developed rash, 2 of the patients developed renal dysfunction and other side effects under imatinib treatment.

Under dasatinib treatment, side effects developed in 6 (55%) of 11. Of these, 3 (27%) had pleural effusion, 2 (18%) had hematological, 2 (18%) had gastrointestinal system side effects. 2 patients who developed side effects were excluded from evaluation due to insufficient follow-up data.

Since 1 out of 10 patients who were switched to nilotinib treatment dropped out of our follow-up, side effects could not be evaluated. Side effects did not develop in 5 (56%) of 9 patients under nilotinib treatment. Other side effects were rash in 2 patients (22%), Qtc prolongation in 1 patient (11%), cerebrovascular accident in 1 patient (11%), and elevated liver function test in 1 patient (11%). Due to these side effects, Nilotinib was discontinued in 2 patients and switched to Dasatinib.

The mean follow-up time was 88 months (6-264), and the mean overall survival was 87 months (40-183). In the follow-up, 11 of the patients (19%) died, while three of these patients (5%) died due to blastic stage CML. In our study, overall survival was found to be 81%.

In our study, it was observed that age distribution ($p=0.001$), Charlson comorbidity Index ($p=0.005$) and Charlson comorbidity-age Index ($p=0.000$) had

a significant effect on overall survival; while, gender ($p=0.086$), splenomegaly at diagnosis ($p=0.939$), Sokal risk score ($p=0.759$), bone marrow reticulin fiber grade at diagnosis ($p=0.686$), and MMR loss at 12 months ($p=0.183$), had no significant effect on overall survival (Table 2). Sokal score were obtained in 38 of 58 patients. In patients with low, moderate, and high Sokal risk scores, overall survival was 92.9%, 78.6%, and 80%, respectively. 3 of 58 patients died due to blastic stage CML. Disease-free survival was found to be 95%.

In our study, it was observed that age distribution ($p = 0.029$), Charlson comorbidity age Index ($p = 0.001$) and reaching MMR at 12 months ($p = 0.028$) had a statistically significant effect on disease-free survival. Gender ($p=0.30$), CCI ($p=0.214$) splenomegaly at diagnosis ($p=0.266$), Sokal risk score ($p=0.191$) and bone marrow reticulin fiber grade at diagnosis ($p=0.620$) were found to have no significant effect on disease-free survival.

In our study, the mean duration of PS was 73 months (9-183). Progression developed in 13 (22%) of the patients during the follow-up, and 3 of these patients died due to blastic stage CML.

In our study, only MMR at 12 months ($p=0.006$) was found to have a statistically significant effect on PS.

Discussion

CML is seen with an incidence of 0,4-1,75 per 100,000 adults (5). It constitutes approximately 15% of newly diagnosed leukemia cases in adults

(6). The average age at diagnosis in Europe varies between 60 and 65, but the age at diagnosis is lower in countries with younger populations. The prevalence of CML is increasing gradually due to the prolongation of survival achieved with targeted therapy (7). All the cases evaluated in this study were patients diagnosed in the chronic phase. The clinical course and treatment response of CML cases are not homogeneous. There are differences in laboratory parameters and degrees of myelofibrosis between patients. For example, while thrombocytosis or myelofibrosis is evident in some patients, it is absent or minimal in others. Similarly, erythrocyte values vary. The pathogenetic mechanisms for these differences have not been elucidated, but mutations are thought to play an important role. In addition, while cytogenetic and molecular response to tyrosine kinase inhibitors continues in some patients, there is a loss of response in others, which causes significant changes in the follow-up and treatment of patients and heterogeneity in studies.

Of the 58 patients included in the study, 32 (55%) were male and 26 (45%) were female. The male / female ratio was found to be 1.23. The age distribution of the patients ranged from 18 to 89, with a mean age of 52 years. The mean age of men was 51.8 years, and the mean age of women was 53.6 years. In the IRIS study, in which 1106 patients were examined and imatinib and interferon alpha + low dose cytarabine treatment were compared, the ratio of male patients was 61.7% in the imatinib arm, the rate of female patients was 38.3%, the mean age was 50 years, and the ratio of male patients in the arm using the interferon alpha + cytarabine combination was 61.7%. It was reported that the rate of female patients was 56.1, 43.9%, and the mean age was 51 (8). In the study conducted by Radich et al. in 246 patients with chronic phase CML, the mean age was 50 years in the arm receiving imatinib at diagnosis, the age range was 19-89 years, and the mean age was 47 years in the arm that received dasatinib. In the same study, the rate of male patients in the arm receiving imatinib was 59%, and the rate of female patients was 41% (9). In our study, the mean age and male/female ratio were similar to those in the literature.

In our study, splenomegaly was observed in 20 patients (38%) and hepatomegaly was observed in 7 patients (17%) on physical examination. Splenomegaly is the most common physical examination finding detected in 40-50% of cases. Hepatomegaly is less common (<10%) (2). In the study conducted by Radich et al. in 246 patients with chronic phase CML, splenomegaly was observed at diagnosis at a rate of 44% in the

arm receiving imatinib and 51% in the arm receiving dasatinib. In the same study, hepatomegaly rates were reported as 3% and 5%, respectively (10). Palpable splenomegaly is a common physical examination finding in patients with CML and is the most common physical examination finding in our study, consistent with the literature.

In our study, treatment with a second-generation tyrosine kinase inhibitor was continued in 18 patients (31%) after imatinib treatment (8 nilotinib, 10 dasatinib). When the reasons for switching to second generation drugs were examined; second-generation therapy was initiated due to loss of response (secondary resistance) in 6 patients using imatinib, primary resistance in 4 patients), and intolerance in 8 patients. Radich et al. switched to second-generation drug in 34 patients (28% of all study population) (9). In the study conducted by Sahin et al. in 1133 patients, the rate of switching to second generation tyrosine kinase inhibitor was 29.3%. Resistance (90.8 %) was the primary cause of switching and 9.2% had a transition after intolerance (10). In the study of Eskazan et al. in which they compared original and generic Imatinib treatments; the conversion rates to second-generation treatment were 11% and 15%, for the original and generic treatment, respectively (11). In our study, similar to the literature, the most common reason for treatment change was side effects. In a study comparing imatinib and dasatinib treatment responses in 253 patients with chronic phase CML, hematological side effects were reported as the most common adverse event in both treatment arms. It has been reported that edema, nausea, and muscle pain, which are non-hematological side effects, were observed more frequently in the arm receiving imatinib, and pleural effusion was observed more frequently in the dasatinib group (9). In Sahin's study, gastrointestinal system side effects were the most common (13.24%); cytopenia was the second in more than one series (10.75%) (10). In the study of Eskazan et al., non-hematological side effects were also higher (11). In our patients, cytopenia was the most common side effect. In contrary to literature, rash and elevated creatinine were the most common non-hematologic side effects in our patients; it may be attributed to the low number of our patients.

Pleural effusion was more common with dasatinib compared to imatinib (19% vs. <1%). Other side effects of dasatinib are myelosuppression (20%) and rarely pulmonary hypertension (1-2%) (12). Similar to the literature, pleural effusion and myelosuppression were also observed in our study with patients using Dasatinib. In ENESTnd study, the most frequently reported adverse events were hematological. Among

the non-hematological effects, rash was higher in the nilotinib treatment arm, while adverse effects such as nausea, vomiting, edema, and muscle spasm were higher in the imatinib treatment arm (2). The fact that the side effects of second-generation tyrosine kinase inhibitors were different from the literature in our patients may be attributed to the small number of patients using these drugs.

Disease-free survival was found to be 95 % in our study. In the 8-year data of IRIS, which is the main and baseline study of imatinib, overall survival was 85%, but when non-CML-related causes were excluded, the survival rate increased to 93% (8, 13). The data of our study was quite compatible with the literature in this respect.

As the risk of death from CML decreases, the prognostic impact of comorbidities has gained greater importance. In one study, the estimated overall survival at eight years decreased with the increase in comorbidity measured by the Charlson Comorbidity Index (CCI) (14). Overall survival estimates were 94%, 89%, 78%, and 46% for patients with CCI 2.3 to 4.5, 5 to 6, and ≥ 7 , respectively. In our study, age distribution ($p=0.001$), Charlson comorbidity Index ($p=0.005$) and Charlson comorbidity-age Index (CCAI) ($p=0.000$) were found to have a statistically significant effect on overall survival. GS estimates were found to be 100, 84, 73 20% in patients with CCAI of 0.1 -2, 3-4, ≥ 5 . These results suggest that CML is well managed with current treatments and deaths occurred more frequently due to other medical problems.

In our study, gender ($p=0.086$), splenomegaly at diagnosis ($p=0.939$), Socal risk score ($p=0.759$), bone marrow reticulin fiber grade at the time of diagnosis ($p=0.686$) and MMR loss at 12 months ($p=0.183$) had no significant effect on survival. In the literature, a significant difference was found with patients at MMR 12 months ($p<0.001$). Jabbour et al., found no significant difference between MMR at the 12th month versus 18th (15). In our study, while reaching MMR at 12 months did not have a significant effect on overall survival, it had a significant effect on PS and disease-free survival.

Lakshmaiah et al., found that the estimated five-year overall survival was 95%, 95%, and 81% for the low, intermediate, and high-risk Sokal groups, respectively, and the difference was not significant ($p = 0.89$) (16). In studies conducted before TKI, it was observed that survival increased in low-risk patients and that survival decreased as the risk increased, however, there were data indicating that the Sokal

risk score did not have a significant effect in studies conducted after TKI treatment (17). Our results were compatible with literature.

In our study, overall survival according to reticular fiber grade was 90.9% in grade 0 patients, 75% in grade 1, 75% in grade 2, 77.8% in grade 3 and 100% in grade 4. In the study of Kantarjian et al.; grade 3-4 fibrosis was detected in 67% of CML patients at diagnosis; however, no significant correlation was found between overall survival and reticular fiber grade in follow-up of imatinib treatment (18). It was thought that the significant decrease in survival parallel to the increase in reticular fiber grade in pre-TKI period disappeared with TKI treatment.

In conclusion, age distribution and Charlson comorbidity age Index had a significant effect on disease-free survival while reaching MMR at 12 months had significantly increased PS and disease-free survival. In CML patients, considering the patient's comorbid conditions, careful molecular monitoring and switching to second generation TKIs in case of side effects development were key points for follow-up of CML patients. Prospective and "real life" studies are needed to validate our results.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The approval of the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Suleyman Demirel University, dated 16.01.2019 and numbered 17, was obtained for the study. All study steps were performed in accordance with Declaration of Helsinki.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

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

DÖ: Formal analysis; Investigation; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Writing-review & editing; Writing-original draft.

EGA: Conceptualization; Investigation; Methodology; Validation; Writing-original draft.

References

- Minciacchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021 Jan 10;10(1):117.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American journal of hematology*. 2018;93(3):442-59.
- Braithwaite D, Demb J, Henderson L. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, GA: American Cancer Society. 2016.
- Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International Randomized Study of Interferon vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009 Nov 20;114(22):1126.
- Lin Q, Mao L, Shao L, Zhu L, Han Q, Zhu H, et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Myeloid Leukemia, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Oncol*. 2020 Dec 15;10:580759.
- Hemmati, Philipp. Chronische Leukämien: Diagnostik und Therapie in der klinischen Praxis. *CME*. 2018;15:9-22. Doi: 10.1007/s11298-018-6512-9.
- Huang XL, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3123-7. doi: 10.1002/cncr.26679.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(11):994-1004.
- Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, Stock W, Malnassy G, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(19):3898-905.
- Sahin F, Saydam G, Cömert M, Uz B, Yavuz AS, Turan E, et al. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients. *Turk J Haematol*. 2013 Dec;30(4):351-8.
- Eskazan AE, Soysal T. Generic imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia: Cerrahpaşa experience. *J Oncol Pharm Pract*. 2016 Apr;22(2):382-4.
- Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, Le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2251-9.
- Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2014;6(1).
- Saußeule S, Krauß M-P, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015;126(1):42-9.
- Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2011;118(17):4541-6.
- Kuntegowdanahalli LC, Kanakasetty GB, Thanky AH, Dasappa L, Jacob LA, Mallekavu SB, et al. Prognostic and predictive implications of Sokal, Euro and EUTOS scores in chronic myeloid leukaemia in the imatinib era—experience from a tertiary oncology centre in Southern India. *Ecancermedalscience*. 2016 Oct 6;10:679. doi: 10.3332/ecancer.2016.679.
- Zhang XS, Gale RP, Huang XJ, Jiang Q. Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors? *Leukemia*. 2022 Feb;36(2):482-491.
- Kantarjian HM, Bueso-Ramos CE, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Rios MB, et al. The degree of bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukemia is not a prognostic factor with imatinib mesylate therapy. *Leuk Lymphoma*. 2005 Jul;46(7):993-7. doi: 10.1080/10428190500097581.

THE EFFECT OF LUMBAR STABILIZATION EXERCISES ON CHRONIC LOW BACK PAIN PATIENTS

KRONİK BEL AĞRILI HASTALARDA LOMBER STABİLİZASYON EGZERSİZLERİNİN ETKİSİ

Kayra BARUT¹, Engin TAŞTABAN², Ömer Faruk ŞENDUR³

¹ EMOT Plus Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

² Andan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE

³ Medicana Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE

Cite this article as: Barut K, Taştaban E, Şendur ÖF. The Effect of Lumbar Stabilization Exercises on Chronic Low Back Pain Patients. Med J SDU 2023; 30(4): 610-618.

Öz

Amaç

Bu çalışmanın amacı kronik bel ağrısı olan hastalarda lomber stabilizasyon egzersizlerinin (LSE) ağrı, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi ve denge üzerine etkisini araştırmak, ayrıca lomber multifidus kası kesitsel alanına etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya kronik bel ağrısı tanısı alan 66 hasta alındı. Hastalar randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup 1, n=28) lomber stabilizasyon egzersizleri, TENS ve Hotpack tedavileri, ikinci gruba (Grup 2, n=37) ise sadece TENS, Hotpack tedavileri verildi. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası 8. haftada değerlendirildi. Ağrı için Visuel Analog Skala (VAS), fonksiyonel dizabilite için Roland Morris Sorgulama Anketi ve Oswestry Özürlülük İndeksi, yaşam kalitesi için Kısa Form-36 (SF-36) ile değerlendirme yapıldı. Denge değerlendirmesinde Tetrax® posturografi cihazı (SunlightMedicalLtd, İsrail) kullanıldı ve düşme indeksi (FI) hesaplandı. Multifidus kası kesit alanı ultrasonografi ile ölçüldü.

Bulgular

Gruplar arası karşılaştırıldığında multifidus kası kesitsel alanı, SF-36'nın fiziksel rol güçlüğü, ağrı, ruhsal

sağlık ve enerji/vitalite/ canlılık alt parametrelerinde LSE alan hastalarda daha anlamlı iyileşme gözlemlendi (p<0.05). Düşme indeksi, VAS skorları, Roland Morris Sorgulama Anketi ve Oswestry Özürlülük İndeksi skorlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç

Lomber stabilizasyon egzersizleri, kronik bel ağrısı olan hastalarda multifidus kesit alanını ve yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Bizim örneklemimiz için lomber stabilizasyon egzersizlerinin konvansiyonel fizik tedavi programına eklenmesi denge, ağrı ve dizabilite açısından ek katkı sağlamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Denge, Kronik bel ağrısı, Lomber stabilizasyon egzersizleri, Multifidus kası, Yaşam kalitesi

Abstract

Objective

The aim of this study is to investigate the effect of lumbar stabilization exercises (LSE) on pain, functional capacity, quality of life, and balance in patients with chronic low back pain (CLBP), and also to evaluate the effect on the cross-sectional area of the lumbar multifidus muscle.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: K.B. / kayrabarut@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 05.06.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.10.2023

ORCID IDs of the authors: K.B: 0000-0002-4743-3888; E.T: 0000-0001-9094-2904;

Ö.F.Ş: 0000-0000-0002-0718-9438

Material and Method

Sixty-six patients with CLBP were enrolled, randomized, and divided into two groups. LSE, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), and hot pack treatments were performed in Group 1 (n=28). In Group 2 (n=37), TENS and hot pack treatments were performed only. Pre and 8-week post-treatment assessments were made. Visual Analog Scale (VAS) was used to evaluate pain. Modified Oswestry Disability Index (ODI) and Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) were used to evaluate the functional disability. Short Form-36 (SF-36) was used to measure the quality of life. In the assessment of balance, a Tetrax® posturography device (Sunlight Medical Ltd, Israel) was used and fall index (FI) was calculated. The cross-sectional area of multifidus muscles was measured by ultrasonography.

Results

Significant improvements regarding the cross-

sectional area of multifidus muscles and sub-parameters of SF-36 named physical role, pain, mental health, and energy/vitality were determined in Group 1 compared to Group 2 ($p < 0.05$). No significant difference was present between the groups regarding FI, VAS score, RMDQ, ODI, and balance.

Conclusion

Lumbar stabilization exercises in patients with chronic low back pain multifidus positively affects cross-sectional area and quality of life. For our sample, the addition of lumbar stabilization exercises to the conventional physical therapy program does not provide an additional contribution in terms of balance, pain and disability.

Keywords: Lumbar stabilization exercises, chronic low back pain, quality of life, balance, multifidus muscle

Introduction

Low back pain (LBP) is the most significant disorder leading to severe productivity loss and disability (1). Although the annual incidence of LBP is 5%, it is the second most common cause of presentation to a physician, with a lifetime prevalence of 75-85% (2). In addition, those over 30 years of age, obese, or having various psychosocial disorders are at risk for LBP (3). Management of LBP is a controversial topic. Cochrane reviews of different treatment modalities have concluded that no significant differences were present among treatments (4-6). In a very recent collaborative study conducted in 18 countries, despite its commonness, the prevalence of disabling LBP showed substantial differences among similar workgroups of different countries; these variations were attributed to the general propensity to musculoskeletal pain rather than spine disorders (7).

Multifidus muscles (MM) are responsible for proprioception, and especially in segmental stabilization, MM and Transversus abdominis muscles (TrAM) take a significant part. In a systematic review article by Goubert et al., written by analyzing 15 eligible studies, both MM and paraspinal muscles were reported to be atrophied in chronic LBP patients but not in those with recurrent or acute LBP (8). A recent clinical commentary on the stability concept in LBP concluded that instability was active in iatrogenic LBP (9).

The core stabilization exercises (CSE) are based on the development of MM and TrAM, which are responsible for spinal stabilization. It has been suggested that people with chronic low back pain experience a reduction in the cross-sections of the MM and TrAM and balance control (10). In chronic LBP, the effects of MM on pain and balance were investigated by looking at the cross-sectional measurements of the MM in chronic LBP (11). LSE has recently gained popularity in chronic LBP with the emergence of the segmental stabilization concept. Training muscles in the para-lumbar region were suggested to directly lead to a more favorable outcome regarding pain compared to conventional treatment methods (12). A recent systematic review by Nascimento et al. concluded that these exercises reduced pain, improved functional capacity, and increased MM size in chronic LBP patients (13).

This study aimed to investigate the effects of CSE on MM mass, pain, quality of life, functional capacity, and balance in patients with chronic LBP.

Material and Method

Prior to the study, the Local Ethics Committee approval (09.12.2016/E.54082) and informed written consent from all patients were obtained.

Patients who applied to the outpatient clinic with chronic low back pain between November 2015 and

December 2016 were evaluated. Sixty-six patients with chronic LBP were included. One patient left prematurely, whereas 65 patients completed the study. The criteria for inclusion were being 18-65 years, having continuous mechanical LBP for at least 12 weeks, and compliance with a scheduled exercise program. Exclusion criteria were the presence of a neurological deficit, spinal deformity, congenital malformation, pregnancy, severe osteoporosis/osteomalacia, comorbidities such as cardiovascular or chronic obstructive pulmonary disorder, spondylolysis/spondylolisthesis, lumbar surgery, chronic infectious or inflammatory disorder, malignancy, and electrotherapy received in the last six months. Randomization was done as n: n+1 principle by random allocation process. The study flowchart was given in Figure 1.

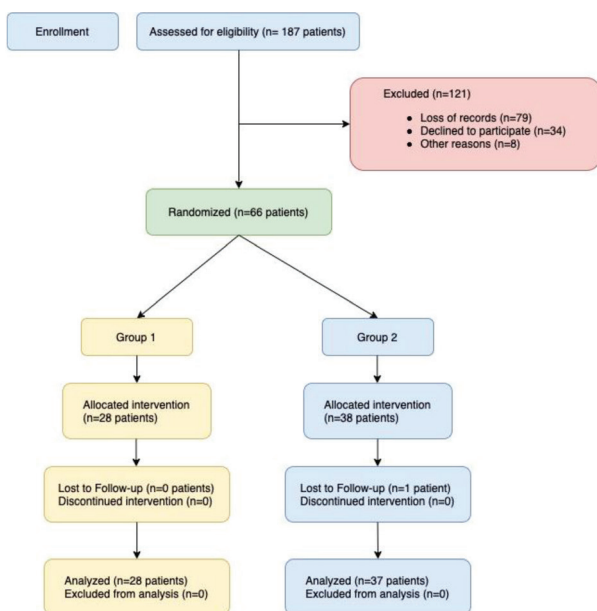


Figure 1
Consolidated Standards of Reporting Trials Flow Diagram Used In The Design Of The Trial

Group 1 (Study Group): Dynamic lumbar stabilization exercises (LSE) started with neutral positioning. Exercises performed in the supine position involved abdominal muscle strengthening with/without upper extremities, partial curl-up, bridge position, and leg elevation in the bridge position. Exercises performed in the prone position involved the elevation of extremities one by one. Exercises performed in the tetrapodesis position involve elevating one upper extremity or one upper and one lower extremity while in the tetrapodesis position. These exercises were demonstrated by a physiotherapist in charge of this task. The exercises were initially five times, then

gradually increased to 15 repetitions. Sufficient time has been set for relaxation. Exercises were performed two times a day and in 3 sets with 10-15 repetitions. An informed consent form was obtained from the patients that these exercises would be performed as demonstrated. Patients were requested to perform LSE twice daily at home for eight weeks.

Twenty sessions of 30-minute conventional TENS applications were made using the Chattanooga Monochromatic Stim device. During the TENS application, patients were kept in the prone position. A pillow was placed under the patient's abdomen to reduce lumbar lordosis. Four electrodes were used; two channels to the right and left. Active electrodes were placed at the level of 3-5 Lumbar vertebrae and 1.5cm lateral to midline. Passive electrodes were placed 3cm distal to active electrodes. Attention was paid to avoiding discomfort and pain during the TENS application. Additionally, a 30-minute hot pack application was made.

Group 2 (Control Group): Twenty sessions of 30-minute conventional TENS applications were made by same device and the same procedural steps were applied during the TENS and hot pack application as in Group 1.

Patients were tested before and after treatment for pain severity, functional disability, quality of life, body balance, and cross-sectional areas (CSA) of lumbar MM. Pain severity was assessed by scoring between 0 and 10 while resting (RVAS) and in motion (MVAS) according to the visual analog scale (VAS). Functional insufficiency was evaluated using the Turkish version of the modified Oswestry Disability Index (ODI) Questionnaire (14).

Functional disability was assessed using the Roland Morris Disability (RMD). The questionnaire, modified from Sickness Impact Profile, and validated for Turkish, comprised 24 items (15-16). Quality of life was evaluated by Short Form-36 (SF-36) (17).

The balance and fall risks were assessed using the fall risk assessment device (FRAD) brand-named Tetrax Interactive Balance and Coordination System-2006 (Sunlight Lab, Israel). It is a device in which postural oscillation is measured, and the individual's fall risk is calculated eventually. It involves two balance platforms at each side comprising finger points and heel points of both feet and software. For accurate pressure measurement, the patient should stand in an upright posture, feet should be placed on pre-defined sites, and arms should hang down loosely

on both sides. Differences in pressure displacement centers are detected with the help of pressure receivers. For balance parameters, measurements lasting for 32 seconds each are made at eight different positions. Eyes-open position (NO) is the reference measurement. At the eyes-closed position (NC), the effect of the visual system on balance is evaluated. At eyes-open and on pillow position (PO), the somatosensorial system is restricted by pillows. At the eyes-closed and on-pillow position, only the vestibular system is evaluated. At the eyes closed and head turned, either right (HR) or left (HL) position, both the somatosensorial and vestibular systems are assessed. The central and peripheral vestibular systems are evaluated while the eyes are closed and the head either bent-30°-backward (HB) or 30°- flexed (HF). With FRAD, four balance parameters, overall balance, weight percentage, weight distribution index, Fourier transformations of postural oscillations, and synchronized pressure parameters between the heel and fingers of the foot, and between the right and left feet, are evaluated. Data is compared to the reference value according to the individual's age and gender, and FI between 0-100 is obtained; 0-36% is interpreted as low, 37-58% as moderate, and 59-100% as high (18).

Hides et al. reported in 1995 that USG was as reliable as MRI in evaluating MM size and activation (19). With USG, the status of MM was reliably studied in patients with LBP and lumbar spondylolisthesis (20-22). To measure CSA of lumbar MM, a USG device brand-named ESAOTE- Mylab70, was used with a 5 MHz-convex probe, covering a field 50mm in length (Figure 2). The patient was placed in the prone position with both arms extended freely at both sides, and a pillow was placed under the hips to reduce lumbar lordosis. The spinous process of the L5 vertebra was palpated and marked with a grease pencil, starting from the sacrum, and moving cranially. Then, by palpating in the cranial direction, the spinous process of the L4 vertebra was marked. The convex USG probe was placed at midline and transversally to spinous processes. The probe was moved to either right or left. The most distinct image was obtained to clarify MM. The vertebral lamina was considered as the border for the deep portion of MM. When the lateral border of MM could not be visualized, the patient was asked to elevate, and then relax the ipsilateral leg. USG was reperfomed at rest (23).

While evaluating the findings obtained in the study, the "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 17.0" package program was used for statistical analysis. The conformity of the variables

to the normal distribution was examined using visual (histogram and probability) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests).

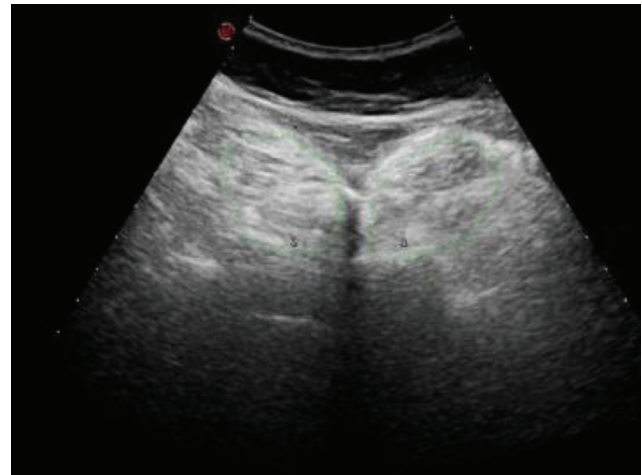


Figure 2
The Ultrasonographic Cross-Sectional Image Of Lumbar Multifidus Muscles

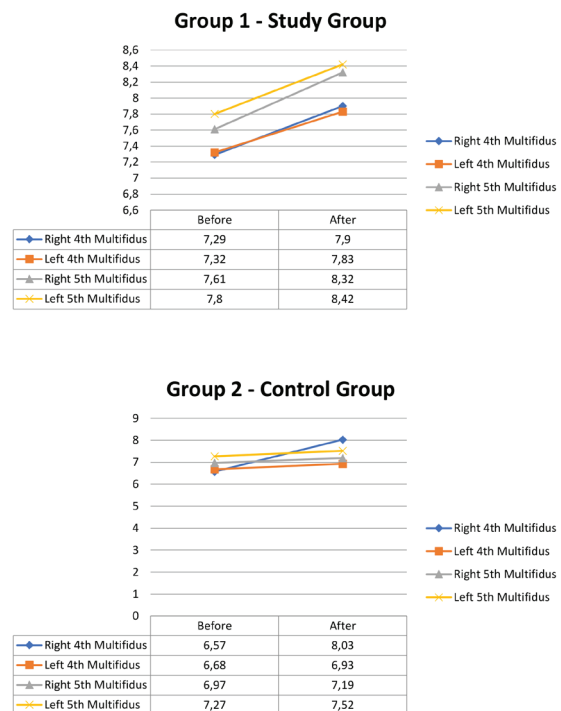


Figure 3
The Distributions of The Differences In Cross-Sectional Areas of The Right And Left 4th And 5th Multifidus Muscles Occurring With Treatment In Groups 1 And 2

Descriptive statistics of the data, normally distributed for continuous data for variables (mean±standard deviation) and as [median (minimum: maximum)] for non-normally distributed variables. Independent Samples “t” test and within-group comparisons were made for the comparison of two independent groups for normally distributed, continuous data. Paired-Samples “t” test was used for before-after comparisons. For non-normally distributed, continuous data, the MannWhitney U test was used to compare two independent groups, and the Wilcoxon Signed Ranks Test was used for before-after comparisons for within-group comparisons. Chi-square test was used to compare categorical variables used. The statistical

significance limit was accepted as 0.05.

Results

The sociodemographic data and pretreatment parameters of 28 patients who performed lumbar stabilization exercises in addition to TENS & hot pack treatment (Group 1) and 37 patients who received only TENS & hot pack treatment (Group 2) were presented in Table 1. When two groups were compared regarding gender, the higher ratios of female gender in Group 1 and male gender in Group 2. The other sociodemographic data were comparable.

Table 1

The distributions and comparison of sociodemographic data and pretreatment parameters of the groups in both genders

		Study Group (Group 1) n=28		Control Group (Group 2) n=37		p
Age (years)	Woman	17	41.06 (13.62)	11	37.00 (14.34)	0.457
	Man	11	37.36 (13.70)	26	40.92 (13.78)	0.477
Height (cm)	Woman	17	163.29 (8.42)	11	161.82 (5.64)	0.614
	Man	11	178.36 (5.14)	26	173.38 (5.49)	0.015*
Weight (kg)	Woman	17	68.76 (12.47)	11	77.64 (17.22)	0.126
	Man	11	80.00 (70.00;118.00)	26	79.50 (45.00;120.00)	0.222
BMI (kg/m ²)	Woman	17	25.81 (4.32)	11	29.62 (6.11)	0.064
	Man	11	27.00 (3.58)	26	26.49 (4.41)	0.738
Duration (months)	Woman	17	35.00 (32.30)	11	45.00 (35.27)	0.447
	Man	11	12.00 (3.00;240.00)	26	33.00 (3.00;180.00)	0.350
FI	Woman	17	45.41 (23.71)	11	53.27 (23.58)	0.398
	Man	11	34.00 (14.00;74.00)	26	35.00 (2.00;100.00)	0.881
Right 4 th Multifidus	Woman	17	6.93 (.99)	11	6.62 (.95)	0.412
	Man	11	7.85 (1.10)	26	6.55 (1.22)	0.004*
Left 4 th Multifidus	Woman	17	6.86 (.92)	11	6.56 (.80)	0.377
	Man	11	7.41 (6.57;11.30)	26	6.59 (5.02;9.04)	0.007*
Right 5 th Multifidus	Woman	17	7.31 (1.12)	11	7.27 (1.35)	0.938
	Man	11	7.44 (5.65;10.70)	26	6.73 (4.60;10.66)	0.013*
Left 5 th Multifidus	Woman	17	7.33 (1.28)	11	7.47 (1.35)	0.793
	Man	11	8.06 (6.53;11.76)	26	6.97 (4.05;10.53)	0.028*
RVAS	Woman	17	7.00 (2.00;8.00)	11	7.00 (2.00;10.00)	0.427
	Man	11	6.00 (2.00;9.00)	26	6.00 (0.00;10.00)	0.260
MVAS	Woman	17	8.00 (6.00;10.00)	11	10.00 (7.00;10.00)	0.247
	Man	11	8.00 (4.00;10.00)	26	8.00 (3.00;10.00)	0.537

Table 1
continue

The distributions and comparison of sociodemographic data and pretreatment parameters of the groups in both genders

RMD	Woman	17	11.47 (4.39)	11	11.45 (6.20)	0.994
	Man	11	9.00 (3.90)	26	10.65 (5.59)	0.379
ODI	Woman	17	22.82 (6.86)	11	25.73 (6.72)	0.280
	Man	11	17.27(6.77)	26	20.00(9.70)	0.403
SF-36 / PF	Woman	17	50.61 (19.16)	11	37.34 (19.41)	0.087
	Man	11	50.00 (11.10;77.70)	26	66.60 (5.50;94.40)	0.249
SF-36 / PRD	Woman	17	0.00 (0.00;75.00)	11	0.00 (0.00;75.00)	0.767
	Man	11	25.00 (0.00;100.00)	26	37.50 (0.00;100.00)	0.698
SF-36 / P	Woman	17	37.79 (17.96)	11	42.27 (18.76)	0.532
	Man	11	40.23 (17.37)	26	42.98 (25.25)	0.744
SF-36 / SF	Woman	17	62.50 (12.50;87.50)	11	62.50 (25.00;87.50)	0.513
	Man	11	64.77 (18.39)	26	61.06 (25.08)	0.661
SF-36 / MH	Woman	17	46.12 (24.25)	11	45.82 (18.19)	0.972
	Man	11	57.45 (16.52)	26	56.50 (21.01)	0.894
SF-36 / ERD	Woman	17	0.00 (0.00;100.00)	11	33.30 (0.00;100.00)	0.959
	Man	11	66.60 (0.00;100.00)	26	33.30 (0.00;100.00)	0.740
SF-36 / EVL	Woman	17	31.47 (24.09)	11	35.00 (17.75)	0.680
	Man	11	45.91 (21.43)	26	42.31 (19.09)	0.616
SF-36 / GHP	Woman	17	36.76 (11.45)	11	43.64 (11.85)	0.138
	Man	11	49.09 (19.60)	26	49.81 (19.77)	0.920

*: Statistically significant; BMI: Body mass index, FI: Fall index, RVAS: Resting visual analog scale, MVAS: Movement visual analog scale, RMD: Roland Morris disability score, ODI: Oswestry disability index, SF-36: Short form- 36, PF: Physical functioning, PRD: Physical role difficulty, P: Pain, SF: Social functionality, MH: Mental health, ERD: Emotional role difficulty, EVL: Energy/Vitality/Liveliness, GHP: General health perception. Data were presented as mean \pm standard deviation or median (minimum; maximum).

The differences between pre and post-treatment values in Groups 1 and 2, together with comparisons of the groups were shown in Table 2 and Figure 3. No statistically significant difference was present between the groups regarding the difference in FI occurring with treatment ($p=0.449$).

It was found that the increases in CSA of right and left 4th, and 5th MM was statistically significantly higher in Group 1 compared to Group 2 ($p<0.05$). The increase determined in the right/left 4th/5th MM of patients in Group 1 compared to patients in Group 2 was statistically significant.

When the groups were compared regarding the differences occurring in RVAS and MVAS scores, no statistically, significant differences were present ($p=0.171$, and $p=0.620$, respectively). No statistically

differences were present between groups regarding the differences occurring in the RMD Questionnaire and ODI scores also ($p=0.424$, and $p=0.161$, respectively)

When the two groups were compared regarding differences in sub-parameters of SF-36, it was found that improvements in physical role difficulty, pain, mental health, and energy/vitality/liveliness sub-parameters in Group 1 were statistically more significant than in Group 2 ($p=0.004$, $p=0.016$, $p=0.020$, and $p=0.048$, respectively).

Discussion

This study aimed to investigate LSE in chronic LBP. Since the patient groups were similar regarding sociodemographic characteristics and pre-treatment values of most of the study parameters, we were

Table 2

The distribution of the differences between the posttreatment and pretreatment values of the study parameters in Groups 1 and 2, together with the comparisons of the two groups

	Group 1	Group 2	p
FI	-7 (-36;28)	0 (-52;32)	0.449
Right 4 th Multifidus	0.62 (-1.35;2.41)	0.17 (-1.56;45.79)	<0.05*
Left 4 th Multifidus	0.51 (-2.08;2.04)	0.14 (-1.07;2.09)	<0.05*
Right 5 th Multifidus	0.60 (-0.20;2.44)	0.08 (-0.93;1.60)	<0.05*
Left 5 th Multifidus	0.64 (-0.58;1.87)	0.07 (-0.95;2.29)	<0.05*
RVAS	-2.82 (2.45)	-2.03 (2.16)	0.171
MVAS	-2.5 (-10;1)	-2 (-8;2)	0.620
RMD	-4 (-18;5)	-3 (-19;5)	0.424
ODI	-7.5 (-27;8)	-5 (-36;8)	0.161
SF-36 / PF	18.65 (21.08)	11.41 (20.28)	0.166
SF-36 / PRD	25 (0;100)	0 (-25;100)	0.004*
SF-36 / P	25 (-25;67.5)	10 (-12.5;65)	0.016*
SF-36 / SF	12.5 (-25;50)	12.5 (-50;75)	0.072
SF-36 / MH	16 (-24;40)	4 (-12;32)	0.020*
SF-36 / ERD	33.3 (-33.3;100)	0 (-66.7;100)	0.430
SF-36 / EVL	16.42 (18.6)	8.37 (13.59)	0.048*
SF-36 / GHP	10 (-25;50)	0 (-45;30)	0.153

able to investigate differences between the groups occurring with different modes of therapy and reach significant conclusions. We determined that MM mass increased with the quality life of indices, and conventional physical therapy plus LSE was superior to only conventional physical therapy. However, the body balance did not improve with LSE.

Several significant and insignificant results were determined regarding comparing the differences between the posttreatment and pretreatment status. There were no significant differences between the pre/post-treatment FI scores in both groups. But a study by Hlaing et al. showed positive effects of stabilization exercises on balance (24).

In various studies, similar findings were reported regarding RVAS and MVAS scores when LSE was performed. In the study by Kumar et al., a comparison of LSE and placebo in LBP patients revealed a significant difference in VAS score in the group that performed LSE (25). A meta-analysis of five studies showed that LSE was superior to general exercises

as the VAS score was reduced further (26). In another recent meta-analysis, the effect of stabilization exercises on pain was found to be superior to stretching and McKenzie exercises (27). However, in a study by Bae, stabilization exercises and sit-up exercises were found to be similar to each other in terms of pain (28). In another study, stabilization exercises and manipulative exercises showed similar effects in terms of pain control in chronic low back pain (29). Similarly, Unsgaard-Tondel et al. compared exercises for lumbar stabilization and abdominal strengthening and reported significantly more improvement in VAS score in the group that performed LSE (30).

We determined a significant increase in CSA of MM with LSE. Kim and Kin measured the dimensions of MM by CT in chronic LBP patients and compared conventional physical therapy with LSE. They reported that, while no change was observed in the group that received physical therapy, LSE increased the CSA of MM (31). In the study conducted by Hides et al., MM was evaluated by USG, and an increased CSA of MM was observed with LSE (32).

We did not determine any significant difference in improvement between the groups regarding RMD and ODI scores. We did not meet any study comparing LSE with the TENS application. However, Cho et al. compared CSE to conservative physical therapy and reported that the ODI score of the group that performed CSE was superior to the other group (33). In another study conducted by Ferreira et al., RMD Questionnaire was used as a functional disability index, and significant superiority of LSE was determined (29). In another study using only ODI, considerable improvement was observed in the ODI score of the group performing LSE compared to conventional exercises (34).

We determined that significantly more improvement occurred in patients performing LSE compared to control patients regarding sub-parameters of SF-36 named physical role difficulty, pain, mental health, and energy/vitality. Unfortunately, we did not encounter any study in which SF-36 was used to assess the quality of life in patients treated with LSE. Another study compared LSE to Pilates exercises by evaluating the differences in SF-36 subgroup scores obtained after three and six months of exercise. Statistically, significant improvements were reported in favor of the Pilates group for mental and general health within the third month and physical function within the sixth month (35).

Home exercises and the low number of patients are the study's limitations, so larger sample-sized prospective studies are required to assess the effectiveness of CSE better in chronic LBP patients.

In conclusion, the CSA of MM increases with LSE. However, despite increased MM mass, improvement in the body balance may not occur. Additionally, LSE offers an alternative treatment route effective on pain, functional recovery, and quality of life.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

Prior to the study, the Local Ethics Committee approval (09.12.2016/E.54082, No: 13) were obtained from Kahramanmaraş Sütçü İmam University Social and Humanities Ethics Committee.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

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

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

OFS: Investigation; Validation; Writing-original draft.

References

- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Quinette L, Ferreira M, Genevay S, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 2018;391(10137):2356-2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X)
- Van Tulder MW. Treatment of low back pain: myths and facts. *Schmerz* 2001;15(6):499-503. <https://doi.org/10.1007/s004820100038>
- Alleva J, Hudgins T, Belous J, Kristin Origenes A. Chronic low back pain. *Dis Mon* 2016;62(9):330-333. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.05.012>
- Saragiotto BT, de Almeida MO, Yamato TP, Maher CG. Multidisciplinary Biopsychosocial Rehabilitation for Nonspecific Chronic Low Back Pain. *Physical therapy* 2016;96(6):759-763. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150359>
- Saragiotto BT, Maher CG, Yamato TP, Costa LO, Menezes Costa LC, Ostelo RW, et al. Motor control exercise for chronic non-specific low-back pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;2016(1):CD012004. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012004>
- Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, Hancock MJ, Ostelo R, Cabral CMN, et al. Pilates for Low Back Pain: Complete Replication of a Cochrane Review. *Spine* 2016;41(12):1013-1021. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001398>
- Coggon D, Ntani G, Palmer KT, Felli VE, Harari F, Quintana LA, et al. Drivers of international variation in prevalence of disabling low back pain: Findings from the Cultural and Psychosocial Influences on Disability study. *European journal of pain* 2019;23(1):35-45. <https://doi.org/10.1002/ejp.1255>
- Goubert D, Oosterwijck JV, Meeus M, Danneels L. Structural Changes of Lumbar Muscles in Non-specific Low Back Pain: A Systematic Review. *Pain physician* 2016;19(7):E985-E1000.
- Reeves NP, Cholewicki J, van Dieen JH, Kawchuk G, Hodges PW. Are Stability and Instability Relevant Concepts for Back Pain? *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy* 2019;49(6):415-424. <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.8144>
- Faur C, Patrascu JM, Haragus H, Anglitoiu B. Correlation between multifidus fatty atrophy and lumbar disc degeneration in low back pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Sep 5;20(1):414. doi: 10.1186/s12891-019-2786-7.
- Chung S, Lee J, Yoon J. Effects of stabilization exercise using a ball on multifidus cross-sectional area in patients with chronic low back pain. *Journal of sports science & medicine* 2013;12(3):533-541.

12. França FR, Burke TN, Hanada ES, Marques AP. Segmental stabilization and muscular strengthening in chronic low back pain: a comparative study. *Clinics* 2010;65(10):1013-1017. <https://doi:10.1590/s1807-59322010001000015>
13. Nascimento P, Costa LOP, Araujo AC, Poitras S, Bilodeau M. Effectiveness of interventions for non-specific low back pain in older adults. A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2019;105(2):147-162. <https://doi:10.1016/j.physio.2018.11.004>
14. Yakut E, Duger T, Oksuz C, Yorukan S, Ureten K, Turan D, et al. Validation of the Turkish version of the Oswestry Disability Index for patients with low back pain. *Spine* 2004;29(5):581-585. <https://doi:10.1097/01.brs.0000113869.13209.03>
15. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine* 1983;8(2):141-144. <https://doi:10.1097/00007632-198303000-00004>
16. Ceran F, Ozcan A. The relationship of the Functional Rating Index with disability, pain, and quality of life in patients with low back pain. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2006;12(10):CR435-CR439.
17. Kocuyigit H. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve tedavi dergisi* 1999;12:102-106.
18. Akkaya N, Doganlar N, Celik E, Aysse SE, Akkaya S, Gungor HR, et al. Test-Retest Reliability of Tetrax(R) Static Posturography System in Young Adults with Low Physical Activity Level. *International journal of sports physical therapy* 2015;10(6):893-900.
19. Hides JA, Richardson CA, Jull GA. Magnetic resonance imaging and ultrasonography of the lumbar multifidus muscle. Comparison of two different modalities. *Spine* 1995;20(1):54-58. <https://doi:10.1097/00007632-199501000-00010>
20. Liu IS, Chai HM, Yang JL, Wang SF. Inter-session reliability of the measurement of the deep and superficial layer of lumbar multifidus in young asymptomatic people and patients with low back pain using ultrasonography. *Manual therapy* 2013;18(6):481-486. <https://doi:10.1016/j.math.2013.04.006>
21. Nabavi N, Mosallanezhad Z, Haghhighatkah HR, Mohseni Bandpeid MA. Reliability of rehabilitative ultrasonography to measure transverse abdominis and multifidus muscle dimensions. *Iranian journal of radiology: a quarterly journal published by the Iranian Radiological Society* 2014;11(3):e21008. doi:10.5812/iranjradiol.21008
22. Rahmani N, Kiani A, Mohseni-Bandpei MA, Abdollahi I. Multifidus muscle size in adolescents with and without back pain using ultrasonography. *Journal of bodywork and movement therapies* 2018;22(1):147-151. <https://doi:10.1016/j.jbmt.2017.05.016>
23. Stokes M, Rankin G, Newham DJ. Ultrasound imaging of lumbar multifidus muscle: normal reference ranges for measurements and practical guidance on the technique. *Manual therapy* 2005;10(2):116-126. <https://doi:10.1016/j.math.2004.08.013>
24. Hlaing SS, Puntumetakul R, Khine EE, Boucaut R. Effects of core stabilization exercise and strengthening exercise on proprioception, balance, muscle thickness and pain related outcomes in patients with subacute nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021 Nov 30;22(1):998. [doi: 10.1186/s12891-021-04858-6](https://doi:10.1186/s12891-021-04858-6).
25. Kumar SP. Efficacy of segmental stabilization exercise for lumbar segmental instability in patients with mechanical low back pain: A randomized placebo-controlled crossover study. *North American journal of medical sciences* 2011;3(10):456-461. <https://doi:10.4297/najms.2011.3456>
26. Wang XQ, Zheng JJ, Yu ZW, Bi X, Lou SJ, Liu J, et al. A meta-analysis of core stability exercise versus general exercise for chronic low back pain. *PloS one* 2012;7(12):e52082. <https://doi:10.1371/journal.pone.0052082>
27. Owen PJ, Miller CT, Mundell NL, Verswijveren SJJM, Tagliaferri SD, Brisby H, Bowe SJ, Belavy DL. Which specific modes of exercise training are most effective for treating low back pain? Network meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2020 Nov;54(21):1279-1287. [doi: 10.1136/bjsports-2019-100886](https://doi:10.1136/bjsports-2019-100886).
28. Bae CR, Jin Y, Yoon BC, Kim NH, Park KW, Lee SH. Effects of assisted sit-up exercise compared to core stabilization exercise on patients with non-specific low back pain: A randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018;31(5):871-880. [doi: 10.3233/BMR-170997](https://doi:10.3233/BMR-170997).
29. Ferreira ML, Ferreira PH, Latimer J, Herbert RD, Hodges PW, Jennings MD, et al. Comparison of general exercise, motor control exercise and spinal manipulative therapy for chronic low back pain: A randomized trial. *Pain* 2007;131(1-2):31-37. <https://doi:10.1016/j.pain.2006.12.008>.
30. Unsgaard-Tondel M, Fladmark AM, Salvesen O, Vasseljen O. Motor control exercises, sling exercises, and general exercises for patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Physical therapy* 2010;90(10):1426-1440. <https://doi:10.2522/ptj.20090421>
31. Kim S, Kim H, Chung J. Effects of Spinal Stabilization Exercise on the Cross-sectional Areas of the Lumbar Multifidus and Psoas Major Muscles, Pain Intensity, and Lumbar Muscle Strength of Patients with Degenerative Disc Disease. *Journal of physical therapy science* 2014;26(4):579-582. <https://doi:10.1589/jpts.26.579>
32. Hides JA, Stanton WR, McMahon S, Sims K, Richardson CA. Effect of stabilization training on multifidus muscle cross-sectional area among young elite cricketers with low back pain. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy* 2008;38(3):101-108. <https://doi:10.2519/jospt.2008.2658>
33. Cho I, Jeon C, Lee S, Lee D, Hwangbo G. Effects of lumbar stabilization exercise on functional disability and lumbar lordosis angle in patients with chronic low back pain. *Journal of physical therapy science* 2015;27(6):1983-1985. <https://doi:10.1589/jpts.27.1983>
34. Vasseljen O, Fladmark AM. Abdominal muscle contraction thickness and function after specific and general exercises: a randomized controlled trial in chronic low back pain patients. *Manual therapy* 2010;15(5):482-489. <https://doi:10.1016/j.math.2010.04.004>
35. Gökmen NE, Eroglu N. Kronik bel ağrısı olan hastalarda pilates ve lomber stabilizasyon egzersizlerinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi.* Bursa Uludağ University. 2015.

PREMATÜRE RETİNOPATİSİ MUAYENESİNDE ÇOKLU DUYUSAL UYARIMIN YENİDOĞAN GİRİŞİMSEL AĞRISI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

THE EFFECT OF MULTI-SENSORY STIMULATION ON NEONATAL INTERVENTIONAL PAIN IN EXAMINATION FOR PREMATURE RETINOPATHY: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Halil İbrahim TAŞDEMİR¹

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bucak Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Burdur, TÜRKİYE

Cite this article as: Taşdemir Hİ. Prematüre Retinopatisi Muayenesinde Çoklu Duyusal Uyarımın Yenidoğan Girişimsel Ağrısı Üzerindeki Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışma. Med J SDU 2023; 30(4): 620-629.

Öz

Amaç

Prematüre yenidoğanlarda sıkça uygulanan girişimlerden biri de prematüre retinopatisi muayenesidir. Bu muayenenin yenidoğanlar için ağrılı bir işlem olduğu, prematüre yenidoğanlarda ağrıya bağlı bir takım fizyolojik ve davranışsal değişikliklere yol açabileceği bilinmektedir. Bu çalışmada, prematüre yenidoğanlarda prematüre retinopati taraması amacıyla uygulanan göz muayenesi sırasında uygulanabilecek olan çoklu duyusal uyarımın girişimsel ağrı üzerindeki etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma uygulayıcı ve değerlendirici kör, randomize kontrollü bir klinik çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışma toplamda 60 prematüre yenidoğanla yürütülmüştür. Müdahale grubuna göz muayenesi başlama- dan üç dakika önce çoklu duyusal uyarım programı uygulanırken, kontrol grubuna ek bir girişim uygulanmaksızın rutin bakım uygulanmıştır. Birincil sonuç

ölçütü için Yenidoğan Ağrı Profili kullanılmıştır. İkincil sonuç ölçütleri ise kalp atım hızı ve oksijen doygunluğunu içermektedir. Veriler SPSS yazılımı (sürüm 23) kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular

Çalışmada müdahale öncesi her iki grupta da ağrı skorları istatistik olarak benzer bulundu (Kontrol grubu: $3,6 \pm 1,7$, Girişim grubu: $3,2 \pm 1,4$, $p=0,401$) Göz muayenesi sırasında ve muayene sonrasında ağrı skorları açısından iki grubun farklı olduğu saptandı ($p<0,05$). Muayenenin bitiminden hemen sonra çoklu duyusal uyarım grubundaki yenidoğanların ağrı skorları ortalaması $6,8 \pm 1,5$, kontrol grubunda ise bu skor $10,3 \pm 1,4$ olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Kalp atım hızı ve oksijen doygunluğu değişkenlerinde ise yine ağrı skoruna benzer şekilde iki grup arasında anlamlı fark saptandı.

Sonuç

Çoklu duyusal uyarım programı prematüre retinopatisi muayenelerinde yenidoğanlar için ağrıyı azaltma-

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: H.İ.T. / dibrahimtasdemir@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 26.07.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 04.12.2023

ORCID IDs of the authors: H.İ.T: 0000-0001-9893-356X

da etkili ve güvenli, farmakolojik olmayan etkin bir yol olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, Çoklu duyusal uyarım, Prematüre retinopatisi, Yaşam bulgusu

Abstract

Objective

One of the most frequently performed interventions in premature newborns is the examination for retinopathy of prematurity. It is known that this examination is a painful procedure for newborns and may cause some physiological and behavioral changes related to pain in premature newborns. This study aimed to reveal the effect of multi-sensory stimulation on interventional pain, which will be applied during the eye examination for premature retinopathy screening in premature newborns.

Material and Method

This study was designed as a practitioner- and assessor-blind randomized controlled clinical trial. The study was conducted with 60 premature newborns in total. While the multi-sensory stimulation program was applied to the intervention group three minutes before the eye examination, routine care was applied to the control group without any additional intervention.

The Neonatal Pain Profile was used as the primary outcome measure. Secondary outcome measures include heart rate and oxygen saturation. Data were analyzed using SPSS (version 23) software.

Results

In the study, pain scores in both groups were found to be statistically similar before the intervention (Control group: 3.6 ± 1.7 , Intervention group: 3.2 ± 1.4 , $p=0.401$) It was determined that the two groups were different in terms of pain scores during and after the eye examination ($p<0,05$). Immediately after the end of the examination, the mean pain scores of the newborns in the multisensory stimulation group were 6.8 ± 1.5 , and this score was 10.3 ± 1.4 in the control group ($p<0.001$). Like the pain score, the two groups had a significant difference in the heart rate and oxygen saturation variables.

Conclusion

Multisensory stimulation programs can be used as an effective, safe, non-pharmacological way to reduce pain for newborns in retinopathy of prematurity examinations.

Keywords: Multi-sensory stimulations, Pain, Retinopathy of prematurity, Vital signs.

Giriş

Prematüre retinopatisi (PR), prematüre yenidoğanların gözlerinin retina tabakasında, avasküler alanlarda ortaya çıkan, sinir hasarı ve görme kaybına neden olan bir hastalıktır. PR muayenesi topikal anestezi altında pupil dilate edilerek retina tabakasının değerlendirilmesi esasına dayanır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 'Vizyon 2020 Programı' hedefinde ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık Derneği tarafından yayınlanan açıklamalarda, doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan tüm yenidoğanlara veya 32. gebelik haftasından daha erken doğan prematürelere PR taraması yapılması önerilmektedir (2, 3).

Yenidoğanlar, 20. gebelik haftasından sonra korteks ve talamus arasındaki iletişimin gelişmesiyle ağrıyı ilk olarak ikinci trimesterden itibaren algılamaya başlarlar ve ağrıya fizyolojik, davranışsal ve hormonal tepkiler verirler (4, 5). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatırılan yenidoğanlar, topuk kanı örneği alma, nazogastrik tüplerin yerleştirilmesi ve entübas-

yon gibi çeşitli tekrarlayan ağrılı müdahalelere maruz kalabilirler. PR muayeneleri de YYBÜ'de gerekli bir uygulama olmasıyla birlikte, ağrılı bu işlemlerden biridir ve muayeneden sonra bile önemli bir süre rahatsızlık ve ağrıya neden olabilir. Yaşanan ağrı, kısa ve uzun dönemde yenidoğanlarda fizyolojik dengesizliklere, beyin gelişiminde anormal gelişime ve stres tepkisine neden olabilir (6, 7).

Prematüre yenidoğanlarda PR muayenelerinde indirekt oftalmoskopinin neden olduğu ağrıyı azaltmak için topikal anestetik damlalar, sükröz, glukoz solüsyonları ve kişiye özel gelişimsel bakım programlarının uygulanması önerilmektedir (6, 8). Prematüre yenidoğanlarda PR muayenelerinde topikal anestetik damlaların kullanıldığı çalışmalarda damlaların tek başına ağrı tedavisinde etkili olmadığı, nonfarmakolojik yöntemlerle birlikte uygulandığında daha yararlı olabileceği bildirilmiştir (6, 9).

Çoklu duyusal stimülasyon, ağrılı işlemler geçiren prematüre yenidoğanlarda kullanılan nonfarmakolojik yöntemlerden biridir (10). Çoklu duyusal stimülasyon birden fazla duyusal alanı (dokunsal, görsel, tat alma,

kokulu alma, işitsel ve/veya vestibüler) kullanan bir müdahale olarak tanımlanmaktadır (11). Birçok çalışma, yenidoğanlarda duyuşal stimülasyonun beslenme, görsel fonksiyon, motor gelişim, duyuşal sağlık ve daha düşük stres gibi olumlu etkilerinin olduğunu bildirmiştir (12-14). Duyuşal doyuşunluk veya çoklu duyuşal (multisensorial) stimülasyon, ağrılı işlem sırasında yenidoğanlarda ağrı ve ağrının neden olduğu fizyolojik değişiklikleri önlemek için kullanılan farmakolojik olmayan bir analjezi yöntemidir ve yenidoğanlarda ağrının giderilmesine yönelik ulusal kılavuzların bir parçası haline gelmiştir (15).

PR muayenesi sırasında ağrı kontrolünde non-farmakolojik ve farmakolojik yöntemlerin etkinliğini karşılaştıran birçok çalışma olmasına rağmen prematüre yenidoğanlarda PR muayenesi sırasında ağrı kontrolünde kullanılacak yöntemler konusunda halen fikir birliği yoktur (16-20). PR muayenesi için öneriler ve kılavuzlar olmasına rağmen, PR muayenesi sırasında oluşan ağrıyı yönetmek için uygulanacak farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlere yönelik standart bir protokol geliştirilmemiştir (21). Prematüre yenidoğanlarda göz muayenesi ağrılı bir prosedür olmasına karşın, çoklu duyuşal stimülasyonun basit, güvenli bir analjezik nonfarmakolojik teknik olduğu bilinmektedir (22). Buna rağmen, çoklu duyuşal stimülasyonun göz muayenesinin neden olduğu ağrı üzerindeki etkisini özel olarak inceleyen çalışmaların oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle çalışmada prematüre yenidoğanlarda çoklu duyuşal stimülasyonun göz muayenesinden kaynaklanan ağrı üzerindeki etkileri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Bu çalışma çoklu duyuşal uyarımın PIPP skalası kullanılarak PR muayenesi sırasında ağrı yanıtını azaltmadaki etkinliğini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Bu bağlamda, PR muayeneleri sırasında uygulanan çoklu duyuşal uyarımın prematüre yenidoğanların;

- (H1) daha düşük ağrı skorlarına,
- (H2) daha düşük pik kalp hızlarına,
- (H3) daha yüksek oksijen saturasyon seviyelerine sahip olacağı hipotezleri varsayılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Türü

Bu araştırma, yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki prematüre yenidoğanlara uygulanan PR muayenesine bağlı oluşan ağrıyı gidermeye yönelik uygulanan çoklu duyuşal uyarımın etkinliğini değerlendirmek amacıyla, tek kör, prospektif, paralel grup, randomize kontrollü deneysel bir çalışma olarak yapılmıştır.

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma verileri, Haziran-Temmuz 2023 tarihleri arasında, Türkiye'de bulunan bir hastanenin Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde ve PR muayenesi polikliniğinde toplanmıştır. Her iki birimde de PR muayeneleri uzman oftalmolog tarafından yapılmaktadır. İşlemden en az 30 dakika önce rutin olarak beşer dakika ara ile üç kez her iki göze birer damla midriyatik Siklo-pentolat Hidroklorür damlatılmaktadır. Yine PR muayenesinden hemen önce de topikal anestezi amaçlı Proparokain hidroklorid (%0,5) her iki göze bir damla uygulanmaktadır. Bu merkezde prematüre yenidoğanların ilk PR muayeneleri gestasyon yaşı 27 haftadan küçük olan yenidoğanlarda postnatal 30-31. haftada, 27 haftadan büyük prematürelerde ise postnatal dördüncü haftada yapılmaktadır.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın örneklemini; yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan veya PR polikliniğine gelen, çalışmanın amacı açıklanarak bilgilendirme sonrası araştırmaya katılım için ebeveynlerinden yazılı ve sözlü izin alınan, dahil edilme kriterlerine uyan toplam 60 prematüre yenidoğan oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğü G-Power analizi ile %80 güven aralığı ve 0,05 anlamlılık düzeyine göre hesaplanarak her bir grupta 28 preterm yenidoğan olacak şekilde hesaplanmıştır. Çalışma tasarımı açısından kontrol grubundaki (rutin muayene basamakları) vakaların %25'inin PIPP puanlarının düşük ve deney grubundaki (çoklu duyuşal uyarım) vakaların ise %50'sinin PIPP puanlarının düşük olacağı varsayımı ile hareket edilerek, 0,8'lik bir olasılık (güç) elde edilmeye çalışılmıştır. Deney ve kontrol gruplarında başarısızlık oranlarının sıfır hipotezini reddedebilmesi için çalışmada kayıp veri ihtimali de göz önünde bulundurularak Çoklu Duyuşal Stimülasyon Grubunda 30 ve kontrol grubunda 30 prematüre yenidoğanla çalışma yürütülmüştür. Veri toplama işlemi yeterli örneklem sayısına ulaşıldığında sonlandırılmıştır. Araştırmada literatür kapsamında dahil edilme ve dışlanma kriterleri oluşturulmuştur (23).

Dâhil edilme kriterleri: Çalışmaya gebelik yaşı 34 haftadan küçük veya doğum ağırlığı 1700 gramdan az olan prematüre yenidoğanlar; gebelik yaşı 34 haftadan büyük veya doğum ağırlığı 1700 gramdan fazla olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış prematüre yenidoğanlar; prematüre retinopatisi taraması için ilk kez göz muayenesi yapılan yenidoğanlar; son bir saat içinde beslenmeyen yenidoğanlar; ameliyat öyküsü olmayan yenidoğanlar dâhil edilmiştir.

Dışlama kriterleri: Çalışmada intraventriküler kanama öyküsü olan yenidoğanlar; pozitif basınçlı ventilasyon

ihtiyacı olan ve endotrakeal tüpe bağlı olan yenidoğanlar; Major konjenital malformasyonu olan yenidoğanlar ve merkezi sinir sisteminde problem ve bozukluk olan yenidoğanlar dışlanmıştır.

Randomizasyon

Her iki gruba yenidoğan atamak için bilgisayar tarafından üretilen bir randomizasyon listesi kullanılmıştır. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan veya göz polikliniğe kriterlere uygun yenidoğan başvurusu gerçekleştiği zaman araştırmacıya bilgilendirme yapılmıştır. Ebeveyn tarafından imzalanmış, bilgilendirilmiş onay alındıktan sonra danışman yenidoğana opak, kapalı bir zarf içine yerleştirilmiş sıralı bir numara vermiştir ve yenidoğanlar rastgele sayılara dayanarak gruplara tahsis edilmişlerdir. Araştırmada iki grup oluşturulmuştur. Kontrol Grubu: PR muayenesi sırasında rutin bakım alan prematüre yenidoğanlar (n=30) ve Çoklu Duyusal Uyarım Grubu: PR muayenesi sırasında Çoklu duyusal uyarım müdahalesi uygulanan prematüre yenidoğanlar (n=30).

Körleme Yöntemi

Araştırmamızda prematüre yenidoğanlar gruplara randomize edilirken PR muayenesini uygulayan kişiden (oftalmolog), yenidoğanların hangi gruba atandığı gizlenmiştir. Böylece işlemi uygulayan uzman yenidoğanın hangi grupta olduğunu bilmeden kör bir şekilde işlemi uygulamıştır. Çalışma bu yönüyle "tek kör" tasarıma sahiptir. Katılımcıların ağrı düzeylerini değerlendirmek için işlem sırasında video kaydı alınmıştır. Bu video kaydı daha sonra bağımsız iki uzman tarafından izlenerek katılımcıların grup atamalarını ve müdahale uygulamasının ne olduğunu bilmeden ağrılarını değerlendirmeleri istenmiştir. Çalışma bu yönüyle "değerlendirici kör" tasarıma sahiptir.

Müdahaleler

Tüm prematüre yenidoğanlara, çevresel durum (ışık, sıcaklık ve ses) açısından hemen hemen benzer koşullar altında PR muayeneleri gerçekleştirilmiştir. Nabız oksimetre cihazı ile işlemden önce yenidoğanlar monitörize edilmiştir. Nabız oksimetre probunun yeri tüm yenidoğanlarda aynı olmasını sağlamak için sağ ayak işaret parmağına konumlandırılmıştır. Çalışma protokolü Clinical Trials.gov (NCT05830409) tarafından gözden geçirilerek onaylanmıştır.

Kontrol Grubu: Kontrol grubuna herhangi bir ek müdahale yapılmamıştır. Muayeneden 30 dakika önce Siklopentolat Hidroklorür (5 dakika ara ile üç kez) ve muayeneden hemen önce de Proparakain hidroklorid her iki göze bir damla uygulanmıştır. Tüm katılımcılara PR taraması için göz muayenesi, aynı uzman oftalmolog tarafından indirekt bir yöntemle (Ret Cam

kullanılarak) yapılmıştır.

Çoklu Duyusal Uyarım Grubu: Bu gruptaki prematüre yenidoğanların durumu stabil hale geldikten sonra kontrol grubundaki müdahalelere ek olarak çoklu duyusal uyarım programı (görsel, tat, dokunsal, işitsel ve koku stimülasyonları) içeren müdahale uygulanmıştır. Katılımcı ilk önce sırt üstü yatırılmıştır ve katılımcının serbestçe hareket edebilmesi için elleri ve bacakları cenin pozisyonunda olduğu gibi bükülü tutulmuştur.

Dokunma uyarısı için araştırmacı katılımcının yüzüne, üst ve alt uzuvlarına hafifçe dokunmuştur. Görsel uyarım için araştırmacı katılımcıya yakından bakmak ve katılımcının dikkatini çekmek için göz iletişimi kurmaya çalışmıştır. İşitme uyarımı için araştırmacı katılımcı ile nazikçe ve sürekli konuşmuştur. Koku uyarımı için yenidoğanın annesinden alınan, annenin kokusunu içeren bir mendil veya kıyafet kullanılmıştır. Araştırmacı bu materyali katılımcının burnuna temas etmeyecek şekilde ve ortalama 1-2 milimetre uzaklıkta tutmuştur. Tat uyarımı için katılımcının annesinin kendi sütü kullanılmıştır. Bu uyarımda, anne sütü araştırmacı tarafından bir enjektöre çekilmiştir. Enjektörün ucu katılımcının ağzına yerleştirilerek ve anne sütü bebeğin ağzına 30 saniye boyunca katılımcının emmesiyle birlikte hafif hareketlerle enjekte edilmiştir. Çoklu duyusal uyarım müdahaleleri literatür doğrultusunda, muayenenin başlamasından üç dakika öncesinden muayene zamanına kadar uygulanmıştır (24). Çoklu duyusal uyarımların tamamı tüm katılımcılara araştırmacı tarafından uygulanmıştır.

Sonuç Ölçütleri

Katılımcıların ebeveynlerinin izni alındıktan sonra, katılımcıların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet) ile klinik veriler (doğum şekli, gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve çalışma zamanındaki vücut ağırlığı) elde edilmiştir.

Sonuç ölçütleri arasında ilk olarak prematüre yenidoğanın ağrısı değerlendirilmiştir. Katılımcıların ağrı düzeyleri Prematüre Bebek Ağrı Profili (PIPP) ölçümü yapılarak değerlendirilmiştir. Ölçümler için işlem başlangıcından sonuna kadar video kaydı alınmıştır. PIPP yedi göstergeli bir ölçektir. Gebelik yaşı, davranışsal durum, maksimum kalp hızı, minimum oksijen satürasyonu, alnını kırıştırma, gözlerini kısma ve burun kanatlarında genişleme parametrelerini içermektedir. Her parametre sıfırdan üçe kadar puanlanır ve prematüre yenidoğanlarda akut ağrıyı ölçmektedir. Bu çalışmada PIPP, gözlemciler arası güvenilirlik yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bu yöntem için, iki uzman hemşireden video kaydından ağrı skorlarını değerlendirmeleri istenmiştir. Bu teste korelasyon katsayısı C_I %92 olarak belirlenmiştir. Araştırmanın ikincil sonuç

ölçütlerinde prematüre yenidoğanın kalp atım hızı ve oksijen saturasyonu ile ilgili sonuçlar gösterilmiştir. Bu sonuçları ölçmek için nabız oksimetri cihazı kullanılmıştır.

Katılımcıların ağrı durumları, 30 saniyelik altı aşamada değerlendirilmiştir: 1- Göz muayenesi başlamadan 30 saniye önce; 2- İlk göz muayenesinin başlangıcından itibaren 30 saniye boyunca (genellikle her göz muayenesi yaklaşık 30-45 saniye sürmektedir. Eğer göz muayenesi 30 saniyeden uzun sürerse verileri standardize etmek için değerlendirme ilk 30 saniye içinde yapılmıştır.) ; 3- İkinci göz muayenesinin başlangıcından itibaren 30 saniye boyunca; 4- Göz muayenesi sonunda; 5- Göz muayenesi bittikten 30 saniye sonra; 6- Göz muayenesi bittikten bir dakika sonra.

Araştırmanın değerlendirici körleme yöntemine uygun olarak videoların izlenmesi, davranışsal durum, katılımcının yüzünün durumu ve PIPP ağrı şiddetinin kaydedilmesi ve puanlanması videoları izledikten sonra araştırmacı dışında iki kişi tarafından yapılmıştır. Ayrıca kalp hızı ve oksijen saturasyonu göz muayenesi öncesi, sırası ve sonrasında olmak üzere üç kez farklı bağımsız bir kişi tarafından fizyolojik kriterlerin kaydedildiği kontrol listesi kullanılarak kaydedilmiştir. Her göz muayenesinin süresi bir kronometre kullanılarak kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS for Windows Version 23.0 paket programı kullanılmıştır. Sürekli nicel değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. Sürekli tipteki sayısal değişkenlerin normal dağılımına uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Gruplar arasında sürekli tipteki sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı parametrik test koşullarının sağlanması sonucunda bağımsız gruplarda t testi ile aksi durumda ise Mann-Whitney testi ile belirlenmiştir. Gruplar arası bağımlı değişkenlerin farklı aşamalarda karşılaştırılması için tekrarlı ölçümlerle varyans analizi, normal dağılmama durumunda ise Friedman testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

Etik Onay

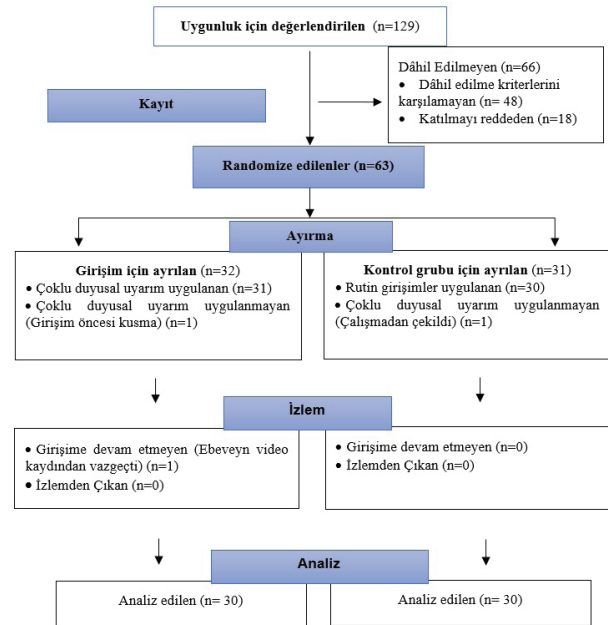
Araştırmanın yapılabilmesi için öncelikle üniversitenin Etik Kurulu'ndan yazılı onay alınmıştır (Karar no: GO 2023/369). Araştırmanın örneklemini oluşturan yenidoğanların ebeveynlerine; araştırmanın amacı, yöntemi, süresi, önemi ve kendilerinden neden yazılı izin alındığı konusunda gerekli açıklamalar yapılarak, toplanan verilerin yalnızca bilimsel amaçla kullanılacağı sözlü ve yazılı olarak belirtilerek, isteklilik ve gönül-

lülük ilkesi ışığında aydınlatılmış onamları alınmıştır. Aynı zamanda PIPP'in kullanım izni Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini yapan kişilerden yazılı olarak alınmıştır (25).

Bulgular

Çalışmaya uygunluk açısından incelenen 129 yenidoğandan 48'inin dâhil edilme kriterlerini karşılamadığı, 18'inin ebeveynleri tarafından çalışmaya katılımına onay verilmediği belirlenmiştir. Daha sonrasında 63 prematüre yenidoğan çalışmaya katılımı uygun olduğu saptanmış, ebeveynlerinin izni alınmış ve rastgele gruplara ayrılmıştır. Randomizasyon sonrası girişim grubunda bir yenidoğan işlem öncesinde kusma meydana geldiği için PR muayenesi ertelendi ve çalışmadan dışlandı. PR muayenesi sırasında 31 prematüre yenidoğana çoklu duyuşal uyarım uygulandı. Kontrol grubundaki bir yenidoğan ise aşırı ağladığı için PR muayenesi annesi tarafından yarıda kesildi ve çalışmadan dışlandı. 30 prematüre yenidoğana ise ek bir müdahale uygulanmadan sadece rutin işlemler uygulandı. Girişim grubundaki bir yenidoğanın annesi muayenenin 10. saniyelerinde video kaydı alınmasından vazgeçti ve çoklu duyuşal uyarıma devam edilmeyecek dışlandı. Toplamda 60 prematüre yenidoğan analiz edilmiştir (Şekil 1).

Çalışmaya alınan prematüre yenidoğanların tanıtıcı özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Girişim grubundaki katılımcıların %46,7'si, kontrol grubun-



Şekil 1 Çalışmaya ait Consort diagramı

Tablo 1 Katılımcıların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Grup	n	Ortalama ± SD	Test
Gebelik yaşı (hafta)	Girişim	30	29,8 ± 1,6	t = 0,58
	Kontrol	30	30,1 ± 1,4	p = 0,49
Muayenedeki yaşı (hafta)	Girişim	30	34,7 ± 1,7	t = 0,48
	Kontrol	30	35,0 ± 1,9	p = 0,66
Doğum ağırlığı (gr)	Girişim	30	2080,98±340,2	t = 0,93
	Kontrol	30	2105,48±420,0	p = 0,71
Muayene ağırlığı (gr)	Girişim	30	2105,6 ± 249,7	t = 0,91
	Kontrol	30	2202,5 ± 233,8	p = 0,36
Sağ gözün muayene süresi (sn)	Girişim	30	37,9 ± 3,7	t = 0,76
	Kontrol	30	37,3 ± 3,4	p = 0,62
Sol gözün muayene süresi (sn)	Girişim	30	37,1 ± 4,1	t = 1,02
	Kontrol	30	36,8 ± 4,5	p = 0,78
	Girişim Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	Toplam n (%)	Test
Cinsiyet				
Kız	16 (53,3)	18 (60)	34 (56,7)	$\chi^2 = 1,318$
Erkek	14 (46,7)	12 (40)	26 (43,3)	p = 0,521
Doğum Şekli				
Sezaryen	21 (70)	23 (76,7)	44 (73,3)	$\chi^2 = 0,318$
Normal Doğum	9 (30)	7 (23,3)	16 (26,7)	p = 0,769

t: Bağımsız Örneklem t Testi; χ^2 : Ki-kare Testi

daki katılımcıların ise %40'ı erkekti. Her iki gruptaki yenidoğanların %45'inin gebelik yaşının 33 hafta olduğu belirlendi. Girişim grubundaki yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı 2080,98±340,239 gr, kontrol grubundaki yenidoğanların ortalama doğum ağırlığı 2105,48±420,031 gr idi. Tüm bu sonuçlara bakıldığında her iki gruptaki yenidoğanların değişkenler açısından istatistiksel olarak farklılık göstermediği ($p > 0,05$), grupların homojen olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 2 ve Şekil 2'de de görüldüğü gibi sağ ve sol göz muayenelerinde iki grupta ortalama ağrı skorunda artış eğilimi olduğu saptanmıştır. Ancak yapılan bağımsız örneklem t-testi sonucunda, sağ ve sol göz muayenelerinde PIPP puanları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Yine benzer şekilde göz muayenesi bittikten sonraki tüm zaman noktalarında elde edilen sonuçlara göre ağrı şiddeti açısından iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu saptanmıştır (Tablo 2).

Yapılan tekrarlı ölçümlerle varyans analizi sonuçlarına göre ise, çoklu duyuşsal uyarım grubunda altı farklı değerlendirme aşamalarında PIPP puanının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişim gösterdiği saptanmıştır ($p < 0,001$). Bu değişiklik kontrol grubunda da anlamlıydı ($p < 0,001$). Ancak, PIPP puanlarındaki değişikliklere bakıldığında, iki grup arasındaki tüm değerlendirme aşamalarında anlamlı derecede fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Grup zaman etkileşiminde çoklu duyuşsal uyarım grubundaki yenidoğanların PIPP düzeylerindeki azalmanın kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Çalışmanın ikincil sonuç çıktılarından kalp atım hızı ve oksijen saturasyonu değerlerine bakıldığında ise

Tablo 2 Gruplara Ait Ortalama Ağrı Şiddeti Skorunun Karşılaştırılması

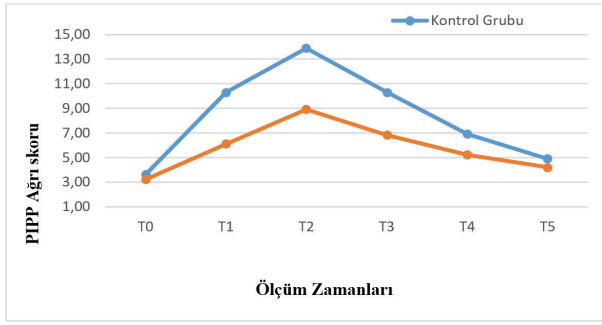
PIPP Ağrı şiddeti	Grup	Ortalama ± SD	test
Değerlendirme aşamaları			
Göz muayenesinden önce (T ₀)	Girişim	3,2 ± 1,4	t = 0,69 p = 0,401
	Kontrol	3,6 ± 1,7	
Sağ gözün muayenesi sırasında (T ₁)	Girişim	6,1 ± 1,4	t = 8,42 p = 0,001
	Kontrol	10,3 ± 1,3	
Sol gözün muayenesi sırasında (T ₂)	Girişim	8,9 ± 1,3	Z = 10,06 p = 0,001
	Kontrol	13,9 ± 1,2	
Muayenenin bitiminden hemen sonra (T ₃)	Girişim	6,8 ± 1,5	t = 11,02 p = 0,001
	Kontrol	10,3 ± 1,4	
Muayenenin bitiminden 30 saniye sonra (T ₄)	Girişim	5,2 ± 1,2	t = 4,78 p = 0,001
	Kontrol	6,9 ± 1,3	
Muayene bitiminden 1 dakika sonra (T ₅)	Girişim	4,2 ± 1,0	Z = 2,77 p = 0,003
	Kontrol	4,9 ± 0,9	
Girişim Grubu grup içi zaman karşılaştırması		p < 0,001	F = 269,24
Kontrol Grubu grup içi zaman karşılaştırması		p < 0,001	F = 548,41
Grup-Zaman etkileşimi		p < 0,001	F = 75,85

t: Bağımsız Örneklem t Testi; Z: Mann Whitney U Testi; F: Anova Testi

Tablo 3 Gruplara ait kalp atım hızı ve oksijen satürasyonu değerlerinin karşılaştırılması

Ölçümler	Girişim Grubu (n=30) Ort ± SS	Kontrol Grubu (n=30) Ort ± SS	test*	p
Kalp Atım Hızı				
İşlem Öncesi	135,44 ± 7,18	134,87 ± 6,54	0,216	0,498
İşlem sırası 30. saniye	139,48 ± 8,31	156,40 ± 8,65	1,948	0,001
İşlem Sonrası 30. saniye	136,33 ± 9,52	144,02 ± 7,51	4,467	0,018
	**F=148,17 p=0,048	**F=245,21 p=0,006		
Oksijen Satürasyonu				
İşlem öncesi	93,23 ± 1,49	93,18 ± 1,71	0,274	0,586
İşlem sırası 30. saniye	92,38 ± 2,81	90,08 ± 1,12	3,105	0,001
İşlem Sonrası 30. saniye	93,11 ± 2,67	91,48 ± 1,28	4,251	0,021
	**F=105,27 p=0,037	**F=178,89 p=0,010		

*Bağımsız gruplar t testi; ** Anova Testi



Şekil 2

Gruplara ait PIPP skorlarının karşılaştırılması

T0: Göz muayenesinden önce T1: Sağ gözün muayenesi sırasında T2: Sol gözün muayenesi sırasında T3: Muayenenin bitiminden hemen sonra T4: Muayenenin bitiminden 30 saniye sonra T5: Muayene bitiminden 1 dakika sonra

Tablo 3'te de görüldüğü gibi kontrol grubundaki yenidoğanların kalp atım hızlarının çoklu duyusal uyarım grubundaki yenidoğanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla yükselme gösterdiği saptanmıştır ($p < 0,05$). Oksijen saturasyonu değerlerinde ise kontrol ve çoklu müdahale gruplarında anlamlı bir düşüş olduğu fakat kontrol grubundaki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$).

Tartışma

Bu çalışmadaki sonuçlara göre PR muayenesinden önceki aşamada, müdahale ve kontrol grupları arasında ağrı skorunun anlamlı bir şekilde farklı olmadığı görülmüştür. Her iki grupta da prematüre yenidoğanların "sağ göz muayenesi" ve "sol göz muayenesi" sırasındaki ağrı skorlarının arttığı, ancak bu artışın kontrol grubunda çoklu duyusal uyarım müdahale grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Sonraki aşamalarda (göz muayenesinden hemen, 30 saniye ve bir dakika sonra) ağrının azalma eğilimine girdiği ortaya konmuştur. İki grup arasındaki ağrı skoru farkının çalışmanın tüm aşamalarında anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

Topuk kanı alma işleminde çoklu duyusal uyarım etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada (24), topuktan kan alma aşamasında oral glikoz grubu ile çoklu duyusal uyarım grubu ağrı skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır. Ortalama ağrı skoru kontrol grubunda 9,5 iken; oral glikoz grubunda 8,5 olduğu bildirilmiştir. Ortalama ağrı skoru emme grubunda yaklaşık 6,5, glikoz ile birlikte emme grubunda ise yaklaşık 4,0 olduğu ve bu değerlerin kontrol grubundaki ağrı skorundan anlamlı derecede

farklı olduğu bildirilmiştir. Çoklu duyusal uyarım grubunda ise ağrı skorları açısından kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermiş; bu gruptaki ortalama ağrı skorunun yaklaşık 1,0'a yakın olduğu, analjezi etkisinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

Seifi ve ark., PR taramak için göz muayenesinden kaynaklanan ağrı üzerine oral asetaminofenin ve oral glukozun etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, göz muayenesinin ilk 45 saniyesinde ortalama ağrı skorunun birinci grupta (Asetaminofen grubu) $12,9 \pm 2,4$, ikinci grupta (oral glukoz) $9 \pm 2,1$ ve üçüncü grupta (kontrol) $13,7 \pm 1,6$ olduğunu saptanmışlardır (26). Oral glukoz grubundaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptanmışlardır ($p < 0,05$).

Prematüre bebeklerde retinopati tarama muayenesi sırasında çoklu duyusal uyarım ve anne sütünün ağrı şiddeti üzerine etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada (27), kontrol grubunda göz muayenesi sırasındaki ortalama ağrı skorunun iki müdahale grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hem duyusal uyarı hem de anne sütü müdahale gruplarında ağrı skorunun düştüğü ancak duyusal uyarım grubundaki yenidoğanların anne sütü grubundakilere göre başlangıç skoruna daha erken ulaştığı, böylece ikinci göz muayenesinden 1,5 dakika sonraki ağrı skorları arasında anlamlı bir fark olduğu bildirilmiştir.

Gestasyon yaşı 28-36 hafta arasında olan ve doğum ağırlığı 1000-2000 gram arasında değişen 50 prematüre yenidoğan ile yürütülen, çoklu duyusal uyarımın nöromotor gelişim üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada (28) ise çoklu duyusal uyarım grubundaki yenidoğanların, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek nöromotor gelişim gösterdikleri bildirilmiştir.

Hastanede yatan prematüre yenidoğanlarda çoklu duyusal uyarımın hastanede kalış süresi ve kilo alımı üzerindeki etkilerini inceleyen bir meta-analizli sistematik bir derleme çalışmasında (29), işitsel-dokunsal-görsel-vestibüler müdahalenin standart bakımla birleştiğinde toplam kilo alımını artırdığı bildirilmiştir. Çoklu duyusal uyarımın, standart bakımla birleştiğinde hastanede geçirilen gün sayısını azalttığı ve günlük kilo alımını ve toplam kilo alımını da artırdığı yine bu çalışmada bildirilmiştir.

Prematüre yenidoğanlar üzerinde yapılan çift kör klinik bir çalışmada (30), çoklu duyusal uyarım müdahale grubuna göz muayenesi başlamadan 15 dakika önce çoklu duyusal uyarım uygulanmış, değerlendirme sürecinde kontrol grubu ile aralarında ağrı skorunun anlamlı derecede farklı olduğu saptanmıştır. Muayene sırasında ağrı şiddetindeki değişikliklerin de iki grup

arasında anlamlı olduğu, ağrının kontrol grubunda müdahale grubuna göre daha yoğun olduğu bildirilmiştir.

Çoklu duyusal uyarımın preterm yenidoğanların kilo alımına etkisinin araştırıldığı bir klinik çalışmada (31), 32-36 haftalık gebelik haftalarında doğan preterm yenidoğanlardan müdahale grubundakiler taburcu olana kadar haftada beş kez 12 dakikalık günlük seanslardan oluşan çoklu duyusal uyarım programı almışlardır. Kontrol grubuna ise sadece olağan bakım uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda ilk günkü ortalama ağırlık artışı ile taburculuk günü arasındaki fark müdahale grubunda 131,6±10,1 gr, kontrol grubunda ise 58,9±10,2 gr olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.

Elde edilen bu sonuçlar, göz muayenesi sırasında ağrı skorunun arttığını gösteren bu çalışmanın sonuçlarını doğrulamaktadır. Yukarıdaki tüm çalışmalarda, muayeneden önceki aşamada ağrı skoru yüksek değildi ve hemen hemen tüm çalışmalarda ağrı skorları muayeneden önceki aşamada önemli ölçüde farklı değildi. Göz muayenesine başlanması ve spekulumun göze yerleştirilmesi ile ağrı skoru arttı ki, bu artış genellikle kontrol grubunda diğer gruplara göre daha fazlaydı. Göz muayenesinin sona ermesiyle birlikte yükseliş trendinin durduğu ve düşmeye başladığı görülmektedir. Ancak ağrı kontrolünde kullanılan yöntem, göz muayenesinin süresi, göz muayenesinin türü ve ağrı değerlendirme araçları çeşitli çalışmalarda farklılık göstermiştir.

Prematüre bebeklerde göz muayenesi sırasında çoklu duyusal uyarımın oksijen satürasyonu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (32), göz muayenesi sırasında arteriyel kan oksijen satürasyonunun müdahale grubunda 92,6±3,5, kontrol grubunda ise 90,1±2,0 olarak ölçülmüştür. Çoklu duyusal uyarım programının oksijen satürasyonunda daha az azalmaya neden olduğu, çoklu duyusal uyarımın göz muayenesi sırasında fizyolojik değişiklikleri azaltmanın bir yolu olarak kullanılabileceği bu çalışmada bildirilmiştir.

Prematüre yenidoğanlarda PR taraması sırasında çoklu duyusal uyarımın kalp atım hızına etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada (33), PR muayenesi sırasında kalp atım hızının kontrol grubunda daha yüksek olduğu; çoklu duyusal uyarımın PR taraması sırasında fizyolojik değişikliklerin hızını azaltmada faydalı olduğu bildirilmiştir.

Sonuç

Bu çalışmanın genel amacı, erken doğmuş yenidoğanlarda PR'yi taramak için göz muayenesinin neden

olduğu ağrı üzerine çoklu duyusal uyarımın etkilerini belirlemektir. Prematüre yenidoğanlarda birçok ağırlı işlem uygulandığı ve ağırlı işlemler sırasında çoklu duyusal uyarımın etkili bir non-farmakolojik ağrı giderme yöntemi olduğu göz önüne alındığında, bu çalışmanın sonuçlarına göre çoklu duyusal uyarım programının uygulanması ağrı şiddetinde daha az artışa neden olabilir. Bu nedenle prematüre yenidoğanlarda stres ve ağrıyı azaltmak için bu programın bir bakım standardı olarak uygulanması önerilmektedir.

Teşekkür

Çalışmaya katılan tüm yenidoğanlara, katılımları için onay veren değerli ebeveynlerine katkılarından dolayı teşekkürler.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışmada, "Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi" kapsamında uyulması gerekli tüm kurallara uyulduğu, bahsi geçen yönergenin "Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler" başlığı altında belirtilen eylemlerden hiçbirinin gerçekleştirilmediği taahhüt edilir. Bu araştırma için Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 07.06.2023 tarih ve 2023/369 sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır. Araştırma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

Çalışmada yer alan tüm yenidoğanların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlanması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

H.İ.T: Çalışmanın planlanması, verilerin toplanması, işlenmesi, makalenin yazımı, kaynakların sağlanması, makalenin düzenlenmesi, validasyon, araştırma, görselleştirme.

Kaynaklar

1. Yiğit Ş, Ecevit A, Altun Köroğlu Ö. Turkish Neonatal society guideline on the neonatal pain and its management. Turkish Archives of Pediatrics. 2018;53(Supp: 1):161-171.

2. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoğlu İM, Tunc T, TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): A prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *British Journal of Ophthalmology* 2018 Dec; 102(12): 1711–1716.
3. Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Association for Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2018;142(6):e20183810.
4. Lowery CL, Hardman MP, Manning N, Hall RW, Anand KJ, Clancy B. Neurodevelopmental changes of fetal pain. *Seminars in Perinatology* 2007;31:275–282.
5. Hall RW, Anand KJ. Physiology of pain and stress in the newborn. *NeoReviews* 2005;2:61–68.
6. Francis K. What Is best practice for providing pain relief during retinopathy of prematurity Eye examinations? *Advances in Neonatal Care* 2016;16(3):220–228.
7. Pirelli A, Savant Levet P, Garetti E, Ancora G, Merazzi D, Bellieni CV, Lago P. Literature review informs clinical guidelines for pain management during screening and laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica* 2019;108:593–599.
8. Costa MC, Eckert GU, Fortes BGB, FortesFilho JB, Silveira RC, Procianny RS. Oral glucose for pain relief during examination for retinopathy of prematurity: A masked randomized clinical trial. *Clinics* 2013;68:199–203.
9. Mohan A, Gokulakrishnan G, El-Saie A, Brickley A, Hagan J, Pammi M. Music therapy for preterm neonates in the neonatal intensive care unit: An overview of systematic reviews. *Acta Paediatrica* 2021;110(12):3180–3200.
10. Anand KJS, Hall RW. Love, pain, and intensive care. *Pediatrics* 2008;121(4):825–827.
11. Pineda R, Guth R, Herring A, Reynolds L, Oberle S, Smith J. Enhancing sensory experiences for very preterm infants in the NICU: An integrative review. *Journal of Perinatology* 2017;37(4):323–332.
12. Fontana C, Menis C, Pesenti N, Passera S, Liotto N, Mosca F, Fumagalli M. Effects of early intervention on feeding behavior in preterm infants: A randomized controlled trial. *Early Human Development* 2018;121:15–20.
13. Fontana C, De Carli A, Ricci D, Dessimone F, Passera S, Pesenti N, et al. Effects of early intervention on visual function in preterm infants: A randomized controlled trial. *Frontiers in Pediatrics* 2020;8:291.
14. Pineda R, Wallendorf M, Smith J. A pilot study demonstrating the impact of the Supporting and Enhancing NICU Sensory Experiences (SENSE) program on the mother and infant. *Early Human Development* 2020;144:105000.
15. Bellieni CV, Bagnoli F, Buonocore G. Alone no more: Pain in premature children. *Ethics & Medicine* 2003;19(1):5.
16. Şener Taplak A, Erdem E. A comparison of breast milk and sucrose in reducing neonatal pain during eye exam for retinopathy of prematurity. *Breastfeeding Medicine* 2017;12:305–310.
17. Nayak R, Nagaraj KN, Gururaj G. Prevention of pain during screening for retinopathy of prematurity: A randomized control trial comparing breast milk, 10% dextrose, and sterile water. *Indian Journal of Pediatrics* 2020;87:353–358.
18. Sethi A, Sankar MJ, Kulkarni S, Thukral A, Chandra P, Agarwal R. Low dose fentanyl infusion versus 24% oral sucrose for pain management during laser treatment for retinopathy of prematurity: An open label randomized clinical trial. *European Journal of Pediatrics* 2020;179:285–292.
19. Disher T, Cameron C, Mitra S, Cathcart K, Campbell-Yeo M. Pain-relieving interventions for retinopathy of prematurity: A meta-analysis. *Pediatrics* 2018;142:e20180401.
20. Francis K. What Is best practice for providing pain relief during retinopathy of prematurity eye examinations? *Advances in Neonatal Care* 2016;16:220–228.
21. Rahimzadeh P, Safari S, Imani F. Pediatric chronic pain management: Steps toward a neglected area. *Journal of Comprehensive Pediatrics* 2013;4(1):47–48.
22. Gitto E, Pellegrino S, Manfreda M, Aversa S, Trimarchi G, Barberi I, et al. Stress response and procedural pain in the preterm newborn: The role of pharmacological and non-pharmacological treatments. *European Journal of Pediatrics* 2012;171:927–933.
23. Koç E, Ovalı H, Baş A, Özdek Ş. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi. İstanbul: Güneş Kitapevi; 2021.
24. Bellieni CV, Bagnoli F, Perrone S, Nenci A, Cordelli DM, Fusi M, et al. Effect of multisensory stimulation on analgesia in term neonates: A randomized controlled trial. *Pediatric Research* 2002;51(4):460–463.
25. Akcan E, Yiğit R. Prematüre bebek ağrı profili: Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2015;29(3):97–102.
26. Seifi F, Peirovifar A, Gharehbaghi MM. Comparing the efficacy of oral sucrose and acetaminophen in pain relief for ophthalmologic screening of retinopathy of prematurity. *American Journal of Medical Sciences and Medicine* 2013;1(2):24–27.
27. Dehghani K, Mobasherzadeh K, Manaviat MR, Fallahzadeh H. The comparative effect of multisensory stimulation and breast milk on the intensity of pain in premature infants during retinopathy screening examination. *International Journal of Pediatrics* 2021;9(4):13325–13337.
28. Kanagasabai PS, Mohan D, Lewis LE, et al. Effect of multisensory stimulation on neuromotor development in preterm infants. *Indian Journal of Pediatrics* 2013;80:460–464.
29. Rodovanski GP, Réus BAB, dos Santos AN. The effects of multisensory stimulation on the length of hospital stay and weight gain in hospitalized preterm infants: A systematic review with meta-analysis. *Brazilian Journal of Physical Therapy* 2022;100468.
30. Zeraati H, Shahinfar J, Behnam Vashani H, Reyhani T. Effect of multisensory stimulation on pain of eye examination in preterm infants. *Anesthesia and Pain Medicine* 2016;7(1):e42561.
31. Nasimi F, Zeraati H, Shahinfar J, Boskabadi H, Ghorbanzade M. The effect of multisensory stimulation on the weight gain of preterm infants. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2016;18(12):13–18.
32. Zeraati H, Behnam Vashani H, Rezaeian A, Abrishami M, Reihani T, Shoeibi N, et al. Effect of multisensory stimulation on oxygen saturation in premature infants during eye examination. *Evidence-Based Care* 2015;4(4):7–16.
33. Zeraati H, Behnam Vashani H, Rezaeian A, Abrishami M, Reyhani T, Shoeibi N. Effect of multisensory stimulation on heart rate during eye examination for screening of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2015;24(121):206–216.

THE EFFECTS OF COMBINATION OF RADIOFREQUENCY AND PULSED MAGNETIC FIELD ON CAROTID ARTERIA ISCHEMIA AND REPERFUSION INDUCED BRAIN INJURY: A PRELIMINARY REPORT

RADYOFREKANS VE DARBELİ MANYETİK ALAN KOMBİNASYONUNUN KAROTİS ARTER İSKEMİ REPERFÜZYON KAYNAKLI BEYİN HASARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ: BİR ÖN RAPOR

Rumeysa TANER¹, Halil ASCI^{1,2}, Dincer UYSAL³, Sanem ASCI⁴, Melike DOĞAN UNLU⁵, Ali Serdar OGUZOĞLU⁶, Selcuk COMLEKCI^{1,7}, Ozlem OZMEN⁸

¹ Department of Bioengineering, Institute of Science, Suleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE

² Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE

³ Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE

⁴ Department of Neurology, Private Meddem Hospital, Isparta, TÜRKİYE

⁵ Department of Neurology, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE

⁶ Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE

⁷ Department of Electronics and Communication Engineering, Faculty of Engineering, Suleyman Demirel University, Isparta, TÜRKİYE

⁸ Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, Burdur, TÜRKİYE

Cite this article as: Taner R, Asci H, Uysal D, Asci S, Unlu Dogan M, Oguzoglu SA, Comlekci S, Ozmen O. The Effects of Combination of Radiofrequency and Pulsed Magnetic Field on Carotid Arteria Ischemia and Reperfusion Induced Brain Injury: A Preliminary Report. Med J SDU 2023; 30(4): 630-642.

Öz

Amaç

Beyindeki aterosklerotik plağın aracılık ettiği iskemi (IS) nedeniyle serebrovasküler olay serebral korteks, hipokampus ve serebellum dokularında inflamasyonu tetikleyebilir. Radyofrekans elektromanyetik alan (RF-EMF) ve darbeli manyetik alan (PMF) uygulamaları vasküler endotel tabakasından nitrik oksit oluşumunu artırabilir. Bu ön çalışmanın amacı, iskemi nedeniyle beynin farklı dokularında meydana gelen hasarı azaltmaktır.

Gereç ve Yöntem

Her bir grupta bir tane rat olacak şekilde toplamda 9 adet rat; sham, profilaktik RF, PMF, RF+PMF ve te-

rapötik RF-EMF, PMF, RF-EMF+PMF, profilaktik ve terapötik RF-EMF+PMF ve yalnızca IS uygulanan gruplara ayır edilmiştir. Profilaktik/terapötik RF-EMF ve PMF gruplarının tekli veya kombine uygulamalarında ratlar IS amaçlı 30 dakikalık karotis arter oklüzyonu öncesi ve sonrasında 30 dakikalık manyetik alan maruziyetleri için deney ünitesine alındı. Sakrifikasyondan sonra alınan beyin dokusu (serebral korteks ve hipokampus) ile beyincik dokularında, histopatolojik olarak hematoksilin-eozin boyama; immünohistokimyasal analizler ile de brain derived neurotrophic factor (BDNF), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), mammalian target of rapamycin (mTOR) ve inducible nitric oxide synthase (iNOS) ekspresyonlarına bakıldı. Bulgular: IS grubunda histopatolojik olarak belirgin hiperemi, ödem, kanama ve nöronal dejenerasyon

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: R.T. / rumeysataner@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 15.08.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.11.2023

ORCID IDs of the authors: R.T: 0000-0002-2845-3744; H.A: 0000-0002-1545-035X;

D.U: 0000-0002-8498-9076; S.A:0000-0002-1283-2096; M.D.U: 0000-0002-4424-044X;

A.S.O: 0000-0002-1735-4062; S.Ç: 0000-0003-1389-6435; Ö.Ö: 0000-0002-1835-1082

saptandı. Ayrıca immünohistokimyasal olarak TNF- α , mTOR, iNOS artışı ve BDNF boyamasında azalma gözlemlendi. Profilaktik ve/veya terapötik RF-EMF ve/veya PMF uygulamaları tüm bu parametreleri tersine çevirmiştir. En fazla düzelme Profilaktik+Terapötik RF-EMF+PMF grubunda gözlemlendi.

Sonuç

Sonuç olarak RF-EMF ve PMF ile her iki beyin dokusu kısımları ve beyincik dokularında IS'ye bağlı inflamasyon tablosunun gerilemesi nörolojik defisitlerin oluşması, öğrenme ve hafıza mekanizmalarının devamlılığı ve denge fonksiyonlarının korunması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Serebral iskemi, eNOS, iNOS, mTOR, Darbeli manyetik alan, Radyofrekans elektromanyetik alan

Abstract

Objective

Cerebrovascular accident due to ischemia (IS) mediated by atherosclerotic plaque in the brain can trigger inflammation in the cerebral cortex, hippocampus and cerebellum tissues. Radiofrequency electromagnetic field (RF-EMF) and pulsed magnetic field (PMF) applications can increase nitric oxide formation from the vascular endothelial layer. The aim of this preliminary study is to reduce the damage caused by IS in different tissues of the brain by magnetic field applications.

Material and Method

A total of 9 rats, one rat in each group; sham, prophylactic RF, PMF, RF+PMF and therapeutic RF-EMF, PMF, RF-EMF+PMF, prophylactic and

therapeutic RF-EMF+PMF and IS-only groups were distinguished. In single or combined applications of prophylactic/therapeutic RF-EMF and PMF groups, rats were taken to the experimental unit for 30 minutes of magnetic field exposure before and after 30 minutes of carotid artery occlusion for IS purposes. Histopathological hematoxylin-eosin staining in brain tissue (cerebral cortex and hippocampus) and cerebellum tissues taken after sacrifice; With immunohistochemical analysis, brain derived neurotrophic factor (BDNF), tumor necrosis factor- α (TNF- α), mammalian target of rapamycin (mTOR) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) expressions were examined.

Results

Histopathologically significant hyperemia, edema, bleeding and neuronal degeneration were detected in the IS group. Additionally, immunohistochemically, an increase in TNF- α , mTOR, iNOS and a decrease in BDNF staining were observed. Prophylactic and/or therapeutic RF-EMF and/or PMF applications reversed all these parameters. The greatest improvement was observed in the Prophylactic+Therapeutic RF-EMF+PMF group.

Conclusion

As a result, the regression of IS-related inflammation in both brain tissue parts and cerebellar tissues with RF-EMF and PMF is important in terms of the formation of neurological deficits, the continuity of learning and memory mechanisms, and the preservation of balance functions.

Keywords: Cerebral ischemia, eNOS, iNOS, mTOR, Pulsed magnetic field, Radiofrequency electromagnetic field

Introduction

The term "cerebrovascular accident" is a term used for cerebral vascular occlusion, also called "stroke" (1). The World Health Organization defines cerebrovascular disease, called "stroke", as clinical manifestations lasting 24 hours or longer or the development of death due to a focal or globally rapidly developing cerebral disorder (2, 3). In the classification made according to the "Trial of Organization in Acute Stroke Treatment" study published in 1993, the causes were specified as large artery atherosclerosis (thrombosis and embolism), cardio-embolism, small vessel occlusion, and other etiologies, in order of frequency (4). In large artery atherosclerosis (thrombosis and embolism),

ischemia (IS) develops due to thrombosis that occurs with the destabilization of atheroma plaques in the intracranial vessels and their bifurcation areas, especially extracranial. This atherothrombotic state leads to stenosis or occlusion of the vessel. Various neurological deficits can be observed in patients, depending on the neuronal damage and location distal to the occluded area as neurological deficits and learning and memory disorders (4-6). IS is a restriction in blood flow to any tissue by ischemic conditions and turbulent flow-induced damage in vascular structure by reperfusion (7). It is a pathology that causes a lack of oxygen required for cellular metabolism. IS usually results from pathologies related to blood vessels, resulting in tissue damage or dysfunction,

namely hypoxia and microvascular dysfunction (8). The persistence of hypoxic conditions in distal tissue due to IS triggers intracellular pathways, including hypoxia-inducible factor-1 alpha (Hif-1 α), which can lead to the expression of markers that trigger oxidative stress, inflammation, and apoptosis. While promptly resolving the pathological process causing IS allows reperfusion, the turbulent and strong current formed in the distal part of the narrowed vessel can also damage the endothelium and initiate the aforementioned process (7). Nitric oxide (NO), also known as endothelial-derived relaxation factor, is synthesized from arginine molecules via the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) enzyme, by increasing cyclic guanylate monophosphate levels through the enzyme guanylate cyclase, resulting in vasodilation, neurotransmitter effect, antimicrobial effector molecule and immunomodulatory effect (9,10). Moreover, it has effects such as regulation of vasomotor tone, platelet activation, inhibition of adhesion and aggregation (11, 12). There are also some studies in the literature showing that treatments to increase NO levels are effective in preventing IS-induced brain tissue damage (13).

Radiofrequency electromagnetic field (RF-EMF) and pulsed magnetic field (PMF) cause vasodilation by increasing the eNOS enzyme expressions in the endothelial layer, which is the innermost layer of the vascular structures in the area where they are applied (it also has the feature of being able to pass behind the bone tissue), resulting in an increase in NO synthesis, and hypoxia inducible factor-1 alpha (Hif-1 α) mediated vascular endothelial growth factor (VEGF) levels contribute to angiogenesis (14-16). The possible mechanism of these fields on carotid artery

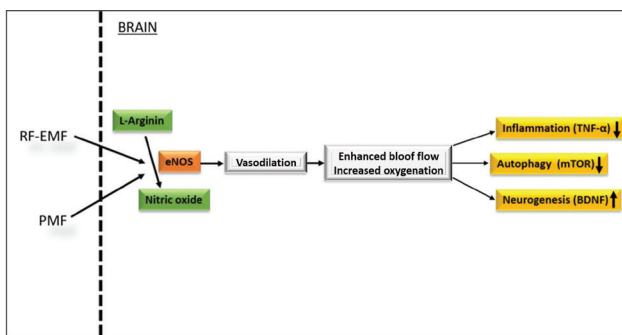


Figure 1
The possible mechanism of RF-EMF and PMF on carotid artery ischemia induced brain injury. RF-EMF: Radiofrequency electromagnetic field, PMF: Pulsed magnetic field, TNF- α : Tumor necrosis factor alpha, mTOR: Mammalian target of rapamycin, BDNF: Brain derived neurotrophic factor

IS-induced brain injury was shown in Figure 1. The aim of this study is to conduct a preliminary investigation to establish the effectiveness of 1 Hz, 50% duty cycle, 0.5 mT PMF and 27.12 MHz frequency RF-EMF on carotid artery IS induced brain and cerebellar injury.

Material and Method

Ethical Approval

All experiments conducted in this study were carried out in accordance with the ARRIVE (Animal Research: Reporting in Live Experiments) 2.0 guidelines for animal research and were approved by the Suleyman Demirel University, Isparta Committee on Animal Research (Approval No. 2022-08/108). This research was supported by the Scientific Research Fund of Suleyman Demirel University, under Project Number TSG-2022-8783.

RF-EMF and PMF Setup

The 0.5 mT magnetic field value aimed for PMF is generated using a set of two coils under each Eurotype-2 cage. In order to generate RF-EMF, circuit was fed with 12 Vdc to obtain radiations with two 27.12 MHz RF antenna with an aimed electric field value of 10 V/m. 0.8 W RF output was obtained from the 27.12 MHz PCB antenna. Experiments were conducted by feeding and tuning the circuits to give an aimed electric field intensity of 10 V/m in each cage.

In the science literature, it is emphasized that such exposure mechanisms should be isolated from the external environment. Pre-study measurements were made in the electromagnetic isolated room (Faraday cage), where the experiments were carried out. Shielding effectiveness is measured as (80 dB) for the operating frequency. PMF measurement setup is given in Figure 2.

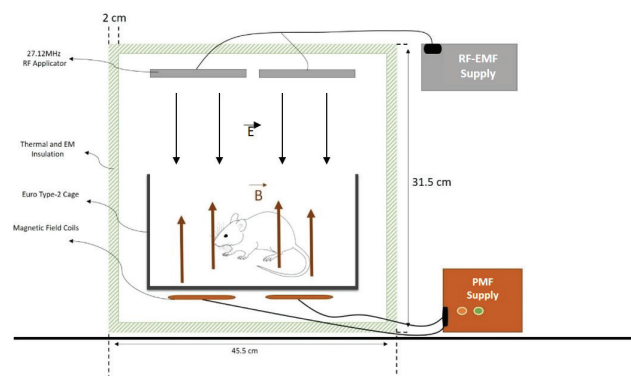


Figure 2
RF-EMF+PMF application setup.

RF-EMF: Radiofrequency electromagnetic field, PMF: Pulsed magnetic field

Study animals and design of experiment

In this preliminary study, 9 rats obtained from Suleyman Demirel University Experimental Animals Production and Experimental Research Center were divided into the following groups. IS were applied to each group except sham group, and the groups were as follows:

1-Sham, 2-Prophylactic RF-EMF, 3-Prophylactic PMF, 4-Prophylactic RF-EMF+PMF, 5- Therapeutic RF-EMF, 6-Therapeutic PMF, 7-Therapeutic RF-EMF+PMF, 8-Prophylactic and Therapeutic RF-EMF+PMF, 9-IS applied group.

Before all surgical procedures and sacrifices, all rats were administered 80-100 mg/kg ketamine (Ketalar, Pfizer, Turkey) and 10 mg/kg xylazine (Xylazinbio %2, Bioveta, Czech Republic) to induce anesthesia.

In the sham group, the rats were placed in the RF-EMF and PMF unit for 0-30 minutes without operating the device. After 30 minutes, the rats underwent neck dissection under anesthesia without carotid artery dissection. Following dissection, the animals were kept in the RF-EMF and PMF unit for an additional 30 minutes without the device operating, and then the rats were sacrificed at the end (Table 1).

In IS-applied groups, the trachea and the adjacent vascular sheath were reached with a longitudinal incision just above the trachea of the rats. The carotid artery and vagus nerve were carefully separated from the jugular vein. Then, the carotid artery and

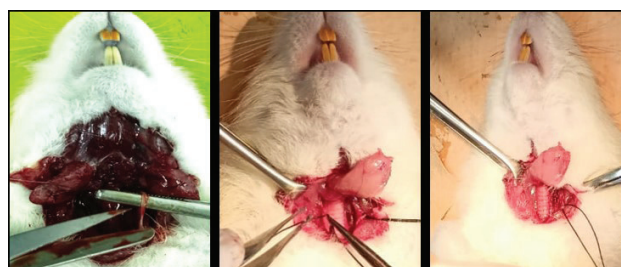


Figure 3
The surgical procedure of the experiment

vagus nerve were separated and the carotid artery was occluded using 4/0 silk. The 4/0 silk was rotated on itself to provide occlusion and fixed in this way. After the 30 minutes occlusion time expired, it was opened by turning in the opposite direction (Figure 3). In single or combined applications of prophylactic/therapeutic RF-EMF and PMF groups; rats were placed in Eurotype-2 and put into the experimental unit for 30 minutes magnetic field exposure before and after 30 minute IS period. After the abdominal incision, rats were euthanized with surgical exsanguination. Brain tissues were taken after decapitation and collected for hematoxylin-eosin (HE) staining and immunohistochemical analyses as brain derived neurotrophic factor (BDNF), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), the mammalian target of rapamycin (mTOR) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) expressions.

Histopathological Analysis

The brain and cerebellum tissue samples were

Table 1

Schematic of the RF-EMF and PMF applied experimental groups

	0.min	30.min	
Sham	RF-EMF (-) PMF (-)	ND	RF-EMF (-) PMF (-)
Prophylactic RF-EMF	RF-EMF (+) PMF (-)	IS	RF-EMF (-) PMF (-)
Prophylactic PMF	RF-EMF (-) PMF (+)	IS	RF-EMF (-) PMF (-)
Prophylactic RF-EMF+PMF	RF-EMF (+) PMF (+)	IS	RF-EMF (-) PMF (-)
Therapeutic RF-EMF	RF-EMF (-) PMF (-)	IS	RF-EMF (+) PMF (-)
Therapeutic PMF	RF-EMF (-) PMF (-)	IS	RF-EMF (-) PMF (+)
Therapeutic RF-EMF + PMF	RF-EMF (-) PMF (-)	IS	RF-EMF (+) PMF (+)
Prophylactic RF-EMF+PMF + Therapeutic RF-EMF + PMF	RF-EMF (+) PMF (+)	IS	RF-EMF (+) PMF (+)
IS	RF-EMF (-) PMF (-)	IS	RF-EMF (-) PMF (-)

RF-EMF: Radiofrequency electromagnetic field, PMF: Pulsed magnetic field, IS: Ischemia, , ND: Neck dissection

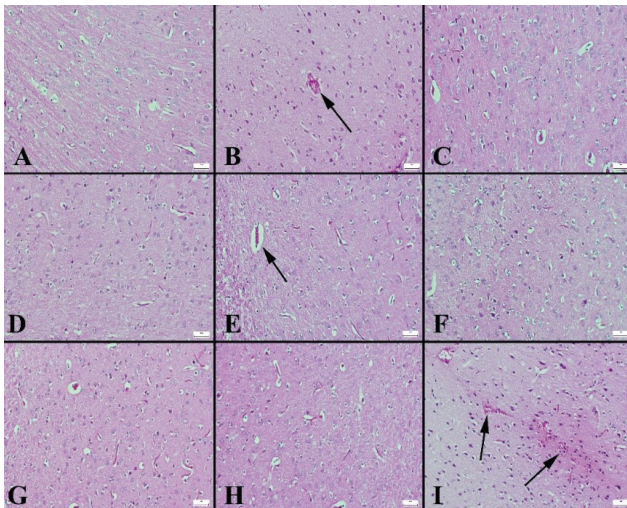


Figure 4
Histopathological appearance of the cerebral cortices between the groups.

(A) Normal brain histology in the sham group. (B) Marked hyperemia and microhemorrhage around the blood vessel (arrow) in prophylactic RF-EMF. (C) Decreased pathological findings in prophylactic PMF (D) Almost normal brain histoarchitecture in prophylactic RF-EMF+PMF. (E) Marked hyperemia and edema (arrow) in prophylactic RF-EMF+PMF group. (F) Decreased hyperemia in the therapeutic PMF group. (G) Slight hyperemia in therapeutic RF-EMF+PMF (H) Almost normal brain histology in prophylactic + therapeutic RF-EMF+PMF (I) Marked hyperemia and hemorrhage (arrows) in the IS group. HE, Scale bars=50µm.

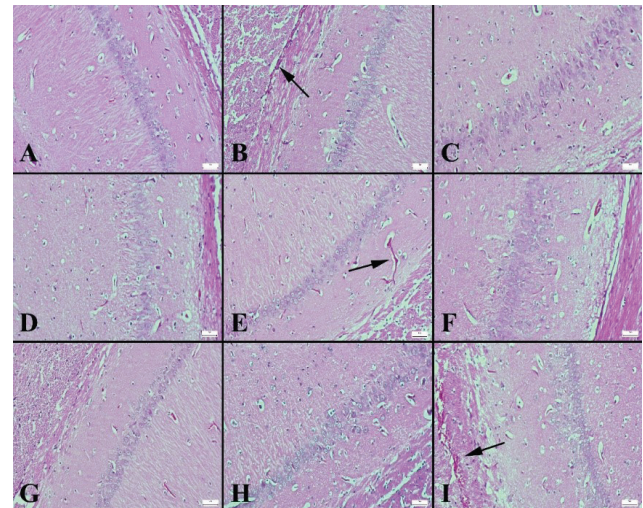


Figure 5
Representative microscopic figures of the hippocampus between the groups.

(A) Normal hippocampal histology in the sham group. (B) Marked hyperemia and hemorrhage near the hippocampus (arrow) in the prophylactic RF-EMF group. (C) Moderate hyperemia but no hemorrhage in the prophylactic PMF group. (D) Decreased pathological findings in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Marked hyperemia and edema (arrow) in the therapeutic RF-EMF group. (F) Slight hyperemia in the therapeutic PMF group. (G) Decreased pathological findings in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Almost normal brain histology in prophylactic + therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Marked hemorrhage (arrow) hyperemia and edema in the IS group. HE, Scale bars=50µm.

collected and fixed in 10% formalin solution. Then routinely processed with a fully automatic tissue processor, and rotary microtome were used to cut 5 µm thick sections from the paraffin blocks (Leica RM2155, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). The sections were then deparaffinized, rehydrated with ethanol graded in decreasing concentrations, stained with HE, cleaned in xylene, and covered.

The evaluation of histopathological alterations was done under a light microscope. The brain, hippocampus and cerebellum's histopathological lesions received semiquantitative scoring. Hyperemia, hemorrhage, gliosis, and neuronal damage were assessed for this purpose. According to the severity, the descriptions were assigned scores ranging from 0 to 3. The scoring system for the histology results is 0: Normal, 1: slight, 2: moderate, 3: severe lesions (17).

Immunohistochemical Examination

Sections taken onto polylysine slides were

immunostained with Recombinant Anti-BDNF antibody [EPR1292] (ab108319); Recombinant Anti-iNOS antibody [EPR16635] (ab178945) and Recombinant Anti-TNF alpha antibody [EPR19147] (ab183218) Abcam, Cambridge, UK, mTOR (mTOR antibody (ab32028 Abcam (Cambridge, UK)) using the streptavidin-biotin technique. We utilized 1/100 dilutions of all primary antibodies. Sections were immunohistochemically stained with biotinylated secondary antibodies and streptavidin-alkaline phosphatase conjugate after incubation with 60 minutes primary. The secondary antibody and chromogen were both taken from a ready-to-use commercial kit called EXPOSE Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB Detection IHC kit (ab80436) (Abcam, Cambridge, UK). For negative controls the primary antiserum step was replaced with the dilution solution. All examinations were conducted on samples that were blinded by a specialist pathologist from another university. The following grading scale was applied for the semiquantitative analysis of the

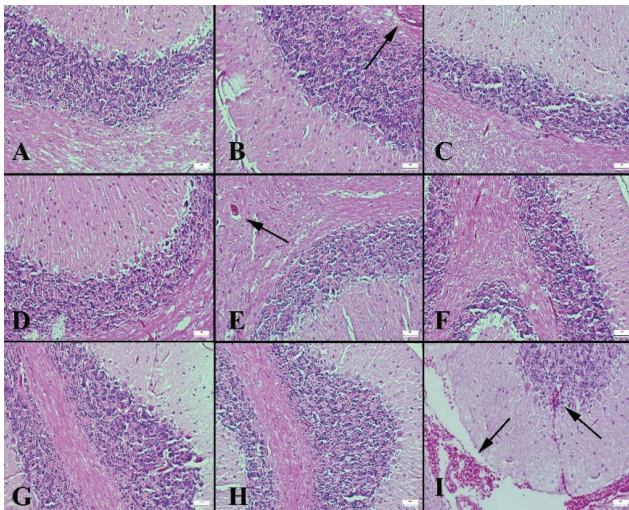


Figure 6
Microscopical appearance of the cerebellums between the groups.

(A) Normal cerebellar histoarchitecture in the sham group. (B) Marked hyperemia (arrow) in the prophylactic RF-EMF group. (C) Decreased pathological findings in the prophylactic PMF group. (D) Almost normal cerebellar histology in prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Marked hyperemia and edema (arrow) in the therapeutic RF-EMF group. (F) Slight hyperemia in the therapeutic PMF group. (G) Markedly decreased pathological findings in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Almost normal brain histology in prophylactic + therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Marked meningeal and parenchymal hemorrhage (arrows) in IS group. HE, Scale bars=50µm.

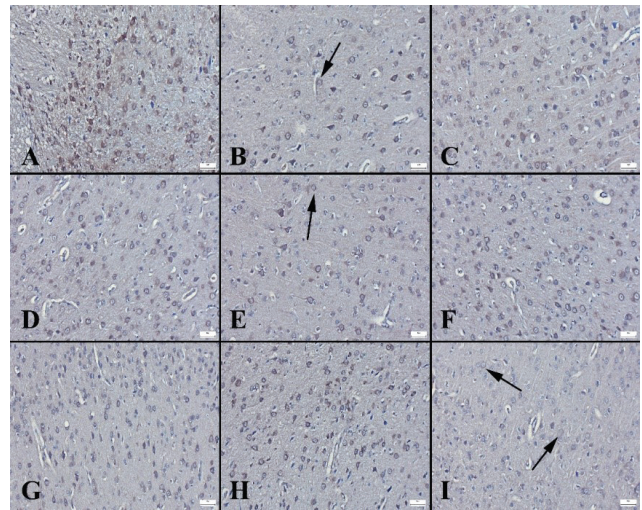


Figure 7
BDNF expressions in brains among the groups.

(A) Marked expressions in neurons in the sham group. (B) Markedly decreased expression in neurons (arrow) in the prophylactic RF-EMF group. (C) Slight increase expressions in the prophylactic PMF group. (D) Moderate increase in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Slight increase in the therapeutic RF-EMF group. (F) Increase in expression in the therapeutic PMF group. (G) Increase expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Marked increase in expressions in prophylactic + therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Totally decreased expressions in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50µm.

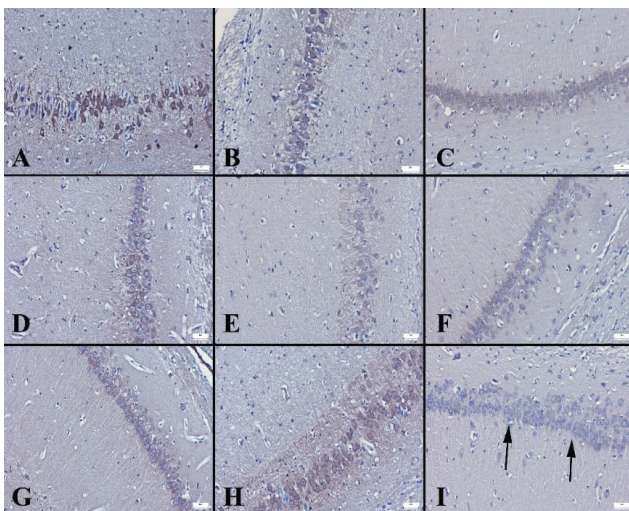


Figure 8
BDNF expressions in the hippocampus between the groups.

(A) Marked expressions in neurons in the sham group. (B) Markedly decreased expression in neurons in the prophylactic RF-EMF group. (C) Slight increase in expressions in the prophylactic PMF group. (D) Moderate increased expressions in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Slight increase in the therapeutic RF-EMF group. (F) Increase in expression in the therapeutic PMF group. (G) Increase expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Marked increase in expressions in prophylactic + therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Totally decreased expressions in neurons (arrows) in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50µm.

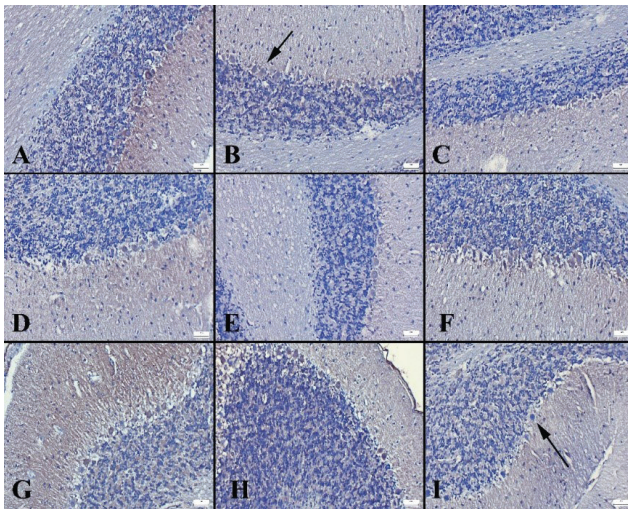


Figure 9
BDNF expressions in cerebellums between the groups.

(A) Marked expressions especially Purkinje cells in the sham group. (B) Markedly decreased expression in Purkinje cells (arrow) in neurons in the prophylactic RF-EMF group. (C) Slight increase expressions in the prophylactic PMF group. (D) Moderate increase in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Slight increase in the therapeutic RF-EMF group. (F) Increase in expression in the therapeutic PMF group. (G) Increase expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Marked increase in expressions in prophylactic + therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Totally decreased expressions in neurons (arrows) in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50 μ m.

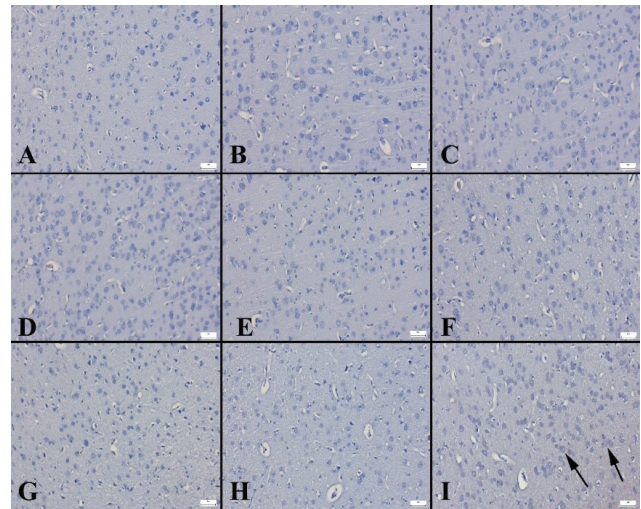


Figure 10
iNOS expressions in brains among the groups.

(A) Negative expressions in neurons in the sham group. (B) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF group. (C) Negative expressions in the prophylactic PMF group. (D) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Negative expression in the therapeutic RF-EMF group. (F) No expression in the therapeutic PMF group. (G) No expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Negative expressions in the prophylactic + therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Slight increase in expressions in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50 μ m.

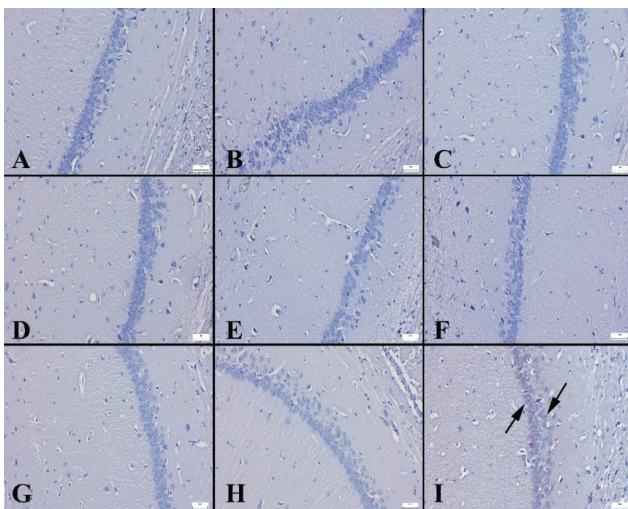


Figure 11
iNOS expressions in hippocampus among the groups.

(A) Negative expressions in neurons in the sham group. (B) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF group. (C) Negative expressions in the prophylactic PMF group. (D) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Negative expression in the therapeutic RF-EMF group. (F) No expression in the therapeutic PMF group. (G) No expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Negative expressions in the prophylactic+therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Slight increase in expressions in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50 μ m.

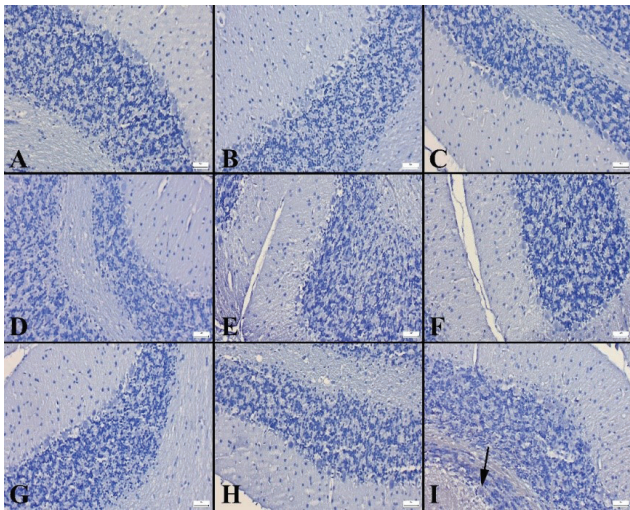


Figure 12
iNOS expressions in cerebellum among the groups.

(A) Negative expressions in neurons in the sham group. (B) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF group. (C) Negative expressions in the prophylactic PMF group. (D) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Negative expression in the therapeutic RF-EMF group. (F) No expression in the therapeutic PMF group. (G) No expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Negative expressions in the prophylactic+therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Slight increase in expressions in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50µm.

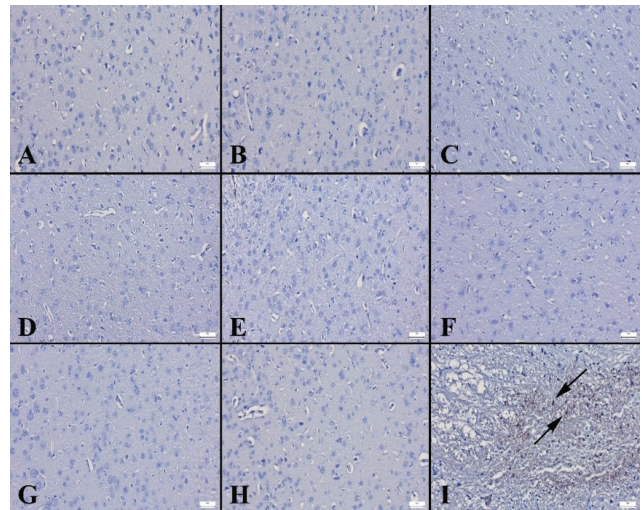


Figure 13
mTOR expressions in brains among the groups.

(A) Negative expressions in neurons in the sham group. (B) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF group. (C) Negative expressions in the prophylactic PMF group. (D) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Negative expression in the therapeutic RF-EMF group. (F) No expression in the therapeutic PMF group. (G) No expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Negative expressions in the prophylactic+therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Moderately increased expressions in neurons (arrows) in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50µm.

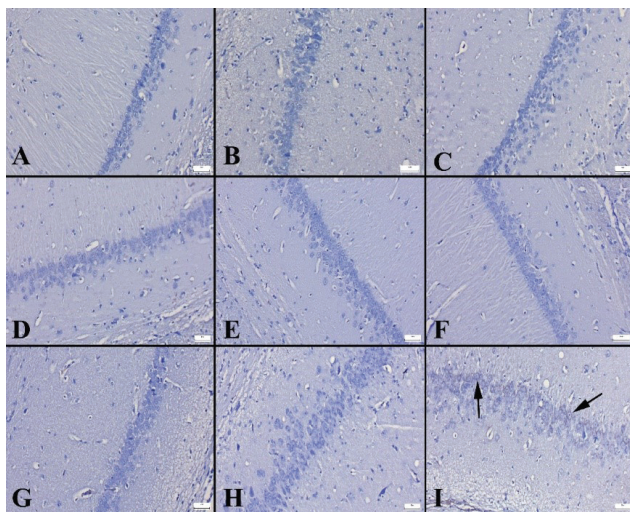


Figure 14
mTOR expressions in the hippocampus among the groups.

(A) Negative expressions in neurons in the sham group. (B) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF group. (C) Negative expressions in the prophylactic PMF group. (D) No expression in neurons in prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Negative expression in the therapeutic RF-EMF group. (F) No expression in the therapeutic PMF+IR group. (G) No expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Negative expressions in the prophylactic+therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Moderately increased expressions in neurons (arrows) in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50µm.

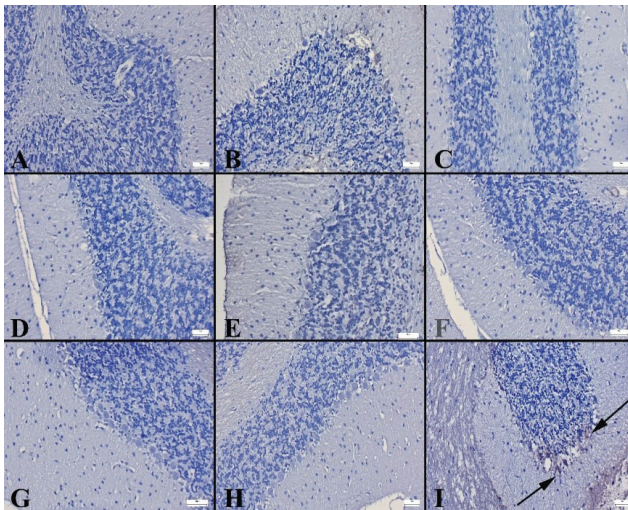


Figure 15
mTOR expressions in the cerebellum among the groups.

(A) Negative expressions in neurons in the sham group. (B) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF group. (C) Negative expressions in the prophylactic PMF group. (D) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Negative expression in the therapeutic RF-EMF group. (F) No expression in the therapeutic PMF group. (G) No expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Negative expressions in the prophylactic+therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Moderately increased expressions in neurons (arrows) in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50 μ m.

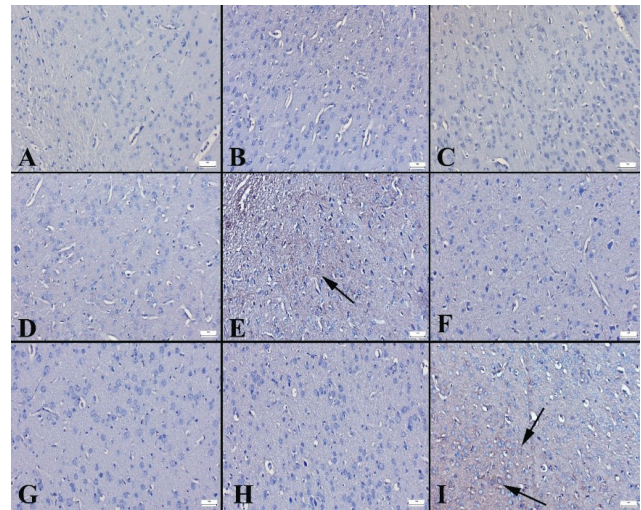


Figure 16
TNF- α expressions in brains between the groups.

(A) Negative expressions in neurons in the sham group. (B) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF group. (C) Negative expressions in the prophylactic PMF group. (D) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Slight expression in neurons (arrow) in the therapeutic RF-EMF group. (F) No expression in group therapeutic PMF. (G) No expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Negative expressions in the prophylactic+therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Moderately increased expressions in neurons (arrows) in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50 μ m.

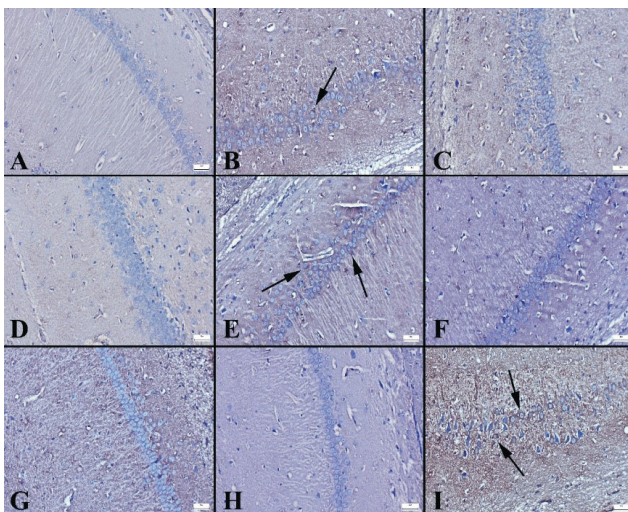


Figure 17
TNF- α expressions in the hippocampus between the groups.

(A) Negative expressions in neurons in the sham group. (B) Slight expression in neurons (arrow) in the prophylactic RF-EMF group. (C) Decreased expressions in the prophylactic PMF group. (D) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Moderate expression in neurons (arrows) in the therapeutic RF-EMF group. (F) Decreased expression in the therapeutic PMF group. (G) Slight expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) Negative expressions in the prophylactic+therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Marked increased expressions in neurons (arrows) in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50 μ m

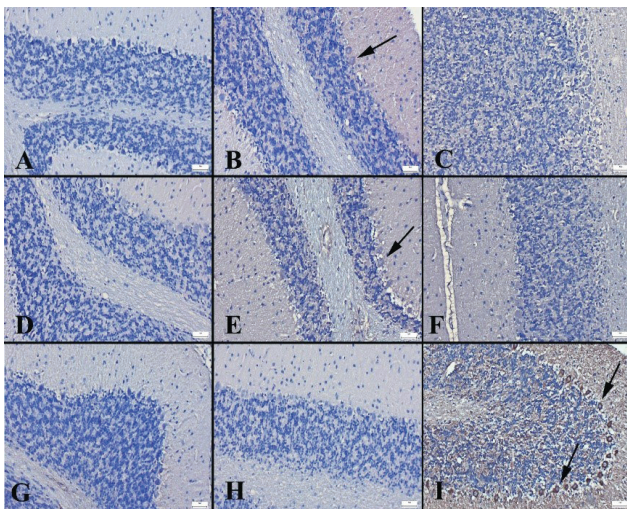


Figure 18
TNF- α expressions in cerebellums among the groups.

(A) Negative expressions in neurons in the sham group. (B) Slight expression in Purkinje cells (arrow) in the prophylactic RF-EMF group. (C) Decreased expressions in the prophylactic PMF group. (D) No expression in neurons in the prophylactic RF-EMF+PMF group. (E) Moderate expression in neurons (arrow) in the therapeutic RF-EMF group. (F) Decreased expression in the therapeutic PMF group. (G) Negative expressions in the therapeutic RF-EMF+PMF group. (H) No expressions in the prophylactic+therapeutic RF-EMF+PMF group. (I) Marked increased expressions in Purkinje cells (arrows) and neurons in the IS group. Streptavidin biotin peroxidase method, Scale bars=50 μ m.

immunohistochemical scores: [0] negative staining, [1] focal and weak staining, [2] diffuse and weak staining, and [3] diffuse and marked staining (18). In each section, 10 separate areas were examined under 40X objective magnification. The Database Manual Cell Sens Life Science Imaging Software System (Olympus Co., Tokyo, Japan) was used for microphotography and morphometric analysis.

Results

Histopathological and Immunohistochemical Findings of in Vivo Study

Histopathological Findings

At the histopathological examination of the normal cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum tissue architecture was observed in the sham group. Marked pathological findings such as hyperemia, edema, hemorrhage, and neuronal degeneration were diagnosed in the IS group. Decreased severity

of the lesions was observed in prophylactic and/or therapeutic RF-EMF and/or PMF applied groups. The most marked amelioration was noticed in the Prophylactic+Therapeutic RF-EMF+PMF group (Figure 4-6).

Immunohistochemical Findings

Examination of BDNF-stained cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum sections revealed that while marked expressions were observed in the sham group, decreased expressions were noticed in the IS group. Increased expressions were observed between the prophylactic and/or therapeutic RF-EMF and/or PMF applied groups. The most marked increase was noticed in the Prophylactic+Therapeutic RF-EMF+PMF group (Figs. 7-9).

At the examination of iNOS immunostained slides, no or very slight expressions were observed in all groups except the IS group. In the IS group, slight expressions were noticed in cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum neurons (Figs. 10-12).

During the examination of mTOR immunostained slides expressions were only observed in the hemorrhage areas in the IS group. Neurons expressed mTOR near the lesion, and expression decreased with the treatments (Fig. 13-15).

At the TNF- α immunostained slides, although negative expressions were observed in the sham group, increased expressions were noticed in the IS group. Negative expressions were seen in all the other groups except the Therapeutic RF-EMF group. Only slight expressions were noticed in the Therapeutic RF-EMF group (Fig. 16-18).

Discussion

Cerebrovascular diseases are a group of conditions associated with a high mortality rate and significant morbidity. These diseases can trigger cellular damage mechanisms such as inflammation, apoptosis, and necrosis due to hypoxia, which often results from the narrowing of blood vessels, including atherosclerosis, commonly affecting vascular structures. A decrease in oxygen supply to the distant part of a specific region may occur (19-21). Prolonged oxygen deficiency due to these conditions can progressively worsen, leading to clinical symptoms such as neurological deficits or cognitive impairments in patients (22, 23). Scientists are investigating various compounds with antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-necrotic properties to protect brain tissues downstream of the occluded area (23, 24). In cases of vascular damage,

particularly in the endothelial layer, eNOS-mediated NO synthesis cannot occur, which impairs vascular tone and may lead to vasoconstriction (25, 26). Promoting endothelial proliferation, repairing vascular structures, and ensuring the continuity of vasodilation are crucial (27). Cerebral hypoperfusion can worsen clinical presentations, causing falls, strokes, cognitive impairment, and increased mortality (28). Nitric oxide (NO), synthesized from the amino acid arginine, plays vital roles as a vasodilator, neurotransmitter, immunomodulator, regulator of vasomotor tone, controller of cell proliferation, and inhibitor of platelet activation, adhesion, and aggregation (9, 11, 29, 30). Increasing the synthesis and secretion of NO from the intact endothelium, both proximal and distal to the occluded area, is crucial in reducing damage caused by ischemic lesions (31). Advanced molecular studies were planned as a result of the histopathological and immunohistochemical results obtained in this preliminary study, which aimed to validate the efficacy of the methods used individually or in combination, prior to conducting more detailed research.

In this preliminary study, the histopathological results of the single or combined prophylactic/therapeutic application of RF-EMF and PMF methods in the carotid artery occlusion model; the observation of hyperemic, hemorrhagic foci and inflammatory events with neuronal degeneration in the cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum tissues. All of these findings show that the experimental model has been implemented. Observation of reductions in these markers has also shown that applications can protect tissues against damage with anti-inflammatory activity. As shown in the literature, PMF treatment had anti-inflammatory action against rotator cuff injury and osteoarthritis by decreasing inflammatory responses and enhancing cellular inflammatory mechanisms (33, 34).

Many biomarkers can be used to show progressive inflammatory reactions in tissues. It is known that the increase in prooxidant or proinflammatory substance synthesis is triggered especially in the distal of the occlusion. These substances increase the expression of some important cytokines through their receptors in the membrane of the cells (38). For example, the expression of TNF- α , an acute phase reactant, is generally increased in acute events or inflammatory lesions in the chronic active background (39). In this study, the TNF- α levels that increase with IS were reset in all groups, but some expression was observed only in the group that used RF-EMF for therapeutic purposes, indicating that RF-EMF alone could not provide a reducing but sufficient amount of reduction

for acute ischemic conditions. In the prophylactic applications made in this study, it has also been proven that NO can be protected by increasing the readiness of the tissues against damage due to the stated effects of increased secretion before the lesion. In another study by Bragin et al., RF-EMF therapy attenuates high intracranial pressure-induced pathological microcirculatory changes, tissue hypoxia, blood-brain barrier degradation, and neuronal necrosis (40). In addition, the fact that this situation can be prevented at the maximum level in the combined application may be an indicator of why the methods used in this study were preferred together.

The increase in iNOS expressions, especially in the area of inflammation, in the ischemic group and the reduction of these expressions in all treatment groups may be another indication that the methods contribute to the anti-inflammatory effectiveness (41). In this situation, the vasodilator activity and the distribution of inflammatory cytokines that occur in the area of inflammation from the event site to the systemic circulation may play a role.

As it is known, when TNF- α binds to its own receptor on the cell surface, it can initiate apoptosis directly via enhancement of caspase-8 expressions, while it can also trigger autophagy through mTOR gene expressions (42, 43). The reduction of these increases in IS-related expressions detected within the scope of the preliminary study with RF-EMF and PMF applications may be secondary to a direct decrease in TNF- α levels, as well as inhibiting specific gene expression such as mTOR. This situation needs to be proved by more detailed molecular methods to be used in future studies.

It is known that BDNF levels, an important protective neurotrophic factor, may decrease in injury groups (44). The preservation of the expression levels of this important marker, whose expression is decreased in tissues due to neuroinflammation, in RF-EMF and PMF applied groups shows that the methods can provide neuroprotection with their anti-inflammatory activities. The preservation of BDNF expressions, especially in the hippocampal tissue, will be of great importance for the continuity of conditions that require intellectual capacity, such as learning and memory (45).

As a result, regression of the inflammatory scene due to IS in all three tissues with RF-EMF and PMF is important in terms of the occurrence of neurological deficits, the continuity of learning and memory mechanisms, and the preservation of balance functions. Considering the

results that have been discovered in this study, it is a fact that RF-EMF and PMF applications are applied in combination and more detailed studies with Western Blot or PCR methods are needed with performing water maze studies investigating learning and memory mechanisms. In our next study, a study in which the methods were applied together, in which the distal of the artery with carotid artery occlusion and the changes in the cerebral cortex on that side were examined with detailed analysis as mentioned above was planned and presented to the relevant units as a project.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

All experiments conducted in this study were carried out in accordance with the ARRIVE (Animal Research: Reporting in Live Experiments) 2.0 guidelines for animal research and were approved by the Suleyman Demirel University, Isparta Committee on Animal Research (Approval No. 2022-08/108).

Funding

This study was supported by Suleyman Demirel University Scientific Research Projects Coordination Unit (project code TSG-2022-8783).

Availability of Data and Materials

Data can be requested from the authors.

Authors Contributions

RT: Planning of the study; Processing of Data; Experiment Planning; Experiment Implementation; Research; Methodology; validation; visualization; Writing the Article.

HA: Planning of the study; Experiment Planning; Experiment Implementation; Formal Analysis; Obtaining Financing; Research; Methodology; Project management; Provision of Resources; Audit; validation; Editing the article.

DU: Experiment Planning; Experiment Implementation; Methodology.

SA: Experiment Planning; Formal Analysis; Research; visualization; Writing the Article.

MDU: Experiment Planning; Experiment Implementation; Formal Analysis; Research; visualization; Writing the Article.

ASO: Planning of the study; Research; Methodology; Formal Analysis; visualization; Writing the Article.

SC: Study planning; Research; Methodology; Experiment Implementation; Formal Analysis; visualization; Writing the Article.

OO: Formal Analysis; Research; visualization; Writing the Article.

References

1. Sarıbaş O, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Akut İskemik İnmelelerde Tedavi Yaklaşımları. In: Balkan S (edt). Serebrovasküler Hastalıklar. Antalya, Güneş Kitapevi: 2005;289-311.
2. Kutluk K. İskemik inme. In: Kutluk K. Epidemiyoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi: 2004;1-4.
3. Kutluk K. İskemik inme. In: Kutluk K. Patogenez. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi: 2004;19-35.
4. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
5. Şahan M, Satar S, Koç AF, Sebe A. İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları. aktd 2010; 19(2): 85-140.
6. Utku U, Çelik Y. Strokta Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. In: Serebrovasküler Hastalıklar, Edt. Balkan S. Antalya, Güneş Kitapevi: 2005; 57-71.
7. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. Vascul Pharmacol. 2018;100:1-19. doi:10.1016/j.vph.2017.05.005
8. Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, et al. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation—From bench to bedside. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10:79–89
9. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. Annals of internal medicine 1994; 120(3): 227–237. doi: 10.7326/0003-4819-120-3-19940210-00009.
10. Lucas KA, Pitari GM, Kazerounian S, Ruiz-Stewart I, Park J, Schulz S, et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. Pharmacological reviews 2000; 52(3): 375–414. PMID: 10977868.
11. Marín J, Rodríguez-Martínez MA. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. Pharmacology & therapeutics 1997;75(2):111–134. doi:10.1016/s0163-7258(97)00051-x.
12. Wang XL, Wang J. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease. Molecular genetics and metabolism 2000; 70(4): 241–251. doi: 10.1006/mgme.2000.3033.
13. Watanabe A, Sasaki T, Yukami T, Kanki H, Sakaguchi M, Takemori H, et al. Serine racemase inhibition induces nitric oxide-mediated neurovascular protection during cerebral ischemia. Neuroscience 2016; Dec 17;339:139-149. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.09.036.
14. Miura, M, Takayama, K, Okada, J. Increase in nitric oxide and cyclic GMP of rat cerebellum by radio frequency burst-type electromagnetic field radiation. The Journal of Physiology 1993;461:513-24. doi: 10.1113/jphysiol.1993.sp019526 86.
15. Miura M, Okada J. Non-thermal vasodilatation by radio frequency burst-type electromagnetic field radiation in the frog. J Physiol. 1991; 435:257–273. 87. doi: 10.1113/jphysiol.1991.sp018509.
16. Oladnabi M, Bagheri A, Rezaei Kanavi M, Azadmehr A, Kianmehr A. Extremely low frequency-pulsed electromagnetic fields affect proangiogenic-related gene expression in retinal pigment epithelial cells. Iranian journal of basic medical sciences 2019;22(2):128–133. doi: 10.22038/ijbms.2018.25023.6214.

17. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.
18. Özden ES, Aşçı H, Büyükbayram Hİ, Sevük MA, İmeci OB, Doğan HK, et al. Dexpanthenol protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by restoring aquaporin-2 levels via regulation of the silent information regulator 1 signaling pathway. *Korean J Anesthesiol.* 2023; Oct;76(5):501-509. doi: 10.4097/kja.23207.
19. Meng LB, Shan MJ, Yu ZM, Lv J, Qi RM, Guo P, et al. Chronic stress: a crucial promoter of cell apoptosis in atherosclerosis. *J Int Med Res.* 2020;Jan;48(1):300060518814606. Doi: 10.1177/0300060518814606.
20. Gao Z, Xu X, Li Y, Sun K, Yang M, Zhang Q, et al. Mechanistic Insight into PPAR γ and Tregs in Atherosclerotic Immune Inflammation. *Front Pharmacol.* 2021; Sep 29;12:750078. doi: 10.3389/fphar.2021.750078.
21. Hermus L, van Dam GM, Zeebregts CJ. Advanced carotid plaque imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; Feb 39(2):125-33. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.11.020.
22. Wang X, Cui L, Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms. *Metab Brain Dis.* 2022; Jan 37(1):51-66. doi: 10.1007/s11011-021-00796-3.
23. Lee D, Choi JI. Hydrogen-Rich Water Improves Cognitive Ability and Induces Antioxidative, Antiapoptotic, and Anti-Inflammatory Effects in an Acute Ischemia-Reperfusion Injury Mouse Model. *Biomed Res Int.* 2021; Oct 27;2021:9956938. doi: 10.1155/2021/9956938.
24. Erfani S, Valadbeigi T, Aboutaleb N, Karimi N, Moghimi A, Khaksari M. Usnic acid improves memory impairment after cerebral ischemia/reperfusion injuries by anti-neuroinflammatory, anti-oxidant, and anti-apoptotic properties. *Iran J Basic Med Sci.* 2020; Sep;23(9):1225-1231. doi: 10.22038/ijbms.2020.43280.10165.
25. Voronkov AV, Mamleev AV. Endothelial dysfunction and Protein kinase C activity development interrelation at ischemic injury of a brain. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2016;60(4):134-42. PMID: 29244935.
26. Lapi D, Stornaiuolo M, Sabatino L, Sommella E, Tenore G, Daglia M, et al. The Pomace Extract Taurisolo Protects Rat Brain From Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Cell Neurosci.* 2020; Jan 28;14:3. doi: 10.3389/fncel.2020.00003.
27. Han L, Su L, Chen D, Zhang S, Zhang Y, Zhao B, et al. ZnS nanoarchitectures induced dysfunction of vascular endothelial cells in vitro and in vivo. *Environ Toxicol.* 2015; Jul 30(7):755-68. doi: 10.1002/tox.21955.
28. Bhanu C, Nimmons D, Petersen I, Orlu M, Davis D, Hussain H, et al. Drug-induced orthostatic hypotension: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med.* 2021;18(11):e1003821. doi: 10.1371/journal.pmed.1003821.
29. Andrew PJ, Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovascular research.* 1999; 43(3):521-531. https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00115-7
30. Barbato JE, Tzeng E. Nitric oxide and arterial disease. *Journal of vascular surgery.* 2004; 40(1): 187-193. doi: 10.1016/j.jvs.2004.03.043. PMID: 15218485.
31. Davis CM, Ammi AY, Zhu W, Methner C, Cao Z, Giraud D, et al. Low-Intensity Ultrasound Reduces Brain Infarct Size by Up-regulating Phosphorylated Endothelial Nitric Oxide in Mouse Model of Middle Cerebral Artery Occlusion. *Ultrasound Med Biol.* 2023; May 49(5):1091-1101. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.12.008.
32. Palomares SM, Cipolla MJ. Vascular Protection Following Cerebral Ischemia and Reperfusion. *J Neurol Neurophysiol.* 2011; Sep 20;2011:S1- 004. doi: 10.4172/2155-9562.s1-004.
33. Liu J, Wang Y, Akamatsu Y, Lee CC, Stetler RA, Lawton MT, et al. Vascular remodeling after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials. *Prog Neurobiol.* 2014; Apr 115:138-56. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.004.
34. Liu J, Huang X, Zhou J, Li L, Xiao H, Qu M, et al. Pulsed electromagnetic field alleviates synovitis and inhibits the NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway in osteoarthritis rats. *Electromagn Biol Med.* 2022; Jan 2;41(1):101-107. doi: 10.1080/15368378.2021.2021933.
35. Huegel J, Chan PYW, Weiss SN, Nuss CA, Raja H, Waldorff EI, et al. Pulsed electromagnetic field therapy alters early healing in a rat model of rotator cuff injury and repair: Potential mechanisms. *J Orthop Res.* 2022; Jul;40(7):1593-1603. doi: 10.1002/jor.25185.
36. Bragin DE, Statom GL, Hagberg S, Nemoto EM. Increases in microvascular perfusion and tissue oxygenation via pulsed electromagnetic fields in the healthy rat brain. *J Neurosurg.* 2015; May 122(5):1239-47. doi: 10.3171/2014.8.JNS132083.
37. Hao X, Wang D, Yan Z, Ding Y, Zhang J, Liu J, et al. Bone Deterioration in Response to Chronic High-Altitude Hypoxia Is Attenuated by a Pulsed Electromagnetic Field Via the Primary Cilium/HIF-1 α Axis. *J Bone Miner Res.* 2023; Jan 21. Doi: 10.1002/jbmr.4772.
38. Luo L, Zang G, Liu B, Qin X, Zhang Y, Chen Y, et al. Bioengineering CXCR4-overexpressing cell membrane functionalized ROS-responsive nanotherapeutics for targeting cerebral ischemia-reperfusion injury. *Theranostics* 2021; Jul 6;11(16):8043-8056. doi: 10.7150/thno.60785.
39. Lund MC, Clausen BH, Brambilla R, Lambertsen KL. The Role of Tumor Necrosis Factor Following Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Cell Mol Neurobiol.* 2023; Apr;43(3):925-950. doi: 10.1007/s10571-022-01229-0.
40. Bragin DE, Bragina OA, Hagberg S, Nemoto EM. Pulsed Electromagnetic Field (PEMF) Mitigates High Intracranial Pressure (ICP) Induced Microvascular Shunting (MVS) in Rats. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:93-95. doi: 10.1007/978-3-319-65798-1_20.
41. Lu DN, Xie Q, Xu Z, Yuan JM, Ma R, Wang J. Protective effects of three kinds of borneol on different brain regions in acute cerebral ischemia/reperfusion model rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2023; Mar 48(5):1289-1299. doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20221025.406.
42. Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, Wang S. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy. *Expert Opin Ther Targets.* 2012; Dec 16(12):1203-14. doi: 10.1517/14728222.2012.719499.
43. Han JH, Park J, Kang TB, Lee KH. Regulation of Caspase-8 Activity at the Crossroads of Pro-Inflammation and Anti-Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021; Mar 24;22(7):3318. doi: 10.3390/ijms22073318.
44. Korley FK, Diaz-Arrastia R, Wu AH, Yue JK, Manley GT, Sair HI, et al. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Has Diagnostic and Prognostic Value in Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2016; Jan 15;33(2):215-25. doi: 10.1089/neu.2015.3949.
45. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci.* 2010; Feb 9;3:1. doi: 10.3389/neuro.02.001.2010.

ELEKTİF SEZARYEN OPERASYONLARINDA UYGULANAN ANESTEZİ YÖNTEMİNİN, YENİDOĞAN BİLURUBİN SEVİYESİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE EFFECTS OF ANESTHESIA METHOD APPLIED IN ELECTIVE CESAREAN SECTION ON NEONATAL BILIRUBIN LEVEL

Deniz TURAN¹

¹ Nişantaşı Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Departmanı, İstanbul, TÜRKİYE

Cite this article as: Turan D. Elektif Sezaryen Operasyonlarında Uygulanan Anestezi Yönteminin, Yenidoğan Bilurubin Seviyesi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması. Med J SDU 2023; 30(4): 644-650.

Öz

Amaç

Günümüzde oransal olarak artma eğilimi gösteren sezaryen operasyonlarında, genel ve rejyonel anestezi teknikleri uygulanmaktadır. Bu çalışmada; genel anestezi yönteminin yenidoğan bilirubini üzerine olan etkisini incelemek ve rejyonel anestezi yöntemi ile doğan bebeklerin bilirubin seviyesi ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mart 2022- Eylül 2022 tarihleri arasında, 18 yaşın üzerinde term gebelik ile elektif olarak sezaryen planlanan, komplikasyonsuz 154 hasta rastgele çalışmaya dahil edilmiştir. Karaciğer ve safra yolları hastalığı tanısı alan, sistemik karaciğer ve safra yolları etkili etkili ilaç kullanımı olan, direkt coombs testi (Dcoombs) (+) ve covid (+) kliniği olan vakalar ekarte edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 75'i (%48,8) genel anestezi yöntemi, 79'una (%51,2) spinal anestezi yöntemi uygulanarak sezaryen operasyonu ger-

çekleştirilmiştir. Genel anestezi grubunda; yenidoğarlardan transkutanöz yolla ciltten bakılan, 1.saat ve 4.saat bilirubin değeri spinal anestezi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Spinal anestezi grubunda APGAR 1. dk, APGAR 5. dk skoru genel anestezi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır. Genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında yenidoğan kilo, baş çevresi, bebek boyu anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Gruplarda cinsiyet farkı gözlemlenmemiştir, tamamen rastgele olarak gruplar belirlenmiştir.

Sonuç

Genel anestezi ve spinal anestezi uygulanan; sezaryen ile doğan bebekler arasında ölçülen bilirubin değeri spinal anestezi lehine farklılık göstermektedir. Sistemik etkili uygulamalardan mümkün olduğunca kaçınmanın daha faydalı olabileceği görülmektedir. Bununla birlikte rejyonel anestezi uygulamalarının klinik pratikte daha fazla yer bulması önemli bir husus olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, Sezaryen, Yenidoğan bilirubini

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: D.T. / doktordeniz47@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 04.08.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date:08.12.2023

ORCID IDs of the authors: A.A: 0000-0002-2215-0531

Abstract

Objective

General and regional anesthesia techniques are used in cesarean section operations, which are frequently applied today. The aim of this study was to examine the effect of general anesthesia on newborn bilirubin and to compare it with the level of bilirubin in babies born with regional anesthesia.

Material and Method

Between March 2022 and September 2022, 154 patients over 18 years of age with term pregnancy and elective cesarean section planned without complications were randomly included in the study. Cases diagnosed with liver and biliary tract disease, systemic liver and biliary tract effective drug use, direct coombs test (Dcoombs) (+) and Covid 19 (+) clinics were excluded.

Results

General anesthesia was applied to 75 (48.8%) of the patients included in our study, and spinal anesthesia

was applied to 79 (51.2%) patients, who underwent cesarean section. It was determined that the first hour bilirubin and the fourth hour bilirubin values were significantly higher ($p < 0.05$) in the general anesthesia group than the spinal anesthesia group. APGAR 1st min and APGAR 5th min scores were found to be significantly higher ($p < 0.05$) in the spinal anesthesia group than in the general anesthesia group. Neonatal weight, head circumference and infant height did not differ significantly between general anesthesia and spinal anesthesia groups ($p > 0.05$).

Conclusion

General anesthesia and spinal anesthesia applied; Bilirubin value measured among babies born by cesarean section differs in favor of spinal anesthesia. It seems that it is more beneficial to avoid systemic effective applications as much as possible. However, it is an important issue that regional anesthesia practices become more prevalent in clinical practice.

Keywords: Anesthesia, Cesarean section, Neonatal bilirubin

Giriş

Sezaryen uygulaması anne karnında yer alan bir fetusun, bir abdominal kesi ile bir uterus kesisinden doğurtulmasına verilen isimdir. Obstetrik hastalarda sezaryen operasyonu başta olmak üzere, çeşitli girişimsel işlemlerde anestezi uygulaması gerekebilmektedir (1). Sezaryen operasyonu genel anestezi ve rejyonel anestezi yöntemleri ile gerçekleştirilmektedir. Obstetrik cerrahide genel anestezi uygulaması, 1847 yılında doğumda eter kullanılmasıyla başlamıştır (2). Çoğu ameliyatlarda ve cerrahi uygulamalarda uygulanan anestezide sadece bir kişinin güvenliği ve optimal koşullar sağlanmaya çalışılırken; sezaryen girişiminde annenin ve annede oluşan her türlü değişikliklerden etkilenen bebeğin de güvenliği sağlanmak zorundadır, buna göre önlem alınmalıdır (3). 1960'lı ve 1970'li yıllarda bir taraftan ilaçların serum bilirubinlerine bağlanma ve anne sütüne salgılanma oranları arasındaki korelasyona dikkat çekilirken, diğer taraftan gebelik öncesi özellikle karaciğer ve safra yollarını etkileyen ilaç kullanımı ve doğumda kullanılan ilaçlarla anestezi yönteminin etkilerinin yer aldığı çalışmalara rastlanmaktadır (4, 5, 6). Bu çalışmalarda özellikle üzerinde durulan konuların başında kullanılan rejyonel anestezi teknikleri, bu tekniklerde kullanılan ilaçlar, anestezi gazların uteroplasental dolaşım yolu ile bebeğe transferi ve yenidoğan üzerindeki etkileri dikkat çekmektedir. (7, 8, 9). Bu çalışmadaki amaç; sezaryen operasyonu esnasında uygulanan anestezi yönteminin

yenidoğan bebekteki bilirubin düzeyine olan etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Medipol Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 17.02.2022 tarih ve 153 karar numarası ile onay alındıktan sonra, kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde takip edilen; Mart 2022 ile Eylül 2022 tarihleri arasında ASA 1 ile elektif olarak genel ve spinal anestezi ile sezaryen sonrası doğan bebeklerin verileri prospektif olarak incelendi. Yenidoğanların 1.dk ve 5. dk APGAR skorları, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, 1.saat ve 4. Saat transkutanöz yolla bilirubin seviyeleri kaydedilerek değerlendirildi.

Covid (+) ve Dcoombs (+) vakalar ekarte edildi. Acil vakalar, sistemik karaciğer safra yollarını etkileyen ilaç kullanımı, 18 yaş altı ve term olmayan gebelikler çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmaya dahilen edilen tüm hastalardan onam alınmıştır.

İstatistik Analiz

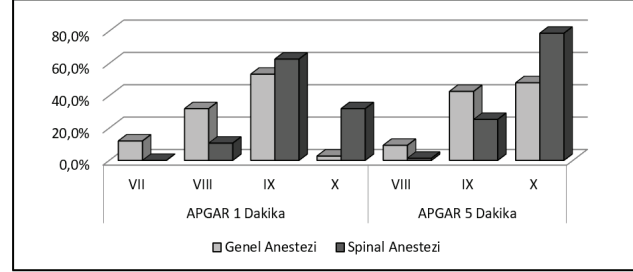
Verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS versiyon 28 (IBM Co., Chicago, ABD) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama,

standart sapma) kullanıldı. Kantitatif ve kalitatif verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak tanımlandı.

Bulgular

Genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında hastaların yaşları, boy, kilo, BMI değeri, gestasyon haftası (GH), doğum sayısı, ek hastalık oranı ve ilaç kullanım oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 1). Spinal anestezi grubunda APGAR 1. dk, APGAR 5. dk değeri genel anestezi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Şekil 1). Genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında yenidoğan kilo, baş çevresi, bebek boyu anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 2). Spinal anestezi grubunda 1. saat bilirubin, 4. saat bilirubin değeri genel

anestezi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Şekil 2). Genel anestezi ve spinal anestezi grupları arasında Dcoombs, covid şüphesi oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 3).



Şekil 1

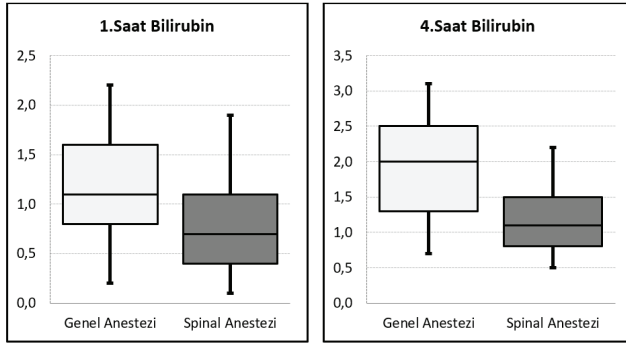
Genel anestezi ile spinal anestezi grubu arasında yenidoğan 1. ve 5. dk APGAR karşılaştırması

Tablo 1

Gebelere ait verilerin dağılımı

		Min-Mak			Medyan	Ort.±ss/n-%		
Yaş		20.00	-	41.00	29.50	30.25	±	4.21
Boy (cm)		1.50	-	1.79	1.68	1.67	±	0.05
Kilo (kg)		58.0	-	89.0	72.5	73.0	±	6.6
BMI		21.05	-	33.95	25.85	26.26	±	2.75
GH		38.00	-	41.00	38.45	38.68	±	0.67
Kaçıncı Doğum	0					1		1%
	I					60		39%
	II					62		40%
	III					23		15%
	IV					8		5%
Ek Hastalık	Yok					117		76.0%
	Var					37		24.0%
Ek Hastalık	HT					17		11.0%
	Astım					9		5.8%
	Anksiyete					3		1.9%
	Varis					4		2.6%
	Vertigo					2		1.3%
	Romatoid Artrit					1		0.6%
	Ülseratif Kolit					1		0.6%
İlaç Kullanımı	Yok					121		78.6%
	Var					33		21.4%

BMI: Vücut kitle indeksi, GH: Gestasyon haftası, HT: Hipertansiyon



Şekil 2

Genel anestezi ile spinal anestezi grubu arasında yenidoğan 1. ve 4. Saat bilirubin düzeyi karşılaştırılması

Tablo 2 Yenidoğana ait veriler ve kan grupları

		Min-Mak			Medyan	Ort.±ss/n-%		
APGAR 1 dk		7.00	-	10.00	9.00	8.84	±	0.77
APGAR 5 dk		8.00	-	10.00	10.00	9.56	±	0.59
YD Kilo (gr)		2525.0	-	4700.0	3325.0	3329.8	±	388.7
Baş Çevresi (cm)		31.00	-	383.00	35.00	37.25	±	28.08
Boy (Bebek) (cm)		45.00	-	55.00	51.00	50.91	±	2.03
1.saat Bilirubin		0.10	-	2.20	0.90	0.98	±	0.52
4.saat Bilirubin		0.30	-	3.10	1.40	1.51	±	0.68
Anne Kan Grubu	0 (-)					4		2.6%
	0 (+)					47		30.5%
	A (-)					6		3.9%
	A (+)					60		39.0%
	B (-)					0		0.0%
	B (+)					29		18.8%
	AB (-)					2		1.3%
	AB(+)					6		3.9%
Bebek Kan Grubu	0 (-)					8		5.2%
	0 (+)					49		31.8%
	A (-)					8		5.2%
	A (+)					46		29.9%
	B (-)					1		0.6%
	B (+)					39		25.3%
	AB (-)					1		0.6%
	AB(+)					2		1.3%
Dcoombs (+)						0		0.0%
Covid Şüphesi						0		0.0%

Dcoombs: Direk coombs testi, Covid: Korona virüs tip

Tablo 3

Gebe ve yenidoğana ait istatistiksel oranlar

	Genel Anestezi				Spinal Anestezi				p	
	Ort.±ss/n-%			Medyan	Ort.±ss/n-%			Medyan		
Yaş	30.57	±	4.34	30.0	29.94	±	4.08	29.0	0.337	m
Boy (cm)	1.67	±	0.04	1.7	1.67	±	0.05	1.7	0.704	m
Kilo (kg)	72.37	±	6.83	72.0	73.59	±	6.31	74.0	0.228	m
BMI	25.98	±	2.74	25.4	26.53	±	2.75	26.3	0.185	m
GH	38.71	±	0.71	38.4	38.64	±	0.63	38.5	0.744	m
Kaçınıcı Doğum	0	0	0%		1	1%			0.243	X ²
	I	24	32%		36	46%				
	II	33	44%		29	37%				
	III	15	20%		8	10%				
	IV	3	4%		5	6%				
Ek Hastalık	Yok	58	77.3%		59	74.7%			0.700	X ²
	Var	17	22.7%		20	25.3%				
HT	7		9.3%		10		12.7%			
Astım	4		5.3%		5		6.3%			
Varis	2		2.7%		2		2.5%			
Anksiyete	1		1.3%		2		2.5%			
Vertigo	1		1.3%		1		1.3%			
Romatoid Artrit	1		1.3%		0		0.0%			
Ülseratif Kolit	1		1.3%		0		0.0%			
İlaç Kullanımı	Yok	58	77.3%		63.00		79.7%		0.715	X ²
	Var	17	22.7%		16.00		20.3%			
APGAR 1.dk	8.47	±	0.74	9.0	9.20	±	0.61	9.0	0.000	m
APGAR 5.dk	9.39	±	0.66	9.0	9.73	±	0.47	10.0	0.000	m
YD Kilo	3324.3	±	373.3	3320.0	3335.1	±	405.2	3330.0	0.864	t
Baş Çevresi (cm)	34.99	±	1.32	35.0	39.39	±	39.18	35.0	0.982	m
Boy (Bebek)	50.99	±	1.98	51.0	50.84	±	2.09	50.0	0.373	m
1.saat Bilurubin	1.18	±	0.49	1.1	0.78	±	0.46	0.7	0.000	m
4.saat Bilurubin	1.87	±	0.69	2.0	1.18	±	0.48	1.1	0.000	m
Dcoombs	0		0.0%		0		0.0%		1.000	X ²
Covid 19 Şüphesi	0		0.0%		0		0.0%		1.000	X ²

t Bağımsız örneklem t test / m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

BMI: Vücut kitle indeksi, GH: Gestasyon haftası,

HT: Hipertansiyon, Dcoombs: Direk coombs testi, Covid 19: Korona virüs tip

Tartışma

Sezaryen oranlarının, son yıllarda dünya genelinde ve ülkemizde artış göstermesi ile birlikte, bu cerrahi işlem ile doğan bebeklerde uygulanan anestezi yöntemi ve yenidoğan üzerindeki etkileri önemli bir konu haline gelmiştir. Uygulanan anestezi yöntemi ve yenidoğan sarılığı arasındaki ilişkiye dikkat çeken yayınlara ise 1970'li yıllardan itibaren rastlamaktayız. Çalışmalarda özellikle üzerinde durulan konuların başında kullanılan rejyonel anestezi teknikleri, bu tekniklerde kullanılan çeşitli ajanlar, anestezi ilaçlarının umbilikal kord yoluyla bebeğe transferi ve yenidoğan üzerindeki etkileri gelmektedir (7, 8, 10) Volatil anestezi ilaçlarının bilirubin seviyeleri ve karaciğer fonksiyonları üzerine etkilerini araştıran çalışmalar da yapılmış olup, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir (11, 12).

Yapılan bir çalışmada genel anestezi altında sezaryen ile doğan bebekler ve normal spontan vaginal doğum (NSVD) ile genel anestezi almadan doğan bebeklerin bilirubin seviyeleri karşılaştırılmış. Çalışmada 24. Saat serum bilirubin değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da olarak yüksek bulunmuştur (13). Yapmış olduğumuz çalışmamızda ise genel anestezi grubunda 1.saat bilirubin ve 4.saat bilirubin değeri spinal anestezi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır.

Yapılan diğer bir çalışmada yenidoğan kalp hızı genel anestezi grubunda anlamlı olarak düşük seyretmiş olup 1. dk APGAR skorları genel anestezi grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmış, 5. dk APGAR skorları ise benzer olarak bulunmuş (14). Yapmış olduğumuz çalışmada spinal anestezi grubunda APGAR 1. dk ve APGAR 5. dk değeri genel anestezi grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

Dikkat çeken çalışmalardan birinde, sezaryen ve anestezi ile yenidoğan bilirubini arasında önemli ilişki bulunurken, benzer başka bir çalışmada araştırmacılar doğum şekli ile yenidoğan bilirubin düzeyleri arasında ilişki tespit edememişlerdir (15).

Yapılan bir çalışmada sezaryen doğumlarda anestezi yöntemine göre karşılaştırmada genel anestezi ve rejyonel anestezi uygulanan 160 vakada (%32'si rejyonel, %68'i genel anestezi) arasında yenidoğan kilosu anlamlı fark göstermemiştir (16). Bizim çalışmamızda da her iki grup arasında yenidoğan kilosu, boy ve kafa çevresi açısından ($p > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

TNSA (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması) son verilerine göre sezaryen oranları ülkemizde % 50'yi aşmış bulunmaktadır. Sezaryen oranları göz önüne alındığında Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında ilk 3 sıra içerisinde yer almaktadır. Bu durum göz önüne alındığında klinisyenlerin ve sağlık çalışanlarının rejyonel tekniklerle ilgili olarak, bilgilendirici program veya faaliyetler yürütmesi yararlı olabilir. Bu sayede opere olacak uygun hastalarda genel anestezi almadan rejyonel tekniklere yönelim sağlanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda genel anestezi yöntemi uygulanan vakalardaki yenidoğan bilirubin değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Rejyonel anestezinin klinik pratik uygulamalarda daha da yaygınlaştırılmasının faydalı olabileceği görülmektedir, bu konu ile ilgili yapılacak yeni randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışmanın Helsinki Deklarasyonuna uygun yürütülmüş ve İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunda onam alınmıştır (Karar No:153, Tarih: 17.02.2022).

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Kaynaklar

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi (2. Baskı). İstanbul, Logos Yayıncılık; 1997:623-638.
2. Bacon DR. The historical narrative: Tales of professionalism? *Anesthesiology Clin* 2008;26:67-74
3. Erdem MK, Özgen S, Coflkun F. Obstetrik Anestezi ve Analjezi. In: Kışnişçi H, Gökşin E (Eds) Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Melisa Matbaacılık; 1996: 173-186
4. Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, pregnane-3(a), 20(b)-diol in maternal milk that inhibits glucuronid formation in vitro. *J Clin Invest* 1964; 43: 2037-2047.
5. Rane A, Lunde PKM, Jalling B, Yaffe SJ, Sjoqvist F. Plasma protein binding of diphenylhydantoin in normal and hyperbilirubinemia infants. *Journal of Pediatrics* 1971;78: 877-822.
6. Rane A, Lunde PKM, Jalling B, Yaffe SJ, Sjoqvist F. Plasma protein binding of diphenylhydantoin in normal and hyperbilirubinemia infants. *Journal of Pediatrics* 1971;78: 877-822.

7. Jouppilla R, Larva L, Jouppilla P, Koivisto M, Pakarinen A. Effect of segmental Epidural analgesia on neonatal serum bilirubin concentration and incidence of neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1983; 62:179–82.
8. Gale R, Ferguson JE, Stevenson DK. Effect of epidural analgesia with bupivacaine hydrochloride on neonatal bilirubin production. *Obstetric and gynecology* 1987; 70(5):692-5. PMID: 3116476.
9. Chester BM. Normal fetal physiology and behavior, and adaptive responses with hypoxemia. *Semin Perinatol* 2008; 32: 239-242.
10. De Amici D, Delmonte P, Martinotti L, Gasparoni A, Zizzi S, Ramajoli I, Ramajoli F. Can anesthesiologic strategies for caesarian section influence newborn jaundice? A retrospective and prospective study. *Biol Neonate* 2001;79:97–102.
11. Frink EJ. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:1–5.
12. Watkins JB III. Exposure of rats to inhalational anesthetics alters the hepatobiliary clearance of cholephilic xenobiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;250:421–427.
13. Scanlon JW. Neurobehavioral response and drug concentrations in newborns after maternal epidural anesthesia with Bupivacaine. *Anesthesiology* 1976;45: 400.
14. Kayacan N, Bigat Z, Yeğın A, et al. A randomized prospective study on the maternal and neonatal outcome of epidural, combined spinal-epidural and general anesthesia for elective caesarean sections. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2004;24(5):476-82
15. Phuapradit W, Chaturachinda K, Auntlamai S. Risk faktors for neonatal hyperbilirubinemia. *Med Assoc Thai* 1993;76:424-8.
16. Bakar FT, Ozen A, Karatepe HO, Berber M, Ercan H. Impact of early weight loss on growth of Caesarean delivered babies: how long does it last? *Childcare Health Dev.* 2012;38(5):706-13.

HOW DID ONLINE LEARNING AFFECT PHYSIOTHERAPY STUDENTS DURING THE COVID-19 PANDEMIC?

COVID-19 SALGINI SIRASINDA ÇEVİRİMİÇİ ÖĞRENME FİZYOTERAPİ ÖĞRENCİLERİNİ NASIL ETKİLEDİ?

Muhammet Fatih BULUT¹, Aybüke Cansu KALKAN¹, Arzu GENÇ², Seher ÖZYÜREK²

¹ Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Izmir, TÜRKİYE

² Dokuz Eylül University, Faculty of Physical Therapy and Rehabilitation, Izmir, TÜRKİYE

Cite this article as: Bulut MF, Kalkan AC, Genç A, Özyürek S. How Did Online Learning Affect Physiotherapy Students During the COVID-19 Pandemic? Med J SDU 2023; 30(4): 652-660.

Öz

Amaç

Hayatın hemen her alanını etkisi altına alan COVID-19 salgınının eğitim üzerinde de ciddi etkileri olmuştur. Bu çalışma, COVID-19 salgını sırasında fizyoterapi lisans öğrencilerinde çevrimiçi eğitim sürecinin fiziksel aktivite, azim ve koronafobi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya toplam 185 fizyoterapi lisans öğrencisi dahil edildi. Fiziksel aktivite düzeyi Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu (IPAQ-SF), azim Kısa Azim (Sebat) Ölçeği (Grit-S) ve koronafobi ise COVID-19 Korkusu Ölçeği ile değerlendirildi. Ek olarak, salgın döneminde fiziksel aktivite ve azim düzeylerinde algılanan değişiklikler değerlendirildi. Akademik performans, genel not ortalaması (GPA) ile belirlendi.

Bulgular

Öğrencilerin çoğunun fiziksel aktivite (%82,7) ve azim (%69,2) düzeylerinde azalma algıladıkları belirlendi. GPA ile COVID-19 Korkusu Ölçeği skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($\rho:0,407$, $p<0,001$), GPA ile Grit-S skoru arasında ise düşük düzeyde negatif korelasyon vardı ($\rho:-0,318$, $p<0,001$).

Sonuç

COVID-19 salgını sırasında çevrimiçi eğitim alan fizyoterapi öğrencileri, fiziksel aktivite ve azim düzeylerinde bir azalma algılayabilirler. Bu çalışma, daha yüksek akademik performansın daha yüksek koronafobi ve daha düşük azim düzeyleriyle ilişkili olabileceğine dair ilginç sonuçlar ortaya çıkardı. Bu sonucun çevrimiçi değerlendirme yöntemlerinin kalitesinin yetersiz olması, bilgi teknolojilerinin eksikliği ve çevrimiçi sınavların kontrol edilemezliği ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Çevrimiçi Öğrenme, Fizyoterapi, Öğrenci

Abstract

Objective

The COVID-19 pandemic, which affected almost all areas of life, has had serious effects on education as well. This study aimed to investigate the effects of the online education process on physical activity, perseverance, and coronaphobia among undergraduate physiotherapy students during COVID-19 pandemic.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: S.Ö. / seherozyurek@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 04.09.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.10.2023

ORCID IDs of the authors: M.F.B: 0000-0002-6945-7194; A.C.K: 0000-0003-1329-7870;

A.G: 0000-0001-9481-6083; S.Ö: 0000-0002-8586-7214

Material and Method

A total of 185 undergraduate physiotherapy students were included in the study. Physical activity level was assessed with the International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF), perseverance with the Short Perseverance Scale (Grit-S), and coronaphobia with the COVID-19 Fear Scale. In addition, the perceived changes in physical activity and perseverance levels during the pandemic were evaluated. The academic performance was determined with the grade point average (GPA).

Results

It was determined that most of the students perceived a decrease in their physical activity (82.7%) and perseverance (69.2%) levels. There was a moderate positive correlation between GPA and COVID-19 Fear Scale score ($\rho:0.407$, $p<0.001$) and a negative

low correlation between GPA and Grit-S score ($\rho:-0.318$, $p<0.001$).

Conclusion

Physiotherapy students who received online learning during the COVID-19 pandemic could perceive a decrease in their physical activity and perseverance levels. This study has revealed interesting results that higher academic performance may be related to higher coronaphobia and lower perseverance levels. We think that this result may be attributed to the inadequate quality of online assessment methods, lack of information technologies and the uncontrollability of online examinations.

Keywords: COVID-19, Online Learning, Physiotherapy, Student

Introduction

After a viral pneumonia of unknown origin emerged in China in December 2019, it spread rapidly, increased globally, and was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) (1). Infection from the virus was expressed as coronavirus disease 2019 (COVID-19) (1). According to WHO data, COVID-19 has infected more than 770 million people worldwide since the beginning of the pandemic (as of 30 August 2023), and more than 6.9 million of these cases resulted in death (2).

As a result of the changes in the viral genome due to the effect of different mutagens in the process, many variants have emerged. Recently, the Omicron variant has been identified, which has a high contagiousness and re-infection probability due to some of its mutations (3). The infection caused by this variant is milder than the others (4). However, the Omicron variant has a structure that tends to mutate, and it has remained the risk for unvaccinated people (5).

The pandemic process, which affected almost all areas of life, has also had serious effects on education. Following the outbreak of the epidemic, educational institutions were closed indefinitely, and the education system changed. During this process, traditional education was replaced by online learning and teaching, where learning and teaching activities were carried out remotely and on digital platforms (6). As a result of these changes, an alarming increase of cases was found in some mental problems such as depression, anxiety and/or suicidal thoughts in

university students due to academic, health and lifestyle concerns (7).

The COVID-19 pandemic has caused physical as well as psychological effects on the population. One of the most important physical effects is the decrease in physical activity resulting from the change in lifestyle (8). Quarantine and isolation precautions reduce the interaction of people with each other and cause movement restrictions, especially during this pandemic. Decreased physical activity also has negative effects on mental health (9).

Turkey is one of the countries that rapidly transitioned to distance education by closing educational institutions during the COVID-19 pandemic. However, according to literature, it is noteworthy that studies examining the effects of distance education in Turkey and in physiotherapy education are insufficient (10,11). Physiotherapists are health professionals, who encourage physical activity and improve individuals' physical activity level (12). In a study conducted before the outbreak of the pandemic, it was determined that physiotherapists were physically active (13). However, a recent study conducted in Turkey showed that physiotherapy students had a low level of physical activity during the pandemic (14). Still, it is not fully known how the COVID-19 pandemic affected physiotherapy students in terms of academic success, perseverance, coronaphobia, and physical activity levels in Turkey.

In light of all this information, the primary aim of this study was to examine the perceived change in physical

activity and perseverance levels of physiotherapy students compared to the pre-pandemic period, and also to investigate whether academic performance is related to perseverance, coronaphobia, and physical activity. The secondary aim was to examine the effect of physical activity levels on academic performance and perseverance in the online education period during the COVID-19 pandemic. Therefore, this study proposes to test the following hypotheses: H1. The perceived physical activity and perseverance levels will decrease compared to the pre-pandemic period in physiotherapy students, and H2. The academic performance will be positively related to perseverance and negatively related with coronaphobia and physical activity level during the online learning.

Material and Method

Research Design and Data Collection

This cross-sectional study was conducted with undergraduate students at Dokuz Eylül University Faculty of Physical Therapy and Rehabilitation. The data were collected through an online survey in the 2020-2021 academic year, which is one of the periods when online education was compulsory within the scope of the COVID-19 pandemic.

The contact information of the students was obtained from the Student Affairs Unit of the Faculty of Physical Therapy and Rehabilitation. Necessary information about the research and Google Form link containing the surveys in the research were sent by e-mail to the students. All students participated in the study on a voluntary basis.

Participants

An invitation form to participate was sent out to 350 students in total via multiple channels (e-mail, sms, WhatsApp). Of these, 185 students who volunteered to participate in the study met the inclusion criteria, filled out the form completely, and were included in the study. The survey received 185 responses from a total of 350 students, resulting in a response rate of 52.86%.

Being 18 years of age or older, volunteering to participate in the research, continuing undergraduate education with online learning were the inclusion criteria of the study. Exclusion criteria were the presence of any cardiopulmonary, neurological or musculoskeletal disease that could affect the physical activity level, a current diagnosis of COVID-19, or incomplete responses to the online questionnaire.

The study was approved by Non-Invasive Research Ethics Committee of Dokuz Eylül University on

18.01.2021 with decision number 2021/02-26 (No: 5981-GOA). The data was collected through an online form created via Google Forms. Informed consent was obtained from each participant. Before starting to answer the survey questions, the participants were asked to mark their voluntary consent on the form in order to participate in the research.

The sample size calculation was performed using SurveyMonkey Online Calculator (<https://www.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator/>). The total population under consideration was 350 (with a 95% confidence level, α is 0.05). Based on these inputs, the estimated sample size was 184.

Data Collection Tools

Data was collected via Google Form. The survey consisted of the following 5 topics:

Sociodemographic Data

Age, gender, height, and body weight of the participants, which year they were in, and whether they had COVID-19 or not were obtained.

Physical Activity Level

The physical activity level of the participants was evaluated with the International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF). The validity and reliability of the Turkish version of the questionnaire have been demonstrated (15). The average time spent sitting in a day was recorded in addition to the frequency and duration of vigorous activities, moderate-intensity activities, and walking in the last week was filled into the questionnaire. Average energy expenditure during all activities was calculated in metabolic equivalent (MET). Multiplying the frequency of activity (days/week) and duration of activity (in min/day) based on 8.0 METs for vigorous physical activities, 4.0 METs for moderate-intensity activities, and 3.3 METs for walking. The subject's overall physical activity using IPAQ-SF (total physical activity MET-min/week) was the sum of (walking + moderate + vigorous) MET-min/week scores. According to the total MET values spent weekly, three levels of physical activity were identified: low physical activity level (<599 MET-min/week), moderate physical activity level (at least 600 MET-min/week) and high physical activity level (at least 3000 MET-min/week) (16,17).

In addition, a 5-point Likert scale was used to examine the perceived change in physical activity level compared to the pre-pandemic period. Perceived responses were reported on a 5-point Likert scale ranging from a "much less physically active as

compared to pre-COVID-19 period," to "much more physically active compared to pre-COVID-19 period".

Perseverance

Students' perseverance, also known as grit, was evaluated using the valid and reliable Turkish version of Short Grit Scale (Grit-S). The scale consists of two parts, "Consistency of Interest" and "Perseverance of Effort", and 8 questions. The questions are rated on a 5-point Likert scale. After reverse scoring (for items 1, 3, 5, and 6), the total score was determined by sum of the scores received from each question. Higher scores indicate higher level of perseverance (18).

In addition, a 5-point Likert scale was used to examine the perceived change in perseverance compared to the pre-pandemic period. Perceived responses were reported on a 5-point Likert scale ranging from a "much lower grit level as compared to pre-COVID-19 period," to "much higher grit level compared to pre-COVID-19 period".

Academic Performance

Academic performances of the students were evaluated with the grade point average (GPA) of the education semester in which the data were collected. The end-of-term GPA in the transcripts was taken from the Student Affairs Unit of the Faculty of Physical

Therapy Rehabilitation. The GPA was recorded according to the 0-100 points ranking system included in the transcript of the relevant university. Higher points indicate higher academic achievement level.

Coronaphobia

The Fear of COVID-19 Scale was used to assess coronaphobia. A validity and reliability of the Turkish version of the scale have been demonstrated. The scale consists of 7 questions in total and the questions are graded as a 5-point Likert scale. The total score ranges from 7 to 35, and high scores indicate higher coronaphobia level (19).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics program (Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). The normality of the distribution of data was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Non-parametric analyses were used because most of the variables examined did not fit the normal distribution. Descriptive statistics were presented as frequency (percentage) and median (minimum-maximum). Spearman correlation analysis was used to determine the relationships between the evaluated parameters. Correlation coefficients were interpreted as .00-.19 - "very low"; .20-.39 - "low"; .40-.59 - "moderate"; .60-.79 - "strong"; .80-1.0 - interpreted as "very strong"

Table 1

Sociodemographic characteristics of the participants

Variable	Frequency (%) Median (Min-Max)
Age (years)	21.00 (18.00-30.00)
Gender	
Female	143 (77.3)
Male	42 (22.7)
Height (cm)	167.00 (150.00-194.00)
Weight (kg)	59.00 (38.00-125.00)
BMI (kg/m ²)	21.23 (16.23-43.25)
Study year	
1st	37 (20.0)
2nd	48 (25.9)
3rd	53 (28.6)
4th	47 (25.5)
History of COVID-19 infection	
Yes	12 (6.5)
No	150 (81.1)
Do not know	23 (12.4)

BMI: body mass index.

(20). Perceived changes in physical activity level and perseverance compared to the pre-pandemic period were presented as frequency (percentage). The effect of physical activity levels, which is divided into 3 groups as low, moderate, and high, on academic performance and perseverance was examined by Kruskal-Wallis analysis of variance. The significance level was determined as $p < 0.05$.

Results

Most of the participants were female and did not have a history of COVID-19 infection. The participation rates of students in the study were similar in terms of their study year. The sociodemographic data of the participants are presented in Table 1. Descriptive statistics on physical activity level, perseverance, academic performance, and coronaphobia are shown in Table 2. Overall, the decrease in perceived physical activity and grit levels

was reported by most participants. About 82.7% of students (54.1% much less and 28.6% somewhat less) reported they had done less physical activity during the pandemic period as compared to the pre-COVID-19 period. Similarly, 69.2% of students (30.8% much lower and 38.4% somewhat lower) perceived lower grit level during the pandemic period as compared to the pre-COVID-19 period.

A positive moderate correlation ($\rho = 0.407$, $p < 0.001$) between the COVID-19 Fear Scale score and GPA of the students, and a negative low correlation between the Grit-S score and their GPA ($\rho = -0.318$, $p < 0.001$) were detected (Table 3).

There was no statistically significant difference between groups with low, moderate, and high physical activity levels (according to the weekly total MET values in IPAQ-SF) in terms of GPA and Grit-S results ($p > 0.05$, Table 4).

Table 2

Descriptive data of participants' physical activity level, grit, academic performance and coronaphobia

Variable	Frequency (%) Median (Min-Max)
Physical activity level	
IPAQ-SF (MET-min/week)	1320.00 (66.00-11016.00)
Classification of physical activity according to IPAQ-SF total score	
Low physical activity level	38 (20.5)
Moderate physical activity level	108 (58.4)
High physical activity level	39 (21.1)
Perceived change in physical activity level compared to the pre-COVID-19 period	
Much less	100 (54.1)
Somewhat less	53 (28.6)
About the same	17 (9.2)
Somewhat more	11 (5.9)
Much more	4 (2.2)
Grit	
Grit-S score	2.50 (1.00-4.38)
Perceived change in grit compared to the pre-COVID-19 period	
Much lower	57 (30.8)
Somewhat lower	71 (38.4)
About the same	34 (18.4)
Somewhat higher	19 (10.3)
Much higher	4 (2.1)
Academic performance	
GPA (0-100 points)	83.43 (52.83-94.27)
Coronaphobia	
The Fear of COVID-19 Scale	17.00 (7.00-31.00)

IPAQ-SF: The International Physical Activity Questionnaire-Short Form, Grit-S: The Short Grit Scale, GPA: Grade point average.

Table 3 The relationship between academic performance, coronaphobia, grit, and physical activity level

	rho	p
GPA - The Fear of COVID-19 Scale	0.407	<0.001*
GPA - Grit-S	-0.318	<0.001*
GPA - IPAQ-SF	0.056	0.446

rho: Spearman correlation coefficient, GPA: Grade point average, Grit-S: The Short Grit Scale, IPAQ-SF: The International Physical Activity Questionnaire-Short Form, *p<0.05.

Table 4 The effect of physical activity levels on academic performance and grit during the COVID-19 pandemic

Variables	Low physical activity level (n=38) Median (Min-Max)	Moderate physical activity level (n=108) Median (Min-Max)	High physical activity level (n=39) Median (Min-Max)	p
GPA	83.43 (62.89-93.18)	83.43 (52.83-93.23)	83.43 (56.95-94.27)	0.748
Grit-S	2.56 (1.25-4.25)	2.50 (1.00-4.38)	2.37 (1.38-3.75)	0.549

GPA: Grade point average, Grit-S: The Short Grit Scale.

Discussion

The study presented a remarkable decrease in the perceived physical activity and perseverance levels by the majority of the physiotherapy students who received online learning during the COVID-19 pandemic compared to the pre-pandemic period. Academic performance and perseverance did not differ between the students with low, medium, and high physical activity levels. Interestingly enough, this study has found unexpected results that higher academic performance may be related to higher coronaphobia and lower perseverance levels.

In a study, it was determined that the physical activity level of university students decreased in the period of restrictions compared to the “unfreezing” period (21). In another study, it was found that approximately 60% of the students in health-related departments in Croatia, had insufficient physical activity levels during the second partial closure period of the pandemic (22). Moreover, it was stated that university students who had higher quality of life had lower burnout scores, better perception of online learning, and higher frequency of physical activity (23). Topcu-Güçhan et al. (14) reported that most of the physiotherapy students had low physical activity levels during the

distance education period. In our study, more than half of the students stated that the level of physical activity they perceived decreased compared to the pre-pandemic period. It is not surprising that we achieved this result within the scope of the precautions taken during the pandemic period. However, unlike their results, more than half of the students (58.4%) are at the level of moderate physical activity. Although students perceived a decrease in their physical activity level, they were not inactive during the online learning period according to the IPAQ-SF assessment (14). This result suggests that the physiotherapy students in the current study may have a higher level of physical activity in their routine life, except during the pandemic period.

Although distance education offers an alternative way for the continuity of education and training activities in the pandemic period, it minimizes the contact between students and academicians, as well as many students cannot access online education due to economic problems, technical struggles, and lack of tools/equipment (24). In another study, it was shown that the COVID-19 lockdown affected participants to varying degrees academic performance of most participants including veterinary medical students and researchers at 96.7%. Although the distance

education process offers students the opportunity to study on their own, it is thought that the practical lessons make online learning difficult (24). The study conducted in Korea reported that medical school students continuing their educational activities online during the pandemic period led to a decrease in their academic performance (25). On the contrary, a study conducted in Nigeria revealed that online learning platforms positively affect the academic success of students in practical-related courses (26). In a retrospective case-control study conducted in Italy aimed to compare the students' performances as evaluated with an oral exam and satisfaction shown in an online course to a control group of students who underwent the same course delivered face-to-face teaching in the previous five years. While there was no difference between the groups in terms of participants' course satisfaction, it was determined that the course performance of students who took the online course was higher (27). It was shown that many factors such as anxiety, social problems, and internet connection negatively affected the motivation of students and academics in different Turkish universities during the pandemic (28).

One of the factors that affects success and performance is perseverance (29). Social support was emphasized as the key point of perseverance in nursing students during the COVID-19 pandemic (30). In a study examining the relationship between perseverance and lifestyle behaviors during the first quarantine in the pandemic, it was reported that individuals with more perseverance are more physically active and spend less sedentary time (31). In our study, more than 65% of students reported a decrease in perseverance perception during the pandemic compared to the pre-pandemic period. We think that the uncertainty of the pandemic process supports this result. In addition, a negative relationship was found between perseverance and GPA. During the pandemic process, the academic performance of students is frequently evaluated with assignments or online written exams. However, monitoring whether the students perform this evaluation process authentically and fully with their own knowledge is very difficult. For example, although the GPA of the students may be high, it might not be a true reflection of their genuine academic performance.

The exaggerated response to the spread of COVID-19 and the state of fear in the populace may be more harmful than the disease itself (32). In a study conducted with undergraduate students living in regions where the epidemic was intense in the United States, it was determined that students

had fears related to both viral transmission and social isolation (33). In a study including students enrolled in any university's online course, it was found that the severity of depression and anxiety symptoms, which are common during the COVID-19 pandemic, had a significant effect on perceptions of students' academic performance (34). Another study revealed that physically inactive individuals have more coronaphobia than active individuals (35). In our study, a positive relationship was found between coronaphobia and academic performance. The loading stress that occurs during the pandemic may show differently between individuals. Although stress has negative effects, it also makes us think that increased stress with fear of COVID-19 may positively affect academic performance, by leading to a person's ability to eliminate stress and use better stress management skills. Surprisingly, no differences were found between groups with low, moderate, and high physical activity levels in terms of academic performance and perseverance in the current study. The majority of the students participating in our study stated that there was a decrease in the perceived level of physical activity compared to the pre-pandemic period. However, when physical activity level was classified according to the weekly MET value in the IPAQ-SF, it was determined that only 20.5% of the students were at low physical activity levels and the majority of them still have moderate and high physical activity levels. This may be one reason why there were any differences in academic performance and perseverance between different physical activity groups. Moreover, it is thought that the inhomogeneity in the number of students and genders in the analyzed group distribution, may have affected the results.

To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the impact of COVID-19 pandemic on academic performance, perseverance, and coronaphobia in physiotherapy students. However, there are some limitations in the current study. First and foremost, our results may not fully reflect the changes, as pre-pandemic data of students is not available for the variables we assessed. Secondly, the data of the current study is based on a single university. These results may not be applicable to other universities. Lastly, self-report questionnaires were used that raises the possibility of response bias. In the future, there is a need for comprehensive studies in which many universities are included, with gender homogeneous participation with larger samples.

According to our results, physiotherapy students receiving online learning perceived a decrease in their physical activity and perseverance levels

during the COVID-19 pandemic period compared to the traditional face-to-face learning period. In this context, we think that if students are faced with a similar process, the level of physical activity, which is known to be important for mental health, may be maintained with aerobic exercises performed outdoors and various basic exercises carried out at home. In order to increase students' perseverance levels in a process like COVID-19, family support and professional support, including school counseling services or psychological support may be used. In addition, this study found interesting results that contradict our second hypothesis. According to these results, increased coronaphobia and decreased perseverance may be associated with higher academic performance. This result may be related to the inadequate quality of online assessment methods, lack of information technologies, the uncontrollability of online examinations, and increased likelihood of cheating. Universities and lecturers quickly adapted the contents of face-to-face examination methods to online modalities, without specific instructional and technical design based on e-learning. If online courses in physiotherapy education will be implemented in the future, universities will need specialized and more controlled online examinations system enhance the quality of online tests and to evaluate the academic performance of student more objectively.

Although after a long school break has returned to face-to-face education, it should not be forgotten that a process similar to the COVID-19 pandemic may occur suddenly. Therefore, it is very important always to be prepared for situations that are not fully known what the process will bring. In accordance with our results, we think that by making the necessary plans regarding the online learning process in advance, the academic performance of the students may be improved. Although the level of physical activity was not found to be associated with perseverance and academic performance in this study, considering the perceived low level of physical activity, strategies that may increase physical activity levels during online learning may also positively affect academic achievement. Moreover, raising awareness of physiotherapy students regarding increasing their physical activity, who will work to increase the physical activity level of society, may significantly contribute to both their current academic and future professional performances.

Acknowledgment

The authors thank all physiotherapy students who participated in our study.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The study was approved by Non-Invasive Research Ethics Committee of Dokuz Eylül University on 18.01.2021 with decision number 2021/02-26 (No: 5981-GOA). The research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration.

Consent to Participate and Publish

The data was collected through an online form created via Google Forms. Informed consent was obtained from each participant. Before starting to answer the survey questions, the participants were asked to mark their voluntary consent on the form in order to participate in the research.

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data sharing not applicable

Authors Contributions

MFB: Conceptualization; Data curation; Investigation; Methodology; Writing-original draft.

ACK: Data curation; Formal analysis; Investigation; Writing-original draft.

AG: Investigation; Methodology; Supervision; Writing-review & editing.

SÖ: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Writing-review & editing.

References

1. Kakodkar P, Kaka N, Baig MNA. Comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020;12(4):e7560.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard [Internet]. WHO. Available from <https://covid19.who.int/>
3. Khan NA, Al-Thani H, El-Menyar A. The emergence of new SARS-CoV-2 variant (Omicron) and increasing calls for COVID-19 vaccine boosters-The debate continues. *Travel Med Infect Dis.* 2022;45:102246.
4. Thiruvengadam R, Rizvi ZA, Raghavan S, Murugesan DR, Gosain M, Dandotiya J, et al. Clinical and experimental evidence suggest omicron SARS-CoV-2 is inherently less pathogenic than delta independent of previous immunity. *Eur J Med Res.* 2023 Oct 11;28(1):421. doi: 10.1186/s40001-023-01373-3.

5. Fan Y, Li X, Zhang L, Wan S, Zhang L, Zhou F. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):1-11.
6. Kumar K, Pande BP. Rise of Online Teaching and Learning Processes During COVID-19 Pandemic. In *Predictive and Preventive Measures for Covid-19 Pandemic*. Springer, Singapore; 2021:251-71.
7. Wang X, Hegde S, Son C, Keller B, Smith A, Sasangohar F. Investigating mental health of US college students during the COVID-19 pandemic: Cross-sectional survey study. *J Med Internet Res*. 2020;22(9):e22817.
8. López-Moreno M, López MTI, Miguel M, Garcés-Rimón M. Physical and psychological effects related to food habits and lifestyle changes derived from COVID-19 home confinement in the Spanish population. *Nutrients* 2020;12(11):3445.
9. Chtourou H, Trabelsi K, H'mida C, Boukhris O, Glenn JM, Braich M, et al. Staying physically active during the quarantine and self-isolation period for controlling and mitigating the COVID-19 pandemic: a systematic overview of the literature. *Front Psychol*. 2020; 11:1708.
10. Özdede M, Şahin SC. Views and anxiety levels of Turkish dental students during the COVID-19 pandemic. *J Stomatol*. 2020;73(3):123-28.
11. Soylu Y. The psychophysiological effects of the COVID-19 quarantine in the college students. *Phys Educ Stud*. 2021;25(3):158-63.
12. Kunstler BE, Cook JL, Freene N, Finch CF, Caroline F, Kemp JL, et al. Physiotherapist-led physical activity interventions are efficacious at increasing physical activity levels: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Sport Med*. 2018;28(3):304-15.
13. Neil-Sztramko SE, Ghayyur A, Edwards J, Campbell KL. Physical activity levels of physiotherapists across practice settings: a cross-sectional comparison using self-report questionnaire and accelerometer measures. *Physiother Can*. 2017;69(2):152-60.
14. Topcu-Güçhan Z, Kaygısız-Belgen B, Demiralp C. How are the physical activity and anxiety levels of the university students affected during the coronavirus (Covid-19) pandemic? *Balt J Health Phys Act*. 2020;12(6):4.
15. Sağlam M, Arıkan H, Savcı S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Krabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills*. 2010;111(1):278-84.
16. IPAQ Research Committee. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms [Internet]. 2005. Available from <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>
17. Silva-Batista C, Urso RP, Silva AEL, Bertuzzi R. Associations between fitness tests and the International Physical Activity Questionnaire—Short form in healthy men. *J Strength Cond Res*. 2013;27(12):3481-87.
18. Sarıçam H, Çelik İ, Aytunga O. Kısa Azim (Sebat) Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlilik Çalışması. *Uluslararası Türkçe Edebiyat Kültür Eğitimi (TEKE) Dergisi* 2016;5(2):927-35.
19. Bakioğlu F, Korkmaz O, Ercan H. Fear of COVID-19 and positivity: Mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. *Int J Ment Health Addict*. 2021;19(6):2369-82.
20. Evans JD. *Straightforward statistics for the behavioral sciences*. Thomson Brooks/Cole Publishing Co; 1996.
21. Rutkowska A, Kacperak K, Rutkowski S, Cacciante L, Kiper P, Szczegielniak J. The impact of isolation due to COVID-19 on physical activity levels in adult students. *Sustain* 2021;13(2):446.
22. Talapko J, Perić I, Vulić P, Pustijanac E, Jukić M, Bekić S, et al. Mental health and physical activity in health-related university students during the COVID-19 pandemic. *Healthcare* 2021;9(7):801.
23. Azzi DV, Melo J, Neto ADAC, Castelo PM, Andrade EF, Pereira LJ. Quality of life, physical activity and burnout syndrome during online learning period in Brazilian university students during the COVID-19 pandemic: A cluster analysis. *Psychol Health Med*. 2022;27(2):466-80.
24. Mahdy MA. The impact of COVID-19 pandemic on the academic performance of veterinary medical students. *Front Vet Sci*. 2020;7:732.
25. Kim DH, Lee HJ, Lin Y, Kang YJ. Changes in academic performance in the online, integrated system-based curriculum implemented due to the COVID-19 pandemic in a medical school in Korea. *J Educ Eval Health Prof*. 2021;18:24.
26. Adeyeye B, Ojih SE, Bello D, Adesina E, Yartey D, Ben-Enukora CA, et al. Online Learning Platforms and Covenant University Students' Academic Performance in Practical Related Courses during COVID-19 Pandemic. *Sustain* 2022;14:878.
27. Rossetini G, Geri T, Turolla A, Viceconti A, Scum C, Mirandola M, et al. Online teaching in physiotherapy education during COVID-19 pandemic in Italy: a retrospective case-control study on students' satisfaction and performance. *BMC Med Educ*. 2021;21(1):1-7.
28. Elhadary T, Elhady IA, Mohamed AA, Alawna M. Evaluation of academic performance of science and social science students in Turkish Universities during COVID-19 crisis. *J Crit Rev*. 2020;7:1740-51.
29. Bono G, Reil K, Hescox J. Stress and wellbeing in urban college students in the US during the COVID-19 pandemic: Can grit and gratitude help? *Int J Wellbeing*. 2020;10(3).
30. Thomas LMB. Stress and depression in undergraduate students during the COVID-19 pandemic: Nursing students compared to undergraduate students in non-nursing majors. *J Prof Nurs*. 2022;38:89-96.
31. de Zepetnek JT, Martin J, Cortes N, Caswell S, Boolani A. Influence of grit on lifestyle factors during the COVID-19 pandemic in a sample of adults in the United States. *Pers Individ Dif*. 2021;175:110705.
32. Elsharkawy NB, Abdelaziz EM. Levels of fear and uncertainty regarding the spread of coronavirus disease (COVID-19) among university students. *Perspect Psychiatr Care* 2021;57(3):1356-64.
33. Fedorenko EJ, Kibbey MM, Contrada RJ, Farris SG. Psychosocial predictors of virus and social distancing fears in undergraduate students living in a US COVID-19 "hotspot". *Cogn Behav Ther*. 2021;50(3):217-33.
34. Barbosa-Camacho FJ, Romero-Limón OM, Ibarrola-Peña JC, Almanza-Mena YL, Pintor-Belmontes KJ, Sánchez-López VA, et al. Depression, anxiety, and academic performance in COVID-19: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2022;22(1):443.
35. Kuśniercz C, Rogowska AM, Kwaśnicka A, Ochnik D. The Mediating Role of Orthorexia in the Relationship between Physical Activity and Fear of COVID-19 among University Students in Poland. *J Clin Med*. 2021;10(21):5061.

ÜNİVERSİTE ÖĞRENCİLERİNİN RUHSAL HASTALIKLARA YÖNELİK TUTUMLARI VE EMPATİ İLE İLİŞKİSİ

UNIVERSITY STUDENTS' ATTITUDES TOWARD MENTAL ILLNESS AND THEIR RELATIONSHIP TO EMPATHY

Gözde BACIK YAMAN¹, Hanım KUMBUL², Büşra KÖYÜSTÜ³, İbrahim HÜSEYNOV³, Gülin ÖZDAMAR ÜNAL¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

² Burdur İl Sağlık Müdürlüğü, Burdur, TÜRKİYE

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Bacik Yaman G, Kumbul H, Köyüstü B, Hüseyinov İ, Özdamar Ünal G. Üniversite Öğrencilerinin Ruhsal Hastalıklara Yönelik Tutumları ve Empati ile İlişkisi. Med J SDU 2023; 30(4): 662-671.

Öz

Amaç

Ruhsal hastalıklar dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu çalışmada üniversite öğrencilerinin ruhsal hastalıklara yönelik tutumlarını belirlemek ve bunun empati ile ilişkisini incelemek amaçlanmaktadır.

Gereç Yöntem

Türkiye'de Eylül 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında çevrimiçi anket aracılığıyla kesitsel bir çalışma gerçekleştirildi. 2022-2023 eğitim öğretim yılında üniversiteye devam eden 666 üniversite öğrencisi Sosyodemografik Veri Formu, Ruhsal Hastalıklara Yönelik İnançlar Ölçeği ve Empati Ölçeğini içeren anketi tamamladılar. Katılımcıların ruhsal hastalıklar ile ilgili ders alıp almadıkları ve kendilerinde bir ruhsal hastalık olduğunda bunu biriyle paylaşıp paylaşmayacakları sorgulandı.

Bulgular

Cinsiyete göre kadınların Empati Ölçeği ortanca puanı erkeklere göre istatistiksel düzeyde anlamlı olarak

daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,085$, $p<0,001$). Öğrencilerin öğrenim gördüğü bölüme göre Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği ve Empati Ölçeği toplam puanlarının farklılık göstermediği belirlendi (sırasıyla $p=0,097$, $p=0,150$). Tıp fakültesi öğrencileri arasında psikiyatri stajı almayan öğrencilerin stajı alanlara göre Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği toplam puanı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,025$). Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği toplam puanı ile Empati Ölçeği puanı arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir korelasyon bulundu ($\rho=-0,097$; $p=0,012$).

Sonuç

Üniversite öğrencilerinin ruhsal hastalıklara karşı tutumları eğitim yılı ve ruhsal hastalıklara yönelik ders alma durumlarına göre farklılık göstermektedir. Ruhsal hastalıklara yönelik eğitim oturumlarının planlanması tutumları olumlu yönde değiştirebilir görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Damgalanma, Empati, Ruhsal hastalıklara yönelik tutumlar

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: G.B.Y. / yaman.eg@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.09.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.10.2023

ORCID IDs of the authors: G.B.Y:0000-0002-1259-4964; H.K:0000-0001-9129-5411;

B.K: 0009-0007-4554-4342; İ.H: 0000-0002-9236-4033; G.Ö.Ü: 0000-0002-6750-468X

Abstract

Objective

Mental illnesses are a significant public health problem worldwide. This study aims to determine university students' attitudes toward mental illnesses and examine their relationship with empathy.

Material and Method

A cross-sectional study was conducted in Turkey between September 2022 and April 2023 through an online survey. In the 2022-2023 academic year, six hundred sixty-six university students completed the questionnaire, including the Sociodemographic Data Form, Beliefs Towards Mental Illness Scale, and Empathy Scale. It was questioned whether the participants had taken a course on mental illness and whether they would share it with someone if they had a mental illness.

Results

According to gender, the median Empathy Scale

score of females was statistically significantly higher than that of males ($p=0.085$, $p<0.001$, respectively). The Beliefs about Mental Illness Scale and Empathy Scale scores did not differ according to the department of study ($p=0,097$, $p=0,150$, respectively). Among the medical faculty students, the Beliefs Towards Mental Illness Scale score was statistically significantly higher in students who did not take a psychiatry internship than in those who did ($p=0.025$). There was a low significant negative correlation between the total score of the Beliefs about Mental Illness Scale and the Empathy Scale score ($\rho=-0,097$; $p=0,012$).

Conclusion

University students' attitudes towards mental illnesses differed according to the year of education and the status of taking courses on mental illnesses. It seems that planning training sessions on mental illnesses may positively change attitudes.

Keywords: Attitudes Toward Mental Illness, Empathy, Stigma

Giriş

Dünya Sağlık örgütü zihinsel hastalıkların ve madde kullanımı bozukluklarının ölümcül olmayan hastalık yükünün %30'unu oluşturduğunu bildirmektedir (1). Türkiye'de ruhsal hastalıkların hastalık yükünün %19'unu oluşturmaktadır (2). Ruhsal hastalıkların her yaş grubunda ortaya çıkmakta, bireyi, aileyi ve toplumu olumsuz etkilemektedir. Ruh sağlığı sorunu olan kişilere yönelik olumsuz inançlar, onları damgalayıcı, ayrımcı, tutum ve davranışlara yol açmaktadır (3).

Ruhsal hastalıklarda damgalama sorunların ifadesini ve yardım aramayı engelleyen kültürel bir sorun olarak görülmektedir (4). Damgalamanın ruhsal hastalıklarda tedaviyi sürdürme ve hastanın bir hekim tarafından takip edilmesinde güçlükler neden olduğu kabul edilmektedir (5-7). Araştırmalar, damgalamanın bireylerin sosyal ilişkilerini ve kendileri hakkındaki algılarını da etkilediğini doğrulamaktadır (8). Görülme sıklığının giderek artması nedeniyle ruhsal hastalığı olan bireylere yönelik tutumları anlaşılması ve bu tutumların farklı değişkenler ile ilişkisinin incelenmesi önem taşımaktadır (9).

Empati kavramı ruhsal hastalıklara yönelik inançlarla ilişkili bir değişken olarak ele alınmaktadır. Empati becerileri iyi olan bireylerin karşılarındaki kişinin duygularını kolayca hissedebildikleri, problem çözme

becerilerini etkin olarak kullanabildikleri, toplumsal duyarlılıklarını artırdıkları, olaylara ön yargısız yaklaşabildikleri, başkalarına yardım etmeye istekli oldukları ve kişilerarası ilişkilerde daha ılımlı oldukları belirtilmektedir (10). Çalışmaların gözden geçirilmesi empatinin damgalamanın potansiyel bir yordayıcısı olabileceğini de düşündürmektedir (11). Ruhsal hastalıklara yönelik damgalamanın varlığı, üniversite popülasyonunda, daha spesifik olarak da sağlık bilimleri ile ilgili çalışmalarda da belgelenmiştir (12-14). Özellikle üniversite öğrencilerinin ruhsal hastalıklara ilişkin inançlarını anlamak, toplumun geleceğini şekillendireceği için dikkate değerdir. Bu çalışmada üniversite öğrencilerinin ruhsal hastalıklara yönelik tutumlarını belirlemek ve bunun empati ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Tasarımı

2022-2023 Eğitim Öğretim yılı devam ederken 14.09.2022 ile 21.04.2023 tarihleri arasında online anket yoluyla kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Araştırmaya Türkiye'de çeşitli yerlerdeki farklı üniversitelerde okuyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 666 üniversite öğrencisi katılmıştır. Katılımcılardan yaklaşık 10 dakika süren Google Forms çevrimiçi platformu aracılığıyla iletilen anketin üç aşamasını doldurmaları istendi. İlk aşamada genel demografik bilgi-

ler, eğitim bilgileri ve kendileri ya da ailelerinde kronik hastalık varlığı hakkında bilgiler toplayan maddeler vardı. Diğer bölümlerde sırasıyla geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan Empati Ölçeği (EÖ) ve Ruhsal Hastalıklara Yönelik İnançlar Ölçeği (RHYİÖ) yer almaktaydı. Her soruyu yanıtlamadan başka bir soruya geçmek mümkün olmadığından, araştırmaya dahil edilen 666 üniversite öğrencisi anketi tamamlayarak analize tabi tutulmuştur. Anket tamamlandıktan sonra bağlantının süresi doldu ve böylece katılımcılar anketi yalnızca bir kez doldurabildiler. Anket isimsiz ve gizliydi. Anketi doldurma daveti WhatsApp öğrenci grupları, sosyal ağlar ve e-posta yoluyla gönderildi. Araştırmada Kartopu örnekleme tekniği kullanılmıştır. Katılımcılardan anketi mümkün olduğu kadar çok kişiye iletmeleri istendi. Ankete başlamadan önce, her katılımcıdan çalışmanın amacını gözden geçirmesi ve ardından bilgilendirilmiş onam vermesi istendi. Katılımcılara araştırmaya katılmalarının tamamen gönüllü olduğu bilgisi verildi. Katılımcılar çalışmaya katılmalarından dolayı herhangi bir ücret almamışlardır. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna göre yapılmış ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (26.08.2022 tarih ve 17/230 sayılı kararı).

Dahil Etme ve Hariç Tutma Ölçütleri

Araştırmaya alınma kriterleri, 2022-2023 eğitim öğretim yılında Türkiye’de bir üniversitede okuyor olmak, 18 yaşından büyük olmak, araştırmaya katılmayı kabul etmek ve onam formunu imzalamak olarak belirlendi. Üniversite öğrencisi olmayan, araştırmaya katılım onamı vermeyen ve anket sorularını usulüne uygun doldurmayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Veri Toplama Araçları

Genel ve sosyodemografik bilgiler

Katılımcılar, ailelerine ya da kendilerinde kronik bir hastalıkları olup olmadığı, geçmişte veya şu anda teşhis edilmiş bir ruh sağlığı sorunları olup olmadığı veya şu anda tedavi görüp görmedikleri gibi soruları yanıtladı. Bir ruhsal hastalık tanısı alsalar bunu biriyle paylaşıp paylaşmayacakları sorgulandı. Eğitim bilgileri ve tıp fakültesi öğrencisi iseler psikiyatri stajı alıp almadıkları soruldu. Yaş kendi bildirdikleri şekli ile ve cinsiyet 'erkek', 'kadın' ve 'diğer' olarak kaydedildi. Hangi üniversitede okudukları ve şehir bilgisi 'büyük şehir' ve 'büyük şehir değil' olarak gruplara ayrıldı.

Ruhsal hastalığa yönelik inançların değerlendirilmesi

Çalışmamızda farklı kültürlerde ruhsal hastalığa sahip bireylere karşı olumlu ve olumsuz inançları belirlemek için geliştirilmiş bir kendi kendini değerlendirme ölçeği olan RHYİÖ kullanılmıştır. Ölçek 21 maddeden oluşmuş, altılı likert tipi bir ölçektir. Her bir madde 0-5

arasında puanlanmaktadır. Ölçeğin Tehlikelilik, Zayıf Sosyal ve Kişilerarası Beceri ve Çaresizlik olarak üç alt boyutu vardır. Ölçekten toplamda en yüksek 105 puan alınabilmekteyken, alınabilecek en düşük puan 0'dır. Ölçek ruhsal hastalığa yönelik olumsuz inançları içeren ifadelerden oluşmaktadır. Alt boyutlardan ve toplamda alınan yüksek puanlar olumsuz inançları ifade etmektedir (15). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçeğin Cronbach alpha katsayısı 0.82 olup, alt boyut Cronbach alpha değerleri ise 0.69-0.80 arasındadır. Ölçek ve alt ölçekler kabul edilebilir düzeyde iç tutarlılık göstermiştir (16).

Empatik Becerin Değerlendirilmesi

Empati ölçeği Empatizasyon Sistemizasyon teorisi kapsamında geliştirilmiştir (17). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış, iç tutarlılığı 0,84 olarak saptanmıştır (18). Empatiyi ölçmeye yönelik 40 ve çeldirici 20 maddeden oluşmaktadır. Soruların yanıtları iki ucunda "kesinlikle katılıyorum" ve "kesinlikle katılmıyorum" ifadeleri olacak şekilde 4 seçenekten oluşmaktadır. Puanlamada sadece empatiyi değerlendiren 40 soru dikkate alınmaktadır. Bu sorulara verilen yanıtlar içinde en empatik yanıtta 2, ikinci empatik yanıtta 1 ve en az empatik 2 yanıtta 0 puan verilir. Toplamda ölçekten alınabilen en yüksek puan 80'dir. Bazı sorular ters puanlanmaktadır. Yanıtların bazılarında 'kesinlikle katılıyorum' bazılarındaysa 'kesinlikle katılmıyorum' empatik bir yanıtı ifade etmektedir. Çalışmamızda ölçeğin 40 empati sorusundan faktör analizi yöntemiyle seçilen 22 maddeden oluşan kısa formu kullanılmıştır (19).

İstatistiksel Analiz

Veri analizi SPSS 24.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Version 24.0) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı bulgular, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde dağılımları, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, ortanca, minimum değer, maksimum değerle gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım sağlanmadığından istatistik analizlerde non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testinden yararlandı. Ölçeklerin ve alt ölçeklerin birbiriyle ilişkisi Spearman korelasyon testi kullanılarak incelendi. Değişkenler arasındaki korelasyonun derecesi, Spearman korelasyon katsayısı (rho) ile ölçüldü. Korelasyonun derecesi için rho değerinin; 0,05-0,30 aralığı düşük veya önemsiz korelasyon, 0,30-0,40 aralığı düşük orta derecede korelasyon, 0,40-0,60 aralığı orta derecede korelasyon, 0,60-0,70 aralığı iyi derecede korelasyon, 0,70-0,75 aralığı çok iyi derecede korelasyon, 0,75-1,00 aralığı mükemmel korelasyon olarak tanımlandı (20).

Bulgular

Araştırma grubunun sosyodemografik ve tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Araştırma grubunu yaş ortanca değeri 21 (min=18-max=52) olarak saptandı. Cinsiyete göre dağılımında araştırma grubunun %68.3'ü (n=455) kadındı. Öğrencilerin öğrenim gördükleri üniversitelerin %19.7'si (n=131)

büyükşehirde yer almakta olup %68.9'u (n=459) Akdeniz Bölgesi'ndeydi. Araştırma grubunun %46.8'ini (n=312) oluşturan tıp fakültesi öğrencilerinin %79.5'i (n=284) henüz psikiyatri stajını yapmamıştı.

Araştırma grubunun %75.4'ü (n=502) ruhsal açıdan bir hastalığı olması durumunda bunu bir başka kişiyle paylaşabileceğini ifade etti. Katılımcıların %23.4'ü

Tablo 1

Araştırma grubunun sosyodemografik ve tanımlayıcı özellikleri

Özellik (n)		n (%)
Yaş (n:666)	Median (min-max)	21 (18-52)
Cinsiyet (n:666)	Kadın Erkek	455 (68.3) 211 (31.7)
Okulunun büyükşehirde bulunma durumu (n:666)	Büyükşehir değil Büyükşehir	535 (80.3) 131 (19.7)
Okulunun bulunduğu bölge (n:666)	Karadeniz Bölgesi Marmara Bölgesi Güneydoğu Anadolu Bölgesi Doğu Anadolu Bölgesi İç Anadolu Bölgesi Ege Bölgesi Akdeniz Bölgesi	96 (14.4) 30 (4.5) 7 (1.1) 1 (0.2) 66 (9.9) 7 (1.1) 459 (68.9)
Bölüm (n:666)	Tıp Fakültesi Tıp dışındaki sağlıkla ilgili fakülteler Diğer fakülteler	312 (46.8) 144 (21.6) 210 (31.5)
Tıp Fakültesi öğrencilerinin psikiyatri stajı alma durumu (n:312)	Hayır, almadım Evet, aldım	248 (79.5) 64 (20.5)
Okuduğu sınıf (n:666)	Hazırlık 1. Sınıf 2. Sınıf 3. Sınıf 4. Sınıf 5. Sınıf 6. Sınıf	2 (0.3) 157 (23.6) 147 (22.1) 114 (17.1) 133 (20.0) 74 (11.1) 39 (5.9)
Bir ruhsal hastalığı olsaydı bunu biriyle paylaşma durumu (n:666)	Hayır Evet	164 (24.6) 502 (75.4)
Ailede psikiyatrik hastalığı olan kişi varlığı (n:666)	Hayır, yok Evet, var	510 (76.6) 156 (23.4)
Kendisine psikiyatrik bir hastalık tanısı konma durumu (n:666)	Hayır, konmadı Evet, kondu	531 (79.7) 135 (20.3)
Halen psikiyatrik tedavi görme durumu (n:135)	Hayır, görmüyorum Evet, görüyorum	60 (9.0) 75 (11.3)
Ailede ek hastalık varlığı (n:666)	Hayır, yok Evet, var	405 (60.8) 261 (39.2)
Kendisinde ek hastalık varlığı (n:666)	Hayır, yok Evet, var	585 (87.8) 81 (12.2)

Tablo 2

Araştırma grubunun ruhsal hastalıklara yönelik inanç ve empati ölçeği puanları

	n	Median (min-max)
Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği	Tehlikelilik Alt Ölçeği	666 14 (0-25)
	Zayıf Sosyal ve Kişilerarası Beceri Alt Ölçeği	666 19 (0-50)
	Çaresizlik Alt Ölçeği	666 13 (0-30)
	Toplam	666 46 (6-105)
Empati Ölçeği	666	24 (1-44)

(n=156) ailesine, %20.3'ü (n=135) ise kendisine en az bir psikiyatrik hastalık tanısı konduğunu belirtti. (Tablo 1). Öğrencilerin tanı aldığını ifade ettiği psikiyatrik hastalıkların dağılımında en sık sırasıyla anksiyete bozuklukları (%62.9), depresyon (%31.2) ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (%3.4) saptandı. Araştırma grubunun ailesinde bulunduğu ifade edilen psikiyatrik hastalıkların %45.5'ini anksiyete bozuklukları ve %31'ini depresyon oluşturdu. Ruhsal hastalıklar dışında kronik hastalıklar açısından araştırma grubunun %12.2'sinde (n=81) ek hastalık bulunurken, ailelerinde ise bu oran %39.2 (n=261) olarak saptandı. Öğrencilerin verdiği yanıtlar değerlendirildiğinde diyabet (%12.1) ve astım (%12.1) kendilerinde bulunduğunu belirttikleri en sık hastalıklar oldu. Ailelerinde bulunan ek hastalıkların %38.7'sini diyabet, %31.9'unu hipertansiyon, %5.5'ini KOAH oluşturdu. Öğrencilerin ailesinde bulunduğunu ifade ettiği hastalıkların %2.5'i ise kanser olarak saptandı.

Araştırma grubunun Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği'nin alt ölçekleri değerlendirildiğinde Tehlikelilik Alt Ölçeği ortanca puanı 14 (min=0-max=25), Zayıf Sosyal ve Kişilerarası Beceri Alt Ölçeği ortanca puanı 19 (min=0-max=50) ve Çaresizlik Alt Ölçeği ortanca puanı 13 (min=0-max=30) olarak saptandı. Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği-Toplam ortanca puanı 46 (min=6-max=105) iken Empati Ölçeği-Kısa form ortanca puanı 24 (min=1-max=44) idi (Tablo 2). Araştırma grubunun sosyodemografik ve tanımlayıcı özellikleri ile Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği puanı ve Empati Ölçeği puanı arasındaki ilişkiyi gösteren bulgular Tablo 3'te belirtilmiştir. Cinsiyete göre Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği toplam puanı farklılık göstermezken, kadınların Empati Ölçeği ortanca puanı erkeklere göre istatistiksel düzeyde anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,085, p<0,001). Büyükşehirde öğrenim gören öğrencilerin Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği alt ölçek-

leri ve toplam puanı anlamlı olarak daha düşük saptanmış olup (sırasıyla p<0,001, p=0,001, p=0,047, p=0,001), Empati Ölçeği puanında farklılık bulunmadı (p=0,337). Öğrencilerin öğrenim gördüğü bölüme göre Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği ve Empati Ölçeği toplam puanlarının farklılık göstermediği belirlendi (sırasıyla p=0,097, p=0,150). Tıp fakültesi öğrencileri psikiyatri stajını alma durumuna göre değerlendirildiğinde psikiyatri stajı almayan öğrencilerin stajı alanlara göre Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği toplam puanı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken Empati Ölçeği toplam puanı farklılık göstermedi (sırasıyla p=0,025, p=0,286). Tıp fakültesi öğrencileri sınıflarına göre değerlendirildiğinde ise psikiyatri stajının yer almadığı ilk 3 dönemdeki öğrencilerin benzer şekilde Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği toplam puanı anlamlı olarak yüksek düzeyde olup Empati Ölçeği toplam puanında farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,006, p=0,810). Ruhsal bir hastalığı olması halinde bu durumu biriyle paylaşacağını ifade edenlerin Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği toplam puanı anlamlı olarak daha düşük iken Empati Ölçeği toplam puanı anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001, p<0,001). Kendisinde psikiyatrik hastalık tanısı olan öğrencilerde Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği toplam puanı anlamlı olarak daha düşük saptanırken (p<0,001); halen kendisinin psikiyatrik tedavi görme durumu ile ailesinde psikiyatrik hastalığı olan kişi varlığı her iki ölçek toplam puanı üzerine etkisi olmadığı görüldü. Kendisinde ve ailesinde ek hastalık varlığı her iki ölçek puanları üzerinde anlamlı farklılık oluşturmadı (Tablo 3).

Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği'nin alt ölçek puanlarının birbiriyle ilişkisi Tablo 4'te gösterilmiş olup Tehlikelilik Alt Ölçeği puanı ile Zayıf Sosyal ve Kişilerarası Beceri Alt Ölçeği puanı arasında pozitif yönde iyi derecede anlamlı bir korelasyon saptandı (rho=0,649; p<0,001). Tehlikelilik Alt Ölçeği pua-

Tablo 3

Araştırma grubunun sosyodemografik ve tanımlayıcı özellikleri ile Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği ve Empati Ölçeği puanları arasındaki ilişki

		Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği						Empati Ölçeği			
Tehlikelilik Alt Ölçeği		Zayıf Sosyal ve Kişilerarası Beceri Alt Ölçeği		Çaresizlik Alt Ölçeği		Toplam		Toplam			
Özellikler (n)		Median (min-max)	p	Median (min-max)	p	Median (min-max)	p	Median (min-max)	p	Median (min-max)	p
Cinsiyet	Kadın (n:455) Erkek (n:211)	14 (0-25) 15 (0-25)	0,050	18 (0-50) 20 (1-47)	0,076	13 (0-30) 14 (0-30)	0,343	45 (6-105) 48 (6-102)	0,085	25 (5-44) 22 (1-42)	<0,001
Okulunun büyükşehirde bulunma durumu	Büyükşehir değil (n:535) Büyükşehir (n:131)	15 (0-25) 13 (0-25)	<0,001	19 (0-50) 17 (1-47)	0,001	13 (0-30) 12 (0-30)	0,047	48 (6-105) 41 (7-102)	0,001	24 (1-44) 23 (8-42)	0,337
Bölüm	Tıp Fakültesi (n:312) Tıp dışındaki sağlıkla ilgili fakülteler (n:144) Diğer fakülteler (n:210)	14 (0-25) 14 (1-25) 15 (2-25)	0,205*	19 (1-50) 20 (3-47) 19 (0-50)	0,048*	13 (0-30) 13 (1-29) 13 (1-30)	0,401*	44 (6-105) 46 (6-98) 48 (12-100)	0,097*	24 (1-44) 24 (6-44) 24 (5-42)	0,150*
Tıp Fakültesi öğrencilerinin psikiyatri stajı alma durumu	Hayır, almadım (n:248) Evet, aldım (n:64)	14 (0-25) 13 (0-25)	0,075	19 (1-50) 15,5 (1-46)	0,039	13 (0-30) 12 (1-30)	0,120	46 (6-105) 39 (7-101)	0,025	23 (1-43) 25 (8-44)	0,286
Okuduğu sınıf	İlk 3 dönem (n:159) Son 3 dönem (n:153)	15 (4-25) 13 (0-25)	<0,001	20 (1-50) 17 (1-46)	0,009	13 (1-30) 12 (0-30)	0,310	48 (10-105) 41 (6-101)	0,006	23 (1-42) 24 (8-44)	0,810
Bir ruhsal hastalığı olsaydı bunu biriyle paylaşma durumu	Hayır (n:164) Evet (n:502)	15 (1-25) 14 (0-25)	0,009	21 (3-50) 18 (0-47)	<0,001	15 (1-30) 13 (0-30)	0,001	51 (6-105) 44 (6-101)	<0,001	21 (1-42) 25 (5-44)	<0,001
Ailede psikiyatrik hastalığı olan kişi varlığı	Hayır, yok (n:510) Evet, var (n:156)	15 (0-25) 13 (1-25)	0,009	20 (0-50) 17 (1-47)	<0,001	13 (0-30) 14 (0-30)	0,054	48 (6-105) 42,5 (6-101)	0,074	24 (1-44) 24 (5-43)	0,606
Kendisine psikiyatrik bir hastalık tanısı konma durumu	Hayır, konmadı (n:531) Evet, kondu (n:135)	15 (0-25) 11 (0-25)	<0,001	20 (0-50) 13 (1-47)	<0,001	13 (0-30) 13 (0-30)	0,552	48 (6-105) 37 (6-101)	<0,001	24 (1-44) 25 (5-43)	0,127
Halen psikiyatrik tedavi görme durumu	Hayır, görmüyorum (n:60) Evet, görmüyorum (n:75)	13 (5-24) 10 (0-25)	0,008	15 (2-47) 12 (1-46)	0,032	13 (3-27) 13 (0-30)	0,908	38,5 (13-98) 37 (6-101)	0,102	24 (5-40) 25 (6-43)	0,783
Ailede ek hastalık varlığı	Hayır, yok (n:405) Evet, var (n:261)	14 (0-25) 14 (0-25)	0,684	19 (1-50) 19 (0-46)	0,891	13 (0-30) 14 (2-30)	0,343	46 (6-105) 46 (7-101)	0,802	24 (1-44) 24 (5-44)	0,743
Kendisinde ek hastalık varlığı	Hayır, yok (n:585) Evet, var (n:81)	14 (0-25) 13 (1-21)	0,024	19 (0-50) 18 (1-39)	0,097	13 (0-30) 13 (3-28)	0,430	46 (6-105) 46 (10-79)	0,096	24 (1-44) 25 (5-43)	0,181

Mann Whitney U Test, * Kruskal-Wallis Test

Tablo 4

Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği ve Empati Ölçeği'nin korelasyonu

		Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği						Empati Ölçeği			
		Tehlikelilik Alt Ölçeği		Zayıf Sosyal ve Kişilerarası Beceri Alt Ölçeği		Çaresizlik Alt Ölçeği		Toplam			
Özellikler		rho	p	rho	p	rho	p	rho	p		
Yaş		-0,092*	0,018	-0,104**	0,007	-0,046	0,237	-0,093*	0,016	0,001	0,976
Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği	Tehlikelilik Alt Ölçeği	-	-	0,649**	<0,001	0,489**	<0,001	0,790**	<0,001	-0,41	0,285
	Zayıf Sosyal ve Kişilerarası Beceri Alt Ölçeği	-	-	-	-	0,599**	<0,001	0,914**	<0,001	-0,097*	0,012
	Çaresizlik Alt Ölçeği	-	-	-	-	-	-	0,816**	<0,001	-0,096*	0,013
	Toplam	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,097*	0,012

rho: Spearman Korelasyon Katsayısı *Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

nı ile Çaresizlik Alt Ölçeği puanı arasında ise pozitif yönde orta derecede anlamlı bir korelasyon vardı (rho=0,489; p=<0,001). Zayıf Sosyal ve Kişilerarası Beceri Alt Ölçeği puanı ile Çaresizlik Alt Ölçeği puanı arasında pozitif yönde orta derecede anlamlı bir korelasyon saptandı (rho=0,599; p=0,001). Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği toplam puanı ile Empati Ölçeği-Kısa form puanı arasında negatif yönde düşük düzeyde anlamlı bir korelasyon bulundu (rho=-0,097; p=0,012) (Tablo 4).

Tartışma

Toplumun akıl hastalarına ilişkin tutum ve inançları birçok araştırmanın konusu olmaktadır. Farklı grupların ruhsal bozukluklara ilişkin tutumlarının öğrenilmesi, psikiyatri hizmetlerinin doğru tasarlanmasına yardımcı olan dikkate değer bulgular sağlamaktadır. Çalışmamız sonucunda ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz inanca sahip olan üniversite öğrencilerinin empati becerisinin de düşük olduğu bulundu. Ruhsal hastalığı olduğunda bunu biriyle paylaşabileceğini ifade edenlerin ruhsal hastalıklara yönelik daha olumlu tutumları olduğu gösterildi.

Literatürde cinsiyetin ruhsal hastalıklara yönelik inançları hangi yönde etkilediğine dair veriler çelişkilidir. Cinsiyetin ruhsal hastalıklara ilişkin tutumlar üzerinde bir etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur

(21-23). Benzer şekilde çalışmamızda da cinsiyet ile ruhsal hastalıklara yönelik inançlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çeşitli bölümlerde okuyan 678 üniversite öğrencisinin katıldığı bir çalışmada katılımcıların ruhsal hastalıklara karşı olumsuz inançlarının düşük/orta seviyede olduğu görülmüş ve cinsiyet ile ruhsal hastalıklara yönelik inançlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (24). Kadınların erkeklere göre daha olumlu inançlara sahip olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (25-27). Kadınların erkeklere oranla ruhsal hastalıklara daha az önyargı ile yaklaştıkları, tedavisi için daha az çaresiz hissettikleri tespit edilmiştir (28). Kadınların ruhsal hastalığa sahip bireylere karşı daha koruyucu tutum içinde oldukları saptanmıştır (29). Farklı sonuçlar katılımcıların sosyokültürel özelliklerinden ve eğitim düzeylerinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda öğrencilerin okudukları bölüm ile ruhsal hastalıklara karşı tutumları arasında ilişki saptanmadı ancak tıp fakültesi dışı sağlık ile ilgili bölümde okuyan öğrencilerin ruhsal hastalığı olan bireyler ile daha kısıtlı iletişim kurdukları bulundu. Araştırmalar hemşirelik bölümünde okuyan öğrencilerin ruhsal hastalıklara yönelik inançlarının daha olumlu olduğunu göstermektedir (24, 30-32). Hemşirelik eğitiminde ruhsal hastalığı olan bireylere bakım ve gözlem yapma olanağının sağlanması olumsuz inançları azaltmada etkili olmaktadır. Farklı fakülte öğrencilerinin ruhsal

hastalığı olan bireylere yönelik tutumları karşılaştırıldığı bir çalışmada eczacılık fakültesi öğrencilerinin tıp fakültesi öğrencilerine göre daha olumsuz tutuma sahip olduğu, fen bilimleri öğrencilerinin ise diğer bölümlere göre daha olumlu tutum sergilediği bulunmuştur (33). Sağlık alanında öğrenim gören öğrenciler ile diğer fakülte öğrencilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda sağlık alanında öğrenim gören öğrencilerin ruhsal hastalığı olan bireylere karşı daha anlayışlı davranma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (34-36). Ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz tutumlar sağlık alanında eğitim gören öğrencilerde olduğunda sadece hasta bakımına değil, genel olarak toplumun ruhsal hastalıklara karşı tutumunu olumsuz etkilemektedir.

Ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz algı tutum ve inançların eğitim yolu ile azaltılabileceği bildirilmektedir. Ruhsal hastalıklar ile ilgili ders almanın inançlar üzerinde olumlu etki gösterdiği gösterilmiştir (22, 37, 38). Ruhsal hastalığı olan bireylere yaklaşım ile ilgili derslere devam edenlerin bu kişilere yönelik tutumlarının olumlu yönde değiştiği gösterilmiştir (39). Tıp fakültesinde okuyan 458 öğrenci ile yapılan bir çalışmada son sınıf öğrencilerin ruhsal hastalıklara yönelik tutumlarının daha olumlu olduğu bildirilmiştir (40). Psikiyatri eğitiminin tıp öğrencilerinin psikiyatri hastalarına yönelik tutumları üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan başka bir çalışmada öğrencilerin eğitim yılları arttıkça ruhsal hastalıklara yönelik olumlu inançlarının da arttığı gösterilmiştir (41). Benzer şekilde ülkemizde tıp fakültesi öğrencileri ile yapılan bir araştırmaya göre dönem altı öğrencilerinin dönem bir öğrencilerine göre ruhsal hastalığı olan bireylere yönelik tutumlarının daha olumlu olduğu saptanmıştır (42). Ruhsal hastalıklar ile ilgili eğitimin ve tedavi yolları olduğunun bilinmesinin, bu kişilerin tehlikeli, uzak durulması gereken kişiler olduğu inancını ve hastalık tanısı ile ilgili çaresizlik inançlarını azalttığı görülmektedir (43, 44). Tıp fakültesi öğrencileri, mezun olduklarında dolaylı ya da doğrudan ruhsal hastalığı olan bireylerin bakımında yer alacaklarından ruhsal bozukluklara yönelik tutum ve farkındalıklarının bilinmesi önem taşımaktadır. Yaptığımız çalışmada Tıp Fakültesi öğrencileri arasında psikiyatri stajı almayanların ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz inançlara sahip olduğu ve bu kişiler ile ilişkide daha kaçınmacı davranışları görülmektedir. Benzer şekilde tıp fakültesi ilk 3 dönemde okuyan öğrencilerin ruhsal hastalığa sahip bireyler ile ilgili olumsuz inanışlarının olduğu, bu kişileri tehlikeli gördükleri ve kişilerarası ilişkilerinde kısıtlayıcı davrandıkları; klinik stajların başladığı 4. Dönem ve sonrasında ise olumsuz inançlarının azaldığı tespit edilmiştir. Psikiyatri stajının, tıp öğrencilerinin ruhsal hastalıklara yönelik tutumlarını etkileyen önemli bir faktör olduğu görülmektedir.

Empati ruhsal hastalığı olan bireye olumlu yaklaşıma neden olmakta, sonrasında ise bu kişilere destek olmak için bireysel davranışsal motivasyonları etkilemektedir (45) Psikiyatri servisinde çalışan hemşirelerde yapılan bir çalışmada, empati ile ruhsal bozukluğu olan bireylerle ilişkide kısıtlılığın azaldığı gösterilmiştir (46) Diş hekimliği fakültesinde okuyan 558 öğrencinin dahil edildiği bir çalışma da klinik stajların başladığı dördüncü ve beşinci sınıf öğrencilerinin empatik becerilerinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir (47). Yapılan araştırmalarda empati ve sosyal mesafe düzeyinin ruhsal hastalıklara yönelik inançları etkilediği ve empatik beceri eksikliğinin ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz inançları açıkladığı tespit edilmiştir (48, 49). 536 üniversite öğrencisi ile yapılan çalışmada ruhsal hastalığa yönelik tutumların demografik faktörlerden, öğrenim görülen bölüm ve öğrenim yılından etkilendiği görülmektedir ve ruhsal hastalığa sahip bir yakının olması olumlu tutumlar ile ilişkilendirilmektedir (50). Çalışmamızda bir ruhsal hastalığı olduğunda bunu birisiyle paylaşabileceğini ifade edenlerin empati becerisinin yüksek olduğu ve ruhsal hastalıklara yönelik olumlu tutum ve anlayış gösterdikleri bulundu. Bir ruhsal hastalık tanısı olan öğrencilerin ruhsal hastalıklara yönelik daha olumlu inançlarının olduğu gösterildi. Ruhsal hastalıklara karşı olumlu inançlara sahip olanların empati becerisinin de yüksek olduğu tespit edildi. Ailesinde psikiyatrik hastalık varlığı ve kendisinde/ ailesinde psikiyatri dışı ek hastalık varlığı ile ruhsal hastalıklara yönelik inançlar ve empati becerisi arasında ilişki saptanmadı. Her bir öğrencinin büyüdüğü çevrede toplumun ruhsal hastalıklara bakışı, kendilerinde ruhsal hastalık varlığı ve ruh sağlığı hizmetlerine erişim imkanları ruhsal hastalıklara yönelik tutumları ve empati becerisini etkileyebilmektedir.

Sonuç

Bu çalışma, üniversite öğrencileri arasında kadınların empati becerisinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Empati becerisi yüksek olanların ve ruhsal hastalığı olduğunda bunu biriyle paylaşabileceğini ifade edenlerin ruhsal hastalıklara yönelik olumlu inançlarının olduğunu ortaya koymaktadır. Ruhsal hastalığı olan bireyler ile ilişkide sorun yaşayanların, ruhsal hastalıklar ile ilgili olarak çaresiz hissettiği tespit edilmiştir. Kendisinde bir ruhsal hastalığı olan öğrenciler beklendiği gibi ruhsal hastalıklara yönelik daha anlayışlı ve olumlu tutuma sahip olma eğiliminde olmaktadır. Eğitimi boyunca psikiyatri alanında ders almayanlar ruhsal hastalıklar ile ilgili daha olumsuz inançlara sahiptir. Benzer şekilde tıp fakültesi öğrencileri arasında henüz klinik stajların başlamadığı ilk 3 dönemde ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz inançlar fazla bulunmuştur.

Bu çalışma, üniversite öğrencilerinin ruhsal hastalıklara ilişkin tutumlarının ve bunun empatik beceriler ile ilişkisinin anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Üniversite öğrencilerine ruhsal hastalıklar konusunda bilgi vermeli ve toplum ruh sağlığı ile ilgili eğitim programları planlanmalıdır. Sağlık alanında eğitim gören öğrencilerin ruhsal hastalığı olan bireylere yönelik inançları bilinmeli ve eğitimler verilmelidir. Farklı öğretim yıllarındaki tıp fakültesi öğrencilerini karşılaştıran sınırlı literatür bulunmaktadır. Birbirini takip eden eğitim yıllarını karşılaştıran çalışmalar eğitimin ruhsal hastalıklara yönelik anlayış ve tutumları üzerindeki etkisini anlamaya yardımcı olacaktır.

Sınırlılıklar

Araştırmanın hedef evreni ve örneklemini 2022–2023 eğitim öğretim yılında Türkiye’de okuyan üniversite öğrencileri ile sınırlıdır. Kesitsel doğası nedeniyle veriler genellenemez. Eğitim ile ruhsal hastalıklara yönelik inançların zaman içindeki değişimini değerlendiren prospektif çalışmaların planlanması önerilir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışmanın etik kurul onayı, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (26.08.2022 tarih ve 17/230 sayılı kararı) alındı. Araştırma “Helsinki Deklarasyonu”na göre yapılmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

GBY: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

HK: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görselleştirme; Makalenin Yazımı; Makalenin düzenlenmesi.

BK: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Validasyon; Makalenin Yazımı.

İH: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

GÖÜ: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Makalenin düzenlenmesi.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Mental health [Internet]. 2019 [cited 12 April 2021]. Available from: https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1
2. Sağlık Bakanlığı. Ulusal ruh sağlığı eylem planı 2011-2023 [Internet]. 2011 [cited 15 April 2021]. Available from: <https://docplayer.biz.tr/2527563-T-c-saglikbakanligi-ulusal-ruh-sagligi-eylem-planı-2011-2023.html>
3. Boyd JE, Katz EP, Link BG, Phelan JC. The relationship of multiple aspects of stigma and personal contact with someone hospitalized for mental illness, in a nationally representative sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010;45:1063-1070.
4. Knaak S, Mantler E, Szeto A. Mental illness-related stigma in healthcare: Barriers to access and care and evidence-based solutions. *Healthcare Manag Forum* 2017;30(2): 111-116.
5. Knaak S, Patten S, Ungar T. Mental illness stigma as a quality-of-care problem. *Lancet Psychiatry* 2015;2(10):863-864.
6. Henderson C, Noblett J, Parke H, Clement S, Caffrey A, et al. Mental health-related stigma in health care and mental health-care settings. *The Lancet Psychiatry* 2014;1(6):467-482.
7. Sartorius N. Iatrogenic stigma of mental illness: Begins with behaviour and attitudes of medical professionals, especially psychiatrists. *BMJ* 2002;324(7352):1470-1471.
8. Makowski AC, von dem Knesebeck O. Depression stigma and migration—results of a survey from Germany. *BMC Psychiatry* 2017;17:381.
9. Kılıç C. Current status of prevalence of psychiatric psychiatric disorders and their treatment in Turkey. *Toplum ve Hekim* 2020;35(3):179-187.
10. Eren HK, Gürhan N. Determination of the relationship between the beliefs of nursing students toward mental illness and their empathic tendency levels. *Perspect Psychiatr Care* 2021;57:1034-1040.
11. Webb M, Peterson J, Willis SC, Rodney H, Siebert E, Carlile JA, et al. The role of empathy and adult attachment in predicting stigma toward severe and persistent mental illness and other psychosocial or health conditions. *J Ment Health Couns* 2016;38(1): 62-78.
12. Granados-Gámez, G, Lopez Rodriguez MDM, Corral Granados A, Márquez-Hernández VV. Attitudes and Beliefs of Nursing Students toward Mental Disorder: The Significance of Direct Experience with Patients. *Perspect Psychiatr Care* 2017;53:135-143.
13. Poreddi V, Thimmaiah R, Math SB. Attitudes toward people with mental illness among medical students. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6:349–354.
14. Patten SB, Remillard A, Phillips L, Modgill G, Szeto AC, Kassam A et al. Effectiveness of contact-based education for reducing mental illness-related stigma in pharmacy students. *BMC Med Educ.* 2012;12:120.
15. Hirai M, Clum GA. Development, Reliability, and Validity of The Beliefs Toward Mental Illness Scale, *J Psychopathol Behav Assess.* 2000;22(3):221-236.
16. Bilge A, Çam O. Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançlar Ölçeği'nin geçerliliği ve güvenilirliği/validity and reliability of beliefs towards mental illness scale. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2008;9(2):91-94.

17. Baron-Cohen S, Wheelwright S. The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *J Autism Dev Disord*. 2004;34:163-175.
18. Bora E, Baysan L. Empati Ölçeği-Türkçe Formunun Üniversite Öğrencilerinde Psikometrik Özellikleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2009;19(1):39-47.
19. Wakabayashi A, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Goldenfeld N, Delaney J, Fine D, et al. Development of short forms of the Empathy Quotient (EQ-Short) and the Systemizing Quotient (SQ-Short). *Pers Individ Dif*. 2006;41(5):929-940.
20. Hayran, M. Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. 1. Basım. Ankara:Art Ofset Matbaacılık Yayıncılık Organizasyon; 2011.
21. Chauhan S, Parmar SS. Attitudes and beliefs of medical students towards individuals with mental illness-a multicentric, cross sectional study. *Acta Psychopathol*. 2017;3(S2):80-88.
22. Dal Ü, Gülerüz İO, Ülker E, Demiray T. Beliefs of nursing students for mental illnesses. *Journal of Nursing Science* 2018;1(2):14-18.
23. Javed Z, Naeem F, Kingdon D, Irfan M, Izhar N, Ayub M. Attitude of the university students and teachers towards mentally ill, in Lahore, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2006;18(3).
24. Ünal E, Uyaroğlu AK. The relationship between beliefs toward mental illnesses, empathic tendency and social distancing in university students. *Arch Psychiatr Nurs*. 2022;41:348-353.
25. Angermeyer MC, Matschinger H. The stigma of mental illness: effects of labelling on public attitudes towards people with mental disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108(4):304-309.
26. Şahin-Tarım H, Yılmaz M. Investigation in terms of socio-demographic variables of beliefs about mental illness of university students studying in health field. *Mersin University Journal of Health Sciences* 2018;11(2):134-146.
27. Savrun BM, Arıkan K, Uysal O, Cetin G, Poyraz BC, Aksoy C, et al. Gender effect on attitudes towards the mentally ill: A survey of Turkish university students. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2007;44(1):57-61.
28. Ünal S, Hisar F, Özgüven Z. Üniversite Öğrencilerinin Ruhsal Hastalığa Yönelik İnançları. *Dusunen Adam* 2010;23(3).
29. Ng P, Chan KF. Sex differences in opinion towards mental illness of secondary school students in Hong Kong. *Int J Soc Psychiatry* 2000;46(2):79-88.
30. Akgün-Çıtak E, Budak E, Kaya Ö, Öz Ş, Şahin S, Taran N. Determination of the beliefs towards to mental illness in nursing students in Baskent University. *Journal of Hacettepe University Faculty of Nursing* 2010;17(2):68-73.
31. Kayahan M. Attitudes towards schizophrenia and influence of psychiatric training in nursing students. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;6(1):27-34.
32. Özbaş D, Buzlu S. The ideas of the nursing students about psychiatric nursing lesson and roles of psychiatric nurse. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences* 2011;14(1):31-40.
33. Shehata WM, Abdeldaim DE. Stigma towards mental illness among Tanta university students. *Egypt. Community Mental Health Journal* 2020;56:464-470.
34. Ka Fai C, Chen E, Liu C. University students' attitudes towards mental patients and psychiatric treatment. *Int J Soc Psychiatry* 2001;47(2):63-72.
35. Vijayalakshmi P, Reddy D, Math SB, Thimmaiah R. Attitudes of undergraduates towards mental illness: A comparison between nursing and business management students in India. *Afr J Psychiatry* 2013;19(3):8-873.
36. Rayan A, Jaradat A. Stigma of mental illness and attitudes toward psychological help-seeking in Jordanian university students. *Research in Psychology and Behavioral Sciences* 2016;4(1):7-14.
37. Aslantaş H, Koyak HÇ, Sarı E. Factors affecting the beliefs toward mental illnesses and social distances of high school students. *Çukurova Med J* 2019;44(4):1272-1283.
38. Li W, Reavley N. Recognition and beliefs about treatment for mental disorders in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:129-149.
39. Sahin G, Amancalı M, Sayın SA, Yakar A, Buzlu S. Undergraduate nursing students' attitudes towards patients with mental disorders and related factors. *Acıbadem University Health Sciences Journal* 2019;10(2):218-224.
40. Yadav T, Arya K, Kataria D, Balhara YPS. Impact of psychiatric education and training on attitude of medical students towards mentally ill: A comparative analysis. *Ind Psychiatry J* 2012;21(1):22.
41. Telles-Correia D, Marques JG, Gramaça J, Sampaio D. Stigma and attitudes towards psychiatric patients in Portuguese medical students. *Acta Med Port* 2015;28(6):715-719.
42. Birdoğan SY, Berksun EO. Tıp fakültesi 1. sınıf ve 6. sınıf öğrencilerinde psikiyatrik hastaya yönelik tutumlar. *Kriz Dergisi* 2002;10(2):1-7.
43. Lampe L, Coulston C, Walter G, Malhi G. Familiarity breeds respect: attitudes of medical students towards psychiatry following a clinical attachment. *Australas Psychiatry* 2010;18(4):348-353.
44. Tan SM, Azmi MT, Reddy JP, Shaharom MH, Rosdinom R, Maniam T, et al. Does clinical exposure to patients in medical school affect trainee doctors' attitudes towards mental disorders and patients? A pilot study. *Med J Malaysia* 2005;60:328-337.
45. Dovidio JF, Gaertner SL, Kawakami K. Intergroup contact: The past, present, and the future. *Group Process Intergroup Relat* 2003;6(1):5-21.
46. Yang CPP, Hargreaves WA, Bostrom A. Association of empathy of nursing staff with reduction of seclusion and restraint in psychiatric inpatient care. *Psychiatr Serv*. 2014;65(2):251-254.
47. Hepdeniz ÖK, Temel UB, Uğurlu M. Bir dış hekimliği fakültesinde lisans öğrencilerinin empati düzeylerinin değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2023;30(2):235-244.
48. Arslantaş H, Abacıgil F, Adana F, Karadağ Ş, Koyak HÇ. Beliefs of Nursing Students about Mental Illnesses and Social Distance: The Effects of Theoretical and Practical Psychiatric Nursing Education. *In Yeni Symposium* 2019;57(1).
49. Oban G, Kucuk L. The effect of the education aiming at informing about schizophrenia to social distance and attitudes among high school students/Lise öğrencilerinde şizofreniye yönelik bilgilendirme eğitiminin sosyal mesafe ve tutuma etkisi. *Journal of Education and Research in Nursing* 2012;9(2):35-42.
50. Antoniadis D, Gouti A, Kaloudi E, Turlende N, Douzenis A, Christodoulou C, et al. Greek students' attitudes towards mental disorders. *Psychiatriki* 2016;27(2):98-105.

EPIGALLOCATECHIN GALLATE SENSITIZES PANCREATIC CANCER CELLS TO GEMCITABINE BY MODULATING MICRORNA EXPRESSION PROFILE

EPIGALLOKATEŞİN GALLAT, PANKREAS KANSER HÜCRELERİNİ GEMSİTABİN'E KARŞI MİKORNA İFADE PROFİLİNİ DEĞİŞTİREREK HASSASLAŞTIRMAKTADIR

Ali Haydar KAYGUSUZ¹, Fatma SOGUTLU¹, Cigir BIRAY AVCI¹

¹ Ege University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Izmir, TÜRKİYE

Cite this article as: Kaygusuz AH, Sogutlu F, Biray Avcı C. Epigallocatechin Gallate Sensitizes Pancreatic Cancer Cells to Gemcitabine by Modulating MicroRNA Expression Profile. Med J SDU 2023; 30(4): 672-679.

Öz

Amaç

Pankreas kanser, gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olup, 5 yıllık ortalama sağkalım oranının %5'ten az olduğu malign bir hastalıktır. Gemcitabin (GEM), FDA onaylı bir piriimidin antimetaboliti olup, pankreas kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, tüm bölünen hücreleri hedef alması sebebiyle, GEM tedavisi gören pankreas kanseri hastalarında ciddi yan etkiler sıklıkla gözlemlenmektedir. Sonuç olarak, meta-analizler, GEM'in diğer aktif bileşiklerle kombinasyonunun, pankreas kanser hastalarının 1 yıllık sağkalım oranını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Epigallokateşin-3-gallat (EGCG), yeşil çayda (*Camellia sinensis*) bulunan aktif bir bileşik olup, pankreas kanserinde antikanser aktivitesi kanıtlanmıştır. Devamındaki çalışmalarda da EGCG'nin pankreas kanseri hücrelerinin GEM'e karşı hassasiyetini artırdığı gösterilmiştir. Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalar arasında, EGCG ve GEM kombinasyonunun pankreatik kanser patolojisinde kritik bir epigenetik düzenleyici olan mikroRNA ifadesinin üzerine etkisi incelenmemiştir. Bu çalışmada, GEM ve EGCG kombinasyonunun PANC1 hücrelerindeki sitotoksik ve apoptotik etkile-

rinin belirlenmesi ve kanser progresyonunda rol oynayan mikroRNA'ların ifade düzeyleri üzerindeki etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

GEM ve EGCG'nin PANC1 hücrelerindeki sitotoksitesi WST-1 testi kullanılarak değerlendirildi ve kombinasyon etkileri izoblogram analizi kullanılarak analiz edildi. Apoptoz analizi, Annexin V yöntemi kullanılarak yapıldı. MikroRNA izolasyonu miRNeasy Kiti ile gerçekleştirildi ve miScript II Ters Transkriptaz Kiti kullanılarak cDNA sentezi yapıldı. Kanser hücresi proliferasyonu, apoptozis ve metastazda rol oynayan mikroRNA'ların ifadesindeki değişiklikler, gerçek zamanlı qRT-PCR analizi kullanılarak incelendi.

Bulgular

GEM'in 24, 48 ve 72 saatteki IC50 değerleri sırasıyla 72.85 µM, 26.55 µM ve 9.38 µM olarak belirlendi. EGCG'nin 24, 48 ve 72 saatteki IC50 değerleri sırasıyla 64.36 µM, 48.34 µM ve 19.73 µM olarak belirlendi. 24 ve 72 saatte GEM:EGCG oranı 2:3 olarak birleştirildiğinde sinerjistik bir etki gözlemlenirken, 48 saatte güçlü sinerjistik bir ilaç etkileşimi gözlemlendi. Sadece 26.55 µM konsantrasyonda GEM ile tedavi edilen grupta taze ortam verilen kontrol grubuna kıyasla

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: C. B. A. / cbavci@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 15.09.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.12.2023

ORCID IDs of the authors: A.H.K: 0000-0002-5139-0411; F.S: 0000-0002-1210-7660;

C.B.A: 0000-0001-8251-4520

apoptozda 4.2 kat artış meydana geldiği saptanırken, kombinasyon uygulaması (EGCG: 3.14 µM, GEM: 4.71 µM) apoptozda 12.04 kat artışa neden olmuştur. Kombinasyon tedavisi sonrası, tümör baskılayıcı mikroRNA'ların, miR-137 ve miR-130a-3p, ifadesi artarken, onkogenik mikroRNA'ların, miR-27a-3p, miR-425-5p, miR-183-5p, miR-187-3p, miR-21-5p, miR-324-5p ve miR-486-5p, ifadesi azaldı.

Sonuç

EGCG, pankreatik kanseri GEM'e epigenetik mekanizmalar aracılığıyla hassaslaştırabilir ve yeni terapötik yaklaşımların ışığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Epigallocateşin gallat, Gecsitabin, mikroRNA, Pankreas kanseri

Abstract

Objective

Pancreatic cancer is a leading cause of cancer-related deaths in developed countries, with a 5-year average survival rate of less than 5%, making it a malignant disease. Gemcitabine (GEM), an FDA-approved pyrimidine antimetabolite, is widely used in pancreatic cancer treatment. However, due to its targeting of all dividing cells, severe side effects are frequently observed in patients undergoing GEM treatment for pancreatic cancer. Consequently, meta-analyses have shown that the combination of GEM with other active compounds significantly improves the 1-year survival rate of pancreatic cancer patients. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), an active compound found in green tea (*Camellia sinensis*), has proven anticancer activity in pancreatic cancer. Subsequent studies have demonstrated that EGCG enhances the sensitivity of pancreatic cancer cells to GEM. However, among the studies conducted to date, the impact of the combination of EGCG and GEM on the expression of critical microRNAs, which act as key epigenetic regulators in pancreatic cancer pathology, has not been investigated. This study aims to determine the cytotoxic and apoptotic effects of the combination of GEM and EGCG on PANC1 cells and to examine its

effectiveness on the expression levels of microRNAs involved in cancer progression.

Material and Method

Cytotoxicity of GEM and EGCG in PANC1 cells was assessed using the WST-1 assay, and combination effects were analyzed using isobologram analysis. Apoptosis analysis was performed using the Annexin V method. miRNA isolation was conducted with the miRNeasy Kit, followed by cDNA synthesis using the miScript II Reverse Transcription Kit. Changes in the expression of miRNAs involved in cancer cell proliferation, apoptosis, and metastasis were examined using real-time qRT-PCR analysis.

Results

The IC50 values for GEM at 24, 48, and 72 hours were determined as 72.85 µM, 26.55 µM, and 9.38 µM, respectively. EGCG's IC50 values at 24, 48, and 72 hours were determined as 64.36 µM, 48.34 µM, and 19.73 µM, respectively. When combined at a 2:3 ratio (GEM: EGCG) at 24 and 72 hours, a synergistic effect was observed, while at 48 hours, a strong synergistic drug interaction was observed. At a concentration of only 26.55 µM, the group treated with GEM showed a 4.2-fold increase in apoptosis compared to the control group receiving fresh medium. In contrast, the combination treatment (EGCG: 4.71 µM, GEM: 3.14 µM) resulted in a remarkable 12.04-fold increase in apoptosis. After combination treatment, the expression of tumor suppressor miRNAs, miR-137, and miR-130a-3p, increased, while the expression of oncogenic miRNAs, including miR-27a-3p, miR-425-5p, miR-183-5p, miR-187-3p, miR-21-5p, miR-324-5p, and miR-486-5p, decreased.

Conclusion

EGCG can sensitize pancreatic cancer to GEM through epigenetic mechanisms, shedding light on novel therapeutic approaches.

Keywords: Epigallocatechin gallate, Gemcitabine, mikroRNA, Pancreatic cancer

Introduction

Pancreatic cancer, representing the 7th leading cause of cancer-related deaths according to 2020 GLOBOCAN data, remains a lethal malignancy with both its incidence and mortality rates consistently on the rise (1). Surgical resection can only be

performed in approximately 15-20% of patients following initial diagnosis. Unfortunately, nearly 40% of patients are diagnosed at the metastatic stage, leaving unresectable tumors to be managed solely through chemotherapy and radiation therapy (2). Gemcitabine (GEM), the first drug FDA-approved for pancreatic cancer treatment, is considered a cornerstone in the management of pancreatic

ductal adenocarcinoma, especially in cases of local progression or metastatic tumors. However, its use as a single agent is associated with systemic toxicity, potential development of resistance, or recurrence. Consequently, researchers have directed their efforts towards evaluating different combination therapies, a trend supported by prospective clinical trials and meta-analyses that have shown enhanced clinical outcomes when gemcitabine is used in combination (3). Combinations of chemotherapeutic agents with distinct molecular targets have not only shown the potential to increase drug efficacy but also to reduce side effects that often result from high doses of single chemotherapeutics. This has led to increased interest in the combination of natural compounds with chemotherapeutics due to their potential to exhibit lower toxicity (4).

Upon entering the cell, GEM is metabolized by nucleoside kinases into dFdCDP and dFdCTP. This metabolic process inhibits the activity of ribonucleotide reductase, responsible for DNTP synthesis, thereby preventing cells from transitioning through the G1/S phase of the cell cycle and inhibiting DNA synthesis. As a result, Gemcitabine induces cell death (5).

The main catechin in green tea, Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), has been identified as a polyphenolic compound with anti-cancer activity due to its anti-inflammatory, pro-oxidant, cell cycle modulation, and cell death-inducing properties (6). In the case of pancreatic cancer, it has been revealed that EGCG reduces cell proliferation, invasion, metastasis, and migration, leading to cell cycle arrest and stimulation of apoptosis (7). When investigating the combined effects of GEM and EGCG on pancreatic cancer in both *in vivo* and *in vitro* research, it has been observed that the combination suppresses Akt and EMT, thereby reducing migration and invasion (8). Additionally, the combination of GEM with EGCG suppresses glycolysis, leading to decreased cell proliferation (9). Furthermore, the combination has been found to inhibit the ERK pathway, which is responsible for drug resistance (10). The impact of EGCG and GEM in combination on miRNA expression, which contributes to malignant processes, remains an area of ongoing research and is lacking in the literature.

This study aims to assess the cytotoxic and apoptotic effects resulting from the combination of Gemcitabine and EGCG on PANC1 cells. Subsequently, the effectiveness of this combination in influencing miRNA expression levels associated with cancer progression will be investigated.

Material and Method

Cell Culture and Chemicals

The PANC1 cell line (Cat. No: CRL-1469), which will be used as the pancreatic ductal adenocarcinoma, was purchased from ATCC. To support the proliferation of PANC1 cells, Dulbecco's Eagle's Minimum Essential Medium growth medium was supplemented with 1% 2 mM L-glutamine, 1% penicillin/streptomycin, 100 μ L of plasmocin, and 10% Fetal Bovine Serum. The cells were cultured under conditions with 95% humidity, 37°C, and 5% CO₂. EGCG (Cat. No: E4143, Sigma-Aldrich) and Gemcitabine (Cat. No: 95058-81-4, Selleckchem), obtained in powdered form, were dissolved in sterile water to prepare a 5 mM stock solution, which was then stored at -80°C. Each experiment was conducted with cells corresponding to the fourth passage, involving the thawing of cells preserved at -80°C as the third passage.

WST-1 Test

The WST-1 test was conducted to examine the impact of each drug individually and in combination on cell viability. PANC1 cells were seeded in a 96-well plate with a density of 1×10^3 cells/well. Initially, a cytotoxicity test was established to determine the individual IC₅₀ values of GEM and EGCG, revealing the cytotoxic effects of both agents separately on PANC1 cells. In the subsequent step, considering the previously determined IC₅₀ values, experiments were set up for both the GEM treatment group and the EGCG treatment group individually on the same plate. Additionally, a combination group (IC₅₀(GEM):IC₅₀(EGCG)) was established on the same plate based on the predetermined ratios. After 24 hours (h) of seeding, the cells were treated with EGCG in a concentration range of 9.37 μ M to 300 μ M for 24, 48, and 72 h. Similarly, GEM was applied at concentrations ranging from 6.25 μ M to 200 μ M. Following the incubation period, WST solution was added to each well with 10 μ L, and the plate was incubated for 0.5 to 4 h. During this incubation, microplate readings were taken every 30 minutes at a reference wavelength range of 450 nm to 620 nm using a microplate reader (Multiskan FC, Thermo). The experiments were independently conducted in triplicate, and the results were presented on dose-response graphs.

Isobologram Analysis

Cells were seeded into 96-well plates at a density of 1×10^3 cells/well. Based on the IC₅₀ values, GEM and EGCG were combined in a 2:3 ratio for PANC1 cells. Following the combination treatment, absorbance values obtained at 24, 48, and 72 h were analyzed

using CalcuSyn 2.0 software (Biosoft) utilizing the Chou-Talalay theorem. Dose-response curves were plotted, and parameters including the fraction affected by the applied doses (Fa), the dose at which 50% effect is achieved (ED50), combination indices (CI), dose reduction indices (DRI), and the slope of the dose-response curve (m) were determined. The experiments were conducted in three separate replicates. The experiment results have been presented through Dose-Effect, Median-Effect, and Fraction (Fa)-Combination index (CI) graphs. The synergistic effect of the combination is illustrated on the Fraction -Combination index graph.

Apoptosis Analysis

The evaluation of the apoptotic effects of GEM, EGCG, and their combinations in pancreatic cancer cells involved treating cells with the designated doses. After treatment, the cells were subjected to the Annexin V method following the kit protocol. Subsequently, the cells were evaluated using BD ACCURI C6 flow cytometry (BD Biosciences Pharmingen). This analysis aimed to assess the population of cells undergoing apoptosis based on Annexin V staining.

miRNA Microarray Analysis

Following 48 h of treatment with EGCG, GEM, and their combination, total RNA isolation was carried out from both the dose and control groups using the miRNeasy Kit (Cat. No: 217084, Qiagen). The concentration and purity of the obtained RNA samples were assessed by measuring absorbance at wavelengths of 260/280 nm and 230/260 nm using a Nanodrop device (Thermo Scientific). From the isolated high-quality small RNAs, cDNA synthesis was performed using the miScript II Reverse Transcription Kit (Cat. No: 218193, Qiagen). Changes in miRNA expression in pancreatic cancer were analyzed using a miRNA PCR Array (Qiagen) containing 84 miRNAs implicated in cancer pathogenesis. The Roche Light Cycler 480 platform was used for this analysis. Internal controls, including SNORD61, SNORD72, SNORD96A, and RNU6-6P, were used. The analyses were conducted using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. This method enables relative quantification of miRNA expression levels, normalized to internal controls, and presented relative to control groups.

Statistical Analysis

The relative expression of miRNAs was calculated using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. In this calculation, all dose-treated groups were compared to the untreated control group. The fold changes and significances of miRNA expressions were calculated using the student t-test. MiRNA expressions that changed \pm two-fold or

more compared to the untreated control group, with p-values < 0.05 , were considered significant. The IC50 values (half-maximal inhibitory concentration) and ED50 (median effective dose) values of the active substance on the cells were calculated using CalcuSyn v.2 software.

Results

Evaluation of the Effects of Gemcitabine, EGCG, and Combinations on Cell Viability

In PANC1 cells, the IC50 value of Gemcitabine was determined to be 72.85 μM (r: 0.94; m: 0.49437 \pm 0.083729) at 24 h, 26.55 μM (r: 0.94; m: 0.77940 \pm 0.066475) at 48 h, and 9.38 μM (r: 0.97; m: 0.49791 \pm 0.058230) at 72 h (Fig. 1A, Fig. 1B). For the EGCG compound, the IC50 values in PANC1 cells were 64.36 μM (r: 0.94; m: 0.49159 \pm 0.086826) at 24 h, 48.34 μM (r: 0.98; m: 0.77940 \pm 0.066475) at 48 h, and 19.73 μM (r: 0.99; m: 0.95816 \pm 0.061960) at 72 h.

Isobologram analysis was conducted for GEM and EGCG combinations at 24, 48, and 72 h. According to this analysis, the CI value of the Fa50 for the combination was 0.326 (synergistic) at 24 h, 0.216 (strongly synergistic) at 48 h, and the combination index for the Fa50 at 72 h was found to be 0.311 (synergistic). Further experiments were carried out based on the strong synergism data observed at the 48th h. When looking at the dose reduction index (DRI) at the 48th h, EGCG exhibited a DRI of 10.26-fold (from 48.34 μM to 4.71 μM), while GEM showed a DRI of 8.85-fold (from 26.55 μM to 3.14 μM) (Fig. 2A-C; Table 1).

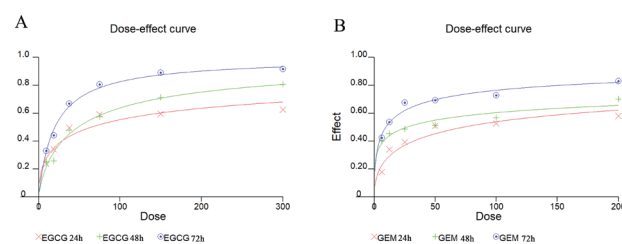


Figure 1

Dose-Effect Curve of GEM (Gemcitabine) and EGCG (Epigallocatechin-3-gallate) at 24, 48, and 72 hours

Evaluation of Apoptotic Effects of Single and Combination Agent Administration on PANC1 Cells

When evaluating the apoptotic effects of GEM and EGCG's IC50 doses and the combination's ED50 value on PANC1 cells at 48 h, compared to the

Table 1

Effect of EGCG, GEM and their combinations in PANC1 cells. DRI: Dose reduction index, CI: Combination index, RoM: Regression value of single drug administration, RoC: Regression value of combination

Time (hour)	24 h		48 h		72 h	
Drug	GEM	EGCG	GEM	EGCG	GEM	EGCG
IC ₅₀	72.85 µM	64.36 µM	26.55 µM	48.34 µM	9.38 µM	19.73 µM
ED ₅₀	8.8 µM	13.21 µM	3.14 µM	4.71 µM	1.70 µM	2.55 µM
RoM	0.94	0.94	0.94	0.98	0.97	0.99
DRI	8.27	4.87	8.85	10.26	5.51	7.73
CI	0.33 "synergistic"		0.22 "strongly synergistic"		0.31 "synergistic"	
RoC	0.97		0.98		0.98	

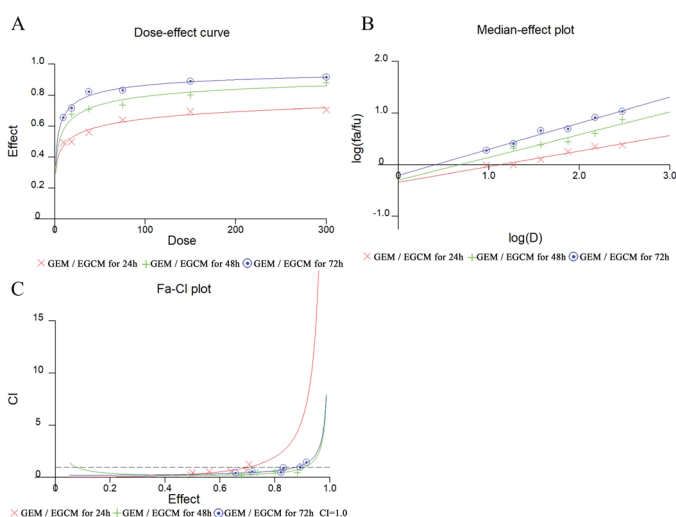


Figure 2

Dose-Effect, Median-Effect, Fraction (Fa)-Combination index (CI) plot of GEM (Gemcitabine) and EGCG (Epigallocatechin-3-gallate) combination at 24, 48, and 72 hours

Table 2

Demonstration of the effect of GEM, EGCG and their combination on miRNA expression in PANC1 cells

miRNA	GEM		EGCG		GEM/EGCG	
	Fold change	p value	Fold change	p value	Fold change	p value
miR137	9.8	0.000026	12.84	0.000024	19.54	0.000033
miR130a-3p	3.3	0	3.4	0	4.4	0
miR27a-3p	-3.5	0.0000001	-3.9	0.0000001	-5.2	0.0000004
miR425-5p	-2.9	0.0000005	-2.9	0.0000002	-3.9	0.000002
miR183-5p	-3.7	0.000002	-4.06	0.000002	-5.63	0.000002
miR187-3p	-3.61	0	-4.5	0	-5.64	0
miR21-5p	-1.09	0.000001	-3.1	0.0000001	-3.7	0.0000001
miR324-5p	-2.53	0.000001	-	-	-3.4	0.000001
miR486-5p	-2.5	0.000001	-	-	-4.5	0.000001
miR30b-5p	2.07	0	-	-	-	-

untreated group, it was found that the apoptotic rate was 4.2% in cells treated with EGCG, 10.6% in cells treated with GEM, and 30.1% in the combination group (Fig. 3A-D). EGCG showed a 1.68-fold increase in apoptosis, GEM exhibited a 4.24-fold increase, and the combination demonstrated a remarkable 12.04-fold increase in apoptosis, highlighting the enhanced apoptotic effects of the combination treatment.

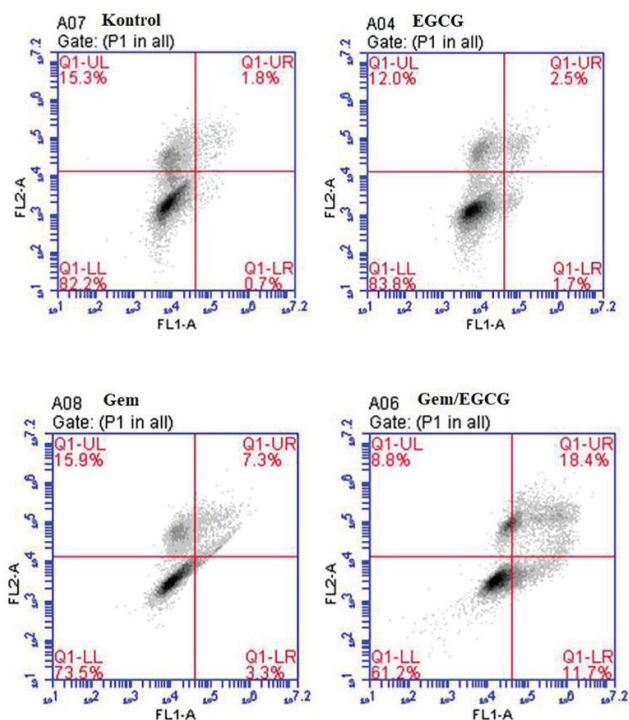


Figure 3

Visualization of the apoptotic effect of Untreated Control, EGCG, GEM, and combination in PANC1 cells. Bottom left: live cells, bottom right: early apoptotic, top right: late apoptotic, top left: necrotic cell percentages are shown.

miRNA Expression Changes Caused by Active Compounds in Cells

In PANC1 cells treated with IC50 value of GEM (26.55 μ M) for 48 h, it was observed that the expression of miR137, miR130a-3p, and miR30b-5p increased, while the expression of miR27a-3p, miR183-5p, miR425-5p, miR187-3p, miR324-5p, miR486-5p, and miR21-5p decreased. After treatment with EGCG at its IC50 dose (48.34 μ M) for 48 h, PANC1 cells exhibited increased expression of miR137 and miR130a-3p, while the expression of miR425-5p, miR183-5p, miR187-3p and miR21-5p decreased. Furthermore, the combination treatment (GEM: 3.14 μ M and EGCG: 4.71 μ M) for 48 h led to increased expression of miR137 and miR130a-3p, while the

expression of miR27a-3p, miR425-5p, miR183-5p, miR187-3p, miR21-5p, miR324-5p and miR486-5p decreased (Table 2).

Discussion

MicroRNAs (miRNAs) binding to the 3'-UTR end of target mRNA play a pivotal role in governing biological processes by either inducing mRNA degradation or suppressing translation. Due to their ability to regulate the expression of oncogenes and tumor suppressor mRNAs, miRNAs significantly impact cellular functions. Notably, in pancreatic cancer, their expressions and oscillations display significant variations when compared to healthy pancreatic tissue (11).

In this study, the cytotoxic and apoptotic effects of the combination of GEM and EGCG were investigated in the pancreatic cancer model, PANC1 cells. The aim was to uncover the alterations in miRNA expression that might contribute to the efficacy of this combination in controlling cancer progression. Following the determination of the IC50 values of the active compounds, EGCG demonstrated a remarkable 3.14-fold reduction in GEM's ED50 value, indicating a strong synergistic effect. This combination exhibited robust synergistic activity in PANC1 cells, ranging from Fa10 to Fa85. These findings underscore the broad therapeutic potential of GEM and EGCG in the context of the pancreatic cancer model. Furthermore, it suggests that dynamic miRNA regulation may play a crucial role in EGCG's therapeutic efficacy, both individually and in combination with GEM.

miR137, a tumor suppressor, effectively inhibits cancer cell proliferation and invasion by targeting multiple oncogenes. Previous studies have demonstrated that miR137 directly targets Akt, a key player in conferring GEM resistance in pancreatic cancer (12). In this study, it was observed that miR137 expression significantly increased in the combination treatment compared to individual applications. Furthermore, miR27a-3p expression, upregulated in pancreatic cancer tissues and cell lines, is associated with lymph node and peritoneal metastasis. It has been shown that GATA6 mRNA, an inhibitor of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process, is negatively correlated with miR27a-3 in pancreatic cancer patients' samples (13). Consistent with these studies, our results suggested that treatment of PANC1 cells with both GEM and EGCG, either individually or in combination, leads to decreased miR27a-3p expression. This highlights miR27a-3p as a potential oncogenic target that can be modulated effectively by the combination of GEM and EGCG in pancreatic cancer.

miR183-5p, by controlling SOCS-6 expression, has been shown to enhance cell proliferation, migration, and invasion in pancreatic cancer models. The downregulation of miR183-5p has been associated with reduced oncogenic effects (14). This study demonstrated a more significant reduction in miR183-5p expression in PANC1 cells when the combination treatment was applied, compared to single-agent applications. Additionally, miR187, a positive regulator of the EMT process, exhibited decreased expression in response to the combination of GEM and EGCG.

The overexpression of miR30c-5p and miR30c-2-3p has been found to reduce cell proliferation, migration, and invasion in PANC1 cells upon transfection (15). Otherwise, miR425-5p's expression in pancreatic cancer tumor tissues has been correlated with lymph node metastasis, clinical stage, and differentiation degree (16). In the current study, the combination treatment of PANC1 cells with GEM and EGCG led to a decrease in miR425-5p expression, while miR30 expression increased. Taken together, the data from this study suggest that the combination of GEM and EGCG may reverse the invasive nature of pancreatic cancer through the regulation of miRNA expression levels.

miR130a, known for its role in chemoresistance development, exhibits reduced expression in high-risk premalignant pancreatic lesions (17). Moreover, miR130a-3p has tumor-suppressive activity and is known to target EPS8, ZWINT, SMC4, LDHA, GJB2, ZCCHC24, TOP2A, ANLN, and ADCY3 genes, which are associated with poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma (18). In the present study, the expression of miR130a-3p increased in the pancreatic cancer model treated with GEM and EGCG. Giovannetti et al. have revealed that miR21 is upregulated in GEM-resistant pancreatic cancer cells and that silencing miR21 sensitizes pancreatic cancer cells to GEM (19). In this study, both EGCG alone and in combination with GEM decreased the expression of miR130a-3p and miR21. Consequently, EGCG may enhance sensitivity to GEM in pancreatic cancer.

Wang et al. observed that the downregulation of miR486-5p coincided with increased apoptosis when they treated PANC1 cells with 5-Fluorouracil in vitro. This suggests that the downregulation of miR486-5p could enhance the anti-tumor effect of GEM (20). In our study, while GEM alone led to the downregulation of miR486-5p, the combination of GEM and EGCG further reduced miR486-5p expression compared to single-agent treatment. miR324-5p acts as a tumor

suppressor by targeting different genes. It has been shown to induce apoptosis by targeting FGFR3 in colon cancer and inhibiting cancer cell proliferation by targeting FOS in cervical cancer (21, 22).

In the current study, EGCG, either alone or in combination with GEM, reduced the expression of miR324-5p. When investigating the correlation between the expression levels of apoptosis-associated miRNAs and cell death, it was observed that untreated control cells had significantly lower apoptosis rates compared to cells treated with GEM, EGCG, or their combination. The combination of GEM and EGCG displayed a synergistic effect, increasing apoptosis by 12.04-fold.

Conclusions

The effectiveness of the EGCG and GEM combination in pancreatic cancer has been established in previous studies, yet the miRNA profile supporting its anticancer activities has not been elucidated. In this study, regulators contributing to the upregulation of tumor-suppressor miRNAs and the downregulation of oncogenic miRNAs in the cytotoxic and apoptotic activities of the combination have been revealed. Determining the correlation between the altered expression of miRNAs and the targets of these miRNAs following the administration of GEM and EGCG in pancreatic cancer is an explicit goal for future studies.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

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

Funding

This study was supported by the Ege University Research Foundation (Project no: TYL-2019-20764).

Availability of Data and Materials

The data and materials used in this study are available.

Authors Contributions

Ç. B.A: funding acquisition, resources, supervision, and review & editing draft.

A.H.K: formal analysis, investigation, and writing-original draft.

F.S: formal analysis, investigation, and writing-original draft.

References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
- Lu CH, Chen WT, Hsieh CH, Kuo YY, Chao CY. Thermal cycling-hyperthermia in combination with polyphenols, epigallocatechin gallate and chlorogenic acid, exerts synergistic anti-cancer effect against human pancreatic cancer PANC-1 cells. *PLoS One* 2019;14(5):e0217676.
- Jin J, Teng C, Li T. Combination therapy versus gemcitabine monotherapy in the treatment of elderly pancreatic cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:475-80.
- Castañeda AM, Meléndez CM, Uribe D, Pedroza-Díaz J. Synergistic effects of natural compounds and conventional chemotherapeutic agents: recent insights for the development of cancer treatment strategies. *Heliyon.* 2022;8(6):e09519.
- Amrutkar M, Gladhaug IP. Pancreatic Cancer Chemoresistance to Gemcitabine. *Cancers (Basel).* 2017;9(11).
- Gan RY, Li HB, Sui ZQ, Corke H. Absorption, metabolism, anti-cancer effect and molecular targets of epigallocatechin gallate (EGCG): An updated review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(6):924-41.
- Azimi H, Khakshur AA, Abdollahi M, Rahimi R. Potential New Pharmacological Agents Derived From Medicinal Plants for the Treatment of Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2015;44(1):11-5.
- Wei R, Penso NEC, Hackman RM, Wang Y, Mackenzie GG. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Suppresses Pancreatic Cancer Cell Growth, Invasion, and Migration partly through the Inhibition of Akt Pathway and Epithelial-Mesenchymal Transition: Enhanced Efficacy when Combined with Gemcitabine. *Nutrients.* 2019;11(8).
- Wei R, Hackman RM, Wang Y, Mackenzie GG. Targeting Glycolysis with Epigallocatechin-3-Gallate Enhances the Efficacy of Chemotherapeutics in Pancreatic Cancer Cells and Xenografts. *Cancers (Basel).* 2019;11(10).
- Wei R, Wirkus J, Yang Z, Machuca J, Esparza Y, Mackenzie GG. EGCG sensitizes chemotherapeutic-induced cytotoxicity by targeting the ERK pathway in multiple cancer cell lines. *Arch Biochem Biophys.* 2020;692:108546.
- Namima D, Fujihara S, Iwama H, Fujita K, Matsui T, Nakahara M, et al. The Effect of Gemcitabine on Cell Cycle Arrest and microRNA Signatures in Pancreatic Cancer Cells. *In Vivo.* 2020;34(6):3195-203.
- Kanteti R, Batra SK, Lennon FE, Salgia R. FAK and paxillin, two potential targets in pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2016;7(21):31586-601.
- Martinelli P, Carrillo-de Santa Pau E, Cox T, Sainz B, Jr., Dusetti N, Greenhalf W, et al. GATA6 regulates EMT and tumour dissemination, and is a marker of response to adjuvant chemotherapy in pancreatic cancer. *Gut.* 2017;66(9):1665-76.
- Park YG, Lee KH, Lee JK, Lee KT, Choi DW, Choi SH, et al. [MicroRNA expression pattern in intraductal papillary mucinous neoplasm]. *Korean J Gastroenterol.* 2011;58(4):190-200.
- Fan J, Li H, Nie X, Yin Z, Zhao Y, Chen C, et al. MiR-30c-5p ameliorates hepatic steatosis in leptin receptor-deficient (db/db) mice via down-regulating FASN. *Oncotarget.* 2017;8(8):13450-63.
- Lu Y, Wu X, Wang J. Correlation of miR-425-5p and IL-23 with pancreatic cancer. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4595-9.
- Permeth-Wey J, Chen YA, Fisher K, McCarthy S, Qu X, Lloyd MC, et al. A genome-wide investigation of microRNA expression identifies biologically-meaningful microRNAs that distinguish between high-risk and low-risk intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *PLoS One.* 2015;10(1):e0116869.
- Fukuhisa H, Seki N, Idichi T, Kurahara H, Yamada Y, Toda H, et al. Gene regulation by antitumor miR-130b-5p in pancreatic ductal adenocarcinoma: the clinical significance of oncogenic EPS8. *J Hum Genet.* 2019;64(6):521-34.
- Khan MA, Zubair H, Srivastava SK, Singh S, Singh AP. Insights into the Role of microRNAs in Pancreatic Cancer Pathogenesis: Potential for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Adv Exp Med Biol.* 2015;889:71-87.
- Wang W, Liu B, Sun S, Lan L, Chen Y, Han S, et al. Down-regulation of miR-486-5p Enhances the Anti-Tumor Effect of 5-Fluorouracil on Pancreatic Cancer Cells. *Onco Targets Ther.* 2020;13:1649-59.
- Wu M, Li W, Huang F, Sun J, Li KP, Shi J, et al. Comprehensive Analysis of the Expression Profiles of Long Non-Coding RNAs with Associated ceRNA Network Involved in the Colon Cancer Staging and Progression. *Sci Rep.* 2019;9(1):16910.
- Fan MJ, He PJ, Lin XY, Yang CR, Li CZ, Xing LG. MicroRNA-324-5p affects the radiotherapy response of cervical cancer via targeting ELAV-like RNA binding protein 1. *Kaohsiung J Med Sci.* 2020;36(12):965-72.

YAPAY ZEKÂ DESTEKLİ SOHBET ROBOTLARININ YAYGIN ORTODONTİK SORULARI CEVAPLAMA BAŞARISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATING THE SUCCESS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE CHATBOTS IN ANSWERING COMMON ORTHODONTIC QUESTIONS

Sercan TAŞKIN¹, Mine GEÇGELEN CESUR¹, Mustafa UZUN¹

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE

Cite this article as: Taşkın S, Geçgelen Cesur M, Uzun M. Yapay Zekâ Destekli Sohbet Robotlarının Yaygın Ortodontik Soruları Cevaplama Başarısının Değerlendirilmesi. Med J SDU 2023; 30(4): 680-686.

Öz

Amaç

Bu çalışmada ortodontik tedavi gören hastaların ortodontistlerine yaygın olarak sordukları soruların yapay zekâ destekli sohbet robotları tarafından cevaplanma başarısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ortodontik tedavi gören hastaların yaygın olarak sordukları 15 soru internet veri tabanından araştırılarak ChatGPT3.5, ChatGPT4, BING ve ZekAI uygulamalarına 15 Mayıs 2023'te sorulmuştur. Uygulamaların verdikleri cevaplar iki ortodonti uzmanı, iki ortodonti araştırma görevlisi ve iki diş hekimi tarafından 1 (en yeterli)'den 5 (en yetersiz)'e kadar oluşturulan Likert Skalası ölçeğine göre puanlanmıştır.

Bulgular

İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda çalışmada yer alan iki ortodonti uzmanı (MGC, MU) ve iki ortodonti asistanı (AAA, ST) ChatGPT4 uygulamasına BING uygulamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük puan vermiştir ($p<0,001$). Hekimlerin uygulamalara verdikleri başarı puanları değerlendirildiğinde, BING uygulamasının çalışmada yer alan diş hekimlerinden birinden (ÇA) aldığı başarı puanı ortodonti araştırma görevlilerine (AAA, ST) göre is-

tatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olmuştur ($p<0,001$). Çalışmada yer alan diş hekimlerinden biri (ÇA) ise ZekAI uygulamasını ortodonti uzmanı (MU), diğer diş hekimi (MMU) ve ortodonti araştırma görevlisine (ST) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede başarılı değerlendirmiştir ($p<0,001$). Tüm yapay zekâ sohbet robotları kendi aralarında kıyaslandığında ChatGPT4'ün en istenilen cevapları verdiği bulunmuştur ($p<0,001$).

Sonuç

Bu çalışma, cevapları değerlendiren hekimlere göre ChatGPT4 uygulamasının ChatGPT3.5, BING ve ZekAI uygulamalarına göre yaygın ortodontik sorulara cevap vermede hekimlere yardımcı olabilecek en güvenilir uygulama olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Ortodontide hasta bilgilendirme, Ortodontide yapay zekâ, Yapay zekâ sohbet robotu

Abstract

Objective

The aim of this study is to evaluate the success of artificial intelligence chatbots in answering commonly asked questions by patients undergoing orthodontic treatment to their orthodontists.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: M.G.C. / minegecgelen@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 02.10.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 06.12.2023

ORCID IDs of the authors: S.T: 0009-0005-3419-7512; M.G.C: 0000-0002-4234-3496;

M.U:0000-0003-3813-3493

Material and Method

The 15 questions commonly asked by patients undergoing orthodontic treatment were searched from the internet database and asked to ChatGPT3.5, ChatGPT4, BING, and ZekAI applications on May 15, 2023. The answers given by the applications were scored by two orthodontists, two orthodontic residents, and two dentists on a Likert Scale from 1 (most adequate) to 5 (most inadequate).

Results

In the study, two orthodontists (MGC, MU) and two orthodontic research assistants (AAA, ST) have assigned significantly lower scores to the ChatGPT4 application compared to the BING application ($p<0.001$). When the success scores assigned by the participants to the applications were evaluated, it was found that the BING application received significantly lower success scores from one of the dentists (ÇA) compared to the orthodontic research assistants (AAA, ST) ($p<0.001$). One of the dentists

in the study (ÇA), on the other hand, evaluated the ZekAI application as significantly more successful compared to the orthodontist (MU), the other dentist (MMU), and the orthodontic research assistant (ST) ($p<0.001$). When all artificial intelligence chatbots were compared among themselves, it was found that ChatGPT4 provided the most desired responses ($p<0.001$).

Conclusion

This research has substantiated, based on the evaluation by participants, that the ChatGPT4 application represents the most reliable solution for assisting clinicians in addressing prevalent orthodontic queries, surpassing the ChatGPT3.5, BING, and ZekAI applications in this regard.

Keywords: Artificial intelligence in orthodontics, Chatbots in orthodontics, Orthodontic patient education

Giriş

Bilim ve teknolojideki gelişmeler günlük hayatımızı etkileyen birçok değişime neden olmaktadır. Bu değişime neden olan en önemli yeniliklerden biri de yapay zekâ teknolojisidir. Yapay zekâ uygulamaları birçok sektörde hızla gelişmeye devam etmektedir (1,2). Gelişen yapay zekâ teknolojileri; üretim, ulaşım, enerji, finansal hizmetler, reklamcılık, yönetim ve sağlık hizmetleri gibi çeşitli sektörlerde görev yapmaktadır (3). Sağlık sektöründe, yapay zekâ teknolojisinin kullanımı giderek popüler hale gelmiştir. Yapay zekâ uygulamaları, dergilerden, ders kitaplarından ve klinik uygulamalardan güncel bilgiler sağlayarak klinisyenlere hasta bakımı konusunda yardımcı olmak için kullanılabilir (4). Yapay zekâ tabanlı sohbet robotları, kullanıcılarla doğal dil kullanarak etkileşime girebilen ve genellikle metin tabanlı iletişim arayüzleri aracılığıyla çeşitli hizmetler sağlayan yazılım uygulamalarıdır. Teknolojik cihazlara (akıllı telefonlar ve bilgisayarlar) ve internete artan erişimle birlikte yapay zekâ sohbet robotlarının sağlıkla ilgili erişilebilir bilgi ve hizmet sağlama potansiyeli bulunmaktadır (5).

Yapay zekâ destekli sohbet robotlarının, klinik ortamın dışında hastaların kişisel sağlık endişelerini gidermek için yaygın olarak kullanılacağı tahmin edilmektedir (6). ChatGPT, OpenAI tarafından geliştirilen, gelişmiş doğal dil işleme ve makine öğrenimi yetenekleriyle bilinen bir yapay zekâ tabanlı sohbet robotudur. Micro-

soft Bing, Microsoft tarafından geliştirilen ve konuşma arayüzü aracılığıyla kullanıcılara yardım ve öneriler sağlamak için tasarlanmış bir yapay zekâ tabanlı sohbet robotudur (7). ZekAI, Curiosity Technology tarafından geliştirilen çeşitli yapay zekâ dil modellerinin tek platformda sunulmasını hedefleyen ve görsel üretimine yönelik yapay zekâ modellerini barındıran yapay zekâ tabanlı bir sohbet robotudur (8).

Ortodontik tedavi gören hastaların tedavileri ortalama 2 yıl sürmekte ve ortodontik tedaviden sonra retansiyon fazı olarak adlandırılan, elde edilen tedavi sonuçlarının kalıcılığını sağlayan bir dönem bulunmaktadır (9,10). Ortodontik tedaviler sırasında hastaların hekimlerinden acil randevu talep edebilecekleri durumlar olabilmektedir. Bu durumlar genel olarak yumuşak doku travmaları, braket kopması, kullanılan molar diş bantlarının gevşemesi, yerinden çıkmış ligatür telleri veya tedavi süreçleriyle ilgili soruları olabilmektedir. Ortodontik tedavi gören hastalar gerek tedavi esnasında gerek tedavi sonrasında her zaman hekimlerine ulaşabilme imkânı bulamamaktadır (11).

Hastaların hekimlerine ulaşamadıkları durumlarda sorularını sorabilecekleri yapay zekâ destekli sohbet robotlarının ortodontik soruları cevaplama başarısı açısından literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı ChatGPT3.5, ChatGPT4, BING ve ZekAI yapay zekâ destekli sohbet robotlarının ortodonti kliniklerinde hastalar tarafından yaygın

olarak sorulan soruları cevaplamadaki başarısını değerlendirilmektir.

Gereç ve Yöntem

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür ve bir etik kurul onayı gerektirmemiştir. İki ortodonti uzmanı (MG Cesur [MGC] ve M Uzun [MU]), iki ortodonti asistanı (AA Aldanmaz [AAA] ve S Taşkın [ST]) ve iki diş hekimi (Ç Akarçay [ÇA] ve MM Uzun [MMU]) ortodontik tedavi gören hastalar tarafından yaygın olarak sorulan 15 soruyu, 15 Mayıs 2023 tarihinde ChatGPT3.5, ChatGPT4, BING, ZekAI uygulamalarına sormuştur. Çalışmada yer alan sorular web tabanlı yapılan aramalarda en çok tekrarlanan sorulara dayalı olarak ortodontistler tarafından seçilmiştir (Şekil 1). Tüm uygulamalara erişim, bu çalışmanın amaçları doğrultusunda oluşturulan yeni hesaplarla 15 Mayıs 2023 tarihinde sağlanmıştır. Önceki yanıtların etkisini en aza indirmek için sorulan her soru için yeni bir sohbet penceresi açılmıştır ve yanıtlar daha sonra analiz edilmek üzere kayıt altına alınmıştır. Ardından, değerlendiriciler bu uygulamaların verdiği yanıtları 5'li bir Likert ölçeği kullanarak değerlendirmişlerdir. Likert ölçeğine göre; [1] Uygulama doğru ve yeterli cevap vermiştir; [2] Uygulama doğru yanıt vermiştir ancak yeterli değildir; [3] Uygulama soruya doğrudan cevap vermemiştir ancak soruya doğru cevap bulunabilecek olan kaynakları önermiştir; [4] Uygula-

ma soruya yeterli yanıt verememiştir ve soruya dair kaynak da önermemiştir, [5] Uygulama soruya yanlış cevap vermiştir. Likert ölçeği derecelendirmeleri, [5] en kötü derecelendirme olmak üzere, uygulamaların faydasını ve verimliliğini yansıtacak şekilde tasarlanmıştır.

İstatistiksel analizler R yazılımı (R, sürüm 4.0.5, paket: arsenal, R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya; <http://r-project.org>) ve IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. (Released 2017, Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analiz sonucunda etkileşim anlamlı bulunduğu için SPSS programında Friedman Testi kullanılarak her değerlendirici için uygulamalar arası farklılık değerlendirmesi ve her uygulama için değerlendiriciler arası farklılık değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Farkın anlamlı bulunduğu durumlarda Bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra Dunn Testi uygulanarak, ikili farklılıklar değerlendirilmiştir. Tüm hipotez kontrolleri 0,05 önem seviyesinde gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda çalışmada yer alan iki ortodonti uzmanı (MGC, MU) ve iki ortodonti asistanı (AAA, ST) ChatGPT4 uygulamasına BING uygulamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük puan vermiştir ($p<0,001$) (Tablo 1). Ortodonti uzmanlarının birinin (MU) BING uygulamasına verdiği puan ise ZekAI uygulamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,001$) (Tablo 1). Çalışmada yer alan diş hekimlerinden (ÇA) biri ChatGPT4 uygulamasını diğer uygulamalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede başarılı bulmuştur ($p<0,001$) (Tablo 1). Çalışmada yer alan diğer diş hekimi (MMU) ise BING uygulamasına diğer yapay zekâ uygulamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek puan vermiştir ($p<0,001$) (Tablo 1).

Hekimlerin uygulamalara verdikleri başarı puanları değerlendirildiğinde, BING uygulamasının çalışmada yer alan diş hekimlerinin birinden (ÇA) aldığı başarı puanı ortodonti araştırma görevlilerine (AAA, ST) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,001$) (Tablo 2). Çalışmada yer alan diş hekimlerinden biri (ÇA) ise ZekAI uygulamasını ortodonti uzmanı (MU), diğer diş hekimi (MMU) ve ortodonti araştırma görevlisine (ST) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede başarılı değerlendirmiştir ($p<0,001$) (Tablo 2).

Çalışmaya katılan farklı hekim grupları arasında yapılan değerlendirmede ise BING uygulamasının araş-

- 1) Ortodontik tedavi sürecinde ağrı ve rahatsızlık hissi yaşanır mı?
- 2) Ortodontik tedavi sırasında hangi besinler tüketilebilir ya da tüketilmemesi gerekir?
- 3) Diş tellerinin değişimleri ve kontrolleri ne kadar sıklıkla yapılmalıdır?
- 4) Ortodontik tedavi esnasında spor ve fiziksel aktivitelere devam edilebilir mi?
- 5) Diş telleri varken yemek yemede ve konuşmada zorluk yaşanır mı?
- 6) Ortodontik tedavi sırasında diş ve dişeti bakımı nasıl yapılmalıdır?
- 7) Diş telleri çıkarıldıktan sonra dişlerin tekrar eski haline dönme ihtimali var mıdır?
- 8) Tedavi sonunda takılan retainerların kullanım süresi ne kadar olmalıdır?
- 9) Ortodontik tedavi yüz şeklini değiştirir mi?
- 10) Ortodontik tedaviye başlamak için herhangi bir yaş sınırı var mıdır?
- 11) Ortodontik tedavi için neden diş çekilmesi gerekmektedir?
- 12) Ortodontik tedavi esnasında karşılaşılan acil durumlar nelerdir?
- 13) Diş telleri çıktıktan sonra dişlerin üzerinde lekeler kalır mı?
- 14) Ortodontik tedavi ortalama ne kadar sürer?
- 15) Ortodontik tedavi için braketler mi şeffaf plaklar mı daha iyidir?

Şekil 1

Web tabanlı aramalardan seçilmiş hastalar tarafından sıkça sorulan sorular

tırma görevlilerinden aldığı başarı puanı diş hekimlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olmuştur ($p=0,001$) (Tablo 3).

Tüm yapay zekâ sohbet robotları kendi aralarında kıyaslandığında ChatGPT4'ün en istenilen cevapları verdiği bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4).

Tablo 1

Uygulamaların hekimlerden aldığı başarı puanlarının karşılaştırılması

Kullanılan Sohbet Robotu					
	ChatGPT3.5	ChatGPT4	BING	ZekAI	p
MGC	2,0 (1,0-5,0) ^{a,b}	1,0 (1,0-2,0) ^a	3,0 (1,0-4,0) ^b	2,0 (1,0-2,0) ^{a,b}	<0,001
MU	1,0 (1,0-5,0) ^{a,b}	1,0 (1,0-1,0) ^a	2,0 (1,0-5,0) ^b	1,0 (1,0-2,0) ^a	<0,001
AAA	1,0 (1,0-5,0) ^{a,b}	1,0 (1,0-2,0) ^a	2,0 (1,0-3,0) ^b	2,0 (1,0-3,0) ^{a,b}	<0,001
ST	2,0 (1,0-5,0) ^{a,b}	1,0 (1,0-4,0) ^a	2,0 (1,0-5,0) ^b	1,0 (1,0-2,0) ^{a,b}	<0,001
ÇA	2,0 (1,0-5,0) ^a	1,0 (1,0-2,0) ^b	3,0 (2,0-5,0) ^a	2,0 (2,0-5,0) ^a	<0,001
MMU	1,0 (1,0-5,0) ^a	1,0 (1,0-1,0) ^a	2,0 (1,0-5,0) ^b	1,0 (1,0-2,0) ^a	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler medyan (min.-maks.) şeklinde verilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler istatistiksel olarak benzerliği, farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. $p<0,05$: İstatiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 2

Hekimlerin uygulamalara verdikleri başarı puanlarının değerlendirilmesi

	MGC	MU	AAA	ST	ÇA	MMU	p
ChatGPT3.5	2,0 (1,0-5,0) ^{a,b}	1,0 (1,0-5,0) ^a	1,0 (1,0-5,0) ^{a,b}	2,0 (1,0-5,0) ^{a,b}	2,0 (1,0-5,0) ^b	1,0 (1,0-5,0) ^a	<0,001
ChatGPT4	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-4,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,639
BING	3,0 (1,0-4,0) ^{a,b}	2,0 (1,0-5,0) ^{a,b}	2,0 (1,0-3,0) ^a	2,0 (1,0-5,0) ^a	3,0 (2,0-5,0) ^b	2,0 (1,0-5,0) ^{a,b}	0,001
ZekAI	2,0 (1,0-2,0) ^{a,b}	1,0 (1,0-2,0) ^a	2,0 (1,0-3,0) ^{a,b}	1,0 (1,0-2,0) ^a	2,0 (2,0-5,0) ^b	1,0 (1,0-2,0) ^a	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler medyan (min.-maks.) şeklinde verilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler istatistiksel olarak benzerliği, farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. $p<0,05$: İstatiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 3

Çalışmaya katılan hekim gruplarının uygulamalara verdiği başarı puanlarının karşılaştırılması

	Ortodonti Uzmanları	Araştırma Görevlileri	Diş Hekimleri	p
ChatGPT3.5	1,5 (1,0-5,0)	1,5 (1,0-5,0)	1,5 (1,0-5,0)	0,039*
ChatGPT4	1,0 (1,0-1,5)	1,0 (1,0-2,5)	1,0 (1,0-1,5)	0,819
BING	2,0 (1,5-4,0) ^{a,b}	2,0 (1,5-4,0) ^a	3,0 (2,0-5,0) ^b	0,001
ZekAI	1,5 (1,0-2,0)	1,5 (1,0-2,0)	1,5 (1,5-3,0)	0,053

Tanımlayıcı istatistikler medyan (min.-maks.) şeklinde verilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler istatistiksel olarak benzerliği, farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. *:Bonferonni düzeltmesi sonrası gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. $p<0,05$: İstatiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4

Uygulamaların tüm hekimlerden aldıkları başarı puanlarının karşılaştırılması

Kullanılan Sohbet Robotu					
Ortalama Puan	ChatGPT3.5	ChatGPT4	BING	ZekAI	p
	1,5 (1,0-5,0) ^a	1,0 (1,0-1,5) ^c	2,5 (1,8-4,0) ^b	1,5 (1,3-2,2) ^{a,b}	<0,001

Tanımlayıcı istatistikler medyan (min.-maks.) şeklinde verilmiştir. Aynı satırda yer alan benzer harfler istatistiksel olarak benzerliği, farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. p<0,05: İstatistiksel olarak anlamlıdır.

Tartışma

Yapay zekâ tabanlı sohbet uygulamaları sıklıkla metin destekli arayüzleri sayesinde çeşitli hizmetler sunan yazılım uygulamalarıdır (5). Bu uygulamalar belirli konularda bilgi sunmak, soruları yanıtlamak, müşteri hizmetleri sağlamak ve hatta insanlarla yapay bir sohbet ortamı sağlayarak terapi sunmak gibi farklı amaçlar için kullanılabilir (12). Yakın zamanda yapılan bir çalışma bu uygulamalardan biri olan ChatGPT'nin bilimsel makaleler yazmak için bile kullanılabileceğini ortaya koymuştur (13).

Yapay zekâ sistemlerinin kullanımları arasında teşhis, sağlığın teşviki, danışmanlık ve triyaj da yer almaktadır (14). Hastanın sağlığı söz konusu olduğunda sağlanan bilgilerin doğruluğu büyük önem taşımaktadır (15). Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında bilgi edinmek için sorduğu soruların açık ve net bir şekilde yanıtlanması önemli olup yapay zekâ tabanlı uygulamalar hastalara ilgili bilgileri sağlama konusunda büyük bir potansiyele sahiptir (6).

Ortodonti diş hekimliği dalları arasında son on yılda büyük değişiklikler yaşayarak dijital iş akışına doğru ilerlemektedir. Yeni teknolojilerin ortaya çıkması hastaların tedavi planlamaları konusunda daha iyi bilgilendirilmesine olanak tanımıştır (16). Yapılan literatür taramasında ChatGPT4, ChatGPT3.5, BING, ZekAI gibi yapay zekâ uygulamalarının ortodontik sorulara verdiği cevapların kalitesini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın amacı ChatGPT4, ChatGPT3.5, BING, ZekAI uygulamalarının hastalar tarafından sık sorulan ortodontik sorulara verdikleri cevapların yeterliliğini ve kullanılabilirliğini değerlendirmektedir.

Hastaların kendi sağlık durumları ve sağlık hizmetleri hakkında bilgiye erişebilmeleri sağlık hizmetlerinin önemli bir yönüdür (17). Dijital çağda hastalar sağlık hizmetleri hakkında bilgi edinmek için çok sayıda kaynağa erişebilmektedir (18). Çalışmamızda ChatGPT4

başta olmak üzere bu yapay zekâ destekli uygulamaların hastaların sorularına tatmin edici yanıtlar verdiği ve hastalar tarafından kullanılabileceği ortaya konulmuştur. Ancak hastaların aldıkları bilginin kaynağını doğru bir şekilde anlamaları ve yorumlamaları çok önemlidir. Bu uygulamalar tarafından sağlanan bilgiler her ne kadar doğru olsa bile hastaların bu bilgileri yanlış anlayabilme durumu olduğundan sağlık uzmanlarının hastaların bu kaynaklardan edindikleri bilgileri doğrulaması ve değerlendirmesi büyük önem arz etmektedir (6).

Hastalar için ortodontiye özgü yapay zekâ destekli uygulamaların kullanılması, hastanın bir ortodontistle konuşmaya gerek kalmadan bilgilere erişimini sağlayarak daha iyi bir tedavi uyumu sağlayabilir. Bu durum daha iyi klinik sonuçlar elde ederken hasta ve hekimin boşa geçen zamanını azaltacaktır (19).

Perez-Pino ve ark. (20) ortodonti kliniklerinde rutin olarak sorulan sorulara yapay zekâ destekli sesli sanal asistanların verdiği cevapların değerlendirildiği çalışmada, kullanılan uygulamaların (Google Assistant, Siri, Alexa, Cortona) faydalı olabileceği ancak verdiği cevaplarda önemli farklılıklar olduğu belirtilmiştir (20). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kullanılan 4 uygulamanın (ChatGPT4, ChatGPT3.5, BING, ZekAI) verdiği cevaplar arasında farklılıklar olduğu görülmüştür.

Yakın tarihli bir çalışmada ChatGPT4 ve BING yapay zekâ sohbet uygulamaları oftalmoloji triyajında kullanılmıştır. ChatGPT4, BING uygulamasına göre büyük ölçüde yanlış cevaplar olmadan yüksek düzeyde teşhis ve triyaj doğruluğu sunmuştur (6). Yaptığımız çalışmada iki ortodonti uzmanı ve iki ortodonti asistanı sık karşılaşılan hasta sorularını yanıtlama açısından değerlendirdiğinde benzer şekilde ChatGPT4 uygulamasını BING uygulamasına göre daha başarılı bulmuştur.

ChatGPT'nin oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanımının potansiyel faydalarını ve sınırlamalarını araş-

tıran bir çalışmada hastalar tarafından sıkça sorulan soruların yanıtlanması açısından ChatGPT'nin sorulara doğru ve yararlı yanıtlar sağladığı bildirilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen uygulamalar arasında hastaların sıkça sorduğu soruları doğru ve yeterli şekilde cevaplama açısından ChatGPT4'ün ZekAI ve BING uygulamalarına göre daha başarılı, ChatGPT3.5'un ise BING uygulamasına göre daha başarılı olduğu görülmüştür. (21)

Muttanahally ve ark. (22) dört yapay zekâ destekli sesli sanal asistanın (Google Assistant, Siri, Alexa, Cortana) oral ve maksillofasiyal radyoloji rapor yazımında verimliliğini değerlendirdiği çalışmada Google Asistan'ın en verimli olduğu, ardından Cortana, Siri ve Alexa'nın geldiğini bildirmişlerdir. Çalışmada, sanal asistanların ağız, diş ve çene radyolojisi ile ilgili sorulara yanıt vermede yararlı ve kullanışlı olduğu ancak rapor yazımında özel kullanım için daha fazla konu ve bilginin gerektiği sonucuna varılmıştır (22). Çalışmalar yapay zekânın sağlık hizmetlerinde kullanımının umut verici olduğunu ancak sınırlamalarının dikkate alınarak insan sağlık profesyonelleriyle birlikte sorumlu bir şekilde kullanılması gerektiğini ve gelecekte diş hekimliği alanında yaygınlaşacağını göstermektedir (20,22,23). Başka bir çalışmada ise ChatGPT'nin diş hekimliği eğitiminde ve radyoloji raporlarının oluşturulmasında kullanılabilecek potansiyel uygulamalar olduğu ancak görüntü tabanlı sorulara cevap verememesi ve içeriğin doğrulanamaması gibi sınırlamalara sahip olduğu belirtilmiştir (22).

Tıptaki yaygın kullanımına rağmen, ortodonti için özel olarak tasarlanmış güncel bir yapay zekâ teknolojisi yoktur. Araştırılan yapay zekâlardan bazıları ortodontide çeşitli faydalar gösterse de bunların araştırmacılar arasında doğru ve yeterli bilgi sağlama konusundaki tutarsızlıklarının ele alınması gerekmektedir. Mevcut bir yapay zekâ destekli ortodonti modülüne ya da ortodonti alanına özel olarak hazırlanmış bir yapay zekâ destekli uygulamaya ihtiyaç vardır. Bu teknolojinin uygulanması, tıbbi emsallerinde olduğu gibi ortodontik uygulamaların verimliliğini de artıracaktır (20).

Geleceğe yönelik olarak benzer çalışmaların daha geniş örneklemede, birden fazla kullanıcıyla ve daha geniş bir soru yelpazesıyla yürütülmesi gerekmektedir. Yapay zekâ destekli uygulamalar, hastaların tedavi ile ilgili sorularını doğru ve yeterli bir şekilde yanıtlaması açısından tıp ve diş hekimliği alanında umut vericidir. Ancak bu uygulamaların ortodonti alanında kullanılabilmesi için konu ve bilgi sayısının artırılması gerekmektedir.

Sonuç

Çalışmamızda ChatGPT4 uygulaması ChatGPT3,5, BING, ZekAI uygulamalarına göre hasta bilgilendirme aracı olarak önemli bir potansiyele sahiptir. Uygulamalar hasta odaklı sorulara makul ölçüde doğru ve yararlı yanıtlar vermiştir. Bununla birlikte dört uygulama da tamamen güvenli olmayıp uygulamaları kullanırken dikkatli davranılmalı ve bu uygulamalar klinik bilgi ve deneyimlerine bir ek olarak görülmelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Bu makale, insan veya hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma içermemektedir.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler üçüncü parti kısıtlamalar sebebi ile paylaşılamamaktadır.

Yazar Katkıları

ST: Çalışmanın planlanması, Metodoloji, Araştırma, Makalenin Yazımı, Makalenin düzenlenmesi.

MGC: Çalışmanın planlanması, Metodoloji, Verilerin İşlenmesi, Denetim, Makalenin düzenlenmesi.

MU: Çalışmanın planlanması, Araştırma, Formal Analizler

Kaynaklar

1. Russell S. Artificial intelligence a modern approach. Pearson Education; 2010.
2. Wong S. Artificial intelligence in radiology: how will we be affected? European radiology. 2019;141-143. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5644-3>
3. Andreu-Perez J, Deligianni F, Ravi D, Yang G. Artificial intelligence and robotics. arXiv preprint. 2018;1803.10813. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1803.10813>
4. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke and Vascular Neurology 2017;2:e000101. doi:10.1136/svn-2017-000101
5. Aggarwal A, Tam CC, Wu D, Li X, Qiao S. Artificial Intelligence-Based Chatbots for Promoting Health Behavioral Changes: Systematic Review. Journal of Medical Internet Research. 2023;25:e40789. doi: 10.2196/40789.
6. Lyons R, Arepalli S, Fromal O, Choi J, Jain N. Artificial intelligence chatbot performance in triage of ophthalmic conditions. Canadian Journal of Ophthalmology. 2023;S0008-4182(23)00234-X. doi: 10.1016/j.cjco.2023.07.016.

7. Bhardwaz S, Kumar J. An Extensive Comparative Analysis of Chatbot Technologies-ChatGPT, Google BARD and Microsoft Bing. In 2nd International Conference on Applied Artificial Intelligence and Computing. India, 2023;673-679. doi: 10.1109/ICAIC56838.2023.10140214.
8. ZekAI. Curiosity Technology [Internet]. Cited: 15 Mayıs 2023. Available from: <https://zekai.co/tr/>
9. Skidmore K, Brook K, Thomson W, Harding W. Factors influencing treatment time in orthodontic patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2006;129(2):230-8. doi: 10.1016/j.ajodo.2005.10.003.
10. Pratt M, Kluemper G, Lindstrom A. Patient compliance with orthodontic retainers in the postretention phase. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2011;140(2):196-201. doi: 10.1016/j.ajodo.2010.02.035.
11. Gyawali R, Pokharel P, Giri J. Emergency appointments in orthodontics. *APOS Trends Orthod*. 2019;9(1):40-43. doi:10.25259/APOS-9-1-7
12. Verma S, Sharma R, Deb S, Maitra D. Artificial intelligence in marketing: Systematic review and future research direction. *International Journal of Information Management Data Insights*. 2021;1(1):100002. <https://doi.org/10.1016/j.ijime.2020.100002>
13. Benichou L. Rôle de l'utilisation de l'intelligence artificielle ChatGPT dans la rédaction des articles scientifiques médicaux. The Role of Using ChatGPT AI in Writing Medical Scientific Articles. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2023;124(5):101456. doi: 10.1016/j.jormas.2023.101456.
14. de Cock C, Milne-Ives M, van Velthoven M, Alturkistani A, Lam C, Mein E. Effectiveness of conversational agents (virtual assistants) in health care: protocol for a systematic review. *JMIR research protocols*. 2020;9(3):e16934.
15. Kessels R. Patients' memory for medical information. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2003;96(5):219-222.
16. Monill-González A, Rovira-Calatayud L, d'Oliveria N, Ustrell-Torrent J. Artificial intelligence in orthodontics: where are we now? A scoping review. *Orthod Craniofac Res*. 2021;24: 6-15.
17. Ball M, Carla Smith N, Bakalar R. Personal health records: empowering consumers. *J Healthc Inf Manag*. 2007;21(1):77.
18. Clarke M, Moore J, Steege L, Koopman R, Belden J, Canfield S. Health information needs, sources, and barriers of primary care patients to achieve patient-centered care: A literature review. *Health inf. Health Informatics J*. 2016;22(4):992-1016.
19. Rinchuse D, Cozzani M. Effectiveness and efficiency in clinical orthodontic practice. *International Orthodontics*. 2015;13(4): 507-524.
20. Perez-Pino A, Yadav S, Upadhyay M, Cardarelli L, Tadinada A. The accuracy of artificial intelligence-based virtual assistants in responding to routinely asked questions about orthodontics. *The Angle Orthodontist*. 2023;93(4):427-432.
21. Balel Y. Can ChatGPT be used in oral and maxillofacial surgery? *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2023;124(5):101471.
22. Muttanahally K, Tadinada A, Mago J, Vyas R. Usefulness of Artificial Intelligence-based Virtual Assistants in Oral and Maxillofacial Radiology Report Writing. *World Journal of Dentistry*. 2021;12(2):97-102.
23. Tustumi F, Andreollo N, Aguilar-Nascimento J. Future of the language models in healthcare: the role of chatGPT. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2023;356:e1721. doi: 10.1590/0102-672020230002e1727
24. Nobles A, Leas E, Caputi T, Zhu S, Strathdee S, Ayers J. Responses to addiction help-seeking from Alexa, Siri, Google Assistant, Cortana, and Bixby intelligent virtual assistants. *NPJ digital medicine*. 2020; 3(1):11.

EFFECT OF DISTRACTION METHODS ON ACUTE PAIN IN ADULTS: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

YETİŞKİNLERDE DİKKATİ BAŞKA YÖNE ÇEKME YÖNTEMLERİNİN AKUT AĞRI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Tuğçe ÇAMLICA¹, Fatma ETİ ASLAN²

¹ Bahçeşehir Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, TÜRKİYE.

² Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE.

Cite this article as: Çamlıca T, Eti Aslan F. Effect of Distraction Methods on Acute Pain in Adults: Randomized Controlled Trial. Med J SDU 2023; 30(4): 688-696.

Öz

Amaç

Bu araştırma, yetişkin hastaların kan alma işlemi sırasında yaşadığı ağrıyı tespit edebilmeyi; görsel ve işitsel yöntemlerin rutin kan alma uygulamasına kıyasla ağrı düzeyi üzerindeki etkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma, randomize kontrollü bir çalışma olarak yürütüldü. 15.01.2022 tarihinde bir üniversite hastanesinin kan alma biriminde gerçekleştirildi. Toplam doksan dokuz hasta, üç gruba randomize edildi. Görsel grupta yer alan hastalara ekranda bulunan doğa fotoğrafına, işitme grubunda yer alan hastalara ise dinledikleri doğa seslerine odaklanmaları istendi. Veriler; Kişisel Bilgi Formu ve Görsel Ağrı Ölçeği kullanılarak toplandı. Verilerin analizinde; tanımlayıcı istatistiksel yöntemler, Kruskal-Wallis, Pearson Chi-Square ve Monte Carlo Exact Testi kullanıldı. Anlamlılık, $p < 0.05$ ve $p < 0.001$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Görsel ve işitsel grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($p > 0.05$). Ancak bu iki grupta yer alan hastaların ağrı düzeyleri, kontrol gu-

rubunda yer alan hastalara göre daha düşük bulundu ($p < 0.001$).

Sonuç

Bu araştırma yetişkinlerde bilişsel yönetiminin akut ağrı düzeyi üzerindeki olumlu etkisini ortaya koymaktadır. Bilişsel yönetim kapsamında kullanılan görsel ve işitsel yöntemlerin güvenle kullanılabilmesini kanıtlamakta ve kanıta dayalı bilgiler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ağrı yönetimi, Hemşirelik, Kan alma

Abstract

Objective

This study aims to determine the pain experienced by adult patients during the bloodletting procedure and to reveal the effect of visual and auditory methods on the level of pain compared to routine bloodletting procedures.

Material and Method

The study was conducted as a randomized controlled trial. The study was carried out in a blood collection unit of a hospital on 15.01.2022. A total of ninety-nine patients were randomized into three groups (visual,

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: T.Ç. / tugceayar94@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 05.10.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 29.10.2023

ORCID IDs of the authors: T.Ç: 0000-0003-1940-1181; F.E.A: 0000-0003-0965-1443

auditory, and control groups). Visual Group patients were asked to focus on the nature photograph on the screen, and the Auditory Group patients were asked to focus on the nature sounds they listened to. Data were collected using the Personal Information Form and the Visual Analog Scale (VAS). In the analysis of the data, descriptive statistical methods, Kruskal-Wallis, Pearson Chi-Square, and Monte Carlo Exact Tests were used. The significance level was taken as $p < 0.05$ and $p < 0.001$.

Results

No statistically significant difference was found between the visual and auditory groups ($p > 0.05$).

However, the pain levels of the patients in the visual and auditory groups were found lower than the pain levels of the patients in the control group ($p < 0.001$).

Conclusion

This study reveals the positive effect of distraction on the level of acute pain in adults. The study proves that visual and audial methods can be used safely within the scope of distraction methods and presents evidence-based information.

Keywords: Bloodletting, Nursing, Pain management

Introduction

Needle pain is a common and primary problem in health care centers (1, 2). Needle pain, which is frequently encountered especially in children, can also be seen at a high rate in adults (3). The rate of the adult population admitting that they are afraid of needles due to pain is 50.8% (4). It has also been stated that they want to get away from medical environments due to this fear of needles and they experience distress (1). Blood tests, which are frequently requested in general examinations, require patients to tolerate needles (5). However, previous negative experiences with pain; delay and prevent benefiting from health services (1, 2).

Experiences may cause fear of needles. The concept of experience mentioned here mostly represents pain (2, 6). It is known that the level of fear of patients who do not have effective pain management in routine bloodletting practice increases (6, 7). This situation can become permanent as increased fear of needles and pain (6). To prevent this situation from becoming permanent, effective coping strategies with needle pain should be developed (7, 8).

Distraction methods seems to have a positive effect on patients' pain levels (7, 8). Among these methods, visual and auditory methods allow consciousness to focus on one stimulus at a time. In this way, it reduces the sensation of pain experienced by the individual by disconnecting the senses from the nociceptive stimuli (9). In addition, visual and auditory methods can reduce the sensation of pain by allowing the individual to focus on an area other than the current environment (1, 2). Another effect of visual and auditory methods are changes in hormone

levels through neuroendocrinological pathways. These methods can reduce pain levels by affecting the expression of opiate, nitric oxide, cytokine and hormone levels through neuroendocrinological pathways (10). The use of the visual and auditory methods allows individuals to cope more easily with the pain sensations they have previously experienced and feel less fear. In this way, the synergistic effect of fear on pain sensation can be reduced, and it can also have positive reflections on the next blood collection experience that the individual may experience (6, 7). There are limited experimental studies in Turkey that reveal the level of pain experienced by adult patients during the bloodletting process and their coping strategies. However, both healthcare professionals and patients need to manage the pain experienced in a practice that we encounter frequently, such as bloodletting.

This study aims to determine the pain experienced by adult patients during the bloodletting procedure and to reveal the effect of visual and auditory methods on the level of pain compared to routine bloodletting procedures. It is considered that the study results can guide both patients and healthcare professionals.

Material and Method

Study Design

The study was conducted as a randomized controlled trial on 15.01.2022. The suitability of the blood collection unit, the researchers who will perform the procedure, and the suitability of the nurses were effective in the selection of the relevant date.

Study Sample

The population of the study consisted of 475 patients

who visited the blood collection unit of a hospital for diagnosis on 15.01.2022. A total of 137 patients who did not meet the inclusion criteria and 18 patients who declined to participate in the study were excluded from the study. The sample size was determined using G-Power 3.1.9.2 software. The effect size value required in the G-Power analysis was calculated with a pilot study conducted one week before the date of the study. Patients were randomized into three groups (control group, visual group, and auditory group) for this pilot study. Each group consisted of five patients. According to the results of the pilot study, the effect size values were calculated as 0.912. "F test" was chosen as the test family, and "ANOVA: Fixed effects, omnibus, one-way" was chosen as the statistical analysis. The sample size of the study was found to be a minimum of 24 patients for each group (95% confidence interval, 5% error rate, and $d=0.912$). However, considering the possibility of data loss, it was decided to evaluate 33 patients in each group. The study was completed with a total of 99 patients (n=99) (Figure 1).

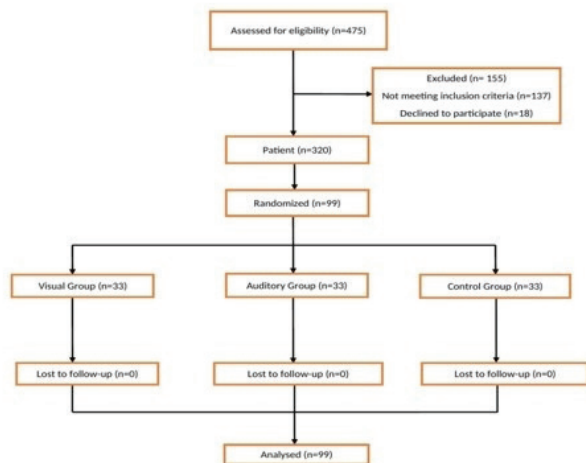


Figure 1
Consort participant flow diagram

Inclusion and Exclusion Criteria

Adult volunteer patients who could communicate with us (speak Turkish, express themselves), literate (because the questions should be read and answered), who visit the outpatient blood collection unit for diagnostic purposes, whose blood collection was performed in the first trial were included in the study.

- Cancer patients receiving chemotherapy,
- Patients receiving psychiatric treatment,
- Hemodialysis patients,

- Pregnant women,
- Patients with a recent history of transfusion and surgery (as it may affect the results of the study) were excluded from the study.

Randomization and Blinding

A randomization list was used to randomly distribute patients into groups. The patients were numbered according to the order of arrival (11). Patients were assigned to groups (visual, auditory, and control groups) according to the numbers in the randomization list. Due to the nature of the study, blinding could not be performed in selected patients. However, for the principal investigator to remain in the blinding order, the bloodletting procedure and the interventions were performed by three different nurses. The data obtained in line with these procedures were recorded by the second researcher. Thus, the principal investigator did not see the techniques applied to the patients and did not take part in the data collection phase.

Data Collection Tools

Personal information form and the visual analog scale (VAS) were used as data collection tools.

Personal Information Form: This form consists of a total of 12 questions regarding the characteristics (age, gender, weight, height, education status, occupation, having a chronic disease, if yes, which chronic disease, fear of needles, if yes, the reason for needle fear, hemophobia, having a bad experience with bloodletting) of adult patients.

Visual Analog Scale (VAS): The Visual Analog Scale (VAS) helps to determine the pain level of patients. The VAS is a 10 cm line with anchor statements on the left "No Pain" and on the right "Unbearable Pain". The patient is asked to mark the current pain level on this line. The pain felt is made visible by measuring the distance between the left end of the line and the marked part with a ruler.

Study Protocol

Patients in the control group were not informed about the research process before the intervention. Permission was obtained from the patients in the visual and auditory group for the visual or auditory intervention to be performed. Patients in these two groups were informed about the research after the intervention and asked whether they wanted to participate in the study or not. Any data loss did not occur in this process. The research process was planned in this way in order to prevent the Hawthorne effect that may be seen in the patients in the groups. According to Hawthorne theory, experiments can

change the results of researchs when subjects know that they are being observed. This can manifest itself in two ways. In positive Hawthorne (feeling valued, positive approach, etc.), patients may express the intensity of pain they feel with a lower value due to being observed, while in negative Hawthorne (negative dialog, knowing that they were observed only for research, etc.), the opposite can be seen (12).

For pain management, patients in the visual group were asked to focus on the nature photographs on the screen (adjusted to be at the patient's eye level), and routine bloodletting was performed. Disposable earplugs were used to prevent patients from being affected by external sounds. After the procedure, the patients were asked to mark their pain levels on the VAS (scoring from 0 to 10) and to fill out the questionnaire.

Patients in the auditory group were asked to focus on the sounds of nature they heard, and routine bloodletting was performed. Disposable eye patches were used to prevent the patients from being affected by the external environment. Disposable earplugs were used for each patient. After the procedure, the patients were asked to mark their pain levels on the VAS and to fill out the questionnaire.

Routine bloodletting was performed for the patients in the control group. After the procedure, the patients were asked to mark their pain levels on the VAS and to fill out the questionnaire.

The interventions were carried out in three different locations of the blood collection unit (in a way that prevents patients from seeing and hearing each other).

A different nurse was determined for each group (have 5 years experience in blood collection unit). These nurses performed the bloodletting and the interventions (vacutainer blood collection needles of the same size were used for each blood collection procedure). Data were collected by the second researcher (within the first 5 minutes after blood collection). All other procedures were performed by the principal investigator.

Data Analysis

The data obtained from the study were computerized and analyzed with IBM SPSS 21.0 software. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency) as well as Kruskal-Wallis, Pearson Chi-Square and Monte Carlo Exact Tests were used to analyze the data. The conformity of

quantitative data to normal distribution was evaluated by Shapiro-Wilk and Kolmogorov Smirnov. Kruskal-Wallis tests were used to compare data that did not conform to normal distribution. Pearson Chi-Square and Monte Carlo Exact Tests were used to analyze the significance between qualitative data. Significance level was taken as $p < 0.05$ and $p < 0.001$.

Results

Table 1 shows the descriptive characteristics of the patients included in the study groups. The descriptive characteristics of the patients were compared according to the groups. It was determined that the groups were similar in terms of age, gender, body mass index (BMI), education status, occupation, having a chronic disease, if yes, which chronic disease, fear of needles, if yes, the reason for fear of needles, hemophobia, and having a bad experience with bloodletting, and the groups were homogeneously distributed ($p > 0.05$) (Table 1).

It was determined that 72.7% of the control group, 75.8% of the visual group, and 54.5% of the auditory group experienced needle fear. Also, the control, visual and auditory groups expressed the situation that causes fear of needles as "Feeling Pain" at a rate of 45.4%, 51.6%, and 39.3%, respectively. While it was determined that more than half of the control group patients (54.5%) and visual group patients (57.6%) did not have hemophobia, this rate was found to be higher in the auditory group (72.7%). In addition, it was determined that more than half of the patients in the three groups did not have a bad experience with bloodletting (Table 1). It was determined that there was no significant relationship between the descriptive characteristics of the patients and their pain levels ($p > 0.05$). When the pain levels of the patients were compared according to the groups, the rates were 6.70 (1.2-10) for the control group, 2 (0.6-4.6) for the visual group, and 1.3 (0.2-4.3) for the auditory group. While no statistically significant difference was found between the visual and auditory groups ($p > 0.05$), there was a statistically significant difference between the control group and these two groups ($p < 0.001$). In other words, the level of pain perceived by individuals differs highly according to distraction methods ($\eta^2: 0.573$). When the results were interpreted, it was determined that the control group patients had higher pain levels than the visual group patients and auditory group patients. Also, although there was no significant difference between the visual and auditory groups, it was determined that the visual group patients had a higher level of pain than the auditory group patients (Table 2).

Table 1 Descriptive characteristics of the patients

		Control group		Visual group		Auditory group		Test statistics	p
		n	%	n	%	n	%		
Age (Mean±Sd)		49.91±15.81		54.58±15.20		58.06±14.37		5.189*	0.075
Gender	Female	21	63.6	19	57.6	21	63.6	0.342**	0.843
	Male	12	36.4	14	42.4	12	36.4		
Body mass index (BMI)		27.74±6.84		29.52±8.49		29.09±7.41		0.882*	0.643
Education status	No literacy	1	3	0	0	1	3	6.670***	0.352
	Primary education	12	36.4	18	54.6	17	51.5		
	High school	6	18.2	7	21.2	9	27.3		
	University	14	42.4	8	24.2	6	18.2		
Occupation	Housewife	11	33.3	14	42.4	21	63.6	11.355***	0.073
	Retired	5	15.2	6	18.2	6	18.2		
	Civil servant	9	27.3	4	12.1	1	3		
	Other (farmer, pharmacist, teacher, student, private sector)	8	24.2	9	27.3	5	15.2		
Having a chronic disease	Yes	19	57.6	20	60.6	25	75.8	2.740**	0.524
	No	14	42.4	13	39.4	8	24.2		
If yes, which chronic disease	Diabetes mellitus	7	21.2	9	27.3	9	27.3	2.657***	0.650
	Hypertension	8	24.2	5	18.2	7	21.2		
	Heart failure	4	12.2	5	15.2	9	27.3		
Fear of needles	Yes	24	72.7	25	75.8	18	54.5	3.971**	0.137
	No	9	27.3	8	24.2	15	45.5		
If yes, the reason for fear of needles	Feeling pain	15	45.4	17	51.6	13	39.3	0.453**	0.797
	Failure to find vein	9	27.3	8	24.2	5	15.2		
Hemophobia	Yes	15	45.5	14	42.4	9	27.3	2.648**	0.266
	No	18	54.5	19	57.6	24	72.7		
Having a bad experience with bloodletting	Yes	13	39.4	10	30.3	13	39.4	0.786**	0.675
	No	20	60.6	23	69.7	20	60.6		

*Kruskal-Wallis Test, ** Pearson Chi-Square, *** Monte Carlo Exact Test.

Table 2 Comparison of pain level by groups

Pain level	Control group	Visual group	Auditory group	Test statistics	p
	6.70 (1.2-10) a	2 (0.6-4.6) bc	1.3 (0.2-4.3) bc	44.847*	<0.001* 0.573**

*Kruskal-Wallis Test, **Eta-squared (η^2) Test, a-b: There is no difference between groups with the same letter.

Discussion

Bloodletting is one of the invasive procedures commonly used for diagnostic purposes. Such applications reveal the feeling of pain due to the density of nerve endings in the epidermis and psychological factors (13, 14). The majority of the adult population states that they experience fear due to the pain caused by the needle. Moreover, this fear prevents patients from benefiting from health services (1, 2, 4). The relevant literature states that distraction methods are effective on pain level (7, 9-15). For this purpose, this study aims to detect the pain experienced by adult patients during the bloodletting procedure and to reveal the effect of distraction methods on the level of pain compared to routine bloodletting.

Pain is a significant condition that can be seen in all age groups (16-19). Some studies indicate that needle pain decreases with age (18, 20). On the other hand, other studies reported that the young population is more afraid of bloodletting, and this condition increases the level of pain experienced (12, 18). Elderly patients can consider pain as a natural part of their developmental period. Also, at these ages, a sensory loss can reduce the feeling of pain (19-21). Young people, on the other hand, may experience more pain due to their emotional distress (12, 18). In this study, it was determined that there was no significant difference in the pain levels of the patients according to their age ($p>0.05$). It is considered that this may be due to the fact that the patients included in the current study were adulthood.

The relationship between gender and pain is among the subjects that are still being studied. Bimpong et al. (2021) reported that females experience more pain than males (21). Lloyd et al. (2020) on the other hand, state that females are more sensitive to pain (22). In the same study, it was reported that various factors may cause this sensitivity and that a high progesterone level may increase pain sensitivity. Bartley et al. (2015) stated that the testosterone hormone reduces the level of pain (23). It has been stated that pain intensity decreases with increasing testosterone levels in females (21, 22, 24). Previous studies reveal that females experience more pain than males. However, it is also stated that males may experience more pain than females. Society's portrayal of females in a more fragile structure enables the pain experienced to be expressed more. This situation also shows that females can express their pain more easily. Males, who are portrayed as strong by society, cannot express their pain levels as they wish (21, 23). In this study, it was determined that there was no significant difference in the pain levels of the patients according to their gender

($p>0.05$). When the relevant literature is examined, it can be stated that this is an expected result.

Patients with obesity ($BMI\geq 30$) experience more pain than other patients (25, 26). Fats are tissues that have an endocrine function to produce cytokines. Normal weight patients have M2 macrophage cells in their adipose tissue. These cells secrete anti-inflammatory cytokines (For example IL-10). However, when excess fat is stored in the body, M1 macrophages pass into the adipose tissue and secrete proinflammatory cytokines (For example TNF- α , IL-1, IL-6). Cytokines secreted in patients with high BMI cause pain by creating low-grade inflammation through the blood circulation. These cytokines also affect both the peripheral and central nervous systems, making patients more sensitive to mechanical stimuli. These results provide evidence that patients with higher BMI experience more needle pain (25, 26). Chin et al. (2020) stated that patients with obesity have lower pain tolerance (25). In the present study, it was determined that there was no significant difference in the pain levels of the patients according to their BMI ($p>0.05$). Considering that the BMI of the patients participating in the study was below 30, it can be stated that the result of the study is compatible with the literature.

In the present study, it was determined that there was no significant relationship between education status and pain level ($p>0.05$). Studies are generally carried out on chronic patients. There are not enough studies that can reveal the relationship between pain experienced in acute processes and educational status. It is considered that this situation is due to the lack of sufficient time to evaluate the effectiveness of the education status of the patients in procedures performed in a short time, such as bloodletting.

Fear of needles may differ according to occupations. McLennon and Rogers (2019) (17) reported that 27% of hospital staff and 16% of adult patients experienced fear of needles (17). When the results are interpreted, it is noticed that hospital staff experience more fear of needles than other adult patients. It is thought that this situation may be due to the effects of the reactions of the patients due to needle pain on the hospital staff. However, in this study, it was found that the pain level of the patients did not differ significantly according to their occupation ($p>0.05$). The lack of sufficient studies on the subject causes limitations in interpreting our study results.

Patients with chronic diseases are more frequently exposed to procedures with needles. This causes patients to experience more fear of needles (27).

McLenon and Rogers (2019) stated that most patients diagnosed with chronic diseases are afraid of procedures with needles, but this fear gradually decreases in the ongoing processes (17). Duncanson et al. (2021), on the other hand, state that patients should be supported in repetitive procedures with needles (27). Cimpean and David (2019) report that pain experiences that are not properly managed can cause fear (28). These results emphasize the importance of controlling pain experiences with necessary methods in patients with chronic diseases. The results of the present study show that there is no significant difference between the patients' chronic disease status and their pain levels ($p>0.05$). This result may be an indication that the patients participating in the study had positive pain experiences.

Pain during the bloodletting can cause patients to experience fear. This fear can also increase the pain sensitivity of patients (28-30). Markfelder and Pauli (2020) stated that fear of pain is associated with increased pain levels (29). In the current study, it was determined that there was no significant relationship between the fear of needles/cause and pain levels of the patients ($p>0.05$). However, when the data were examined, it was observed that the patients participating in the study were afraid of needles. Participants stated that they were afraid of feeling pain as the reason for this situation. Although our study results are not significant, when the data are interpreted, it is considered that our results are compatible with the literature.

In our study, it was determined that there was no significant relationship between having a bad experience with bloodletting and the level of pain ($p>0.05$). The study of Cimpean and David (2019) supports that negative pain experiences and fear of pain can be prevented when bloodletting is successfully managed (28). This study is an indication that our results are compatible with the literature. The study by Wani et al. (2014) found that approximately 4% of the general population has hemophobia (31). For this reason, it is stated that patients may avoid bloodletting. In our study, it was observed that there was no significant relationship between the patients' hemophobia and their pain levels ($p>0.05$). Considering the low prevalence of hemophobia in the literature, it is considered that our study result is compatible with the literature.

Numerous studies indicate that distraction methods can reduce the level of pain (13, 14). The results of these studies generally support two main views. The first view claims that the mind can only focus on one

stimulus at a time. The second view argues that with these methods, the senses are disconnected from nociceptive stimuli (13). Regardless of the result, success can be achieved in pain management by using distraction methods. However, the selected methods must be interesting and effective (13). According to our study results, there was no statistically significant difference in pain levels between the visual and auditory groups ($p>0.05$), but there was a statistically significant difference between these two groups and the control group ($p<0.001$). It was determined that the patients in the control group had higher pain levels than the patients in the visual and auditory groups. Also, although there was no significant difference between the visual and auditory groups, it was observed that the patients in the visual group had a higher level of pain than the patients in the auditory group. Akin (2021) reports that auditory methods affect hormone levels through neuro endocrinological pathways, thus reducing pain levels (10). Czech et al. (2021) state that engaging visual methods reduce the level of pain (9). When the literature is examined, it is considered that our study results are compatible with recent studies.

Conclusion

In our study, it was observed that the patients with distraction methods during the bloodletting procedure experienced a less of pain than the other patients. Also, it was determined that the use of visual techniques as a distraction method gave more positive results on the level of pain than auditory techniques. It is considered that it is essential to bring evidence-based information to the literature by conducting more experimental studies on adult patients on the subject.

Limitations

This study was a randomized controlled trial. There wasn't matching according to sociodemographic characteristics in the study design. In addition, three different nurses (one nurse for each group) were employed because blood procedure was started at the same time for each group.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The research protocol was approved by the clinical research ethics committee of a medical school (Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee, 30.12.2020, 72867572-050.01.04-). Permission was obtained from the institution where the study was conducted to

collect the study data (Suleyman Demirel University Research and Application Hospital, 26.02.2021, E-26515734-605.01-31294). The Declaration of Helsinki was complied with at every step of the study.

Consent to Participate and Publish

All patients were informed about the purpose of the study. Informed consent was obtained from the patients to publish and participate.

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

TÇ: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Visualization; Writing-original draft; Writing-review & editing.

FEA: Conceptualization; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing-review & editing.

References

- Jancy J. Effect of cold needle on perception of pain during intra muscular injection. *Asian Journal of Nursing Education and Research*. 2019;9(4):483-87. Doi:10.5958/2349-2996.2019.00101.0.
- McMurtry CM, Taddio A, Noel M, Antony MM, Chambers CT, Asmundson GJG, et al. Exposure-based interventions for the management of individuals with high levels of needle fear across the lifespan: A clinical practice guideline and call for further research. *Cogn Behav Ther*. 2016;45(3):217-35. Doi:10.1080/16506073.2016.1157204.
- Lescop K, Joret I, Delbos P, Briend-Godet V, Blanchi S, Brechet C, et al. The effectiveness of the buzzy device to reduce or prevent pain in children undergoing needle-related procedures: The results from a prospective, open-label, randomised, non-inferiority study. *Int J Nurs Stud*. 2020;113:103803. Doi:10.1016/j.ijnurstu.2020.103803.
- Chen HC, Shaw JS, Lee JF, Wu SF. Study on fast needle puncture to reduce pain. In 2019 IEEE International Conference on Architecture, Construction, Environment and Hydraulics. 2019;128-32. Doi:10.1109/ICACEH48424.2019.9041931.
- Kowalsky JM, Conatser R, Ritz T, Fransa CR. Effects of respiratory and applied muscle tensing interventions on responses to a simulated blood draw among individuals with high needle fear. *J Behav Med*. 2018;41(6):771-83. Doi:10.1007/s10865-018-9925-8.
- McMurtry CM, Noel M, Taddio A, Antony MM, Asmundson GJG, Riddell RP, et al. Interventions for individuals with high levels of needle fear: Systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin J Pain*. 2015;31(10):109. Doi:10.1097/AJP.0000000000000273.
- AminiSaman J, Karimpour HA, Hemmatpour B, Mohammadi S, Darvishi S, Kawyannejad R. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on the pain intensity during insertion of needle in patients undergoing spinal anesthesia: A randomized controlled study. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2020;13(3):83-6. Doi:10.1016/j.jams.2020.03.062.
- Raghibi A, Salar A, Askari H, Keykha R. Investigating the effect of arnica ointment and distraction on the pain caused by fistula needle insertion in hemodialysis patients: A clinical trial. *Medical-Surgical Nursing Journal*. 2018;7(2):e85338. Doi:10.5812/msnj.85338.
- Czech O, Wrzeciono A, Rutkowska A, Guzik A, Kiper P, Rutkowski S. Virtual reality interventions for needle-related procedural pain, fear and anxiety-A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15):3248. Doi:10.3390/jcm10153248.
- Akin ME. Effect of music on anxiety and pain during ultrasound-guided core needle breast biopsy: A randomized controlled trial. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2021;27(3):360. Doi:10.5152/dir.2021.20132.
- Random.org. What's this fuss about true randomness? [Internet]. 2023 [Erişim Tarihi 12 Şubat 2023]. Erişim adresi: <http://www.random.org>.
- Berthelot JM, Nizard J, Mougars Y. The negative Hawthorne effect: Explaining pain overexpression. *Joint Bone Spine*. 2019;86(4):445-449. Doi:10.1016/j.jbspin.2018.10.003.
- Yılmaz D, Güneş ÜY. The effect on pain of three different non-pharmacological methods in peripheral intravenous catheterisation in adults. *J Clin Nurs*. 2018;27(5-6):1073-80. Doi:10.1111/jocn.14133.
- Jönsson T, Ekvall Hansson E, Thorstensson CA, Eek F, Bergman P, Dahlberg LE. The effect of education and supervised exercise on physical activity, pain, quality of life and self-efficacy-an intervention study with a reference group. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):1-11. Doi:10.1186/s12891-018-2098-3.
- Taddio A, Riddell RP, Ipp M, Moss S, Baker S, Tolkin J, et al. Relative effectiveness of additive pain interventions during vaccination in infants. *CMAJ*. 2014;189(6):E227-34. Doi:10.1503/cmaj.160542.
- Kim, E, Lee JE, Sohn M. The application of one-hour static qi-gong program to decrease needle pain of Korean adolescents with type 1 diabetes: A randomized crossover design. *Journal of Evidence-based Complementary & Alternative Medicine*. 2017;22(4):897-901. Doi:10.1177/2156587217722473.
- McLenon J, Rogers MA. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2019;75(1):30-42. Doi:10.1111/jan.13818.
- van Dijk, J.F.M., Zaslansky, R., van Boekel, R.L.M., Cheuk-Alam, J.M., Baart, S.J., Huygen, F.J.P.M., Rijsdijk, M. Postoperative pain and age: A retrospective cohort association study. *Anesthesiology*. 2021;135(6):1104-19. Doi:10.1097/ALN.0000000000004000.
- Yoon SL, Scarton L, Duckworth L, Yao Y, Ezenwa MO, Suarez ML, et al. Pain, symptom distress, and pain barriers by age among patients with cancer receiving hospice care: Comparison of baseline data. *Journal of Geriatric Oncology*. 2021;12(7):1068-75. Doi:10.1016/j.jgo.2021.04.008.
- Küçük U, Karadeniz H. Yaşlanmaya bağlı bireylerde görülen fizyolojik, ruhsal, sosyal değişiklikler ve korunmaya yönelik önlemler. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*. 2021;14(2):96-103. Doi:10.46414/yasad.877517.
- Bimpong K, Thomson K, Mcnamara CL, Balaj M, Akhter N, Bamba C, et al. The gender pain gap: gender inequalities in pain across 19 European countries. *Scand J Public Health*. 2021;50(2):1403494820987466. Doi:10.1177/1403494820987466.
- Lloyd EP, Paganini GA, ten Brinke L. Gender stereotypes explain disparities in pain care and inform equitable policies. *Policy Insights from the Behavioral and Brain Sciences*. 2020;7(2):198-204. Doi:10.1177/237273222094289.
- Bartley EJ, Palit S, Kuhn BL, Kerr KL, Terry EL, DelVentura JL, et al. Natural variation in testosterone is associated with

- hypoaesthesia in healthy women. *Clin J Pain*. 2015;31(8):730-9. Doi:10.1097/AJP.0000000000000153.
24. Archey M, Goldey K, Crockett E, Boyette-Davis J. An investigation of the effects of testosterone and behavioral expressions of pain on sex/gender differences in pain perception. *Psychol Rep*. 2019;122(3):826-40. Doi:10.1177/0033294118781320.
 25. Chin SH, Huang WL, Akter S, Binks M. Obesity and pain: A systematic review. *International Journal of Obesity*. 2020;44(5):969-79. Doi:10.1038/s41366-019-0505-y.
 26. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2017;45(2):27-37. Doi:10.1097/AIA.0b013e318034194e.
 27. Duncanson E, Le Leu RK, Shanahan L, Macauley L, Bennett PN, Weichula R, et al. The prevalence and evidence-based management of needle fear in adults with chronic disease: A scoping review. *Plos One*. 2021;6(6):e0253048. Doi:10.1371/journal.pone.0253048.
 28. Cimpean A, David D. The mechanisms of pain tolerance and pain-related anxiety in acute pain. *Health Psychology Open*. 2019;29(2):205510299865161. Doi:10.1177/2055102919865161.
 29. Markfelder T, Pauli P. Fear of pain and pain intensity: meta-analysis and systematic review. *Psychological Bulletin*. 2020;146(5):411-50. Doi:10.1037/bul0000228.
 30. Korkut S, Ülker T. The effect of pain experienced during the covid-19 infection on the fear of pain and quality of life. *Pain Manag Nurs*. 2021;23(1):31-7. Doi:10.1016/j.pmn.2021.08.007.
 31. Wani AL, Ara A, Bhat SA. Blood injury and injection phobia: The neglected one. *Behavioural Neurology*. 2014;7. Doi:10.1155/2014/471340.

THE RELATION BETWEEN MODIFIED SYSTEMIC INFLAMMATION SCORE AND PROGNOSTIC MARKERS OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

MODİFİYE SİSTEMİK İNFLAMASYON SKORU İLE GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİN PROGNOSTİK GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Fırat CANLIKARAKAYA¹, Serhat OCAKLI², Cengiz CEYLAN³, Abidin GÖKTAŞ⁴, İlkey GÜLER⁵, Serdar GÖKAY TERZİOĞLU⁴

¹ Department of General Surgery, Niksar State Hospital, Tokat, TÜRKİYE

² Department of General Surgery, Pursaklar State Hospital, Ankara, TÜRKİYE

³ Department of Gastrointestinal Surgery, İnönü University Faculty of Medicine, Malatya, TÜRKİYE

⁴ Department of General Surgery, Ankara Bilkent City Hospital, Ankara, TÜRKİYE

⁵ Directorate of Public Hospitals, Republic of Türkiye Ministry of Health, Ankara, TÜRKİYE

Cite this article as: Canlıkarakaya F, Ocaklı S, Ceylan C, Göktaş A, Güler İ, Gökay Terzioğlu S. The Relation between Modified Systemic Inflammation Score and Prognostic Markers of Gastrointestinal Stromal Tumors. Med J SDU 2023; 30(4): 698-702.

Öz

Amaç

Gastrointestinal stromal tümörler, gastrointestinal sistem boyunca yerleşebilen mezenkimal kökenli tümörlerdir. Bu çalışmada Modifiye sistemik inflamasyon skorunun (mSIS) bu tümörlerin prognozunu öngörmedeki rolü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

1 Haziran 2019 ile 1 Aralık 2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde ameliyat edilen Gastrointestinal Stromal Tümör (GIST) tanısı alan 115 hasta incelendi. Tümörün lokalizasyonu, boyutu, rüptür-kanama-nekroz varlığı, ki-67 düzeyi, mitotik indeks ve ameliyat öncesi albümin, lenfosit ve monosit düzeyleri değerlendirildi. mSIS skoru 0, 1 ve 2 olarak gruplandırıldı. mSIS ile Ki-67 indeksi, rüptür, nekroz ve kanama varlığı ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular

115 hastanın 68'i (% 59) erkek, 47'si (% 41) kadın olup yaş ortalaması 62,5 (± 12,67) idi. Tümör lokas-

yonları: mide (% 64,3), ince bağırsak (% 26), kolon (% 5,2), yemek borusu (% 1,8), pankreas (% 1,8) ve yumurtalık (% 0,9). 25'inde (% 30,7) nekroz, 67'sinde (% 58,7) kanama, 19'unda (% 16,8) rüptür vardı ve ortalama Ki-67 düzeyi 9,09 (± 10,64) idi. Hastaların 63'ünde (% 54,8) mSIS 0, 29'unda (% 25,2) mSIS 1 ve 23'ünde (% 20) mSIS 2 vardı. İstatistiksel analizlerde, mSIS ile nekroz mevcudiyeti arasında anlamlı bir korelasyon bulundu.

Sonuç

mSIS skoru vücuttaki inflamasyonu gösteren değerli bir skordur ve birçok malignitenin prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda tümörde nekroz varlığı mSIS skoru ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç tek başına prognozu tahmin etmek için yeterli olmasa da yeni çalışmalara kapı açabilecek bir konu olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, Modifiye sistemik inflamasyon skoru, Prognoz, Tümör nekrozu

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: S.O. / ocakliserhat@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 29.10.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.12.2023

ORCID IDs of the authors: F.C: 0000-0003-4858-7480; S.O: 0000-0002-3176-4914;

C.C: 0000-0003-3471-8726; A.G: 0000-0002-5290-850X; İ.G: 0000-0003-0479-6942;

S.G.T: 0000-0003-2975-0430

Abstract

Objective

Gastrointestinal stromal tumours are tumours of mesenchymal origin that can be located along the gastrointestinal tract. In this study, the role of Modified systemic inflammation score in predicting the prognosis of these tumours was investigated.

Material and Method

115 patients diagnosed with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) who underwent surgery at Ankara City Hospital between June 1, 2019 and December 1, 2022 were examined. Tumor location, size, presence of rupture-bleeding-necrosis, Ki-67 level, mitotic index and preoperative albumin, lymphocyte and monocyte levels were evaluated. mSIS score was grouped as 0, 1 and 2. The relationship between mSIS and Ki-67 index and the presence of rupture, necrosis and bleeding was investigated.

Results

Out of 115 patients, 68 (59 %) were male, 47 (41 %) were female, with an average age of 62.5 (\pm 12.67)

years. Tumor locations: stomach (64.3 %), small intestine (26 %), colon (5.2 %), esophagus (1.8 %), pancreas (1.8 %), and ovary (0.9 %). Necrosis was in 25 (30.7 %), hemorrhage in 67 (58.7 %), rupture in 19 (16.8 %), and the mean Ki-67 level was 9.09 (\pm 10.64). 63 (54.8 %) patients had mSIS 0, 29 (25.2 %) had mSIS 1, and 23 (20 %) had mSIS 2. Statistical analysis found a significant correlation between mSIS and necrosis, but not with other parameters.

Conclusion

The mSIS score is a valuable score showing inflammation in the body and has been shown to be associated with the prognosis of many malignancies. In our study, the presence of necrosis in the tumour was found to be associated with the mSIS score. Although this result alone is not sufficient to predict the prognosis, it is thought to be an issue that may open the door to new studies.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumour, Modified systemic inflammation score, Prognosis, Tumour necrosis

Introduction

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are mesenchymal-derived neoplasias that can be located along the gastrointestinal tract, have an incidence of 0.43-2.2/100000, and are seen equally in both genders. It is found to originate from Cajal cells associated with intestinal motility and it is observed to express CD-117 (C-kit) antigen at the molecular level (1). The most common location of GISTs is the stomach with a rate of up to 70%. This is followed by the small intestines and colon (2). Rarely (<5%), GISTs may also be seen in structures outside the gastrointestinal tract (mesentery, omentum, retroperitoneum, pancreas, spleen, falsiform ligament, hepatogastric ligament, mediastinum, pelvis, etc.) and these GISTs are called Extragastrointestinal Stromal Tumors (EGIST) (3). In 20% of cases, metastasis is detected at the time of diagnosis, and the primary treatment method is curative resection (4).

The most important factors in GIST prognosis are tumor localization, tumor size and mitotic index. These parameters also have an important role in shaping the treatment (5). In addition, age, presence of necrosis and hemorrhage in the tumor, and the Ki-67 index are other factors that affect prognosis (5, 6). In the

preoperative period, prognostic determinants such as tumor location, size and age of the patient can be determined, but critical parameters such as mitotic index, Ki-67, presence of necrosis or hemorrhage can only be learned after surgical resection. The determination of these parameters before surgery may change the treatment method.

The relationship between systemic inflammation, cancer pathogenesis and prognosis has long been recognized. This subject, which was first addressed by Rudolf Virchow in 1863, has been examined in various ways since then (7, 8). This relationship has been supported by indicators such as Glasgow Prognostic Index and Modified systemic inflammation score (mSIS) (9, 10). The mSIS; it is a parameter created by albumin and lymphocyte-monocyte ratio (LMR), and its relationship with the prognosis of some malignancies such as stomach and thyroid cancer has been shown in the literature (11, 12).

In our study, we aimed to evaluate the relationship between mSIS, which has not been investigated before in the literature, and prognostic indicators of GISTs; and to investigate whether the result will have an impact on the treatment decision made in the preoperative period in patients with GISTs.

Material and Method

The study included 115 patients with a final pathological diagnosis of GIST who underwent surgery at Ankara City Hospital between June 1, 2019 and December 1, 2022. Clinical information of the patients was obtained from the hospital data recording system. Demographic data, tumor localization and size, presence of tumor rupture-hemorrhage-necrosis, Ki-67 level, mitotic index, preoperative albumin, lymphocyte and monocyte levels were analyzed.

The mSIS score was calculated using albumin and LMR. If Albumin ≥ 4 g / dL and LMR ≥ 3.4 mSIS score were considered 0; if albumin < 4 g / dL or LMR < 3.4 mSIS score was considered 1; if albumin < 4 g / dL and LMR < 3.4 mSIS score was considered 2. Patients were divided into 3 groups according to mSIS score (0-1-2). The relationship between these groups and Ki67 index, presence of rupture, presence of necrosis, and presence of hemorrhage was investigated.

Statistical Analysis

Categorical variables were expressed as number of patients (frequency) and percentage (%). Statistical differences between mSIS score and the presence of

rupture, necrosis and bleeding were analyzed with the Chi Square test. Firstly, the Kolmogorov-Smirnov test was performed for the relationship between the mSIS score and Ki-67. Since the data were not normally distributed, Kruskal-Wallis test was used. All analyzes were performed with the SPSS v25 package program. P value < 0.05 was considered significant.

Results

A total of 115 patients were included in the study. 68 (59 %) of these patients were male and 47 (41 %) were female. The average age of the patients was 62.5 (± 12.67). The tumor was located in the stomach in 74 (64.3 %), small intestine in 30 (26 %), colon in 6 (5.2 %), esophagus in 2 (1.8 %), pancreas in 2 (1.8 %) and ovary in 1 (0.9 %) of the patients. Necrosis was detected in 25 (30.7 %), hemorrhage in 67 (58.7 %), rupture in 19 (16.8 %) of the patients and the mean Ki-67 level was calculated as 9.09 (± 10.64). It was observed that 63 (54.8 %) patients had mSIS 0, 29 (25.2 %) had mSIS 1, and 23 (20 %) had mSIS 2. Statistical analysis revealed a statistically significant correlation between mSIS and necrosis development, but no statistically significant correlation was found between mSIS and other parameters (Table 1, 2).

Table 1 Demographic and tumoral characteristics

Variables		Count
Gender	Male	68 (%59)
	Female	47 (%41)
Tumor Localization	Gastric	74 (%64,3)
	Intestinal	30 (%26)
	Colonic	6 (%5,2)
	Esophageal	2 (%1,8)
	Pancreatic	2 (%1,8)
	Ovarian	1 (%0,9)
Histopathologic Characteristics	Rupture	19 (%16,8)
	Necrosis	25 (%30,7)
	Hemorrhage	67 (%58,7)
mSIS*	0	63 (%54,8)
	1	29 (%25,2)
	2	23 (%20)

*mSIS: Modified Systemic Inflammation Score

Table 2 Correlation between mSIS and prognostic markers

	mSIS 0	mSIS 1	mSIS 2	p
Rupture	7	4	8	0,069
Necrosis	7	9	9	0,008
Hemorrhage	34	18	15	0,57

Discussion

GIST is a rare pathology with a broad-spectrum prognosis. Important prognostic factors such as Ki-67 and presence of necrosis-rupture-hemorrhage in the tumor can only be learned after surgical resection (5). Finding a preoperative prognostic marker as valuable as postoperative markers may be effective in treatment planning and increasing disease-free survival. For this purpose, the relationship between mSIS score and prognostic parameters for GIST was evaluated in our study.

In studies on GIST prognosis, high Ki-67 levels and the presence of necrosis, hemorrhage and rupture in the tumor were found to be among the poor prognostic factors. A study of 114 patients showed that the presence of necrosis in the tumor was an independent risk factor for poor prognosis. In a study examining only gastric-located GISTs, it was found that the presence of necrosis in the tumor reduced the 5-year disease-free survival from 94.9 % to 71.6 % (13-16). In our study, a significant relationship was found between mSIS and only tumor necrosis among the prognostic parameters of GIST.

Conclusion

The mSIS score is a valuable indicator of inflammation in the body. Many studies have shown a correlation with the presence of malignancy and prognosis, but in our study, a correlation was found only with the presence of tumor necrosis. We believe that more comprehensive studies are needed, as the results will not be effective in predicting prognosis and determining treatment in the preoperative period.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

This study was conducted in accordance with the

Declaration of Helsinki with the approval of Ankara City Hospital Clinical Research Ethics Committee No. 1 dated 07.06.2023 and numbered E1-23-3649.

Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was not obtained due to retrospective nature of the study.

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data are available on request due to privacy or other restrictions.

Authors Contributions

F.C: Conceptualization; Investigation; Methodology; Writing-original draft

S.O: Conceptualization; Methodology; Writing-review & editing.

C.C: Investigation; Data curation; Formal analysis; Validation

A.G: Formal Analysis; Research; Data curation

İ.G: Supervision; Writing-review & editing.

S.G.T: Conceptualization, Writing-review & editing.

References

1. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *Journal of gastrointestinal oncology* 2019;10(1):144.
2. von Mehren M, Rubin BP, Flieder DB, Raut CP. Gastrointestinal stromal tumors. *Textbook of Uncommon Cancer* 2017:470-92.
3. Ahmed M. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor. *World journal of clinical cases* 2020;8(15):3142.

4. Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Current opinion in gastroenterology* 2019;35(6):555-9.
5. Zhang H, Liu Q. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a review. *Translational Oncology* 2020;13(10):100812.
6. Yi M, Xia L, Zhou Y, Wu X, Zhuang W, Chen Y, et al. Prognostic value of tumor necrosis in gastrointestinal stromal tumor: A meta-analysis. *Medicine* 2019;98(17): e15338.
7. Climent M, Ryan ÉJ, Stakelum Á, Khaw YL, Creavin B, Lloyd A, et al. Systemic inflammatory response predicts oncological outcomes in patients undergoing elective surgery for mismatch repair-deficient colorectal cancer. *International journal of colorectal disease* 2019;34:1069-78.
8. Suzuki Y, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Shigeta K, Kondo T, et al. Comparison of Preoperative Inflammation-based Prognostic Scores in Patients With Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2018;267(3):527-31.
9. Demirelli B, Babacan NA, Ercelep Ö, Öztürk MA, Kaya S, Tanrikulu E, et al. Modified Glasgow prognostic score, prognostic nutritional index and ECOG performance score predicts survival better than sarcopenia, cachexia and some inflammatory indices in metastatic gastric cancer. *Nutrition and cancer* 2021;73(2):230-8.
10. Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World journal of gastroenterology* 2019;25(31):4383.
11. Lin J-X, Lin J-P, Xie J-W, Wang J-b, Lu J, Chen Q-Y, et al. Prognostic importance of the preoperative modified systemic inflammation score for patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019;22:403-12.
12. Ataş H, Korukluoğlu B, Çomçali B, Yakşı N, SAYLAM B, Tez M. Can preoperative modified systemic inflammation score (mSIS) be used to predict malignancy in persistent nondiagnostic thyroid nodules? *Turkish Journal of Medical Sciences* 2021;51(2):700-5.
13. Nishida T, Cho H, Hirota S, Masuzawa T, Chiguchi G, Tsujinaka T. Clinicopathological features and prognosis of primary GISTs with tumor rupture in the real world. *Annals of Surgical Oncology* 2018;25:1961-9.
14. Liu X, Qiu H, Zhang P, Feng X, Chen T, Li Y, et al. Prognostic role of tumor necrosis in patients undergoing curative resection for gastric gastrointestinal stromal tumor: a multicenter analysis of 740 cases in China. *Cancer medicine* 2017;6(12):2796-803.
15. Liu Q, Li Y, Dong M, Kong F, Dong Q. Gastrointestinal bleeding is an independent risk factor for poor prognosis in GIST patients. *BioMed research international* 2017;2017:7152406. doi: 10.1155/2017/7152406.
16. Lv A, Li Z, Tian X, Guan X, Zhao M, Dong B, Hao C. SKP2 high expression, KIT exon 11 deletions, and gastrointestinal bleeding as predictors of poor prognosis in primary gastrointestinal stromal tumors. *PloS one* 2013;8(5):e62951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.006295>

ÜRETRAL DARLIK TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN NÜKS ORANLARI İLE İNFLAMATUAR KAN BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

CORRELATION BETWEEN INFLAMMATORY BLOOD MARKERS AND RECURRENCE RATES FOLLOWING URETHRAL STRICTURE TREATMENT

Osman ERGÜN¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Ergün O. Üretral Darlık Tedavisi Sonrası Gelişen Nüks Oranları ile İnflamatuar Kan Belirteçleri Arasındaki İlişki. Med J SDU 2023; 30(4): 704-709.

Öz

Amaç

Rutin kan tetkiklerinde çalışılan inflamatuvar belirteç ve bu belirteçlerin birbirleriyle oranları ile üretra darlığı tedavisi sonrası gelişen nüks arasındaki ilişkiyi ortaya koymak.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya internal üretrotomi operasyonu geçiren 142 hasta dahil edildi. Veriler retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaşları, eşlik eden komorbidite durumları, kullandıkları tıbbi tedaviler, alışkanlıkları, geçirdikleri cerrahi operasyonlar, işlem öncesi ve sonrasında takiplerdeki üroflowmetre değerleri, darlık lokalizasyonları ve uzunlukları, preoperatif ve post operatif idrar ve kan tahlilleri kaydedildi.

Bulgular

İnternal üretrotomi operasyonu sonrası ilk bir yılda nüks gelişme oranı %25,4 olarak tespit edildi. Ortalama nüks süresi $8,9 \pm 1,9$ aydı ve bu süre 1-12 ay arasında değişmekteydi, ortanca nüks süresi ise 6 ay olarak hesaplandı. Üretra darlığına neden olan etyolojik faktörler incelendiğinde, iyatrojenik nedenlerin en yaygın neden olduğu gözlemlendi. Nüks gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında lenfosit sayısı, platelet sayısı, platelet-lenfosit oranı, red cell distribution width-

h-platelet oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç

Platelet-lenfosit oranı ve red cell distribution width-platelet oranı, internal üretrotomi sonrası olası nüksler önceden tahmin etmek için kullanılabilir. Her iki parametrenin de basit, ekonomik ve kolayca erişilebilir olması, klinik kullanım açısından en büyük avantajıdır.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, İnternal üretrotomi, Nüks, Üretra darlığı

Abstract

Objective

To investigate the relationship between inflammatory markers routinely examined in blood tests and their ratios with the development of recurrence after urethral stricture treatment.

Material and Method

A total of 142 patients who underwent internal urethrotomy were included in the study. Data were retrospectively reviewed. Patient ages, comorbidity status, medical treatments used, habits, previous surgical procedures, pre- and post-procedural

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: O.E. / osmanergun77@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 30.10.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 08.11.2023

ORCID IDs of the authors: O.E: 0000-0001-7611-0933

uroflowmetry values, stricture locations and lengths, and preoperative and postoperative urine and blood test results were recorded.

Results

The recurrence rate within the first year after internal urethrotomy was determined to be 25.4%. The mean recurrence period was 8.9 ± 1.9 months, ranging from 1 to 12 months, with a median recurrence period of 6 months. When the etiological factors causing urethral stricture were examined, iatrogenic causes were observed to be the most common. There were statistically significant differences in lymphocyte count, platelet count, platelet-lymphocyte ratio, and

red cell distribution width-platelet ratio between the group with recurrence and the group without recurrence ($p < 0.05$).

Conclusion

Platelet-lymphocyte ratio and red cell distribution width-platelet ratio can be used to predict possible recurrences after internal urethrotomy. The main advantages of both parameters are their simplicity, cost-effectiveness, and easy accessibility for clinical use.

Keywords: Inflammation, Internal urethrotomy, Recurrence, Urethral stricture

Giriş

Üretra darlığı (ÜD), farklı etyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen, özellikle ürolojik müdahaleler sonrasında sıkça rastlanan bir hastalıktır (1). Sonda takılması veya endoskopik prosedürler gibi iatrojenik girişimler, etyolojik nedenler arasında en sık sorumlu tutulan etkenlerdir (1). ÜD, herhangi bir hasarı takiben üretral epitel ve/veya korpus spongiosumda ilerleyici fibrozis gelişimi ile karakterizedir (2). Yapılan çalışmalar bu hastalarda tip1 ve tip 3 kolajen dengesinin bozulduğu ve fibrozis sürecinin transforming growth factor beta (TGF- β) ve nöronal nitrik oksit sentaz tarafından tetiklendiğini göstermiştir (3-6).

İnsan vücudunda inflammatuar bir süreç başladığında, beyaz kan hücreleri nötrofil ve lenfositlere farklılaşırlar. Yapılan çalışmalar yüksek nötrofil/lenfosit oranının (NLO) kronik inflamasyon ile ilişkili olduğunu ve kanser gibi inflammatuar sürecin aktive olduğu, birçok hastalığın gidişatının ve ilerlemesinin tahmininde önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (7-9). ÜD'nin tedavi yönetiminde endoskopik ürolojik işlemler önemli bir yer tutar. Teknik kolaylığı ve poliklinik koşullarında uygulanabilmesi nedeniyle internal üretrotomi (İÜ) en sık tercih edilen endoskopik yöntemdir (10). Ancak, İÜ'nin en önemli dezavantajı, darlığın anatomik konumuna, uzunluğuna ve darlık sayısına bağlı olarak %20 ila 80 arasında değişen nüks oranlarına sahip olmasıdır (11).

ÜD'da inflammatuar süreçler sonucu gelişen spongiyofibrozis temel patolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Nötrofil, lenfosit, platelet, red cell distribution width (RDW), NLO, Nötrofil-platelet oranı (NPO), Platelet-lenfosit oranı (PLO), RDW-platelet oranı (RPO) ve RDW-lenfosit oranı (RLO) gibi inflammatuar belirteçlerin hastalığın ilerlemesi ve gidişatının tahmininde kullanı-

labileneğine inanıyoruz. Çalışmamız, inflammatuar belirteç ve oranları ile ÜD tedavisi sonrası gelişen nüks arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında kliniğimize ÜD şikâyeti ile başvuran ve İÜ operasyonu yapılan 142 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan (5/67-2022) onay alındı. İÜ operasyonundan önce tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu ile verilerin yayınlaması için yazılı izin alındı ve Helsinki deklarasyonuna uyuldu. Hasta verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar en az 12 aylık takip süresine sahiptir. Hastaların yaşları, eşlik eden komorbidite durumları, kullandıkları tıbbi tedaviler, alışkanlıkları, geçirdikleri cerrahi operasyonlar, işlem öncesi ve sonrasında takiplerdeki üroflowmetre değerleri, darlık lokalizasyonları ve uzunlukları, preoperatif ve post operatif idrar ve kan tahlilleri kaydedildi. Çalışmanın dışlanma kriterleri; kadın cinsiyet, çocuk hastalar, kontrolsüz şeker hastalığı, eşlik eden hematolojik hastalık, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, liken sklerozu, ilişkili herhangi bir ürolojik rahatsızlık (mesane taşları, benign prostat hiperplazisi vb.) veya nörolojik fonksiyon bozukluğu, tamamlanmamış takip süresi (<12 ay), geçirilmiş hipospadias onarımı, nötrofil ve lenfosit değerleri gibi çalışma için gerekli olan laboratuvar parametrelerinde dosyada eksik olması ve daha önce açık üretral cerrahi geçirmiş olmak olarak belirlendi. Ayrıca çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

ÜD tanısı, adedi ve lokalizasyonu sistoskopi veya retrograt üretrografi ile konuldu. İÜ işlemi öncesinde mutlaka tam idrar tahlili ve idrar kültürü çalışıldı. İd-

rar kültüründe pozitiflik tespit edilen hastalara uygun antibiyoterapi verildi ve İÜ işlemi hastanın idrar kültüründe sterillik sağlanana kadar ertelendi. İÜ işlemi 2 cm'den daha kısa üretra darlığına sahip olan hastalara uygulandı. İşlem standart litotomi pozisyonunda, darlık segmenti vizualize edildikten sonra saat 12 hizasından soğuk bıçak insizyonu uygulanarak gerçekleştirildi. İşlem sonrası hastalara 16 F 2 yollu silikon sonda takıldı ve postoperatif ikinci gün çıkarıldı. Hastalar, işlem sonrası ilk ayda iki haftada bir ve sonrasında her üç ayda bir kontrole çağrıldı. Kontrollerde, üroflowmetre ile maksimum idrar akış hızı 12 ml/s'nin altında olanlar veya hastanın şikâyeti nedeni ile yapılan sistoskopide ÜD geliştiği gözlemlenenler nüks ÜD gelişen hastalar olarak tanımlandı. Çalışmaya katılan hastalar nüks gelişmeyenler (Grup 1) ve nüks gelişenler (Grup2) olarak ikiye ayrıldı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 20.0 yazılımı kullanıldı. Çalışma verilerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile analiz edildi. Çalışma verilerinin analizinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, frekans) ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 142 adet hasta dahil edildi. Nüks gelişmeyen Grup 1 de 106 (%74,6) hasta ve nüks gelişen

Grup 2'de 36 (%25,4) hasta vardı. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de özetlendi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,884$). İÜ sonrası ilk 1 yıldaki ortalama nüks süresi $8,9 \pm 1,9$ aydı ve bu süre 1-12 ay arasında değişmektedir, ortanca nüks süresi ise 6 aydı. İki grup arasında darlık lokalizasyonları benzerdi ($p > 0,05$). ÜD'na neden olan etyolojik faktörler incelendiğinde, iyatrojenik nedenlerin en yaygın neden olduğu gözlemlendi. Her iki grup arasında İÜ işlemi öncesi yapılan üroflowmetre çalışmasında Qmax değeri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,156$). Ancak operasyon sonrası Grup 2'de Q max değeri düşük bulundu.

Hastaların kan parametreleri ve oranları Tablo 2'de özetlendi. Grup 1 ve 2 Nötrofil, platelet, lenfosit, hematokrit, RDW, NLO, NPO, PLO, RPO ve RLO açısından karşılaştırıldı. Nötrofil sayısı, NLO, NPO, hematokrit, RDW ve RLO oranı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Ancak Grup 1 ile grup 2 arasında lenfosit sayısı bakımından anlamlı bir fark saptandı ($p=0,039$). Ayrıca iki grup arasında ortalama platelet sayısı istatistiksel olarak farklıydı ($p=0,02$). Grup 1'deki PLO, Grup 2'den daha düşüktü ve bu fark anlamlı idi ($p=0,032$). RPO açısından da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0,042$).

Tablo 1 Hastaların demografik verileri

Değişkenler	Grup 1 n:106	Grup 2 n:36	P
Yaş	71,8±8,6	72,1±8,2	$p=0,884$
Darlık lokasyonu			
Anterior üretra	83 (%78,3)	28 (%77,8)	$p < 0,05$
Posterior üretra	23 (%21,7)	8 (%22,2)	
Preoperatif Q max (ml/s)	7±3,6	7,1±3,3	$p=0,156$
Postoperatif Q max (ml/s)	18,8±4,4	6,8±3,4	$p < 0,05$
Darlık etyolojisi			
Radyoterapi	2 (%1,89)	1 (%2,77)	$p < 0,05$
Sistoskopi	2 (%1,89)	1 (%2,77)	
Açık prostatektomi	3 (%2,83)	1 (%2,77)	
Radikal Prostatektomi	7 (%6,6)	3 (%8,33)	
TUR-P	73 (%69,8)	24 (%66,66)	
TUR-M	10 (%9,43)	3 (%8,33)	
Sonda	8 (%7,54)	3 (%8,33)	

Tablo 2 Hastaların kan parametreleri ve oranları

Değişkenler	Grup 1 n:106	Grup 2 n:36	P
Nötrofil sayısı	5,26±3,27	5,67±2,39	p=0,524
Lenfosit sayısı	1,87±0,76	1,36±0,61	p=0,039
Platelet Sayısı	227,18±83,36	277,28±89,68	p=0,020
Hematokrit	39,36±5,43	38,22±4,82	p=0,493
RDW	15,25±2	15,47±1,21	p=0,313
Nötrofil lenfosit oranı	5,31±8,1	5,49±4,96	p=0,197
Nötrofil platelet oranı	0,025±0,021	0,02±0,017	p=0,585
Platelet/Lenfosit oranı	201,89±155,4	259,51±233	p=0,032
RDW/Platelet oranı	0,08±0,05	0,06±0,02	p=0,042
RDW/Lenfosit oranı	14,51±11,21	14,23±7,72	p=0,574

Tartışma

ÜD'nin tedavi yönetimi, geniş bir yelpazede ürolojik girişim ve operasyonları içeren karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle tedavi yönetimi hem hastalar hem de cerrahlar ve sağlık sistemleri için önemli zorluklar ve yükler taşıyabilir. Tedavinin yönetimi, darlığın uzunluğundan, yerleşiminden, sayısından, primer veya tekrarlayan olup olmamasından, eşlik eden komorbiditelerden ve eş zamanlı uygulanması gereken ek cerrahi prosedürlere ihtiyaç duyulmasından kaynaklanan farklılıklar gösterir. Dolayısıyla her hasta için tedavi bireyselleştirilmelidir. Dünya çapında ÜD tedavisinden en yaygın kullanılan endoskopik yöntem İÜ olsa da tedavi sonrası nüks oranları yüksektir (10). Bununla birlikte, açık cerrahi teknikler, daha yüksek başarı ve daha düşük nüks oranlarına sahiptir (12). ÜD'nin cerrahisinde, diğer cerrahi alanlarda olduğu gibi, cerrahlar tedavinin başarısını ve nüks oranını önceden tahmin etme arayışındadırlar.

Fibrozis inflamatuvar kaskadın aktivasyonu ile başlayan oldukça karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte kolajen tip1, tip 3, elastin, TGF- β , platelet derived growth faktör (PDGF) - α , PDGF- β , endogelin, integrin, serpin h1, plazminojen aktivatör ürokinaz, α düz kas aktin (α -SMA), IL-1 β ve IL-6 gibi birçok farklı sitokin ve ekstraselüler matriks bileşeni rol alır. Vücutta inflamasyon geliştiğinde, beyaz kan hücreleri, nötrofil ve lenfosit gibi birçok farklı hücreye farklılaşır (7). Literatürde, NLO'nun kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi durumlarda prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13,14). Üroloji alanında

ise, özellikle üroonkolojik bazı hastalıklarda post operatif cerrahi sınır tahmini ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkilendirilebileceği gösterildi (15,16). Metastazi olmayan böbrek hücreli karsinoma sahip hastalarda, NLO ve tümör evresi kombine kullanıldığında ve NLO için eşik değer 2,7 kabul edildiğinde, bu ikili kombinasyonun nüks riskini tahmin etmek için kullanılabileceği bildirildi (17). Ayrıca başka bir çalışmada, küratif cerrahi uygulanan berrak hücreli böbrek tümörü dışı böbrek tümörüne sahip hastalarda NLO'nun hastalısız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya kondu (18).

ÜD'nin temel patofizyolojisi, etkilenen üretra mukozası ve çevresindeki korpus spongiosumda inflamasyondan fibrozise doğru ilerleyen bir süreci içerir. Bu karmaşık süreçle ilişkili parametrelerin ÜD gelişimiyle olan ilişkisi farklı çalışmalarda incelenmiştir. Ürkmez ve ark. 512 hastadan oluşan bir seri üzerinde yaptıkları çalışmalarında, ÜD tedavisi sonrası nüks ile NLO arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (19). Çalışma sonuçları, yüksek NLO'na sahip hastalarda endoskopik cerrahi yerine üretroplasti operasyonunun tercih edilebileceğini ve NLO'nun tedavi sonrası nüksü öngörmede faydalı olabileceğini gösterdi. Yakın zamanda transüretal prostat rezeksiyonu (TUR-P) sonrası üretra darlığı gelişimini öngörülebilme amacıyla bir çalışma yapıldı (20). Bu çalışmada, bipolar TUR-P uygulanan 208 hastadan oluşan seride, hastaların 35'inde ÜD geliştiği bildirildi. Ancak, NLO'nun darlık gelişimini ön göremediğini raporladılar. Benzer şekilde, Yahşi ve ark.' da NLO ile nüks ÜD arasında bir ilişki bulamadıklarını rapor etti (21). NLO ve nüks arasındaki iliş-

ki konusunda literatürde farklı sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir. Bu farklılıkların nedeni, çalışma tasarımlarının farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Ancak, genel olarak çalışmaların çoğunda NLO ile ÜD nüksü arasında bir ilişki bulunamadığı gözlenmektedir. Bizde çalışmamızda da NLO ile nüks gelişimi arasında bir ilişki tespit edemedik.

Sıçanlar üzerinde yapılan deneyler, ÜD modeli oluşturulan sıçan gruplarında PDGF- β gen ekspresyonunda artış olduğunu gösterdi (22). Üretral dokuda meydana gelen herhangi bir hasar sonucunda, ilk olarak doku iyileşme sürecinin bir parçası olan koagülasyon kaskatı aktive olur. Aktive olan plateletler, PDGF gibi büyüme faktörlerinin salınımına neden olur ve inflamatuvar hücrelerin ve lokal fibroblastlardan ekstraselüler matriks bileşenlerinin salınımı uyaran TGF- β 1'in bölgeye göçünü aktive eder (23). TGF- β fibroblast kemotaksisini ve proliferasyonunu uyarır. Ayrıca hem in vivo hem de in vitro ortamda, PDGF aktive makrofajları uyarak TGF- β salınımını uyarmaktadır (24,25). İnflamatuvar kaskatın aktive olduğu birçok hastalıkta, PLO araştırılmıştır. On sekiz çalışmanın dahil edildiği bir metanalizde, PLO'nun inflamatuvar kaskatın aşırı şekilde aktive olduğu sepsis için potansiyel bir prognostik belirteç olduğu bildirildi (26). Benzer şekilde, kanserden kardiyovasküler hastalıklara kadar birçok hastalıkta PLO araştırıldı ve yeni bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürüldü (27-29). Gül ve ark. PLO'nun TUR-P sonrası gelişebilecek ÜD'ni ön görmek için ucuz, yaygın ve basit bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirdiler (20). Bizde çalışmamızda, PLO'nun darlık operasyonu sonrası nüksü öngörmek için yararlı olduğunu tespit ettik.

RDW, kan dolaşımındaki kırmızı kan hücrelerinin boyut veya hacmindeki heterojenliği gösteren, basit ve kolay ölçülebilen bir parametredir. Rutin hemogram testinin bir parçası olarak, RDW aneminin ayırıcı tanısında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Allen ve ark. yüksek RDW seviyelerinin sadece dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin boyutsal heterojenitesini değil, aynı zamanda kronik inflamasyonun ve bozulmuş demir metabolizmasının bir göstergesi olabileceğini bildirdiler (30). RPO inflamasyon ile seyreden hastalıklarda RDW ve PLT'in tek başlarına sağladığı prognostik avantajları birleştirmeyi mümkün kılar. RPO'nun, inflamasyonun şiddetini yansıtan yeni, basit ve düşük maliyetli bir belirteç olabileceği öne sürüldü (31). Ayrıca, kronik hepatitli hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, RPO'nun fibrozisi öngörmek için önemli bir belirteç olabileceğini gösterdi (32). Çalışmamız, bildiğimiz kadarıyla ÜD ile RPO ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. RPO ile İU sonrası gelişen nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Çalışmamızın kısıtlamalarından biri, örneklem boyutunun nispeten küçük ve tek bir merkezden alınmış olmasıdır. Retrospektif bir çalışma yapısında olması da bir miktar kısıtlılık getirmekle birlikte, kan parametreleri ve bunların birbirine oranlarının nüksü öngörebileceği hipotezinin, istatistiksel analize başlamadan önce kurulmuş olması bu kısıtlılığı bir ölçüde telafi etmektedir. Ayrıca, gözlemsel bir çalışma olduğundan dolayı neden-birliktelik ve sonuç ilişkisi konusunda net bir ayırım yapılamamaktadır.

PLO ve RPO kullanılarak İU sonrası olası nükslerin önceden tahmin edilebileceğine inanıyoruz. Her iki parametrenin de basit, ekonomik ve kolayca erişilebilir olması, klinik kullanım açısından en büyük avantajlarıdır. Elde edilen bulguların daha iyi anlaşılabilmesi için inflamasyon parametreleri, sitokinler ve oksidatif stres belirteçlerini de içeren daha büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (25-02-2022, tarih 5/67 sayı) onay alındı ve Helsinki deklarasyonuna uyuldu.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

OE: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Formal Analizler; Araştırma; Metodoloji; Validasyon; Görüşeleştirme; Makalenin Yazımı.

Kaynaklar

- McGeorge S, Chung A, Desai DJ. Trends in urethral stricture management over two decades. *BJU Int* 2019;124:37-41.
- Hampson LA, McAninch JW, Breyer BN. Male urethral strictures and their management. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):43-50.
- Sangkum P, Gokce A, Tan RB, Bouljihad M, Kim H, Mandava SH, et al. Transforming Growth Factor- β 1 Induced Urethral Fibrosis in a Rat Model. *J Urol* 2015;194(3):820-7.
- Krane LS, Gorbachinsky I, Sirintrapun J, Yoo JJ, Atala A, Hodges SJ. Halofuginone-coated urethral catheters prevent peri-

- urethral spongiofibrosis in a rat model of urethral injury. *J Endourol* 2011;25(1):107-12.
5. Sangkum P, Yafi FA, Kim H, Bouljihad M, Ranjan M, Datta A, et al. Collagenase Clostridium histolyticum (Xiaflex) for the Treatment of Urethral Stricture Disease in a Rat Model of Urethral Fibrosis. *Urology* 2015;86(3):647.e1-6.
 6. Sangkum P, Yafi FA, Kim H, Bouljihad M, Ranjan M, Datta A, et al. Effect of adipose tissue-derived stem cell injection in a rat model of urethral fibrosis. *Can Urol Assoc J* 2016;10(5-6):E175-E180.
 7. Aktas G, Sit M, Dikbas O, Erkol H, Altinordu R, Erkus E, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Rev Assoc Med Bras* 2017;63(12):1065-8.
 8. Costa CH, Rufino R, Lapa e Silva JR. Inflammatory cells and their mediators in COPD pathogenesis. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(3):347-54.
 9. Yuksel OH, Verit A, Sahin A, Urkmez A, Uruc F. White blood cell counts and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of testicular cancer: a simple secondary serum tumor marker. *Int Braz J Urol* 2016;42(1):53-9.
 10. Jain SK, Kaza RC, Singh BK. Evaluation of holmium laser vs cold knife in optical internal urethrotomy for the management of short segment urethral stricture. *Urol Ann* 2014;6:328-333.
 11. Wong SSW, Aboumarzouk OM, Narahari R, O'Riordan A, Pickard R. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:006934.
 12. Ferguson GG, Bullock TL, Anderson RE, Blalock RE, Brandes SB. Minimally invasive methods for bulbar urethral strictures: a survey of members of the American Urological Association. *Urology* 2011;78(3):701-6.
 13. Qian H, Luo Z, Xiao C, Chen J, Li D, Xu H, et al. Red cell distribution width in coronary heart disease: prediction of restenosis and its relationship with inflammatory markers and lipids. *Postgrad Med J* 2018;94(1115):489-94.
 14. Velioglu Y, Yuksel A. Complete blood count parameters in peripheral arterial disease. *Aging Male* 2019;22(3):187-91.
 15. Krane LS, Richards KA, Kader AK, Davis R, Balaji KC, Hemal AK. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival and extravesical disease in patients undergoing radical cystectomy. *J Endourol* 2013;27(8):1046-50.
 16. Grimes N, Hannan C, Tyson M, Thwaini A. The role of neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in patients undergoing nephrectomy for renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J* 2018;12(7):E345-8.
 17. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184(3):873-8.
 18. Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, Waldert M, Shariat SF, Belldegrun AS, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2013;190:1999-2004.
 19. Urkmez A, Topaktas R, Ozsoy E, Tokuc E, Kutluhan MA, Artuk I, et al. Is neutrophil to lymphocyte ratio a predictive factor for recurrence of urethral stricture? *Rev Assoc Med Bras* 2019; 65:1448-53.
 20. Gül M, Altıntaş E, Kaynar M, Buğday MS, Göktaş S. The predictive value of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratio in determining urethral stricture after transurethral resection of prostate. *Turk J Urol* 2017;43:325-9
 21. Yahşi S, Ceylan C, Öztürk O, Ceviz K. İdiopatik Üretra Darlığında Nüksü Öngörmede İnflamatuar Belirteçlerin Klinik Önemi. *Firat Med J* 2023;28(1):51-55.
 22. Castiglione F, Dewulf K, Hakim L, Weyne E, Montorsi F, Russo A, et al. Adipose-derived Stem Cells Counteract Urethral Stricture Formation in Rats. *Eur Urol* 2016;70(6):1032-1041.
 23. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008;16:585-601.
 24. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Gramates P, Deuel TF. Transforming growth factor beta reverses the glucocorticoid-induced wound healing deficit in rats: Possible regulation in macrophages by platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:2229-2233.
 25. Pierce GF, Mustoe TA, Altmock BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem* 1991;45:319-326.
 26. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, et al. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Bio-med Res Int* 20226;2022:9056363.
 27. Li B, Zhou P, Liu Y, Wei H, Yang X, Chen T, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018 Aug;483:48-56.
 28. Gong Z, Xin R, Li L, Lv L, Wu X. Platelet-to-lymphocyte ratio associated with the clinicopathological features and prognostic value of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2022;37(4):339-348.
 29. Delcea C, Buzea CA, Vîjan AE, Bădilă E, Dan GA. The platelet to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Rom J Intern Med.* 2023;61(2):84-97.
 30. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010;1(3):230-238.
 31. Cetinkaya E, Senol K, Saylam B, Tez M. Red cell distribution width to platelet ratio: new and promising prognostic marker in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:14450-14454.
 32. Taefi A, Huang CC, Kollı K, Ebrahimi S, Patel M. Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Hepatol Int.* 2015;9:454-460.

“MADEM BİLİYORSUN, NEDEN ÖĞRETMİYORSUN?” MOTTOSUNDAN HAREKETLE TIP FAKÜLTELERİNDE UYGULANABİLECEK ÖZGÜN BİR AKRAN DESTEKLİ EĞİTİM PROGRAMININ GELİŞTİRİLEBİLMESİ

DEVELOPING A UNIQUE PEER ASSISTED LEARNING MODEL FOR MEDICAL FACULTIES BASED ON THE MOTTO "IF YOU KNOW, WHY DON'T YOU TEACH?"

Burak DİLEK¹, Mukadder İnci BAŞER KOLCU², Giray KOLCU²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 6. Sınıf, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Dilek B, Başer Kolcu Mİ, Kolcu G. "Madem Biliyorsun, Neden Öğretmiyorsun?" Mottosundan Hareketle Tıp Fakültelerinde Uygulanabilecek Özgün Bir Akran Destekli Eğitim Programının Geliştirilebilmesi. Med J SDU 2023; 30(4): 710-717.

Öz

Amaç

Akran destekli öğrenme (Peer-assisted learning-PAL), benzer sosyal gruplardan gelen ve profesyonel öğretmen olmayan bireylerin birbirlerine öğrenme konusunda yardımcı oldukları ve böylece kendi öğrenme deneyimlerini geliştirdikleri bir eğitim yaklaşımıdır. Alan yazında belirtilmiş olumlu özelliklerinden dolayı dünyada ve ülkemizde tercih nedenidir. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi eğitim programı incelendiğinde öğrencilerin katılabilecekleri PAL temelinde geliştirilmiş bir eğitim programı olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızın amacı eğitim programımızı destekleyecek bir PAL programı geliştirmek ve bu program içerisinde öğrenenlerin tıp müfredatına dair konularda ya da tıp alanındaki bilimsel/teknolojik gelişmelere dair derinlemesine öğrenmek, bilimsel araştırma yapmak ve akranları ile bu araştırma, öğrenme sürecini paylaşırken akran öğretmenlerin bireysel gelişmelerine olası desteğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma bir program geliştirme çalışmasıdır. Program geliştirilirken Kern altı basamak yaklaşımı tercih edilmiştir. Programın değerlendirilmesinde katılımcılardan geribildirim formu ile elde edilen verileri ve program öncesi ve sonrasındaki genel not ortalamaları kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza 86 öğrenci katılmış ve 54'ü geribildirim vermiştir. Elde edilen verilere göre öğrencilerin programdan memnun oldukları belirlenmiş ve genel not ortalamalarında artış gözlenmiştir.

Sonuç

Bu sonuçlar ışığında fakültemizde yer alan mezuniyet öncesi eğitim programının PAL destekli bir programla geliştirilmesinin öğrencilerin sosyal ve akademik becerilerine katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Akran destekli öğrenme, Program geliştirme, Tıp eğitimi

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: İ.K. / incikolcu@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 16.12.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 29.12.2023

ORCID IDs of the authors: B.D: 0009-0007-0461-9598; M.İ.B.K: 0000-0002-2996-7632;

G.K: 0000-0001-8406-5941

Abstract

Objective

Peer-assisted learning (PAL) is an educational methodology wherein individuals belonging to similar social groups, devoid of professional teaching roles, collaborate to facilitate learning processes, thereby enhancing their own educational experiences. This approach is globally favored and holds significance in our country, owing to its documented positive attributes in academic literature. Upon scrutinizing the pre-graduation education program at Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, it was evident that no structured PAL-based educational initiative existed for student participation. The primary objective of our research is to formulate a PAL program that supplements our educational curriculum and ascertain the potential assistance of peer educators in fostering individual learner development. This program aims to deepen understanding of subjects within the medical curriculum or advancements in the realm of medical science/technology, engage in scientific inquiry, and foster collaborative knowledge sharing among peers.

Material and Method

Employing a program development approach, the study follows the Kern six-step framework in crafting the program. Evaluation of the program involves utilizing data acquired from participant feedback forms and pre- and post-program grade point averages.

Results

A cohort of 86 students partook in the study, with 54 providing feedback. Analysis of the data indicated overall student satisfaction with the program and a discernible improvement in their academic performance.

Conclusion

Based on these findings, we posit that augmenting our faculty's pre-graduation education program with a PAL-supported approach holds potential to enrich both the social and academic proficiencies of our students.

Keywords: Medical education, Peer assisted learning, Program development

Giriş

Akran destekli öğrenme (Peer-assisted learning-PAL), benzer sosyal gruplardan gelen ve profesyonel öğretmen olmayan bireylerin birbirlerine öğrenme konusunda yardımcı oldukları ve böylece kendi öğrenme deneyimlerini geliştirdikleri bir eğitim yaklaşımıdır. Bu yöntemin özellikle klinik ortamlarda faydalı olduğu ve geleneksel öğretim yöntemlerine değerli bir ek sunduğu görülmüştür (1). PAL, bir öğrencinin bir veya daha fazla öğrenci arkadaşına ders verdiği ve hem öğretmen hem de öğrenci için yeni bilgi ve becerilerin edinilmesi için fırsatlar sağlayan bir eğitim düzenlemesi olarak tanımlanmıştır (2). Alan yazında PAL'in öğrenenlere ve kuruma olası katkıları tartışılmış ve bilimsel olarak kanıtlanan sonuçları nedeniyle dünyada ve ülkemizde bu alanda çok çeşitli çalışmalar yürütülmüştür (3, 4). Araştırmalar, PAL'in tıbbi teorik konularda, paramedikal konularda teorik bilginin aktarılmasında yarar sağladığı kadar temel hekimlik becerileri gibi teknik konularda ve laboratuvar ortamlarında teknik prosedürlerin öğrenilmesinde de etkili olduğunu göstermiştir (5). Ayrıca, PAL'in öğrencileri daha aktif ve bağımsız öğrenenler olmaya teşvik ettiği, kendi öğrenmelerinin yanı sıra akranlarının öğrenmeleri için de daha fazla sorumluluk üstlendikleri görülmüştür (6). PAL kullanımı en yaygın olarak klinik becerilerin ve tıbbi bilgilerin öğretiminde gözlemlenmektedir ve bu yaklaşımın öğretim etkinliğini korurken fakülte için

öğretim baskılarını hafifletebileceği belirtilmiştir (7, 8). PAL ayrıca eleştirel katılımı teşvik etmek ve öğrencilerin okuma becerilerini geliştirmekle ilişkilendirilmiştir, bu da onu çeşitli eğitim bağlamlarında çok yönlü ve etkili bir yöntem haline getirmektedir (7, 9, 10). Dolayısıyla PAL, yalnızca öğrencilerin öğrenme deneyimini geliştirmekle kalmayıp aynı zamanda çeşitli eğitim ortamlarında öğretim üyelerine de destek sağlayan son derece faydalı bir yaklaşımdır.

Tıp eğitiminde akran destekli öğrenmeye (PAL) öncülük etmek için yeni bir eğitim programı geliştirmek hem öğrenciler hem de kurumlar için birçok faydası olan resmi olarak organize edilmiş PAL'a artan uluslararası ilgi nedeniyle tercih edilebilir hale gelmiştir (11). PAL, tıp eğitiminin çeşitli uzmanlık alanlarında ve aşamalarında önemli bir öğretim yöntemi haline gelmiştir (5, 12). PAL'a olan ilgi son yıllarda hem literatüre hem de uygulamaya yansiyarak artmış ve uzun yıllardır tıp eğitimcileri tarafından benimsenmiştir (13, 14). PAL, güvenli bir öğrenme ortamını teşvik eder, öğrenmenin derinliğini etkiler ve akran koçlarının stajyerlerinin daha geniş sosyokültürel bağlamını anlamalarını sağlar, böylece tıp eğitiminde esnekliğe ve esneliğe katkıda bulunur (15). Ayrıca PAL, öğrencilerin öğrenme fırsatlarını optimize etmek için öğretme, öğrenme ve aktif katılımdan sorumlu oldukları küçük gruplu bir öğretim stratejisidir (16). Bununla birlikte, tıp öğrencisi eğitimi PAL'ı yalnızca sınırlı şekillerde dahil etmiştir ve

bu da tıp eğitiminde PAL için daha yapılandırılmış ve kapsamlı bir yaklaşıma ihtiyaç olduğunu göstermektedir (17). Bu nedenle, tıp eğitiminde PAL'ı yönlendirmek için yeni bir eğitim programının geliştirilmesi, bu öğretim yönteminin tüm potansiyelinden yararlanmak ve etkili bir şekilde uygulanmasını sağlamak için gereklidir.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi eğitim programı incelendiğinde öğrencilerin katılabilecekleri PAL temelinde geliştirilmiş bir eğitim programı olmadığı belirlenmiştir. Böylesi bir programın mezuniyet rollerimizden bilim insanı ve ekip üyesi olma rollerine hizmet edecek sosyal etkileşimli öğrenme ortamını yaratabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamızın amacı eğitim programımızı destekleyecek bir PAL programı geliştirmek ve bu program içerisinde öğrenenlerin tıp müfredatına dair konularda ya da tıp alanındaki bilimsel/teknolojik gelişmelere dair derinlemesine öğrenmek, bilimsel araştırma yapmak ve akranları ile bu araştırma, öğrenme sürecini paylaşırken akran öğretmenlerin bireysel gelişmelerine olası desteğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız bir program geliştirme çalışmasıdır. Program geliştirme aşamasında Kern'in six step yaklaşımı izlenmiştir (18).

Genel ve hedeflere yönelik ihtiyaç analizi için literatür taraması ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi eğitim programı incelenmiştir. Hedef kitlenin belirlenmesi için yapılan incelemeler sonucunda hedef kitle olarak Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Öncesi Eğitim Programına devam eden Dönem 1 ila Dönem 6'daki öğrenciler tercih edilmiştir. Eğitim programının amacı ve öğretim tasarımı modeli belirlenirken Goldschmid sınıflamasında yer alan akran eğitim yönlendiricisi modeli, akran danışmanlığı modeli ve akran ortaklığı modeli temel alınarak geliştirilen karma bir model tercih edilmiştir (19). Bu modellerde akran eğiticiler çeşitli rol ve sorumluluklar yüklenerek eğitim etkinliği içerisinde yer almaktadır. Bu program geliştirme çalışmasında modeller isimlerden de anlaşılacağı üzere küçük grup etkinliklerinde yönlendirici, danışman ve işbirlikli öğrenmenin gerçekleşeceği eş-öğrenen/öğreten görevlerinde yer almıştır. Bu modeller kapsamında eğitim etkinliğinin amacı "Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıp müfredatına dair konularda ya da tıp alanındaki bilimsel/teknolojik gelişmelere dair derinlemesine öğrenmek, bilimsel araştırma yapmak ve akranları ile bu araştırma, öğrenme sürecini

paylaşırken akran öğretmenlerin bireysel gelişmelerine katkı sağlamak" olarak belirlenmiştir. Eğitim stratejisi olarak küçük gruplarda eğitim yöntemi kullanılarak medikal ve paramedikal konu başlıklarından katılımcıların istekleri doğrultusunda belirlenen bir konunun grup eşliğinde tartışılarak öğrenilmesi amaçlanmıştır. Uygulama aşaması 2022-2023 eğitim öğretim yılında gerçekleştirilmiş ve uygulama için yapılanlar adım adım aşağıda belirtilmiştir;

Duyurular ve grupların belirlenmesi;

İlk olarak yaygın kullanılan bir mobil uygulama (WhatsApp) üzerinde "akran eğitimi birimi" oluşturulmuştur. Eğitim etkinliği ile ilgili bir duyuru afişi tasarlanmıştır. Ayrıca genel koordinasyonu sağlamak adına araştırmacılarından biri genel koordinatör biri de danışman olarak belirlenmiştir.

Duyuru afişleri öğrencilerin duyuru panolarına asılmış ve tüm sınıfların yine aynı mobil uygulama (WhatsApp) üzerinde yer alan haberleşme gruplarında paylaşılmıştır. Ayrıca projeye dair hazırlanan bir sunum öğrencilerin ders aralarında büyük grup sınıf etkinlikleri arasında paylaşarak projenin tanıtımı yapılmıştır. Akran destekli eğitimde öğretmen öğrencilerin rolünün ve proje amacının net olarak tanıtımının yapılmasının ardından gönüllülük esasına göre katılımcılar kaydedilmiştir.

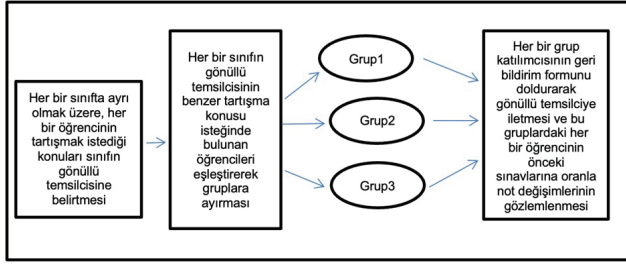
Etkinliğe katılımda sınıf düzeyinde yatay haberleşmeyi sağlamak amacıyla her sınıfa özgü bir sınıf grubu ve sınıf temsilcisi oluşturulmuştur.

Katılımcıların sınıf grupları ve temsilcileri aracılığıyla derinlemesine öğrenmek istedikleri konu başlıkları toplanmıştır.

Genel koordinatör tarafından elde edilen konu başlıklarından birbirleri ile yakın olanlar belirlenerek konu başlıkları listelenmiş ve bu başlıklar uyarınca bir katılım anketi düzenlenmiştir.

Sonrasında konu başlıklarına özel oluşturulan küçük grupların bir arada, etkileşim sağlayarak tartışabilecekleri için uygun ortam ve haberleşme grubu sağlanmış ve o konuda katılımcıların derinlemesine öğrenme sağlamak, bildiklerini paylaşmak ve gerektiğinde yeni öğrenme hedefleri belirlenerek araştırma yapıp birbirlerini bilgilerini paylaşmaları sağlanmıştır. İsteyen gruplar elde ettikleri bilgi birikimlerini bir sunum haline getirerek tüm katılımcılara açık, sunuş yoluyla paylaşımında bulunmaları sağlanmıştır. Grup performansına göre belirli sayıda değişen grup toplantılarının ardından o konu üzerinde yeterli bilgi sağlandığında hem fikir olduğunda grup kapatılmış ve isteyenlerle başka konular üzerinde yeni gruplar kurulmuştur.

Programın değerlendirilmesi aşamasında; küçük gruplarda yer alan her bir öğrenci geri dönüş formunu doldurmuş, öğrenmenin gerçekleşip gerçekleşmediğine dair öz değerlendirme yapımları istenmiş ve aynı zamanda 2022-2023 eğitim öğretim yarıyılı başındaki ve sonunda genel not ortalamaları da bu süreçte kaydedilerek öğrencilerin not değişimleri de izlenmiştir (Şekil 1). Kullanılan geribildirim formu için 5'li likert tipi 15 soru ve katılımcıların programa dair görüş ve önerilerini içeren bir adet açık uçlu soru kullanılmıştır. Elde edilen nicel verilerin değerlendirilmesinde SPSS, İstatistiksel paket programı 22.00 sürümü kullanılmıştır. Sosyo-demografik veriler, geribildirim formundan elde edilen veriler için tanımlayıcı istatistikler, genel ortalamasının eğitim öncesi ve sonrasına göre karşılaştırılmasında ise bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır. Açık uçlu soruya verilen yanıtlar içerik analizi ile araştırmacılar tarafından temalandırılmış ve verilerin görselleştirilmesi için MaxQDA Word Cloud eklentisi kullanılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1
Programın şematize edilerek gösterilmesi.

Bulgular

Çalışmamıza 86 kişi katılmış ve katılımcılardan 54 kişi çalışma ile ilgili anket doldurmayı kabul etmiştir. Geribildirim formlarının cevaplanma oranı %62,7 olarak belirlenmiştir. Değerlendirme çalışmamıza katılanların yaş ortalamaları 21,68 (min:18, max:26) olup katılanların %55,6'i (n=30) kadın, %42,6'i (n=23) erkektir. Katılımcılarımızdan %1,8'i (n=1) kendisini bu cinsiyet kalıpları ile ifade etmediğini belirtmiştir. Çalışmaya katılanların dönemlere göre dağılımları incelendiğinde dönem 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 için sırasıyla %14,8 (n=8) %16,7 (n=9), %18,5 (n=10), %14,8 (n=8), %13 (n=7) ve %22,3 (n=12) olarak belirlenmiştir.

Çalışmamız kapsamında PAL eğitim yöntemi ile tartışılan konu başlıkları Tablo 1'de paylaşılmıştır.

Elde edilen veriler değerlendirildiğinde projeye ilişkin öğrenci memnuniyetini değerlendiren geribildirim anketindeki sorular ve yanıtlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2).

Öğrencilerin genel not ortalaması eğitimin başlangıcında (2022-2023 eğitim öğretim yılı başlangıcı) 74,86 iken eğitim sonunda (2022-2023 eğitim öğretim yılı sonunda) 76,48 olarak hesaplandı. Öğrencilerin genel not ortalamalarında artış gözlenmesine rağmen bu artışın istatistiksel bir anlam göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 1 PAL eğitim yöntemi ile tartışılan konu başlıkları

Kardiyak Aciller	Anamnez Nedir Nasıl Alınır?
Travmaya Yaklaşım	Sütur Teknikleri
Hemodinamik Bozukluklar	Ekg Okunması
Santral Sinir Sistemi	Literatür Taraması Nasıl Yapılır
Endokrin Sistem	Psikiyatri Uzmanlarının Duygu Dünyası
Dopamin Detoksunun Öğrenmeye Etkisi	Fizik Muayene Becerilerimiz
Tıp Ve Sosyal Hayat Birlikte Nasıl Yürür	Kardiyak Farmakoloji
Teknoloji Ve Tıp Birlikte Nasıl İşler; Robotik Cerrahi	Senkopa Yaklaşım
Cerrahlar Neden Bu Alanın Seçti? Ameliyathane Anıları	Her Yönüyle Diyabet
Kardiyo Vasküler Sistem Fizyo Patolojisi Pulmoner Emboli	Hipertansiyon

Katılımcıların açık uçlu soruya verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde katılımcıların bu uygulamadan memnun oldukları ve devam etmesi yönünde yoğun bir istekleri olduğu görüldü, özellikle katılımın artırılması ve planlı programda yer alan bir eğitim etkinliği olarak düzenlenmesi ve hatta bu yolla Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri için zorunlu tutulabileceği belirtilmiştir. Programın öğrenmeyi eğ-

lenceli kıldığı, özellikle üst ve alt sınıflardan arkadaş edinmeyi sağlayan sosyal bir program olduğu ve özellikle akademik ve kariyer danışmanlığı alanlarında da katılımcılara katkı sağladığı görüşleri güçlü yönler olarak paylaşılırken, programda grup içi motivasyonların yüksek tutulması gerektiği ve daha geniş ve uzun süreli bir program olarak yıllara yayılmaması geliştirilebilecek yönler olarak belirtilmiştir (Şekil 2).

Tablo 2

Geribildirim amacıyla kullanılan anket soruları ve sorulara verilen yanıtların dağılımları.

Geribildirim formu soruları	1	2	3	4	5	Genel memnuniyet
Projenin tanıtım ve duyuru süreçlerini yeterliydi	%1.8 (n=1)	%9.3 (n=5)	%13 (n=7)	%27.8 (n=15)	%48.1 (n=26)	4.06±1.09
Katıldığım bu programda programın organizasyonu ve düzeni (WhatsApp iletişim gruplarının oluşturulması, kantin-çalışma salonu vb ortamların ayarlanması) programa katılımı kolaylaştırdı.	%0	%3.7 (n=2)	%11.1 (n=6)	%37 (n=20)	%48.1 (n=26)	4.26±0.83
Katıldığım bu programda konu başlıklarının bizlere sorulması program verimliliğini artırdı.	%0	%1.8 (n=1)	%3.7 (n=2)	%27.8 (n=15)	%66.7 (n=36)	4.60±0.68
Katıldığım bu program ile ilgi duyduğum konularda arkadaşlarımla tartışma fırsatı yakaladım.	%3.7 (n=2)	%3.7 (n=2)	%13 (n=7)	%35.2 (n=19)	%44.4 (n=24)	4.04±1.06
Katıldığım bu program ile tıp fakültesi eğitiminde akran eğitimi biriminin oluşturulması eğitimime katkı sağladı.	%0	%3.7 (n=2)	%14.8 (n=8)	%42.6 (n=23)	%38.9 (n=21)	4.15±0.79
Farklı sınıflardaki öğrencilerin ortak tarih ve saat belirlerken zorlandıklarını düşünüyorum	%0	%11.1 (n=6)	%20.4 (n=11)	%27.8 (n=15)	%40.7 (n=22)	3.95±1.08
Devam eden yıllarda uygulanacaksa program katılımının yine seçmeli tutulmasını tercih ederim.	%1.8 (n=1)	%3.7 (n=2)	%11.1 (n=6)	%27.8 (n=15)	%55.6 (n=30)	4.24±1.00
Akran eğitimi projesinde aynı dönemden sınıf arkadaşlarımla talep ettikleri benzer konularda çalışma tecrübesi edindim.	%5.6 (n=3)	%14.8 (n=8)	%18.5 (n=10)	%31.5 (n=17)	%29.6 (n=16)	3.64±1.24
Bu program sayesinde arkadaşlarımla önerdiği bir konunun tartışılması benim de o konuya merak duymama sağladı	%0	%3.7 (n=2)	%7.4 (n=4)	%55.6 (n=30)	%33.3 (n=18)	4.26±0.61
Katıldığım bu program ile tıp fakültesinde kayıtlı öğrencilere bilgi aktarabildiğimi ya da bilgi edindiğimi düşünüyorum	%1.8 (n=1)	%1.8 (n=1)	%14.8 (n=8)	%42.6 (n=23)	%38.9 (n=21)	4.17±0.88
Programın katılımcılara bilgi aktarımı sağladığını ve genel not ortalamasına olumlu etki edeceğini düşünüyorum.	%1.8 (n=1)	%3.7 (n=2)	%24.1 (n=13)	%38.9 (n=21)	%31.5 (n=17)	3.93±0.93
Program ile akademik becerilerimin (bir konunun araştırılması, sunum yapma becerisi vb.) arttığını düşünüyorum.	%1.8 (n=1)	%7.4 (n=4)	%25.9 (n=14)	%38.9 (n=21)	%25.9 (n=14)	3.84±0.97
Programın akademik ve kariyer planlarıma desteği olduğunu düşünüyorum.	%0	%3.7 (n=2)	%22.2 (n=12)	%40.7 (n=22)	%33.3 (n=18)	4.04±0.79
Program ile dönemler arası sosyal etkileşimin de sağlandığını düşünüyorum.	%0	%0	%5.6 (n=3)	%42.6 (n=23)	%51.9 (n=28)	4.40±0.61
Programın devam etmesini öneririm.	%0	%1.8 (n=1)	%7.4 (n=4)	%25.9 (n=14)	%64.8 (n=35)	4.51±0.75

Tablo 3

Genel not ortalamalarının program öncesi ve sonrası değişimi.

Genel not ortalaması	Eğitim Öncesi	Eğitim Sonrası	P değeri
	74,01±11,01	76,57±9,57	.418



Şekil 2

Açık uçlu soruya verilen yanıtlarla elde edilen kelime bulutu

Tartışma

Akran destekli öğrenme, eğitim alanında, özellikle de tıp eğitiminde, artan uluslararası ilginin de gösterdiği gibi önemli bir eğitim yaklaşımıdır (11). Akran öğretimi veya akranı yakın öğretim olarak da bilinen PAL, eğitimde iyice yerleşik hale gelmiş ve hem öğrenciler hem de kurumlar için birçok faydası olduğu bilimsel olarak gösterilmiştir (2). Bu yöntem, öğrencilerin birbirlerinin öğrenmesine yardımcı olmalarının yanı sıra öğretirken kendilerinin de öğrenmesini içerir; bu da onları daha aktif ve bağımsız öğrenenler olmasını teşvik eder, hem kendi öğrenmeleri hem de akranlarının öğrenmeleri için daha fazla sorumluluk üstlendikleri alan yazında bir çok güncel çalışmada gösterilmiştir (6,20). Çalışmamız alan yazın ile uyumlu olarak katılımcıların hem anlatırken hem de akranlarından öğrenirken fayda sağladıklarını düşündüklerini, tartışılan konularda bilgi ve becerilerinin arttığını düşündüklerini ortaya koymuş ve genel not ortalamalarında da artış not edilmiştir. Bu artışın istatistiksel anlamlı olmaması çalışmamızın eğitim programı ile ilgili süreç ve eğitim içeriği gibi birçok karıştırıcı faktörü içermesinden olabilir. Alan yazında PAL'in, akran öğretimi, akran mentorluğu ve akran destekli çalışma oturumları gibi çeşitli şekillerde uygulandığı belirlenmiştir (6, 12, 20, 21). Bu çalışmada da alan yazında gösterildiği modellerden üçünün kombinasyonu kullanılmış, anlatıcıların konu derinliğine göre rollerinde bir çeşitlilik oluşturacak rol-

ler arası akıcı, esnek bir geçiş kurgulanmıştır. Böylelikle akran eğiticilerin değiştiği, işbirlikli öğrenmenin de yaşanabildiği küçük grup eğitim etkinliklerinin oluştuğu belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre modelden bağımsız olarak PAL ile öğrenenlerin tıbbi ve tıp dışı konularda bilgi ve beceri kazandıkları gözlenmiştir. PAL eğitimleri, alan yazında da çalışmamızla uyumlu olarak tıp öğrencisi eğitiminde sınav performansını, klinik bilgi ve beceri eğitimini iyileştirmede etkili bulunmuştur (12, 22). Ayrıca, PAL'in hem akran hem de akran eğitici için yüksek değerli bir etkinlik olduğu ve lisans tıp eğitiminde dayanıklılık ve esenliğe katkıda bulunduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda özellikle alt ve üst sınıf öğrencilerinden arkadaş edinilmesi, sosyalleşme aracı ve sosyal bir öğrenme ortamı olarak PAL'in kullanıldığı sonucuna varılmıştır.

PAL'in klinik beceri eğitimine faydalı bir eğitim destek aracı olarak kullanılabileceği, öğrencilerin ilgisini ve hevesini arttırdığı, klinik beceri öğrenimine yeni bir yaklaşım olarak potansiyel etkileri olabileceği ifade edilmiştir (17). Ayrıca PAL, öğrenciler için öğrenme deneyimini geliştirecek samimi ve elverişli bir ortam sağlamak kullanılmış ve çeşitli eğitim ortamlarında çok yönlülüğü ve etkinliğini arttırdığı vurgulanmıştır (23, 24). Çalışmamız bağlamında öğrenciler eğitim içeriklerini kendileri belirlemiş tıbbi ve tıp dışı birçok konuda etkileşimli bir öğrenme ortamı yaratmışlardır. Bu eğitim etkinlikleri sonucunda katılımcılarımızın büyük

bir çoğunluğu akademik ve kariyer gelişimlerine de bu programın olumlu katkısı olduğunu düşündüklerini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda alan yazınla uyumlu olarak öğrencilere çok yönlü katkı sağladığı sonucuna varılmıştır. Alan yazın incelendiğinde bu sonuçlarla uyumlu olarak, PAL'ın temel tıp eğitiminde kullanımı ve etkileri, akran eğitmen eğitimi, öğretim becerileri programlarında kullanımları, kurumsal değerlendirmeler yoluyla incelenmiş, olumlu etkileri gösterilmiş ve PAL'ın uygulanmasına yönelik kapsamlı yaklaşımlar vurgulanmıştır (8). Genel olarak PAL, öğrencilerin bilişsel, pedagojik, tutumsal, sosyal ve ekonomik becerilerinin gelişimine katkıda bulunabilecek değerli bir öğrenme yöntemi olarak kabul edilmiştir (25).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı gönüllük esasına göre yürütülmesi dolayısıyla oluşabilecek biastır. Gönüllü öğrencilerin bu gibi programlarda maksimum fayda sağlayarak verimi yüksek bir süreç yaşanmış olabilir. Ayrıca aynı yaklaşım nedeniyle sadece 86 öğrencinin bu programda yer alması önemli bir kısıtlılığı oluşturmaktadır. Diğer bir önemli nokta geribildirim formunun 54 kişi tarafından yanıtlanmış olmasıdır. Özellikle Covid-19 pandemisi sonrasında küresel olarak çevrim içi platformlarda öğrencilerden veri toplama aşamasında katılımcı oranlarında ciddi bir düşüş yaşandığı bilimsel olarak raporlanmıştır (26–28). Alan yazın tarandığında bu çalışmadaki yanıtlanma oranının bütünü kapsamamakla birlikte kabul edilebilir düzeyde olduğu tartışılabilir.

Sonuç

PAL eğitim programlarının etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışmada bu eğitim modellerin katılımcıların bilişsel ve sosyal gelişimlerine katkı sağladığı ve katılımcılara sağladığı esnek, özgür ve rahat eğitim ortamı nedeniyle öğrenenler tarafından tercih edildiği belirlenmiştir. Bu bağlamda katılımcılarımızın görüşleri ile bu programdan da memnuniyet üst düzeyde olup katılımcıların ortak katkı sunmalarını zorlaştıran olumsuz yanlar geliştirilerek daha etkin bir programın geliştirilip mezuniyet öncesi tıp eğitimi müfredatımıza entegre edilebileceği kanaatindeyiz.

Teşekkür

Çalışmamızı destekleyen TÜBİTAK kurumuna ve çalışmamızda yer alan öğrencilerimize teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun yürütülmüş-

tür ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (27.10.2022, No: 21/311) onam alınmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

Çalışmamız TÜBİTAK 2209-A kapsamında 1919B012113018 projen numarası ile desteklenmiştir.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

BD ve MİBK: Çalışmanın planlanması, Kaynakların planlanması, Projenin yürütülmesi, Verilerin eldesi ve İşlenmesi, Finansman Eldesi, Makalenin gözden geçirilmesi.

GK: Metodoloji, Verilerin Analizi, Makalenin Yazımı, Makalenin gözden geçirilmesi

Editöryal

Makalenin yazarlarından MİBK ve GK derginin yardımcı editörlerinden olmakla birlikte bu makalenin yayım süreçlerinin hiçbir aşamasında görev almamışlardır.

Kaynaklar

1. Tai J, Molloy E, Haines TP, Canny BJ. Same-Level Peer-Assisted Learning in Medical Clinical Placements: A Narrative Systematic Review. *Med Educ.* 2016 Apr;50(4):469-84. doi: 10.1111/medu.12898.
2. Rees EL, Quinn P, Davies B, Fotheringham V. How Does Peer Teaching Compare to Faculty Teaching? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Teach.* 2016 Aug;38(8):829-37. doi: 10.3109/0142159X.2015.1112888.
3. de Silva NL, Parthippan B, Rodrigo C, Constantine G, Fernando SD, Rajapakse S. Peer assisted learning among Sri Lankan medical undergraduates: a cross sectional study. *BMC Res Notes.* 2017;10:1–5.
4. Bene KL, Bergus G. When learners become teachers. *Fam Med.* 2014;46(10):783–7.
5. Weyrich P, C N, Schrauth M, Möltner A, Lammerding-Köppel M, Nikendei C. Peer-Assisted Versus Faculty Staff-Led Skills Laboratory Training: A Randomised Controlled Trial. *Med Educ.* 2009 Feb;43(2):113-20. doi: 10.1111/j.1365-2923.2008.03252.x.
6. Huriyah S, Contessa E. Podcast With Peer Assisted Learning to Develop Efl Learners Listening Comprehension and Motivation. *J Basis.* 2020;7(2):363-373
7. Duran-Nelson A, Baum KD, Weber-Main AM, Menk J. Efficacy of Peer-Assisted Learning Across Residencies for Procedural Training in Dermatology. *J Grad Med Educ.* 2011;3(3):391-4. doi: 10.4300/JGME-D-10-00218.1
8. Roh H. Utilization and Effects of Peer-Assisted Learning in Basic Medical Education. *Korean Med Educ Rev.* 2021;23(1):11-22

9. Hasnani H. Enhancing Students' Reading Ability Through Peer-Assisted Learning Strategies (Pals). *Lentera Pendidik J Ilmu Tarb Dan Kegur.* 2020;23(2):260 Doi:10.24252/lp.2020v23n2i6.
10. Ledger A, Edwards L, Harding D, Hargreaves KM, Mistry S. Learning Ideals: Critical Reflections on a Near-Peer Initiative at Leeds. *Mededpublish.* 2017;6(3):43.
11. Burgess A, McGregor D, Mellis C. Medical Students as Peer Tutors: A Systematic Review. *BMC Med Educ.* 2014;14:115. doi: 10.1186/1472-6920-14-115.
12. Zhang Y, Maconochie M. A Meta-Analysis of Peer-Assisted Learning on Examination Performance in Clinical Knowledge and Skills Education. *BMC Med Educ.* 2022;22(1):147. doi: 10.1186/s12909-022-03183-3.
13. Yu T-C, Wilson N, Singh P, Lemanu DP, Hawken SJ, Hill A. Medical Students-as-Teachers: A Systematic Review of Peer-Assisted Teaching During Medical School. *Adv Med Educ Pract.* 2011;2:157-72. doi: 10.2147/AMEP.S14383.
14. Alkhail BA. Near-Peer-Assisted Learning (NPAL) in Undergraduate Medical Students and Their Perception of Having Medical Interns as Their Near Peer Teacher. *Med Teach.* 2015;37 Suppl 1:S33-9. doi: 10.3109/0142159X.2015.1006602.
15. Snapp C, Bassett C, Baldwin A, Hill JR, DeBusk R. Peer-Assisted Learning in Undergraduate Medical Education for Resilience and Well-Being. *Med Sci Educ.* 2022;33(1):5-6. doi: 10.1007/s40670-022-01702-x
16. Garvick S, Smith I, Carter J, Tannir Z El, Gentile A, Jones GP, et al. Impact of Peer-Assisted Learning on Ultrasound. *J Physician Assist Educ.* 2021;32(4):253-256. doi: 10.1097/JPA.0000000000000392.
17. Field M, Burke J, McAllister D, Lloyd DM. Peer-Assisted Learning: A Novel Approach to Clinical Skills Learning for Medical Students. *Med Educ.* 2007; 41(4):411-8. doi: 10.1111/j.1365-2929.2007.02713.x.
18. Thomas PA, Kern DE, Hughes MT, Chen BY. *Curriculum development for medical education: a six-step approach.* Baltimore, Maryland: John Hopkins University Press; 2015.
19. Goldschmid B, Goldschmid ML. Peer teaching in higher education: A review. *High Educ.* 1976;5(1):9-33.
20. Shihabuddin C, Karl J, Momeyer MA. Peer-Assisted Learning: A Teaching Strategy for Nurse Practitioner Students. *Nurse Educ.* 2022;47(4):252-3.
21. Cantu L, Thomas L. Baseline well-being, perceptions of critical incidents, and openness to debriefing in community hospital emergency department clinical staff before COVID-19, a cross-sectional study. *BMC Emerg Med.* 2020 Dec 1;20(1).
22. Thomas S, Mansfield S. Working outside the box: breaking down barriers with a Learning Development Peer Mentor scheme. *J Learn Dev High Educ.* 2022;(25).
23. Rahman NFA, Azmi MI. Breaking Bad News Workshop as Peer-Assisted Learning Project in Primary Care Clerkship. *Educ Med J.* 2016;8(1): 75-77
24. Ala O, Hongtao Y. On Integrated Peer-Assisted Learning Clusters Among Students in a Nigerian University. *Int J Inf Commun Technol Educ.* 2021;18(1):1-14 Doi: 10.4018/IJICTE.287103
25. Ross M, Cameron H. Peer Assisted Learning: A Planning and Implementation Framework: AMEE Guide No. 30. *Med Teach.* 2007;29(6):527-45. doi: 10.1080/01421590701665886.
26. Meyer VM, Benjamens S, El Mounni M, Lange JFM, Pol RA. Global overview of response rates in patient and health care professional surveys in surgery: a systematic review. *Ann Surg.* 2022;275(1):e75.
27. Nayak M, Narayan KA. Strengths and weaknesses of online surveys. *technology.* 2019;6(7):0837-2405053138.
28. Wu M-J, Zhao K, Fils-Aime F. Response rates of online surveys in published research: A meta-analysis. *Comput Hum Behav Reports.* 2022;7:100206.



EVALUATION OF IMMUNIZATION STATUS OF HEALTHCARE WORKERS AND FACTORS AFFECTING IMMUNIZATION IN SULEYMAN DEMIREL UNIVERSITY RESEARCH AND TRAINING HOSPITAL

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ SAĞLIK ÇALIŞANLARININ BAĞIŞIKLANMA DURUMLARININ VE BAĞIŞIKLANMAYI ETKİLEYEN ETMENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hanım KUMBUL¹, Özgür ÖNAL²

¹ Burdur Provincial Health Directorate, Department of Public Health, Burdur, TÜRKİYE

² Suleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Kumbul H, Önal Ö. Evaluation of Immunization Status of Healthcare Workers and Factors Affecting Immunization in Suleyman Demirel University Research and Training Hospital. Med J SDU 2023; 30(4): 718-731.

Öz

Amaç

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi sağlık çalışanlarının bağışıklanma durumlarını ve bağışıklanma durumları ile ilişkili olabilecek etmenleri incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel analitik tipte planlanan bu araştırma Şubat 2020-Temmuz 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Araştırmanın evreni Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ndeki sağlık çalışanlarıydı (1827 kişi). Örnek büyüklüğü %50 bilinmeyen prevalans, %95 güven düzeyi, %5 hata payı, 1.25 desen etkisi ile 397 olarak hesaplandı. Bağımlı değişkenler; influenza, hepatit B, KKK, tetanoz, suçiçeği ve hepatit A aşıları ile bağışıklanma durumu, bağımsız değişkenler sosyodemografik ve bağışıklanma durumu ile ilişkili olabileceği düşünülen özelliklerden oluşmaktaydı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Araştırmada 382 (%96,2) sağlık çalışanına ulaşıldı. Çalışanların; %6,3'ü grip aşısını, %62,3'ü tetanoz aşısını, %67,5'i hepatit B aşısını, %20,1'i hepatit A aşısını, %28,8'i suçiçeği aşısını, %39,5'i KKK aşısını yaptırmıştı. Çalışanların çoğunluğu mesleğini bulaşıcı hastalıklar açısından riskli (%85,6) ve mesleğinde aşılınmayı gerekli bulduğunu (%76,4) belirtti. Hekimler; 9,4 kat daha fazla grip aşısı, 3,5 kat daha fazla hepatit B aşısı, 2,8 kat daha fazla KKK aşısı yaptırmıştı (sırasıyla $p=0,002$ GA= 2,278-38,520, $p<0,001$ GA=1,827-6,807, $p=0,002$ GA=1,464-5,205). Hekim dışı yardımcı sağlık çalışanı olmanın suçiçeği aşısıyla aşılınmayı 2,8 kat arttırdığı bulundu ($p=0,018$ GA=1,190-6,510).

Sonuç

Sağlık çalışanlarına yönelik düzenlenecek eğitim ve farkındalık çalışmaları ile aşı programları aşılama oranlarında artış sağlayabilir. Girişimlerin içeriği her aşı için farklı olmalı ve meslek gruplarının özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: H.K. / hanimgunbak@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 18.11.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 14.12.2023

ORCID IDs of the authors: H.K: 0000-0001-9129-5411; Ö.Ö: 0000-0001-6514-2120

Anahtar Kelimeler: Aşı ile önlebilir hastalıklar, Aşılanma, Bağışıklanma, Sağlık çalışanı

Abstract

Objective

The aim of this study was to evaluate the immunization status of healthcare workers in Suleyman Demirel University Research and Training Hospital and factors affecting immunization.

Material and Method

This research, planned as a cross-sectional and analytical type, was carried out between February 2020 and July 2020. The population for the research comprised healthcare workers at Suleyman Demirel University Research and Training Hospital (1827 people). The sample size was calculated as 397 for an unknown prevalence of 50%, 95% confidence level, absolute precision of 5% and a design effect of 1.25. Dependent variables were immunization status for influenza, hepatitis B, MMR, tetanus, varicella, and hepatitis A vaccines. Independent variables included features that might be related to sociodemographic features and immunization status. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results

The study reached 382 (96.2%) healthcare workers. Healthcare workers' vaccination percentages were 6.3% for influenza, 62.3% for tetanus, 67.5% for hepatitis B, 20.1% for hepatitis A, 28.8% for varicella, and 39.5% for MMR. Most of the workers indicated that their occupation is risky for infectious diseases (85.6%), and they found that vaccination was necessary for their profession (76.4%). Physicians had 9.4 times more influenza vaccinations, 3.5 times more hepatitis B vaccinations and 2.8 times more MMR vaccinations ($p=0.002$ CI:2.278-38.520, $p < 0.001$ CI:1.827-6.807, $p=0.002$ CI:1.464-5.205, respectively). Being a non-physician assistant healthcare worker increased the vaccination rate for varicella vaccine by 2.8 times ($p=0.018$ CI:1.190-6.510).

Conclusion

Vaccination programs may ensure an increase in the vaccination rates through training and awareness studies for healthcare professionals. The content of the interventions should be different for each vaccine and the characteristics of the occupational groups should be considered.

Keywords: Healthcare worker, Immunization, Vaccination, Vaccine-preventable diseases

Introduction

Vaccination is the most effective and safe preventive health service, after environmental health services, in preventing infectious diseases. Immunization with vaccination is as important in adulthood as it is in childhood and is a lifelong process (1). During adulthood, individuals who were not vaccinated in childhood should receive primary vaccinations, and individuals who received childhood vaccinations should receive booster doses. In addition, there are vaccines recommended for all adult individuals or risk groups (2).

The definition of healthcare worker includes physicians, dentists, nurses, psychologists, therapists, laboratory workers, students, interns, domestic staff, morgue attendants, pharmacists, dietitians, technical service workers, secretaries, security personnel, laundry workers, administrative staff, unit staff, and hospital volunteers who have direct contact with patients (3). Healthcare workers are among the risk groups recommended to be vaccinated within the scope of adult immunization (1).

The Center for Disease Control and Prevention (CDC) recommends vaccines at varying intervals and doses for adults, depending on age group and risk factors. These vaccines consist of influenza, hepatitis B, hepatitis A, diphtheria, pertussis, tetanus, varicella, herpes zoster, measles, rubella, mumps, human papillomavirus, meningococcus, 23-valent polysaccharide pneumococcus, 13-valent conjugated pneumococcus, and Haemophilus influenzae type b vaccines (4). Vaccination is recommended by the Republic of Türkiye Ministry of Health for healthcare workers, those who serve immigrants, sewage workers, those who work in medical waste management and other employees at risk (barbers-hairdressers, manicurists-pedicurists, fire personnel, police officers, etc.) due to occupational risks (5).

The aim of this study was to determine the immunization status of healthcare professionals in Suleyman Demirel University Research and Training Hospital and to examine the factors that may be associated with immunization status.

Material and Method

Study Design

This study was a cross-sectional, analytical type of research. The Clinical Research Ethics Committee of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine approved the study (Date: 06.02.2020, No:12). The research was conducted at Suleyman Demirel University Research and Training Hospital between February 2020 and July 2020. The population for the research consisted of 1827 healthcare professionals working in the hospital. The sample size was calculated as 397 using the Open Epi program, with an unknown prevalence of 50%, 95% confidence level, absolute precision of 5% and a design effect of 1.25. Multistage sampling method was used: stratified and simple random sampling, respectively.

Healthcare workers were stratified according to their occupational groups such that include 195 faculty members (10.67% of population), 321 research assistants (17.57%), 632 non-physician allied health workers (34.59%), 343 office unit workers (18.77%), 270 cleaning workers (14.78%) and 66 kitchen workers (3.61%).

The sample of 397 people targeted according to the ratio of the layers in the population was determined as 42 faculty members, 70 research assistants, 137 non-physician auxiliary health workers, 75 office unit workers, 59 cleaning workers, and 14 kitchen workers. Participants were selected by simple random sampling method from the stratified lists. While 1.3% (5 participants) of the healthcare workers selected for the sample refused to participate in the study, 2.5% (10 participants) could not be reached despite visiting their units three times. The rate for participants reached was 96.2%. Therefore, the sample results were generalizable to the population.

The dependent variable in the study was the immunization status of healthcare workers. Immunization status was evaluated according to the following; 1) Adult Immunization Guide prepared by the Infectious Diseases And Clinical Microbiology Specialty Society of Türkiye and the Adult Immunization Work Group and 2) influenza vaccine, hepatitis B vaccine, measles-mumps-rubella (MMR) vaccine, tetanus vaccine, varicella vaccine, and hepatitis A vaccine recommended by the Ministry of Health of the Republic of Türkiye for healthcare workers (1,6).

Independent variables in the study comprised sociodemographic characteristics, health status and

behaviors, occupational characteristics, working conditions, and other attitude and behavioral characteristics.

Data Collection

The data for the research were collected by the researcher in February 2020, using the prepared survey form. The survey form consists of 40 questions. Participants were informed about the purpose of the research and their informed consent was obtained. The survey administration took approximately 20 minutes for each participant.

Statistical Analysis

SPSS 24.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Version 24.0) program was used for data analysis. Descriptive findings are presented with number and percentage distributions for categorical variables, and mean±standard deviation, minimum value, and maximum value for continuous variables. The chi-square test was used for categorical variables to evaluate the relationship of independent variables with the dependent variable. The relationship of continuous variables with the dependent variable was evaluated using the Mann-Whitney U test and Independent Samples T test. Logistic regression analysis was used as multivariate analysis. Variables that were found to be significant in univariate analyses and variables that were not significant but had a p-value below 0.25 were included in the logistic model, and one of the variables with high correlation was excluded (7). The Hosmer-Lemeshow test was used for model fit. Results are presented with odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI). The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results

The sociodemographic, health status and health behavior characteristics of the research group are presented in Table 1. When the characteristics of the research group living with individuals in risk groups were evaluated, 13.7% lived with children under 2 years of age, 6.8% lived with elderly people over 65 years of age, 9.5% lived with people with chronic diseases and 1.8% lived with pregnant women. Of those with chronic disease, 34.5% had an endocrine system disease and 20.9% had a cardiovascular system disease. The least common disease group was dermatological diseases (0.9%).

The occupational characteristics and attitudes of the research group are presented in Table 2. Of the participants, 10.7% were faculty members, 17.5% were research assistants, 34.6% were non-physician

Table 1

Sociodemographic, health status and health behavior-related characteristics of the research group

Sociodemographic characteristics		Number	%
Gender (n=382)	Male	157	41.1
	Female	225	58.9
Marital status (n=382)	Married	283	74.1
	Single	88	23.0
	Widow	5	1.3
	Divorced	6	1.6
Educational status (n=382)	Primary school	13	3.4
	Middle school	16	4.2
	High school	71	18.6
	University	184	48.2
	Master's degree and above	98	25.7
Status of having children (n=365)	Yes	245	67.1
	No	120	32.9
Monthly income (Turkish Lira) (n=370)	0-2499	41	11.1
	2500-4999	110	29.7
	5000-7499	74	20.0
	7500 and more	145	39.2
Age (n=375) Min-Max (Mean±SD)		21-61 (36.7±8.6)	
Number of children (n=354) Min-Max (Mean±SD)		0-4 (1.2±1.0)	
Number of individuals living together (n=357) Min-Max (Mean±SD)		0-7 (2.2±1.3)	
Characteristics of health status and health behavior		Number	%
Perception of health (n=381)	Very good	29	7.6
	Good	158	41.5
	Fair	154	40.4
	Bad	35	9.2
	Very bad	5	1.3
Chronic disease (n=378)	Yes	100	26.5
	No	278	73.5
Smoking (n=375)	Never	217	57.9
	Still smokes	114	30.4
	Quit	44	11.7
Frequency of alcohol use (n=380)	Never	291	76.6
	1 day or less per month	44	11.6
	2-3 days per month	26	6.8
	1 day a week	15	3.9
	2-5 days a week	4	1.1

Table 2 Distribution of the research group according to occupational characteristics

Characteristic	Number	%	
Profession name/group (n=382)			
Faculty member	41	10.7	
Research assistant	67	17.5	
Non-physician allied healthcare worker	Nurse-midwife	91	23.8
	Medical officer	10	2.6
	Laboratory-biologist	12	3.1
	Health, Anesthesia, Radiology technicians	13	3.4
	Physiotherapist	5	1.3
	Psychologist	1	0.3
Office worker	Officer	39	10.2
	Medical secretary	20	5.2
	Technician	13	3.4
Cleaning worker	56	14.7	
Kitchen worker	14	3.7	
Shift work schedule (n=370)			
Yes	203	54.9	
No	167	45.1	
Identifies profession as risky for infectious diseases (n=382)			
Yes	327	85.6	
No	43	11.3	
I don't know	12	3.1	
Need for vaccination (n=381)			
Yes	291	76.4	
No	49	12.9	
Undecided	41	10.8	

allied health workers, 18.8% were office workers, 14.7% were cleaning staff, and 3.7% of them were kitchen workers. Of the research group, 85.6% stated that they found their profession risky in terms of infectious diseases, and the most frequently seen risk factors were hepatitis B (83%), hepatitis C (82.3%) and HIV (73.2%), respectively.

In the last year, 7.1% of the research group stated that they had never had an upper respiratory tract infection, 26.2% had one once, 29.9% had one twice, and 20.4% had an upper respiratory tract infection three times. Of the group, 40.4% stated that they were

diagnosed with influenza in the last year, and 24.1% stated that they were absent from work due to flu. The average absence of healthcare workers from work due to flu was 4.3 ± 3.9 (min 1-max 20) days per month.

The influenza, tetanus, hepatitis B, MMR, varicella and hepatitis A vaccination status of the research group are presented in Table 3. Of the group, 58.7% did not plan to get the influenza vaccine next season, and 36.6% were undecided about recommending the influenza vaccine to others. Among the research group, 74.9% stated that they received a tetanus vaccine in adulthood. It was determined that 44.4% of

Table 3 Vaccination status of the research group

Characteristic	Number	%
Influenza vaccine (n=379)		
Yes, regularly every year	10	2.6
Yes, but not regularly every year	89	23.5
No	280	73.9
Influenza vaccine in the last year (n=382)		
Yes	24	6.3
No	358	93.7
Tetanus vaccination in the last 10 years(n=382)		
Yes	238	62.3
No	144	37.7
Hepatitis B vaccine (n=378)		
Regular, had all doses (at least 3 doses)	238	63.0
Irregular but had all doses (at least 3 doses)	17	4.5
Started vaccination but did not complete all doses	27	7.1
Has never been vaccinated	96	25.4
Measles-rubella-mumps vaccine (n=382)		
Yes	151	39.5
No	48	12.6
I can't remember	183	47.9
Varicella vaccine (n=382)		
Yes	110	28.8
No	100	26.2
I can't remember	172	45.0
Hepatitis A vaccine (n=378)		
Regular (2 doses)	69	18.3
Irregular but all doses (2 doses)	7	1.9
Started vaccination but did not complete all doses	15	4.0
Has never been vaccinated	287	75.9

healthcare workers who received tetanus vaccination in adulthood were vaccinated due to pregnancy and 41.5% due to stab wounds.

Of the research group, 84.5% stated that they had been screened for hepatitis B at any time, and 75.5% of the group had immunity according to the screening results. The serological antibody level testing status

of the research group for measles, rubella, mumps, varicella and hepatitis A diseases is presented in Table 4. Of healthcare workers, 16.8% received a vaccine other than the ones recommended for them, and when these vaccines are examined, the most frequently administered vaccines were influenza A (H1N1) (15.4%), meningococcus (0.5%), HPV (0.3%) and rabies (0.3%) vaccinations.

Table 4

Status of antibody tests for measles, rubella, mumps, varicella, hepatitis A diseases or their agents

Antibody levels tested	Disease / Agent				
	Measles	Rubella	Mumps	Varicella	Hepatitis A
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Test + immunity +	66 (19.0)	71 (20.5)	64 (18.6)	74 (21.4)	105 (29.8)
Test + immunity -	8 (2.3)	7 (2.0)	8 (2.3)	7 (2.0)	27 (7.7)
No test	194 (55.7)	190 (54.9)	201 (58.4)	195 (56.4)	146 (41.5)
I can't remember	80 (23.0)	78 (22.5)	71 (20.6)	70 (20.2)	74 (21.0)
Total	348(100.0)	346 (100.0)	344 (100.0)	346 (100.0)	352 (100.0)

When the research group's use of resources to learn current information about vaccines was evaluated, 23.5% did not use any resources. Participants benefited from more than one option as a source of current information, 45% of the group used information they received from colleagues and professional associations, and 27% used information they received from the Ministry of Health's website. Other sources were determined as newspapers-television (22.1%), social media (21.8%), congresses-courses (19.7%), WHO and CDC websites (18.1%), and scientific journals (16.2%). When the research group was questioned about their awareness of the existence of a unit for healthcare personnel immunization in the institution where they work, 52.9% answered "yes", 9.1% answered "no" and 38% answered, "I do not know".

Of the vaccinated individuals in the research group, 91.6% stated that they were vaccinated to protect themselves, 54.1% because they were healthcare workers, and 51.3% to protect their families. The distribution of the reasons for not being vaccinated against some infectious diseases among the individuals in the research group who were not vaccinated is shown in Table 5. In the research group, the most common answer to the reason for not getting influenza, hepatitis B, hepatitis A and tetanus vaccines was not considering the vaccine necessary. Individuals stated that they did not get vaccinated for varicella and MMR because they had had the diseases before.

The results of logistic regression analysis evaluating the factors affecting immunization status for influenza, tetanus, hepatitis B, hepatitis A, varicella, and MMR vaccine are shown in Table 6. The logistic regression

analysis model was created separately for each vaccine. Variables with $p < 0.25$ were included in the logistic regression analysis model, along with variables that had a significant relationship with vaccination status in univariate analyses, and the "backward elimination" method was used. Since a high level of correlation was determined between age and the variables of duration of employment in professional life, working time in the current institution, and working time in the department ($r = 0.824$ $p < 0.001$, $r = 0.715$ $p < 0.001$, $r = 0.633$ $p < 0.001$, respectively), only the age variable was included in the regression models.

It was found that females were 3.2 times more likely to get the influenza vaccine than males (OR=3.179, $p = 0.037$, 95% CI=1.069-9.453). Vaccination with influenza vaccine was 4.6 times higher among office/cleaning/kitchen workers than among non-physician allied health workers (OR=4.634, $p = 0.039$, 95% CI=1.080-19.885), and 9.4 times higher among faculty members/ research assistants (OR=9.368, $p = 0.002$, 95% CI=2.278-38.520). Those who were aware of the staff vaccination unit were 4.5 times more likely to receive an influenza vaccine than those who were unaware (OR=4.468, $p = 0.008$, 95% CI=1.489-13.403).

According to the tetanus vaccine analysis results, those with children had tetanus vaccination 3.4 times more than those without children (OR=3.393, $p < 0.001$, 95% CI=1.764-6.527). Those who found vaccination necessary in their profession had tetanus vaccination 2.1 times more than those who did not find vaccination necessary in their profession (no/undecided) (OR=2.091, $p = 0.008$, 95% CI=1.214-3.602). Age was negatively associated with tetanus vaccination status, and each increase in age

Table 5

Distribution of reasons for not being vaccinated against some infectious diseases among individuals in the research group who have not been vaccinated

Reasons for not getting vaccinated*	Influenza (n=281)	Hepatitis B (n=73)	Hepatitis A (n=176)	Tetanus (n=59)	Varicella (n=160)	MMR (n=138)
	n(%)	n(%)	n(%)	n (%)	n(%)	n(%)
I don't see it as necessary	172(61.2)	17(23.3)	51(29.0)	21(35.6)	35(21.9)	34(24.6)
I do not believe in the protection of the vaccine	65(23.1)	4(5.5)	5(2.8)	3(5.1)	3(1.9)	3(2.2)
I don't think I'm in the risk group	38(13.5)	9(12.3)	15(8.5)	11(18.6)	13(8.1)	11(8.0)
Harmful effects of the substances contained in the vaccine	22(7.8)	3(4.1)	4(2.3)	1(1.7)	4(2.5)	3(2.2)
Side effects of the vaccine	21(7.5)	2(2.7)	6(3.4)	1(1.7)	2(1.3)	2(1.4)
I couldn't find free time to get vaccinated	22(7.8)	13(17.8)	31(17.6)	12(20.3)	10(6.3)	12(8.7)
I do not think it is a dangerous disease	22(7.8)	3(4.1)	11(6.3)	0	4(2.5)	3(2.2)
I'm against vaccination	3(1.1)	2(2.7)	1(0.6)	0	0	0
Forgetfulness	11(3.9)	12(16.4)	26(14.8)	9(15.3)	8(5.0)	8(2.1)
I had the disease	20(7.1)	12(16.4)	35(19.9)	2(3.4)	94(58.8)	71(51.4)
Other	5(1.8)	5(6.8)	14(8.0)	5(8.5)	9(5.6)	10(7.2)

*More than one option is marked. Percentages of those who gave the reason for not getting vaccinated were used.

decreased the tetanus vaccination status by 1.1 times (OR=1.082, $p<0.001$, 95% CI=1.044-1.122).

According to the results of the hepatitis B vaccine regression model, females received the hepatitis B vaccine 2.7 times more than males (OR=2.701, $p<0.001$, 95% CI=1.563-4.666). Participants without chronic disease were 2.2 times more likely to receive hepatitis B vaccination than those with chronic disease (OR=2.193, $p=0.006$, 95% CI=1.246-3.859). Physicians (faculty members/research assistants) had 3.5 times more hepatitis B vaccination than office-cleaning-kitchen workers (OR=3.526, $p<0.001$, 95% CI=1.827-6.807). Those who found the vaccine necessary in their profession had 2.5 times more hepatitis B vaccination than those who did not find the vaccine necessary in their profession (no/undecided) (OR=2.446, $p=0.002$, 95% CI=1.392-4.300).

The rate of receiving hepatitis A vaccination was 1.9 times higher among those working on shift basis than in those not working on shift schedule (OR=1.868, $p=0.045$, 95% CI=1.015-3.438). Age was negatively associated with hepatitis A vaccination status, and

each increase in age decreased hepatitis A vaccination by 1.04 times (OR=1.038, $p=0.047$, 95% CI=1.001-1.079).

In the regression results for immunization status with the varicella vaccine, those with a monthly income of 5000 TL and above were 2.2 times more likely to be vaccinated than those with a monthly income of less than 5000 TL (OR=2.211, $p=0.017$, 95% CI=1.153-4.241). Those who found the vaccine necessary in their profession had 2.7 times higher rates for varicella vaccination than those who did not find the vaccine necessary in their profession (no/undecided) (OR=2.725, $p=0.003$, 95% CI=1.400-5.307). Getting vaccinated against varicella was 2.4 times higher among faculty members/research assistants than office/cleaning/kitchen workers (OR=2.384, $p=0.008$, 95% CI=1.258-4.517), and 2.8 times higher among non-physician allied health workers (OR=2.784, $p=0.018$, 95% CI=1.190-6.510). The number of persons they lived with was negatively related to varicella vaccination status, and each increase in the number of persons they lived with reduced varicella vaccination rates by 1.3 times (OR=1.332, $p=0.006$, 95% CI=1.008-1.634).

Table 6

Logistic regression analysis results evaluating the factors affecting the vaccination status of the research group

Vaccines	Variables		OR (95% CI)
Influenza ¹	Gender	Male (ref.)	1.00
		Female	3.179 (1.069-9.453)*
	Perception of health	Very good/good (ref.)	1.00
		Fair/bad/very bad	2.557 (0.905-7.224)
	Profession	Faculty member/research assistant	9.368 (2.278-38.520)*
		Non-physician allied health worker (ref.)	1.00
		Office/cleaning/kitchen worker	4.634 (1.080-19.885)*
	Considers vaccination necessary in their profession	Yes	3.182 (0.680-14.891)
		No/undecided (ref.)	1.00
	Awareness of the unit for healthcare personnel immunization	Yes	4.468 (1.489-13.403)*
No/I don't know (ref.)		1.00	
Tetanus ²	Shift work schedule	Yes (ref.)	1.00
		No	1.546 (0.935-2.557)
	Has children	+	3.393 (1.764-6.527)**
		- (ref.)	
	Considers vaccination necessary in their profession	Yes	2.091 (1.214-3.602)*
		No/undecided (ref.)	1.00
Age	Negative relationship	1.082 (1.044-1.122)**	
Hepatitis B ³	Gender	Male (ref.)	1.00
		Female	2.701 (1.563-4.666)**
	Presence of chronic disease	+	
		-	2.193 (1.246-3.859)*
	Profession	Faculty member/research assistant	3.526 (1.827-6.807)**
		Non-physician allied healthcare worker	1.776 (0.957-3.297)
		Office/cleaning/kitchen worker (ref.)	1.00
Considers vaccination necessary in their profession	Yes	2.446 (1.392-4.300)*	
	No/I'm undecided (ref.)	1.00	
Hepatitis A ⁴	Educational status	High school and below	1.879 (0.963-3.665)
		University and above (ref.)	1.00
	Shift work schedule	Yes	1.868 (1.015-3.438)*
		No (ref.)	1.00
	Perception of health	Fair/bad/very bad (ref.)	1.00
		Very good/good	1.721 (0.964-3.071)
Age	Negative relationship	1.038 (1.001-1.079)*	

Table 6
continued

Logistic regression analysis results evaluating the factors affecting the vaccination status of the research group

Vaccines	Variables		OR (95% CI)
Varicella ⁵	Monthly income	<5000 Turkish lira (ref.)	1.00
		≥5000 Turkish lira	2.211 (1.153-4.241)*
	Profession	Faculty member/research assistant	2.384 (1.258-4.517)*
		Non-physician allied healthcare worker	2.784 (1.190-6.510)*
		Office/cleaning/kitchen worker (ref.)	1.00
	Considers vaccination necessary in their profession	Yes	2.725 (1.400-5.307)*
		No/undecided (ref.)	1.00
Number of individuals living together	Negative relationship	1.332 (1.008-1.634)*	
MMR ⁶	Profession	Faculty member/research assistant	2.761 (1.464-5.205)*
		Non-physician allied healthcare worker	1.503 (0.824-2.742)
		Office/cleaning/kitchen worker (ref.)	1.00
	Considers vaccination necessary in their profession	Yes	1.816 (1.004-3.283)*
		No/undecided (ref.)	1.00
	Awareness of the unit for healthcare personnel immunization	Yes	1.625 (1.008-2.620)*
		No/I do not know (ref.)	1.00
	Current information source usage status	Does not use any resources (ref.)	1.00
Uses at least one resource		1.637 (0.888-3.018)	

*p < 0.05, **p < 0.001; OR – Odds Ratio; CI – Confidence Interval

Variables included in the logistic model

¹ Age, gender, marital status, having a child, perception of health, presence of chronic disease, profession, considers vaccination as necessary in the profession, awareness of the unit for healthcare personnel immunization, frequency of upper respiratory tract infection (URTI) in the last year² Age, number of individuals living together, marital status, having children, presence of an individual in the risk group at home, presence of chronic disease, considers vaccination necessary in their profession, risk perception about their profession, shift work schedule, current information source usage status³ Age, gender, educational status, monthly income, presence of a chronic disease, perception of health, smoking status, profession, considering vaccination necessary in their profession, risk perception towards their profession, shift work schedule, current information source usage status, awareness of the unit for healthcare personnel immunization⁴ Age, number of individuals living together, educational status, monthly income, having children, health perception, smoking status, shift work schedule⁵ Age, number of individuals living together, marital status, educational status, monthly income, having children, profession, considering vaccination necessary in their profession, risk perception towards their profession, current information source usage status, alcohol use status⁶ Age, number of individuals living together, marital status, educational status, monthly income, having children, perception of health, alcohol use status, presence of an individual in the risk group at home, profession, considering vaccination necessary in their profession, risk perception towards their profession, current information source usage status, awareness of the unit for healthcare personnel immunization.

Those who found the vaccine necessary in their profession received the MMR vaccine 1.8 times more often than those who did not (no/undecided) (OR=1.816, p=0.048, 95% CI=1.004-3.283). Physicians (faculty members/research assistant) were 2.8 times more likely to receive the MMR vaccine than office/cleaning/kitchen workers (OR=2.761, p=0.002, 95% CI=1.464-5.205). Those who were aware of the unit for healthcare personnel immunization were 1.6

times more likely to have received the MMR vaccine than those who were not aware (OR=1.625, p=0.046, 95% CI=1.008-2.620). The number of persons they lived with was negatively associated with the status of receiving the MMR vaccine, and each increase in the number of people they lived with reduced the rate for receiving the MMR vaccine by 1.2 times (OR=1.225, p=0.034, 95% CI=1.015-1.481).

Discussion

In this study, 2.6% of healthcare workers received regular influenza vaccinations every year, and 6.3% of them were vaccinated with the influenza vaccine in the last year. In the systematic review by Hofmann et al., the vaccination rate was found to be between 2.1% and 82% (8). In a study in India, vaccination rates were found to be 4.4% (9). A systematic review of 15 studies and a meta-analysis of 6 studies by La Torre et al. reported that the influenza vaccination rates for nurses and allied health workers were 13.5% and 12.5%, respectively. In other European countries such as England, Germany and France, the average prevalence of influenza vaccination varies between 15% and 29% (10). In another study conducted in Belgium, the vaccination rate was 40.4% (11). Vaccination rates among healthcare workers in the USA were 75.2% in the 2013-2014 season, 77.3% in the 2014-2015 season, 78.6% in the 2016-2017 season, 78.4% in the 2017-2018 season and 81.1% in the 2018-2019 season (12-14). In a study conducted in a chest diseases hospital in Denizli province in our country, the influenza vaccination rate of healthcare workers was found to be 4.3% (15). The vaccination rate for physicians and nurses working in university hospitals in the southeastern region of Turkey was found to be 9.2% (16). In a study conducted among physicians working at a university hospital in Samsun, the influenza vaccine vaccination rate was stated to be 13.1% (17). In a study conducted in Burdur, 22.1% of primary healthcare workers reported they received seasonal influenza vaccinations every year (18). In this study, the influenza vaccination rates for the participants were found to be low, similar to other studies in our country and around the world. It is noteworthy that high vaccination rates are achieved in countries where influenza vaccination is legally mandatory for healthcare workers. In this study, the rate of receiving influenza vaccines was 4.6 times higher in office/cleaning/kitchen workers and 9.4 times higher in physicians than in non-physician allied health workers. The results are similar to studies conducted in our country (16,19,20) and abroad (9,11,21). It is noteworthy that although physicians are in close contact with patients and are role models for patients and other healthcare professionals, the rate of vaccination for the influenza vaccine (10.2%) was much lower than expected. In our study, females were 3.2 times more likely to be vaccinated with the influenza vaccine than males, while this result contradicts the literature (15,19,22,23).

In this study, 74.9% of healthcare workers were vaccinated against tetanus in adulthood and 62.3%

were vaccinated with tetanus vaccine in the last ten years. Using 2007 US National Immunization Survey-Adult data, Lu and Euler found the tetanus vaccination rate for healthcare workers in the last 10 years was 70.4% (24). Srivastav et al. analyzed Internet Panel Surveys data from 2012, 2013, and 2014 to evaluate the Tdap vaccine rate in healthcare workers. As a result of their studies, the vaccination rates in 2012, 2013 and 2014 were 35%, 40% and 42%, respectively (25). In a study conducted in Greece, 47.3% of healthcare workers received the Td vaccine (26). In our country, tetanus vaccination rates vary between 30-78% (27-30). The tetanus vaccination rate determined in this study was similar to other studies conducted in our country and around the world. In this study, the main reasons for healthcare workers to receive tetanus vaccination in adulthood were pregnancy (44.4%) and stab wounds (41.5%), while fewer participants stated that they received tetanus vaccination due to their profession (11.6%). These results are similar to studies conducted on both healthcare professionals and the general population (30,31). In our study, females with children had tetanus vaccinations 3.4 times more often than those without children. This situation is thought to be caused by the immunization program (Td vaccine) applied to pregnant women in our country (32).

In this study, 67.5% of healthcare workers received all doses of the hepatitis B vaccine. When this rate is examined in studies conducted in different countries, it was 24.7% in Africa, 77.3% in Italy and 93.8% in Austria (33-35). There are studies in our country where the hepatitis B vaccination rate varies between 59% and 90% (29,30,36,37). In studies conducted at the hospital where this study was conducted, Çakmak et al. (1998) found that 76.0% of healthcare workers received hepatitis B vaccination, while Uzun et al. (2006) found that 81.7% of healthcare workers received the full dose of hepatitis B vaccine (38,39). This study was conducted in the same hospital as the 2 studies mentioned above, and although the vaccination rates of healthcare workers are expected to increase over the years, rates were observed to be lower. In the other two studies, the study group consisted of physicians, nurses, biologists, health technicians, health officers, and laboratory workers, while our study also included administrative unit, cleaning and kitchen employees. It is thought that the low hepatitis B vaccination rate is due to differences in the study group. In this study, physicians were 3.5 times more likely to receive hepatitis B vaccination than office/cleaning/kitchen workers. Kişioğlu et al. also conducted a study in 2002 at the hospital where this study was conducted and found that the hepatitis

B vaccination rate was highest among doctors (83.1%) and lowest among cleaning workers (4.1%) (40). In the study by Öncül et al., the highest hepatitis B vaccination rate was found for nurses (89.6%) (41). The high direct contact of physicians and non-physician allied health workers with patients and the professional training they receive may explain the high rates of vaccination for the hepatitis B vaccine in this group. In this study, females were 2.7 times more likely to receive the hepatitis B vaccine than males. Vaccination rates vary according to gender in the literature (23,41-43). Health workers without chronic diseases were 2.2 times more likely to receive hepatitis B vaccination than those with chronic disease. This situation is thought to be due to the higher vaccination rates of young healthcare workers.

In this study, 20.1% of healthcare workers had received all doses of the hepatitis A vaccine. The hepatitis A vaccination rate of employees working in primary health care centers in Greece was 5.8% (26). In a multicenter cross-sectional study conducted in Italy, the vaccination rate was 7.1%, and in another study in South Australia, 29.7% of healthcare workers were vaccinated against hepatitis A (34,44). Vaccination rates with the hepatitis A vaccine are similar to other studies conducted in our country (30,36). In this study, 17.6% of physicians, 19.2% of non-physician allied health workers, and 22.9% of office/cleaning/kitchen workers were vaccinated against hepatitis A, but no significant relationship was found. In another study, the highest vaccination rate was found for cleaning staff and security guards (27). In the current study, the vaccination rates for office, cleaning and kitchen workers were determined as 8.6%, 39.3% and 28.6%, respectively, and the high vaccination rate of cleaning workers is remarkable.

In this study, 28.8% of healthcare workers stated that received the varicella vaccine, and 45.0% did not remember their status regarding the vaccine. The rate of varicella vaccination in our study is low, similar to other studies (27,29,34,35,44,45). It is noteworthy that nearly half of healthcare workers do not remember their vaccination status. The low rate of varicella vaccination may be due to the fact that healthcare workers had this disease in childhood. It is important to reveal the immunization status of employees through serological tests and to vaccinate non-immune employees. Although the occupational group with the highest vaccination rate in our study was non-physician allied health workers, vaccination with the varicella vaccine was low among all health workers. There are studies in which nurses or physicians have higher vaccination rates (34,46).

In this study, 39.5% of healthcare workers stated that they had received the MMR vaccine, and 47.9% did not remember their status regarding the vaccine. The vaccination rates among healthcare professionals working in primary healthcare centers in Greece were 23.3% against measles, 23.3% against mumps and 29.8% against rubella (26). In a study in Italy, measles, rubella and mumps vaccination rates were found to be 30.3%, 30.9% and 23.7%, respectively (34). In studies conducted in our country, MMR vaccination rates vary between 18% and 56% (30,42,45). Vaccination rates identified in our study are at low levels. When examined by profession, the highest vaccination rate was among physicians, similar to other studies in our country (42,46).

In our study, when the reasons that encourage healthcare workers to get vaccinated were evaluated, the three most common answers were because they want to protect themselves (91.6%), because they are healthcare workers (54.1%), and because they want to protect their family (51.3%). The reasons that encourage vaccination are similar in this study and other studies (44,47). However, the motivational sources mentioned alone are not sufficient for vaccination. In our study, those who found vaccination necessary in their profession were more likely to receive tetanus vaccination, hepatitis B, varicella and MMR vaccination, but this did not affect the status of receiving hepatitis A and influenza vaccinations. The results obtained also reveal the need for awareness studies, especially for these two vaccines. In our study, the most common risk factors were hepatitis B (83%), hepatitis C (82.3%) and HIV (73.2%), respectively. It is thought that the high-risk perception of healthcare workers against HBV, HCV and HIV factors stems from both the frequency of blood-borne diseases in the daily work environment and their negative effects in the long term. In our study, the main reason for not getting influenza, tetanus, hepatitis A and hepatitis B vaccines was that the participants did not consider the vaccines necessary. In the case of MMR and varicella vaccines, the majority of individuals did not get vaccinated because they had the disease. The fact that the working group consisting of healthcare workers does not consider vaccination necessary is quite striking and it is necessary to work on initiatives to increase vaccination.

There are some limitations to our study. The high number of questions on the survey form used in the research caused missing data, especially in the last sections. For some questions regarding the past, the recall factor should be taken into consideration.

Conclusion

Healthcare workers have a higher risk of contracting infectious diseases than the general population due to their working environment. This poses a risk to patients, their family members, community contacts and other healthcare professionals. The emergence of vaccine-preventable infectious diseases in healthcare workers can cause both medical consequences and direct or indirect costs. Healthcare professionals also have a positive impact on patient behavior and are seen as role models. For all these reasons, immunization of healthcare workers is very important. Training and awareness activities for healthcare workers may increase vaccination rates. The content of the interventions should be different for each vaccine and should take account of the characteristics of the professional groups. A vaccination program that covers all personnel should be created in institutions to increase the vaccination rates for healthcare workers. Within the scope of this program, the current immunity status of healthcare personnel should be determined, and susceptible healthcare workers should be vaccinated. In addition, all healthcare professionals should be informed about the vaccination unit and program in their institution.

Acknowledgment

This article has been prepared based on the thesis titled "Evaluation of the Immunization Status of Süleyman Demirel University Research and Practice Hospital Healthcare Workers and Factors Affecting Immunization" (Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Department of Public Health Specialization Thesis in Medicine, Isparta, Turkey, 2020).

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

The study was conducted in line with the principles of the Helsinki Declaration. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee, Date: 06.02.2020, No:12. Permission to Conduct Surveys: Suleyman Demirel University Research and Training Hospital, Date: 02.01.2020, No:26515734-605.99-E.

Consent to Participate and Publish

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

Funding

This research did not receive any specific grant from

funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

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

ÖÖ: Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Methodology; Supervision; Validation; Writing-review & editing.

References

1. EKMUD Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu. Erişkin Bağışıklama Rehberi. İstanbul: EKMUD; 2019.
2. Alici DE, Sayiner A, Unal S. Barriers to adult immunization and solutions: Personalized approaches. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017;13(1):213-5.
3. Dal Poz MR, Kinfu Y, Drager S, Kunjumen T. Counting health workers: definitions, data, methods and global results. Geneva: WHO; 2006.
4. CDC. Recommended Vaccines Schedule for Adults Aged 19 Years and Older [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2023 [cited: 07 November 2023]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-compliant.html#note-covid-19>
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. Yetişkin aşılama [Internet]. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [cited: 25 January 2020]. Available from: <https://asi.saglik.gov.tr/asi-kimlere-yapilir/liste/30-yeti%C5%9F-kin-a%C5%9F%C4%B1lama.html>
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Çalışanlarına Yönelik Uygulanması Gerekli Aşılar ve Uygulama Şemaları [Internet]. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı [cited: 03 May 2020]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/saglik-calisanlari-asilama.html>
7. Hayran M, Hayran M. Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. 1st ed. Ankara: Omega Araştırma; 2011.
8. Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R. Influenza Vaccination of Healthcare Workers: a Literature Review of Attitudes and Beliefs. *Infection* 2006;34(3):142-7.
9. Bali NK, Ashraf M, Ahmad F, Khan UH, Widdowson M-A, Lal RB, Koul PA. Knowledge, attitude, and practices about the seasonal influenza vaccination among healthcare workers in Srinagar, India: Healthcare workers and influenza vaccination. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2013;7(4):540-5.
10. Torre GL, Mannocci A, Ursillo P, Bontempi C, Firenze A, Panico MG, et al. Prevalence of influenza vaccination among nurses and ancillary workers in Italy: Systematic review and meta analysis. *Human Vaccines* 2011;7(7):728-33.
11. Boey L, Bral C, Roelants M, De Schryver A, Godderis L, Hoppenbrouwers K, et al. Attitudes, believes, determinants and organisational barriers behind the low seasonal influenza vaccination uptake in healthcare workers – A cross-sectional survey. *Vaccine* 2018;36(23):3351-8.
12. Barchitta M, Basile G, Lopalco PL, Agodi A. Vaccine-preventable diseases and vaccination among Italian healthcare workers: a review of current literature. *Future Microbiology* 2019;14(9s):15-9.
13. Black CL, Yue X, Ball SW, Fink R, de Perio MA, Laney AS, vd. Influenza Vaccination Coverage Among Health Care Personnel —United States, 2016–17 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(38):1009-15.

14. Black CL, Yue X, Ball SW, Fink RV, de Perio MA, Laney AS, et al. Influenza Vaccination Coverage Among Health Care Personnel — United States, 2017–18 Influenza Season. *2018*;67(38):5.
15. Sari T, Temocin F, Kose H. Attitudes of Healthcare Workers Towards Influenza Vaccine. *Klinik Dergisi* 2017;30(2):59-63.
16. Asma S, Akan H, Uysal Y, Poçan AG, Sucaklı MH, Yengil E, et al. Factors effecting influenza vaccination uptake among health care workers: a multi-center cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2016;16:192
17. Unver Ulusoy T, Tanyel E. Knowledge Levels, Perceptions, Attitudes, and Behaviors Regarding Flu, Common Cold, Influenza Vaccine and Antimicrobial Usage Among Physicians Working at a University Hospital. *Klinik Dergisi* 2017;30(2):71-7.
18. Kant Sökel S, Önal Ö. Birinci Basamak Sağlık Personelinin Mevsimsel İnfluenza Aşısı Hakkındaki Bilgi ve Tutumları. *Konuralp Tıp Dergisi* 2016;8(1):41-6.
19. Çiftci F, Şen E, Demir N, Çiftci O, Erol S, Kayacan O. Beliefs, attitudes, and activities of healthcare personnel about influenza and pneumococcal vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2018;14(1):111-7.
20. Demirbağ A. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Sağlık Çalışanlarının İnfluenza Aşısı Yaptırma Durumlarını Etkileyen Faktörlerin ve Aşı Etkilliliğinin Değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi. 2019.
21. Hulo S, Nuvoli A, Sobaszek A, Salembier-trichard A. Knowledge and attitudes towards influenza vaccination of health care workers in emergency services. *Vaccine* 2017;35(2):205-7.
22. Bonaccorsi G, Lorini C, Santomauro F, Guarducci S, Pellegrino E, Puggelli F, et al. Predictive factors associated with the acceptance of pandemic and seasonal influenza vaccination in health care workers and students in Tuscany, Central Italy. *Vaccines* 2013;9(12):2603-12.
23. Karacaer Z, Oztürk I, Cicek H, Simsek S, Duran G, Gorenek L. The knowledge, attitudes and behaviors on immunization of healthcare workers. *TAF Prev Med Bull.* 2015;14(5):353.
24. Lu P, Euler GL. Influenza, hepatitis B, and tetanus vaccination coverage among health care personnel in the United States. *American Journal of Infection Control* 2011;39(6):488-94.
25. Srivastava A, Black CL, Lu P-J, Zhang J, Liang JL, Greby SM. Tdap Vaccination Among Healthcare Personnel, Internet Panel Survey, 2012–2014. *American Journal of Preventive Medicine* 2017;53(4):537-46.
26. Maltezou HC, Katerelos P, Poufta S, Pavli A, Maragos A, Theodoridou M. Attitudes toward mandatory occupational vaccinations and vaccination coverage against vaccine-preventable diseases of health care workers in primary health care centers. *American Journal of Infection Control* 2013;41(1):66-70.
27. Koruk I, Tekin Koruk S, Tuncer K, Demir C, Kara B, Seyhanoglu AS. The Immunization Level of Healthcare Workers Against Occupational Infectious Diseases in Şanlıurfa. *Klinik Dergisi* 2015;27(2):48-56.
28. Türkistanlı E, Şenuzun FE, Karaca BS, San AT. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Sağlık Çalışanlarının Bağışıklama Durumu. *Ege Tıp Dergisi* 2000;39(1):29-32.
29. Çırtlık Belen P. Sağlık Çalışanlarının Aşı Yoluyla Bağışıklanma ile İlgili Bilgi Düzeyleri, Tutum ve Davranışları. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi. İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi. 2019.
30. Güner E. Sağlık Çalışanlarının Aşıyla Korunulabilen Hastalıkları ve Aşılama ile İlgili Farkındalıkları Ve Aşılama Durumlarının Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi. İzmir: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2016.
31. Kadioğlu E. Samsun'da Bireylerin Erişkin Aşılı Hakkındaki Farkındalıklarının ve Mevcut Erişkin Aşılama Durumlarının Tespiti ve Değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2011.
32. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi [İnternet]. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2009. [cited: 07 November 2023]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,11137/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi-2009.html>
33. Auta A, Adewuyi EO, Kureh GT, Onoviran N, Adeloye D. Hepatitis B vaccination coverage among health-care workers in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2018;36(32):4851-60.
34. Genovese C, Picerno IAM, Cannavò G, Egitto G, Cosenza B, Merlina V, et al. Vaccination coverage in healthcare workers: a multicenter cross-sectional study in Italy. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 2019;Vol 60:E12 Pages.
35. Harrison N, Brand A, Forstner C, Tobudic S, Burgmann K, Burgmann H. Knowledge, risk perception and attitudes toward vaccination among Austrian health care workers: A cross-sectional study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(9):2459-63.
36. Çelik Ö. Sağlık Çalışanlarının Hepatit A ve Hepatit B ile İlgili Farkındalıklarının ve Aşılama Durumlarının Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi. İzmir: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2016.
37. İnci A. Knowledge Level of Healthcare Workers About Hepatitis B in a State Hospital. *J Clin Anal Med.* 2015;6(1)
38. Çakmak A, Öztürk M, Kişioğlu AN, Doğan M. Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesindeki sağlık çalışanlarının Hepatit B Enfeksiyonuna Karşı Bağışıklanma durumları. *Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi.* 2002;3(12):43-46.
39. Uzun E, Akçam FZ, Zengin E, Kişioğlu AN, Yaylı G. S.D.Ü Tıp Fakültesi Araştırma Görevlilerinin Hepatit B Enfeksiyonu ile İlgili Durumlarının, Bilgi Düzeylerinin ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 2008;15(1):22-7.
40. Kişioğlu AN, Öztürk M, Uskun E, Kırbıyık S. Bir Üniversite Hastanesi Sağlık Personelinde Kesici Delici Yaralanma Epidemiyolojisi ve Korunmaya Yönelik Tutum ve Davranışlar. *T Klin J Med Sci.* 2002;(22):390-6.
41. Öncül A, Aslan S, Pirinççioğlu H, Özbek E. Diyarbakır Devlet Hastanesi Çalışanlarında HBV, HCV, HIV, VDRL Seropozitifliğinin ve Aşılama Oranlarının Belirlenmesi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2012;(29):280-4.
42. Erken RR. Sağlık Çalışanlarının Kendilerine Yönelik Uygulanması Gerekliliğine Karşı Tutum ve Davranışları. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2017.
43. Batra V, Goswami A, Dadhich S, Kothari D, Bhargava N. Hepatitis B immunization in healthcare workers. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):276-80.
44. Tuckerman JL, Collins JE, Marshall HS. Factors affecting uptake of recommended immunizations among health care workers in South Australia. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015;11(3):704-12.
45. Şengöz M, Pişkin N, Aydemir H, Köktürk F, Tekin İÖ, Çelebi G, et al. Sağlık Personelinde Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak ve Suçiçeği Seroprevalansının Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2019;32(1):46-51.
46. Dikmen O. Doktor ve Hemşirelerin Erişkin Aşı Konusunda Farkındalık, Bilgi, Tutum ve Davranışları. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi. İzmir: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi. 2019.
47. Vasilevska M, Ku J, Fisman DN. Factors Associated with Healthcare Worker Acceptance of Vaccination: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(6):699-708.

MORPHOMETRIC AND FLUORESCENCE ANALYSIS OF NERVE GROWTH FACTOR-DIFFERENTIATED PC12 CELLS

SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ İLE FARKLILAŞTIRILMIŞ PC12 HÜCRELERİNİN MORFOMETRİK VE FLORESANS ANALİZİ

Simge ÜNAY¹, Ferhat ŞİRİNYILDIZ²

¹ Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE

Cite this article as: Ünay S, Şirinyıldız F. Morphometric and Fluorescence Analysis of Nerve Growth Factor-Differentiated PC12 Cells. Med J SDU 2023; 30(4): 732-737.

Öz

Amaç

PC12 bir sıçan feokromositoma hücre hattıdır. Bu hücreler, sinir büyüme faktörü (NGF) ile kültürlendiğinde karakteristik olarak farklılaşmaya uğramaktadır. NGF dozuna bağlı olarak, nörit uzantılarının uzunlukları değişir. Bu farklılaşma özelliği sayesinde hücreler nörobilimde ve Alzheimer, Parkinson, Amyotrofik Lateral Skleroz gibi patofizyolojik hastalıkların modellenmesinde kullanılmaktadır. Ancak NGF'nin PC12 hücrelerinde oluşan nörit uzantıları üzerine olan etkisini gösteren literatür çalışmaları oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı NGF'nin doza ve inkübasyon süresine bağlı olarak nörit uzantıları ve hücre canlılığı üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada PC12 hücreleri 50 ng/ml ve 100 ng/ml NGF ile 3, 6 ve 7 gün inkübe edilmiştir. İnkübe edilen hücrelerde nörit büyümelerinin uzunlukları ve ölü hücre oranları hesaplanmıştır.

Bulgular

Elde edilen bulgular ile NGF dozlarına ve inkübasyon süresine bağlı olarak nörit uzantılarının uzunluğunun

ve ölü hücre oranının arttığı gösterilmiştir. NGF inkübasyon süreleri karşılaştırıldığında 50 ng/ml NGF 6 gün ve 100 ng/ml NGF 3 gün grupları arasında fark olmadığı bulunmuştur.

Sonuç

Deney gruplarında ölü hücre oranları ve nörit uzantılarının boyutları değerlendirildiğinde 100 ng/ml NGF ve 3 gün inkübasyon süresi parametrelerinin PC12 hücre farklılaşması için ideal olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nörit uzunluğu, PC12 hücre hattı, Sinir büyüme faktörü

Abstract

Objective

PC12 is a rat pheochromocytoma cell line. These cells characteristically undergo differentiation when cultured with nerve growth factor (NGF). Depending on the dose of NGF, the length of neurite extensions changes. Thanks to this differentiation property, the cells are used in neuroscience and in modeling pathophysiological diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. However, literature studies showing the effect of NGF

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: F.Ş. / ferhat.sirinyildiz@adu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 19.07.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 27.12.2023

ORCID IDs of the authors: S.Ü: 0000-0002-5582-5574; F.Ş: 0000-0001-8800-9787

on neurite extensions formed in PC12 cells are very limited. This study aimed to investigate the effect of NGF on neurite extensions and cell viability depending on dose and incubation time.

Materials and Methods

In this study, PC12 cells were incubated with 50 ng/ml and 100 ng/ml NGF for 3, 6 and 7 days. The lengths of neurite outgrowths and dead cell ratios were calculated in incubated cells.

Results

The results showed that the length of neurite extensions and dead cell ratio increased depending

on NGF doses and incubation time. When NGF incubation times were compared, no difference was found between 50 ng/ml NGF 6 days and 100 ng/ml NGF 3 days groups.

Conclusion

When the dead cell ratios and sizes of neurite extensions in the experimental groups are evaluated, it is thought that 100 ng/ml NGF and 3 days incubation time parameters are ideal for PC12 cell differentiation.

Keywords: Nerve growth factor, Neurite length, PC12 cell line

Introduction

In vitro studies to examine neurotoxicity have gained more momentum in recent years compared to *in vivo* studies. Because of *in vitro* studies, the possibility of repeating the study increases. Appropriate design of the experiment and selection of the appropriate cell line is extremely important in order to respond to the determined hypothesis. Incorrect selection of cell lines can lead to misevaluation of neurotoxins (1-5). For this reason, cell lines such as dorsal root ganglion (DRG), Schwann cell, and PC12 are used both for mechanistic studies and to determine the effect of potential neurotoxic substances (1).

Rat Pheochromocytoma cell (PC12) is used in neurotoxic studies, neuroprotective, neuroinflammation, and synapse development processes, as well as in models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, Alzheimer's, Parkinson's, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and cancer as well as nerve injury-induced neuropathic pain, nitric oxide-induced neurotoxicity model (1-5). According to the American Type Culture Collection (ATCC), there are 2 different types, PC12 (CRL-1721) and PC12 Adh (CRL-1721.1). PC12 cells grow as small, irregularly shaped, floating cell clusters or as a few scattered lightly attached cells. In addition, agglomeration can be seen on surfaces that are not coated with suitable materials. They also tend to stick badly. On the other hand, PC12 Adh-type cells show good adhesion to plastic surfaces (6).

PC12 cells can differentiate with nerve growth factor (NGF) (6). When NGF is applied to PC12 cells, it triggers dopamine synthesis. Triggered cells transform into neuron phenotype. Cells that transform into neuron form stop growing and become electrically excitable. The neuronal differentiation process begins with the binding of NGF to the receptor tyrosine kinase

TrkA. TrkA is stimulated with NGF and activates 3 different intracellular signal transduction pathways, namely PLC γ , Ras/MAPK, and PI3K/Akt (7). PLC γ , Ras/MAPK, and PI3K/Akt pathways; Identification of neuron-specific proteins, activation of various transcriptions, and triggering of the GAP-43 gene provide the formation of dendritic extensions (8). NGF-differentiated PC12 cells express the protein Synapsin I, a marker of synaptic communication. Moreover, the level of Synapsin I protein expression has proven to be dependent on the level of cell differentiation (9). Synapsin 1 is an important factor in synaptogenesis and neuronal plasticity, as well as playing a role in the release of neurotransmitters at synapses (10). Due to the expression increases of GAP43 and Synapsin I genes, neurite extensions are formed in PC12 cells.

Differentiation of PC12 cells with NGF can be evaluated by quantitative morphological methods such as cell size, neurite count, and neurite length measurement programs such as Matlab and ImageJ are preferred (16).

Although it is known that NGF and PC12 cells can be differentiated, literature studies that determine the relationship between NGF dose and incubation time are very limited. So, this paper aimed to determine the effect of NGF on neurite outgrowth and cell viability in PC12 cells. The neurite length and dead cell ratios were determined in PC12 cells applied at different doses and different incubation times.

Material and Method

Materials

Donor horse serum (DHS; H1138), fetal bovine serum (FBS; F2442), RPMI-1640 (R8758), nerve growth factor B (NGF; N2513), penicillin-streptomycin (P/S; P4333), L-glutamine (G7513) were purchased from

Sigma-Aldrich (Taufkirchen, Germany). PC12 cell line (CRL-1721, Manassas, VA, USA) was purchased from ATCC. Hoechst 33342/Propidium Iodide (PI) kits were purchased from BestBio (Shanghai, China).

Cell Culture

PC12 (CRL-1721) cells were cultured in RPMI-1640 medium with %5 fetal bovine serum, % 10 donor horse serum, %1 L-glutamine, and %1 Penicillin/Streptomycin in 5% CO₂ at 37 °C until 80–90% confluence. PC12 cells were seeded at 10x10⁴ cells/well at matrigel-coated 24-well plate and then incubated with 50 ng/ml or 100 ng/ml NGF for 3, 6, and 7 days in 5% CO₂ at 37 °C (6).

Morphometric Analysis of Neurite Outgrowth

PC12 cells were incubated with 50 ng/ml or 100 ng/ml NGF for 3, 6, and 7 days. Cells were examined under a ZEISS Axio Vert.A1 Inverted Microscope equipped with an Axiocam 208 at the end of NGF incubation. NGF-PC12 cells with greater than two cells were chosen from random cells to measure the neurite length. Zen blue and Axiovision software (Carl Zeiss) was used to measure cells' neurites' length (11).

HO/PI Staining

PC12 cells were treated with 50 ng/ml or 100 ng/ml NGF for 3, 6, and 7 days to determine the live and death of cells. Firstly, cells were washed with PBS and then incubated with a mixed solution of 1 mL staining buffer, 1 µl Hoechst 33342, and 1 µl PI

for 5 min at room temperature in the dark. The cells were captured using a ZEISS Axio Vert.A1 Inverted Microscope equipped with an Axiocam 208 at x10 magnification. Image J program was used to merge fluorescence images (12). The death ratio was calculated according to below:

Death ratio: (Death cells/total cells number) *100

Statistical Analysis

Analyzes were performed with at least three replications and were statistically calculated as standard mean and standard deviation (mean ± SD). GraphPad Prism version 6 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) was used for statistical analysis. Tukey's multiple comparison test is used to compare the means of groups. Statistically, data with a P < 0.05 confidence interval are significant.

Results

Assessment of Cell Death in NGF-PC12 Cells

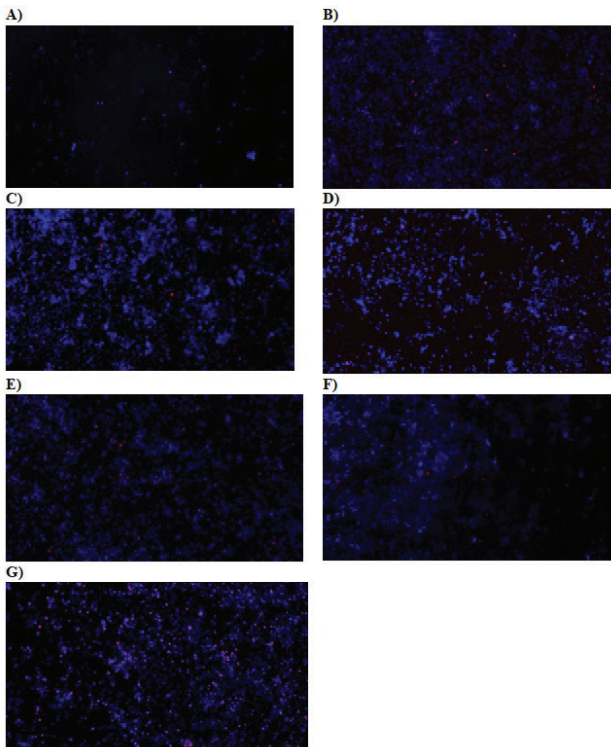
PC12 cells were treated with different doses of NGF (50 and 100 ng/ml) for 3, 6, and 7 days. HO/PI staining evaluated the death ratio of groups (Fig.1). The rate of dead cells in the experimental groups was calculated with the Image J program. The results showed that the highest dead cell rate was 100 ng/ml for 7 days, and the lowest dead cell rate was 50 ng/ml for 3 days (Fig.2). There was a significant difference in all experimental groups. As the incubation time increased in the same NGF dose groups, the rate of dead cells in the cells increased. Similarly, the rate of dead cells in the experimental groups was observed to be boosted with the increase in NGF dose.

NGF-induced Neurite Outgrowth

PC12 cells incubated at different NGF doses and times were examined under a light microscope (Fig.3). The neurite lengths in the experimental groups were calculated with the Zen blue and Axiovision software. We found that NGF-induced differentiation is correlated with neurite lengths. A significant difference was found between the same NGF dose groups (Fig 4). The maximum neurite length was observed at 100 ng/ml in 7 days (Fig 4). There was no statistical difference between 50 ng/ml groups for 6 days and 100 ng/ml for 3 days (Fig 4).

Figure 1

Fluorescence Images of NGF-PC12 cells (10x magnification). Red color cells: Dead cells, Blue color cells: Live cells A) Control B) 50 ng/ml NGF for 3 days C) 50 ng/ml for 6 days D) 50 ng/ml NGF for 7 days E) 100 ng/ml for 3 days F) 100 ng/ml for 6 days G) 100 ng/ml NGF for 7 days



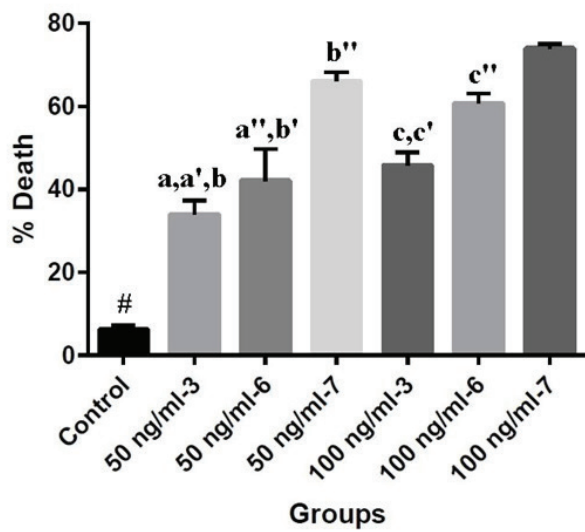


Figure 2

Fluorescence Images and % death ratio of groups in PC12. #: Control vs All the other treatment groups: $p < 0,001$; a: 50 ng/ml-3 vs 50 ng/ml-6: $p < 0,05$; a': 50 ng/ml-3 vs 50 ng/ml-7: $p < 0,001$; a'': 50 ng/ml-6 vs 50 ng/ml-7: $p < 0,001$; b: 50 ng/ml-3 vs 100 ng/ml-3: $p < 0,005$; b': 50 ng/ml-6 vs 100 ng/ml-6: $p < 0,001$; b'': 50 ng/ml-7 vs 100 ng/ml-7: $p < 0,05$; c: 100 ng/ml-3 vs 100 ng/ml-6: $p < 0,001$; c': 100 ng/ml-3 vs 100 ng/ml-7: $p < 0,001$; c'': 100 ng/ml-6 vs 100 ng/ml-7: $p < 0,001$.

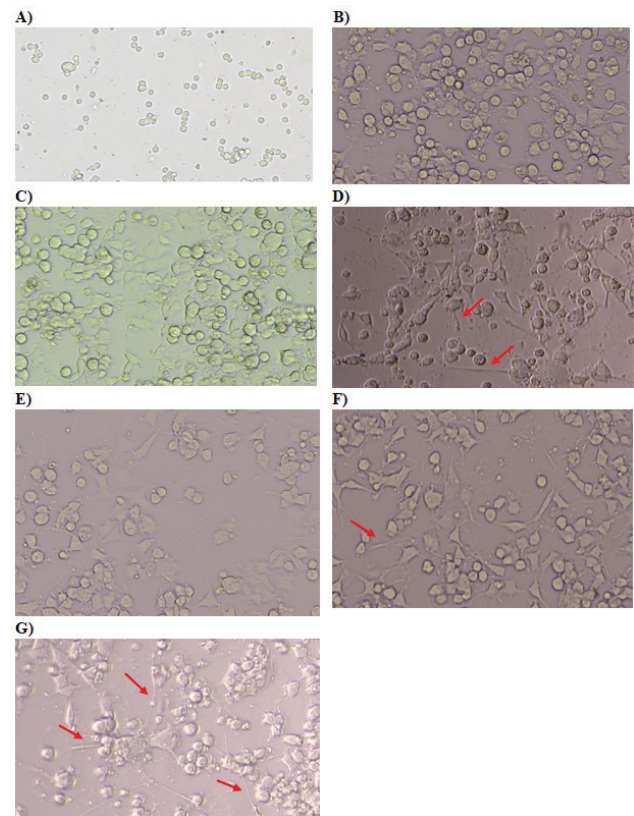
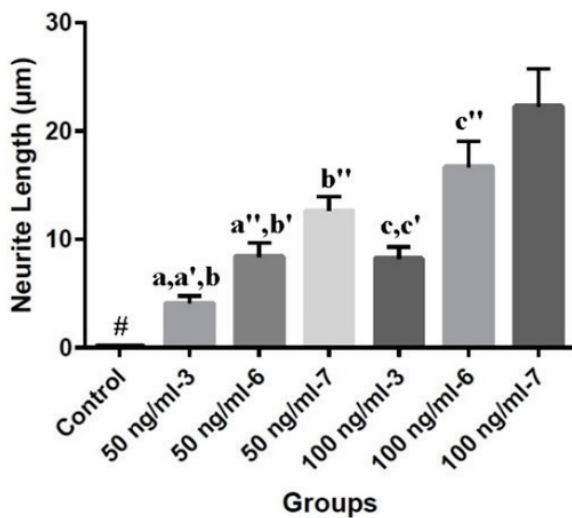


Figure 3

Neurite extensions in NGF-PC12 cells (20x magnification). Red arrows: neurite extensions. A) Control B) 50 ng/ml NGF for 3 days C) 50 ng/ml for 6 days D) 50 ng/ml NGF for 7 days E) 100 ng/ml for 3 days F) 100 ng/ml for 6 days G) 100 ng/ml NGF for 7 days

Figure 4

Neurite Length of NGF-PC12 cells. #: Control vs All the other treatment groups: $p < 0,05$; a: 50 ng/ml-3 vs 50 ng/ml-6: $p < 0,05$; a': 50 ng/ml-3 vs 50 ng/ml-7: $p < 0,001$; a'': 50 ng/ml-6 vs 50 ng/ml-7: $p < 0,05$; b: 50 ng/ml-3 vs 100 ng/ml-3: $p < 0,05$; b': 50 ng/ml-6 vs 100 ng/ml-6: $p < 0,001$; b'': 50 ng/ml-7 vs 100 ng/ml-7: $p < 0,001$; c: 100 ng/ml-3 vs 100 ng/ml-6: $p < 0,001$; c': 100 ng/ml-3 vs 100 ng/ml-7: $p < 0,001$; c'': 100 ng/ml-6 vs 100 ng/ml-7: $p < 0,005$.

Discussion

The PC12 line produced from the rat pheochromocytoma is analogous to the fetal neuron primary cell line. It is used in disease models such as pharmacology,

neurodegenerative, and peripheral neuropathy due to its easy passage and growth. Upon exposure to NGF, rat adrenal PC12 cell lines can differentiate, and the cells are like primary fetal neurons. PC12 cells have been used in neurophysiologic disease

models such as Alzheimer's, Parkinson's, and peripheral neuropathy (13). Neurite extensions occur in NGF-PC12 cells. Studies showed that biochemical, electrophysiological, and morphological changes could occur by NGF in PC12 cells. These changes depend on NGF doses and incubation time. However, the studies are very limited to the effects of NGF on apoptosis or cell viability.

In the present study, we investigated the effects of different NGF doses and incubation time on neurite length in PC12 cells. PC12 cells were applied with 50 and 100 ng/ml NGF for 3, 6, and 7 days. We observed an increase in neurite length at 100 ng/ml for 3 days and 50 ng/ml for 6 days. We indicated that the dead cells ratio increases more and more NGF doses. Our results are consistent with the other studies of NGF-PC12 cells (14,15). Shilo et al. (2019) indicated that cells were incubated 50 ng/ml NGF for 24, 48, 72, 94, and 144 hours, and there was a decrease in cell viability of approximately 20% after 72 hours in NGF-applied cells (14). Orłowska et al. (2017) determined that cells with 100 ng/ml NGF were found to cause the highest levels of binding to the cell culture dish surface, early stimulation of cell differentiation, and neurite outgrowth in PC12 cells treated with 0, 25, 50, and 100 ng/mL NGF (15).

Wiatrak et al. (2020) showed morphological changes in 50 ng/ml and 100 ng/ml NGF and different incubation times between 3 and 7 days (6). As a result of the analysis, they determined that the longer neurite extension was in cells with 100 ng/ml NGF. Also, they demonstrated that differentiation started from the 3rd day of 100 ng/ml NGF application and was completed on the 7th day. Similarly, some studies determined that neurite length depends on NGF doses. Hu et al (2018) applied different NGF doses (0, 25, 50, 100 ng/ml) in PC12 cells and measured the neurite length of cells (16). They indicated that cells' neurite length and expressions of GAP-43 and synapsin-1 genes increase depending on the NGF dose. Also, we showed that the expression of GAP-43 and synapsin-1 genes was boosted by NGF in the previous study (17).

Sun et al (2021) reported that when 100 ng/ml NGF was applied to PC12 cells, neuronal growth occurred not only in 2D cell culture but also in 3D microenvironments (18). They also showed that neurite extensions were more common in 3D environments in PC12 cells treated with 100 ng/ml NGF. They recommended that PC12 cells with 100 ng/ml NGF could play an important role in future neurophysiologic disease studies.

In this study, PC12 cells were treated with 50 ng/ml, and 100 ng/ml NGF for between 3 and 7 days. According to the viability analysis, differentiation started on the 3rd day of 100 ng/ml NGF application, and the death ratio was lower compared to the other days. It was determined that differentiation took more time and neurite extensions were shorter in cells treated with 50 ng/ml NGF. We believe that the results we have obtained will lay the groundwork for further studies and will be pioneering.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Approval

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

Funding

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

Availability of Data and Materials

Data available on request from the authors.

Authors Contributions

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

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

References

1. Tang XP, Guo XH, Geng D, Weng LJ. d-Limonene protects PC12 cells against corticosterone- induced neurotoxicity by activating the AMPK pathway. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019;70:103192. doi:10.1016/j.etap.2019.05.001.
2. Lee J, Song K, Huh E, Oh MS, Kim YS. Neuroprotection against 6-OHDA toxicity in PC12 cells and mice through the Nrf2 pathway by a sesquiterpenoid from *Tussilago farfara*. *Redox Biol*. 2018;18:6–15. doi:10.1016/j.redox.2018.05.015.
3. Yin Z, Han Z, Hu T, et al. Neuron-derived exosomes with high miR-21-5p expression promoted polarization of M1 microglia in culture. *Brain Behav Immun*. 2020;83:270–282. doi:10.1016/j.bbi.2019.11.004.
4. Stefanescu R, Stanciu GD, Luca A, et al. Contributions of mass spectrometry to the identification of low molecular weight molecules able to reduce the toxicity of amyloid- β peptide to cell cultures and transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Molecules* 2019;24(6):1167.
5. Lahiani A, Brand-Yavin A, Yavin E, Lazarovici P. Neuroprotective effects of bioactive compounds and MAPK pathway modulation in "Ischemia"- Stressed PC12 pheochromocytoma cells. *Brain Sci*. 2018;8. doi:10.3390/brainsci8020032.

6. Wiatrak B, Kubis-Kubiak A, Piwowar A, Barg E. PC12 cell line: cell types, coating of culture vessels, differentiation and other culture conditions. *Cells*. 2020;9(4):958.
7. Wang Y, Lai X, Wu D, et al. Umbilical mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitate spinal cord functional recovery through the miR-199a-3p/145-5p-mediated NGF/TrkA signaling pathway in rats. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):117. doi:10.1186/s13287-021-02148-5.
8. Yu C, Cao CY, Shi PD, et al. Highly oxygenated chemical constituents and rearranged derivatives with neurotrophic activity from *Ganoderma cochlear*. *J Ethnopharmacol*. 2022;295:115393. doi:10.1016/j.jep.2022.115393.
9. Ferreira RS, Dos Santos NAG, Martins NM, Fernandes LS, Dos Santos AC. Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) Protects PC12 Cells from Cisplatin-Induced Neurotoxicity by Activating the NGF-Signaling Pathway. *Neurotox Res*. 2018;34(1):32–46. doi:10.1007/s12640-017-9849-z.
10. Mirza FJ, Zahid S. The Role of Synapsins in Neurological Disorders. *Neurosci Bull*. 2018;34(2):349–358. doi:10.1007/s12264-017-0201-7.
11. García-Cruz C, Merino-Jiménez C, Aragón J, et al. Overexpression of the dystrophins Dp40 and Dp40L170P modifies neurite outgrowth and the protein expression profile of PC12 cells. *Sci Rep*. 2022;12(1):1410. doi:10.1038/s41598-022-05271-2.
12. Molnár J, Frank É, Minorics R, et al. A click approach to novel D-ring-substituted 16 α -triazolylestro derivatives and characterization of their antiproliferative properties. *PLoS One* 2015;10(2):e0118104. doi:10.1371/journal.pone.0118104.
13. Ding XW, Li R, Geetha T, Tao YX, Babu JR. Nerve growth factor in metabolic complications and Alzheimer's disease: Physiology and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(10):165858. doi:10.1016/j.bbdis.2020.165858.
14. Shilo D, Cohen G, Blumenfeld A, et al. Tufelin Is Required for NGF-Induced Differentiation of PC12 Cells. *J Mol Neurosci*. 2019;68(1):135–143. doi:10.1007/s12031-019-01292-1.
15. Orłowska A, Perera PGT, Al Kobaisi M, et al. The Effect of Coatings and Nerve Growth Factor on Attachment and Differentiation of Pheochromocytoma Cells. *Materials* 2017;11:60.
16. Hu R, Cao Q, Sun Z, et al. A novel method of neural differentiation of PC12 cells by using Opti-MEM as a basic induction medium. *Int J Mol Med*. 2018;41(1):195–201. doi:10.3892/ijmm.2017.3195.
17. Unay S, Bilgin MD. Investigation of effects of quercetin and low-level laser therapy in cisplatin-induced in vitro peripheral neuropathy model. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):49. doi:10.1007/s10103-023-03718-0.
18. Sun X, Li W, Gong X, et al. Investigating the Regulation of Neural Differentiation and Injury in PC12 Cells Using Microstructure Topographic Cues. *Biosensors* 2021;11(10):399. doi:10.3390/bios11100399.

VENTRİKÜLER SEPTAL DEFİKT TANISI, BOYUT VE TİPLERİ, KOMPLİKASYONLARI VE SPONTAN KAPANMA ORANLARI COVID-19 PANDEMİSİNDEN ETKİLENDİ Mİ?

ARE VENTRICULAR SEPTAL DEFECT DIAGNOSES IN PEDIATRIC AGE GROUP AFFECTED BY THE COVID-19 PANDEMIC?

Zehra Diyar TAMBURACI¹

¹ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Antalya, TÜRKİYE

Cite this article as: Tamburacı ZD. Ventriküler Septal Defekt Tanısı, Boyut ve Tipleri, Komplikasyonları ve Spontan Kapanma Oranları Covid-19 Pandemisinden Etkilendi mi? Med J SDU 2023; 30(4): 738-745.

Öz

Amaç

Polikliniğimize yönlendirilen hastalardan ventriküler septal defekt tespit edilenlerin sayısı, ventriküler septal defekt yeri ve boyutu, yol açtığı komplikasyonlar, medikal, cerrahi ya da spontan kapanma olasılığı incelenmiş, Covid-19 pandemisi koşullarında, rutin poliklinik muayene sayılarında ve VSD tanısı koyma oranında bir farklılık olup olmadığı, pandemi öncesi verilerimiz ile kıyaslanmıştır.

Gereç ve Yöntem

2018-2022 yılları arasında hekime, göğüs ağrısı, çarpıntı, çabuk yorulma, nefes almada zorlanma, bayılma gibi semptomlar veya kalp dışı herhangi bir şikayet ile başvuru sırasında rutin muayenede üfürüm duyulması nedeniyle yapılan transtorasik ekokardiyografi sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular

Pandemi öncesi 2018-2020 yılları arasındaki ekokardiyografi yapılan 16362 hastanın 91'inde (grup 1), pandemi dönemi olan 2020-2022 yılları arasında ekokardiyografi yapılan 14248 hastanın 202'sinde (grup 2), ventriküler septal defekt görülmüş olup, pandemi

döneminde ventriküler septal defektli hasta oranının daha fazla olması yönünde anlamlıdır ($p < 0.001$). Ventriküler septal defektlerin izleminde çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Total olarak tüm komplikasyonlara sayı olarak bakıldığında pandemi öncesi dönemde komplikasyon oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır ($p=0.003$). Ancak gelişen komplikasyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde sadece ventriküler septal anevrizma gelişimi açısından pandemi öncesi grupta (grup 1) daha fazla oranda olması yönünde anlamlı fark saptandı ($p=0.002$). Diğer komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç

Hasta sayılarının benzer olması bize pediatrik kardiyoloji poliklinik başvuru sayılarında, pandemi koşullarında dahi ciddi bir azalma olmadığını kanıtlamıştır. Ancak ventriküler septal defekt tanı alma sıklığının pandemi döneminde daha fazla oranda olması, bu dönemde hastaneye gerçekten pediatrik kardiyoloji muayenesi gerektiren hastaların başvurmasından kaynaklanabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 pandemisi ve VSD, Komplikasyonlar, Spontan kapanma, Ventriküler septal defekt (VSD)

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: Z.D.T. / tamburacizehra@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.09.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 07.12.2023

ORCID IDs of the authors: Z.D.T: 0000-0002-0821-3006

Abstract

Objective

Within the patients who were referred to our outpatient clinic, the number of those detected with a ventricular septal defect location and size of the defect, the complications it caused, the possibility of medical, surgical or spontaneous closure were examined and it has been compared with our pre-pandemic data whether there is a difference in the number of routine outpatient clinic examinations and the rate of diagnosis of ventricular septal defect under the conditions of the Covid-19 pandemic.

Material and Method

The results of transthoracic echocardiography made between the years 2018-2022 were evaluated which were performed due to hearing a cardiac murmur during routine examination of patients with symptoms such as chest pain, palpitations, fatigue, difficulty breathing, fainting, or any non-cardiac complaint.

Results

Ventricular septal defect was observed in 91 of 16362 patients (group 1) who underwent echocardiography between 2018 and 2020 before the pandemic, and in 202 of 14248 patients (group 2) who underwent

echocardiography between 2020 and 2022, during the pandemic period. It is significant in that the patient rate is higher ($p < 0.001$). Various complications may develop during the follow-up of ventricular septal defects. Considering the total number of complications, they were statistically significantly higher in the pre-pandemic period ($p=0.003$). However, when the developing complications were evaluated separately, a significant difference was detected only in terms of ventricular septal aneurysm development, with a higher rate in the pre-pandemic group ($p=0.002$). No significant difference was found in terms of other complications.

Conclusion

The similar number of patients has proven to us that there is no serious decrease in the number of pediatric cardiology outpatient clinic admissions, even under pandemic conditions. However, the higher frequency of diagnosis of ventricular septal defect during the pandemic period may be due to the fact that patients who actually require pediatric cardiology examination applied to the hospital during this period.

Keywords: Complications, COVID-19 pandemic and VSD Spontaneous closure, Ventricular septal defect (VSD)

Giriş

Bu çalışmada çocuk kardiyoloji polikliniğine 2018-2022 yılları arasında başvuran hastalarda ventriküler septal defekt (VSD) tespit edilenlerin sayısı, VSD'nin yerleşim yeri ve boyutu, VSD'ye eşlik eden kompleks bir konjenital kalp hastalığının olup olmaması, VSD'nin yol açtığı komplikasyonlar, anjiyografi ile kapatılma ya da cerrahi gereksinimi ve sonrasında gelişebilecek rezidü kaçaklar, defekt boyutunda küçülme veya spontan kapanma olasılığı açısından incelenmiştir. Bu dört yıl, 2018-2020 yılları pandemi öncesi dönem (grup 1) ve 2020-2022 yılları pandemi dönemi (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve birbiriyle kıyaslanmıştır.

VSD toplumda sık görülen ve kliniğe yansımayan patent foramen ovale, biküspit aort kapağı, mitral valv prolapsusu gibi anomaliler hariç tutulduğu takdirde, en sık gördüğümüz konjenital kalp hastalığıdır (%15-20). Genel popülasyondaki sıklığı bir milyon canlı doğumda 1,75-4,48 dir (1). Renkli doppler ekokardiyografi incelemesi, VSD boyutu, yerleşim yeri ve yarattığı komplikasyonların tanınması, takip ve tedavisinin planlan-

masında oldukça değerlidir. VSD'lerin çoğunluğu perimembranöz, ikinci sıklıkta musküler trabeküler tip, üçüncü sıklıkta musküler inlet ve musküler outlet tipler görülmekte olup en az sıklıkta doubly committed subarteryel (her aort hem de pulmoner arter ile ilişkili) defektler görülür (2-8). Olguların doğumdan itibaren takip edildiği bazı çalışmalarda musküler septal defektler perimembranöz defektlerden daha sık saptanmıştır (9, 10). Doubly committed subarteryel defektler Japonya ve Çinde dünyanın diğer ülkelerinden oldukça fazla oranda (% 30) görülebilmektedir (11).

VSD'lerin spontan kapanabildiği bilinmektedir (12). VSD kapanma hızı çeşitli çalışmalarda %11'den %84'e kadar oldukça farklı oranlarda verilmiştir (8, 12, 14, 15, 16-23). Spontan kapanma açısından en şanslı grup musküler defektler olup, sonrasında perimembranöz tip olmakla birlikte her defekt türünde yıllar içerisinde spontan kapanma olabilir ancak doubly committed subarteryel defektlerin spontan kapanma şansı oldukça düşüktür (24, 25).

Klinik gidişe baktığımızda defekt spontan olarak kapanabilir ki bu durum en sık ilk iki yılda gerçekleşir (19,

24). Defektin boyutu küçülebilir, kapanmaz ise ve anatomik olarak pozisyonu uygunsa girişimsel anjiyografi ile kapatılabilir, uygun değilse cerrahi olarak kapatılır.

VSD'lerde sol sağ şant nedeniyle zamanla gelişen ventriküler septal anevrizma, aslında defektin kapanmasında en önemli mekanizmalardan biridir (19, 26). Ancak aortik valv prolapsusu, prolapsusla birlikte ya da izole olarak gelişmiş aortik regürjitasyon, subaortik ridge dokusu ve bazen de bu nedenle gelişen sol ventrikül çıkım yolu darlığı gibi komplikasyonlar izlenebilmektedir (28, 29). Ventriküler septal anevrizma genellikle triküspit kapağın septal leafletinin desteğiyle olur ve defekt boyutunun küçülmesi ya da tamamen kapanmasını sağlayabilmesi nedeniyle sevilen bir komplikasyon gibi görünse de aslında ventriküler septal anevrizma, bazen de sol-sağ şantın kendisi dahi subaortik ridge dokusunun oluşumuna neden olabilir (19, 26-29). Aortik valv prolapsusu genellikle aort sağ koroner kaspının, defekt içine protrüzyonu ile olur ve defekt sınırlar ancak zamanla aort regürjitasyonuna yol açabilir (19). VSD bulunduğu lokalizasyona göre anevrizma gelişerek ya da gelişmeden spontan kapanması, defektten sol-sağ şant olması, aortik valv prolapsusu ve/veya aortik regürjitasyon gelişmesi, subaortik ridge dokusu, sol ventrikül çıkım yolu darlığı gibi komplikasyonların gelişmesi birçok farklı çalışmada farklı oranlarda verilmiştir (5, 6, 29). Defekt spontan kapanmaz ancak küçük boyutta ve herhangi bir komplikasyon gelişmemiş ise seri incelemeler ile takip edilebilir. Defekt orta ya da büyük boyutta ise ya da aort yetersizliği gibi bir komplikasyona yol açmışsa veya kompleks bir kardiyak anomalinin parçası ise cerrahi olarak (ya da uygun pozisyon ve yaşta ise girişimsel anjiyografi ile) kapatılması gerekir. Cerrahi tam başarı ile sonuçlanabileceği gibi yama çevresinde küçük rezidü kaçaklar olabilir. Yine inlet tipte atrioventriküler (AV) ileti yollarına yakın defektlerde postoperatif geçici ya da kalıcı tam bloklar görülebilmekte ve bu nedenle kalıcı kalp pili ihtiyacı doğabilmektedir.

VSD izleminde ventriküler septal anevrizma, sol ventrikül-sağ atrium arası şant, cerrahi ya da girişimsel anjiyografi sonrası rezidü kaçak, subaortik ridge dokusu gelişimi, aort prolapsusu ya da aort regürjitasyonu gibi çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir.

SARS-CoV salgını ilk kez Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinde nedeni açıklanamayan pnömoni vakaları şeklinde ortaya çıkmış ve hastalığın etkeni ancak 2020 yılı ocak ayında Corona virüs ailesine ait bir virüs olarak izole edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu yeni tip Corona virüsü COVID-19 olarak isimlendirmiştir. COVID-19 tüm dünyaya hızla yayılmış ve yine WHO tarafından 11 Mart 2020'de pan-

demi ilan edilmiştir (30). Türkiye'deki ilk vaka 13 Mart 2020'de Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından rapor edilmiştir (31). COVID-19 ile enfekte çocuk vakası ilk kez 20 Ocak'ta Çin Halk Cumhuriyeti'nde bildirilmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nca 2020 Nisan'da açıklanan verilere göre toplam vakaların %5'inden azı 15 yaş altı çocuklardan oluşmakta ve 5 yaş altı çocukların oranı %2 civarında görülmektedir (32). Çalışmamızda Covid-19'un kalp tutulumundan bahsedilmeyip sadece pandeminin poliklinik yoğunluğu düzeyine etkisi ile ventriküler septal defekt tanı koyma ya da izleminde bir aksaklık olup olmadığı incelenmiştir.

Erişkin yaş grubunda Covid-19 enfeksiyonuyla koroner arterlerin etkilenmesi ve geç dönemde gelişen myokard infarktüsü ve septal bölgenin nekrozu neticesinde akkiz ventriküler septal defekt vakaları literatürde oldukça fazla sayıda çalışmada bildirilmiştir (33). Pediatrik yaş grubunda Kawasaki hastalığı benzeri koroner tutulum görülmekle beraber ventriküler septal defekte neden olacak septal nekroz vakası bildirilmemiştir.

Gereç ve Yöntem

Son dört yıl içerisinde hastaların hastanemiz pediatrik kardiyoloji polikliniğine, göğüs ağrısı, çarpıntı, çabuk yorulma, nefes almada zorlanma, bayılma gibi şikayetler ile başvurması veya kalp dışı herhangi şikayetle hekime başvuran hastanın rutin fizik muayenesi esnasında üfürüm duyulması nedeniyle yapılan ekokardiyografik incelemeler değerlendirilmiştir. Bu işlem için IE33 Philips, Eindhoven, TheNetherlands' ekokardiyografi cihazı kullanılmıştır.

Yapılan ekokardiyografik incelemelerde saptanan VSD sıklığı, VSD türleri, boyutları, klinik gidiş ve komplikasyonlar karşılaştırılırken ki kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kararlaştırılmıştır.

Bulgular

Pandemi öncesi 2018-2020 yılları arasındaki ekokardiyografi yapılan 16362 hastanın 91'inde (grup 1), pandemi dönemi olan 2020-2022 yılları arasında ekokardiyografi yapılan 14248 hastanın 202'sinde (grup 2), VSD görülmüş olup, pandemi döneminde VSD'li hasta oranının daha fazla olması yönünde anlamlıdır ($p < 0.001$).

1. grupta 82, 2. grupta 182 hastada izole VSD mevcuttu. 1.grupta 9, 2.grupta 20 hasta kompleks bir konjenital kalp hastalığının parçasıydı ve bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.997$).

1. grupta 50 hasta, 2.grupta 128 hastanın VSD si küçük, 1.grupta 41 hasta, 2.grupta 74 hastanın VSD si orta ve büyük boyuttaydı ve bu açıdan da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,172$) (Tablo1).

VSD'lerin çoğunluğu perimembranöz, ikinci sıklıkta musküler trabeküler tip, üçüncü sıklıkta musküler inlet ve musküler outlet tipler görülmekte olup en az sıklıkta doubly committed subarteryel (her aort hem de pulmoner arter ile ilişkili) defektler görülür (2, 3, 4). Çalışmamızdaki bulgular da literatürdeki daha geniş serilerle yapılmış çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (5-8). Bizim çalışmamızda da VSD yerleşim yeri olarak perimembranöz, musküler trabeküler, musküler-inlet, musküler-outlet, doubly committed subarteryel tip olarak 5 grupta incelendi ve iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (0,213) (Tablo 2).

Olguların doğumdan itibaren takip edildiği bazı çalışmalarda musküler septal defektler perimembranöz defektlerden daha sık saptanmıştır (9, 10). Doubly committed subarteryel defektler Japonya ve Çinde dünyanın diğer ülkelerinden oldukça fazla oranda (%30) görülebilmektedir (11). Ancak bizim çalışmamızda dünyanın diğer ülke literatürlerinde olduğu gibi çok daha nadir izlenmiştir (5, 6). Defekt tiplerine göre incelediğimizde hastalarda en sık musküler tabeküler ve perimebranöz tip defektler tespit edilmiş olup daha sonra musküler inlet ve musküler outlet defektler, en az sayıda da subarteryel defektler mevcuttu. Her iki grup arasında defekt tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,213$).

Tablo 1

Pandemi dönemi ve öncesinde eko yapılan hastalardan VSD tanısı konanlar, VSD türleri ve boyutları

Toplam hasta sayısı	Pandemi dönemi		Pandemi öncesi dönem		
	n=14248		n=16362		
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	p**
VSD'li hasta sayısı	202	1,4	91	0,6	<0,001
İzole VSD	182	90,1	82	90,1	0,997
Kompleks KKH ile VSD	20	9,9	9	9,9	
VSD boyutu orta ve büyük	74	36,6	41	45,1	0,172
VSD boyutu küçük	128	63,4	50	54,9	

*yüzdeler sütun yüzdesidir, **ki-kare testi yapılmıştır

Tablo 2

Pandemi döneminde ve öncesinde VSD tanısı konan hastalarda VSD yerleşim yeri

VSD Yerleşim Yeri	Pandemi dönemi		Pandemi öncesi dönem		p**
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	
Perimembranöz	80	39,6	43	47,2	0,213
Musküler trabeküler	90	44,6	30	33,0	
Musküler-inlet	14	6,9	5	5,5	
Musküler-outlet	15	7,4	9	9,9	
Doubly committed subarteryel	3	1,5	4	4,4	
Toplam VSD	202	100,0	91	100,0	

*yüzdeler sütun yüzdesidir, **5x2 düzeninde ki-kare testi yapılmıştır

Tablo 3 Pandemi döneminde ve öncesinde VSD tanısı konan hastalarda VSD yerleşim yeri

Klinik Gidiş	Pandemi dönemi		Pandemi öncesi dönem		p**
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	
Spontan kapanma	23	11,4	13	14,3	0,391
Anjiyografi ile kapatılma	3	1,5	2	2,2	
Cerrahi yöntemle kapatılma	72	35,6	39	42,8	
VSD boyutunda küçülme	104	51,5	37	40,7	
Toplam VSD	202	100,0	91	100,0	

*yüzdeler sütun yüzdesidir, **5x2 düzeninde ki-kare testi yapılmıştır

Tablo 4 Pandemi döneminde ve öncesinde VSD tanısı alan hastalarda komplikasyonlar

Komplikasyon	Pandemi dönemi		Pandemi öncesi dönem		p**
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*	
Yok	167	82,7	61	67,0	
Var	35	17,3	30	33,0	0,003
Komplikasyonlar					p***
Ventriküler septal anevrizma	6	3,0	10	11,0	0,002
Sol ventrikül-sağ atriyal (LV-RA)şant	2	1,0	2	2,2	0,300
Cerrahi ya da anjio sonrası rezidü kaçak	22	10,9	16	17,6	0,053
Subaortik ridge dokusu gelişimi	3	1,4	1	1,1	0,937
Aort prolapsusu ya da aortik regürjitasyon	2	1,0	1	1,1	0,798

*yüzdeler sütun yüzdesidir, **2x2 düzeninde ki-kare testi yapılmıştır, ***her bir komplikasyon hiç komplikasyon olmayanlarla karşılaştırılarak 2x2 ki kare testi yapılmıştır

Klinik gidişe baktığımızda defekt spontan olarak kapanabilir ki bu durum en sık ilk iki yılda gerçekleşir (19, 24). Defektin boyutu zamanla küçülebilir, defekt kapanmaz ancak anatomik olarak pozisyonu uygunsa girişimsel anjiyografi ile kapatılabilir, uygun değilse cerrahi olarak kapatılır. Her iki grup bu açıdan da kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,391) (Tablo 3).

VSD izleminde çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Total olarak tüm komplikasyonlara sayı olarak bakıldığında pandemi öncesi dönemde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır (p=0.003). Ancak gelişen komplikasyonlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde sadece ventriküler septal anevrizma gelişimi açısından pandemi öncesi grupta (grup1) daha fazla oranda

olması yönünde anlamlı fark saptandı (p=0.002). Diğer komplikasyonlar olan ventriküler septal anevrizma, sol ventrikül-sağ atriyal (LV-RA) şant, cerrahi ya da girişimsel anjiyografi sonrası rezidü kaçak, subaortik ridge dokusu gelişimi, aort prolapsusu ya da aortik regürjitasyon gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Tartışma

Bizim çalışmamızda her iki grupta da hastaların %90,1'inin defekti izole VSD şeklinde olup %9,9'una ek bir konjenital kalp hastalığı eşlik etmekteydi. Literatüre bakıldığında izole VSD'lerin sayıca daha sık olduğu ve çoğunun zaman içerisinde spontan kapandığı ancak VSD'nin de kompleks konjenital kalp has-

talıklarına eşlik eden en sık anomalilerden biri olduğu bilinmektedir (39).

Bizim çalışmamızda 1.grupta hastaların %54,9 unun, 2. Grupta ise %63,4'ünün VSD'si küçük boyutta olup, geri kalan yüzdeler kısmı ise orta ya da büyük boyuttaydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,172$). Eroğlu ve ark. 2003 yılındaki çalışmasında VSD'lerin %75,7'si küçük, %17,9 orta, %6,2'si büyük boyutta idi (2). Eroğlu ve ark. 2017 yılındaki çalışmasında VSD'lerin %66,8'i küçük, %15,7 orta, %17,5 'i büyük boyutta idi (39). Boyut açısından bakıldığında literatürde çeşitli sonuçlar olmasına rağmen, çalışmamızda da olduğu gibi, VSD en sık küçük boyutta saptanmaktadır.

VSD'leri anatomik yerleşim yeri açısından incelendiğimizde 1.grupta perimembranöz (%47,2), muskuler trabeküler (%33), muskuler inlet (%5,5), muskuler outlet (%9,9), doubly committed subarteryel (%4,4) tipte olup, 2.grupta perimembranöz(%39,6), muskuler trabeküler(%44,6), muskuler inlet (%6,9), muskuler outlet (%7,4), doubly committed subarteryel (%1,5) tipteydi. Literatüre benzer şekilde muskuler trabeküler tip ve perimembranöz tip daha sıklıkla (2, 39, 40).

Bizim çalışmamızda VSD'lerin spontan kapanma oranına bakıldığında 1.grupta 13 (%14,3) hastanın, 2. Grupta 23 (%11,4) hastanın VSD'leri spontan kapanmıştı. Eroğlu ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada tüm VSD spontan kapanma oranı %27 olup perimembranöz defektlerin %15'inde ve muskuler trabeküler defektlerinin %57'sinde spontan kapanma tespit edilmiş (2). Eroğlu ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada tüm VSD'lerin kapanma oranı %18.8 saptanmış. Perimembranöz defektlerin %12,5 'unda ve muskuler trabeküler defektlerin %42'sinde spontan kapanma tespit edilmiş (39). Bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde spontan kapanma en sık yaşamın ilk iki yılında ve en sık muskuler trabeküler ve perimembranöz tipte meydana geldi (19, 24).

Çalışmamızda VSD boyutunda küçülme 1.grupta %40,7 ve 2. grupta %51,5 oranında saptandı. Eroğlu ve ark. 2017 yılındaki çalışmasında bu oran %18,8 saptanmış. Bu durum bizim çalışma grubumuzda muskuler trabeküler tipte ve küçük yaşta hasta sayısının fazla olmasına bağlıdır.

Çalışmamızda VSD'nin girişimsel anjiyografi ile kapanma oranı 1. grupta %2,2 ve 2. grupta %1,5 idi. Cerrahi yöntemle kapatılması ise 1. grupta %42,8 ve 2. grupta %35,6 saptandı. Cerrahi oranın fazla olması hasta popülasyonumuzun çoğunun küçük yaşta ve düşük kiloda olması ve bunun da VSD cihazı yerleşmesinde teknik açıdan zorluk yaratması, yine geniş VSD'lerde hastanın

konjesyonu olması ve şantın yönü değişip eisenmen-ger fizyolojisine dönmeden VSD'nin onarılmasının gerekliliği nedeni ve ayrıca transkateter girişimle kapatılma tekniğinde, VSD'lerin anatomik lokalizasyonlarının uygun olmayan bir pozisyonda olması, ayrıca LV-RA şantı, subaortik ridge dokusu, aort regürjitasyonu ya da prolapsusu gibi durumların cerrahi girişim gerektirmesi nedeniyle daha sık saptandı.

Anevrizmal transformasyonun spontan ventriküler septal defekt kapanmasından sorumlu önemli bir mekanizma olduğu bilinmektedir (19, 27). Ancak anevrizmal transformasyonun özellikle subaortik ridge veya LV-RA şantı geliştirmesi muhtemel olabilir (14, 28). Perimembranöz VSD ile ilgili olarak, literatürde çalışma popülasyonuna bağlı olarak anevrizmal transformasyon oranı %48-81 olarak bildirilmiştir (13, 34). Bizim çalışmamızda tüm VSD'lerin anevrizmal transformasyonu incelendiğinde 1. Grupta 10 hastada (%11), 2. Grupta 6 hastada (%3), tespit edilmişti ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştı ($p =0.002$). Perimembranöz tip defekte ve daha uzun izlem sürelerinde bu oranın artacağı düşünülmektedir. Eroğlu ve ark 2003 yılındaki çalışmasında, perimembranöz defekti olan hastaların %45,8'inde, muskuler inlet defekti olanların %10,4'ünde, muskuler trabeküler defekti olanların %6'sında ve muskuler outlet defekti olanların %21,1'inde anevrizmal transformasyon saptanmış (2). Eroğlu ve ark 2017 yılındaki çalışmasında perimembranöz defekti olan hastaların %43,8'inde, muskuler inlet defekti olanların %10,4'ünde, muskuler trabeküler defekti olanların %5,8'inde ve muskuler outlet defekti olanların %20,2'sinde anevrizmal transformasyon saptanmış (39).

Subaortik ridge asemptomatik olabilir veya subaortik stenoz ve aort yetersizliğine neden olabilir. Çeşitli çalışmalarda VSD'li hastalarda subaortik ridge oranı %0.7 ile %6 arasında bildirilmiştir (3, 6, 28). Bizim çalışmamızda 1. grupta subaortik ridge gelişen hasta sayısı 1 (%1.1), 2. grupta 3 (%1,4) olup iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadığı ($p=0.937$) gibi sonuçlar literatür ile uyumludur. Eroğlu ve ark çalışmasında 2003 yılındaki çalışmasında VSD'li hastaların %2,6'sında subaortik ridge saptanmış olup ve bu hastaların çoğunda perimembranöz defekt ve birkaçında muskuler outlet tip defekt tespit edilmiş (2). Eroğlu ve ark 2017 yılındaki çalışmasında anevrizmal transformasyonu olan hastaların %5,7'sinde ve olmayanların %1,1'inde subaortik ridge saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (39).

Bizim çalışmamızda 1. grupta sol ventrikül-sağ atriyal (LV-RA) şant gelişen hasta sayısı 2 (%2,2), 2. grupta 2 olup (%1) iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,300$). Literatürdeki daha önce yapılmış çalışmalarda, perimembranöz VSD'leri olan hastaların

%3-58'inde LV-RA şantı tespit edilmiştir (2, 28, 35, 36). Diğer VSD tipleri için LV-RA şant sıklığı ve dereceleri bildirilmemiştir. Ek olarak, LV-RA şantı olan hastaların uzun vadeli prognozu belirsizdir. Ramaciotti ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada perimembranöz defektli VSD'lerin LV-RA şant oranı %15 olarak bulunmuş (27). Oysa Weng ve ark. çoğu önemsiz olan perimembranöz defektlerde LV-RA şant insidansını %58 olarak bildirmiştir (36). Eroğlu ve ark. 2003 yılındaki çalışmasında VSD ile takip edilen hastaların %9,7'sinde LV-RA şant saptanmış. LV-RA şantı olan hastaların çoğunda perimembranöz defekt varmış ve LV-RA şantı genellikle hafif olarak belirtilmiş. Hafif LV-RA şantı olan hastaların yaklaşık %15'i orta derecede LV-RA şanta ilerlemiş ve bu daha sonra değişmemiş olarak bildirilmiş (2). Eroğlu ve ark. 2017 yılındaki çalışmasında anevrizmal transformasyonu olan hastaların %23,7'sinde ve olmayanların %2,8'inde LV-RA şant tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (39).

Aort kapak prolapsusu VSD'nin boyutunu azaltabilir ancak aort yetersizliğine neden olabilir (11). Aort kapak prolapsusu ve aort yetersizliği, doubly committed subarteryal defektlerde sık görülür (38). Aort kapak prolapsusu perimembranöz ve müküler outlet defektlerde eskisi kadar yaygın değildir. Bizim çalışmamızda 1. grupta aort prolapsusu ya da aortik regürjitasyon gelişen hasta sayısı 1 (%1,1), 2. grupta 2 (%1) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.798). Eroğlu ve ark. 2003 yılındaki çalışmasında takip edilen VSD'lerin %9,1'inde, perimembranöz defektlerin %11,6'sında, müküler outlet defektlerin %10'unda ve doubly committed subarteryal defektlerin %25'inde aort kapak prolapsusu saptanmış (2). VSD serilerinde aort yetersizliği sıklığının %5,5 ile %25 arasında değiştiği bildirilmiştir (38, 39). Eroğlu ve ark. 2003 yılındaki çalışmasında tüm VSD'lerin %5,7'sinde, perimembranöz defektlerin %7,5'inde, müküler outlet defektlerin %10'unda ve doubly committed subarteryal defektlerin %25'inde aort yetersizliği tespit edilmiş (2). Eroğlu ve arkadaşlarının 2017 yılındaki çalışmasında perimembranöz defektlerin %11,6'sında aortik valv prolapsusu ve %7,6'sında aort kapak prolapsusuna bağlı aort yetersizliği saptanmış. Ayrıca müküler outlet defektli olan hastaların %14,7 aort kapak prolapsusu saptanmış ve bunların %9,1 'ünde aort yetmezliği saptanmış. Doubly committed subarteryal defektli olan hastaların %25'inde aort kapak prolapsusu saptanmış ve bu hastaların tamamında aort yetersizliği gelişmiş (40).

Sonuç

Sonuç olarak izole VSD genellikle küçük ya da orta büyüklükte olup, müküler trabeküler ve perimembranöz tip-te olanlar daha yüksek oranda spontan kapanma eğili-

mindedir. Boyut olarak büyük ya da doubly committed subarteryal gibi defekt yerleşim yeri spontan kapanmaya elverişli olmayanlar veya komplike bir kalp hastalığının parçası olanlar daha düşük ihtimalle spontan kapanabilir. Geniş defektler, yenidoğan ve infant döneminde antikonjestif tedavi ile kısa bir süre izlenmekle beraber yaşamın ilk yıllarında cerrahi gerektirebilir. Ayrıca başlangıçta tedavi gereksinimi olmayan VSD'lerin bile zamanla bazı komplikasyonlar gelişebileceği için düzenli takibi yapılarak medikal ya da cerrahi tedavi gereksinimi ve uygun müdahale zamanı gözden kaçırılmamalıdır.

Pediyatrik kardiyoloji polikliniğimize başvuru sayıları pandemi öncesi ya da pandemi dönemi birlikte dikkate alındığında, bize sık karşılaştığımız üfürüm, göğüs ağrısı, çarpıntı, bayılma gibi semptomların halen aileleri ve hekimleri en çok endişelendiren bulgular olduğunu göstermiş olup, bu sebeple de pediyatrik kardiyoloji poliklinik başvuruları sayılarında pandemi koşullarında dahi ciddi bir azalma olmadığını göstermiştir. Ancak VSD tanı alma sıklığının artması pandemi döneminde daha fazla oranda gerçekten pediyatrik kardiyoloji poliklinik muayenesi yapılması gerektiren hastaların başvuru sayısının artması nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlı yönü incelemenin geriye dönük yapılmış olmasıydı. Hastaların bazıları doğumdan itibaren düzenli takipte olup bazıları ise anlık başvuru ile geldiklerinden kesitsel olarak incelendi ve takibe alındı.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07/09/2023 tarih ve 12/9 karar numarası ile etik kurul onayı alınmış ve çalışma Helsinki Deklerasyonuna uygun yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler sorumlu yazardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

ZDT: Çalışmanın planlanması; Metodoloji; Araştırma; Makalenin Yazımı

Kaynaklar

- Hofman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1890–1900
- Eroğlu AG, Oztunç F, Saltik L, Bakari S, Dedeoğlu S, Ahunbay G. Evolution of ventricular septal defect with special reference to spontaneous closure rate, subaortic ridge and aortic valve prolapse. *Pediatr Cardiol* 2003;24:31–35
- Erdem S, Ozbarlas N, Küçükosmanoğlu O, Poyrazoğlu H, Saliş OK. Long term follow-up of 799 children with isolated ventricular septal defects. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2012; 40:22–25
- Karadas U, Saylam G, Yılmaz N, Kir M, Kizilca Ö, Demircan T et al. Assessment of ventricular septal defects by real-time three-dimensional echocardiography and comparison with surgical measurements. *Progress in Pediatric Cardiology* 2022;66:10156
- Kazmi U, Sadiq M, Hyder SN. Pattern of ventricular septal defects and associated complications. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009;19:342–345
- Chaudhry TA, Younas M, Baig A. Ventricular septal defect and associated complications. *J Pak Med Assoc* 2011; 61:1001–1004
- Cox K, Algaze-Yojay C, Punn R, Silverman N, The Natural and Unnatural History of Ventricular Septal Defects Presenting in Infancy: An Echocardiography-Based Review. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2020;33(6):763-770
- Chivers S, Lotto AA. Isolated Ventricular Septal Defect. In: Raja, S. (eds) *Cardiac Surgery*. Springer, 2020;849–863
- Adan A, Eleyan L, Zaidi M, Ashry A, Dhannapuneni R, Harky A, Ventricular septal defect: diagnosis and treatments in the neonates: a systematic review. *Cardiology in the Young* 2021;31(5):756 - 761
- Atalay S, Tutar E, Ekici F, Naçar N. Spontaneous closure of small apical muscular ventricular septal defects. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2005;47:247-250
- Zhang J, Ko JM, Guileyardo JM, Roberts WC. A review of spontaneous closure of ventricular septal defect. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2015;28(4):516-20.
- Sun J, Sun K, Chen S, Yao L, Zhang Y. A new scoring system for spontaneous closure prediction of perimembranous ventricular septal defects in children. *PLoS One* 2014;9(12):e113822
- Wu MH, Wang JK, Lin MT et al. Ventricular septal defect with secondary left ventricular-to-right atrial shunt is associated with a higher risk for infective endocarditis and a lower late chance of closure. *Pediatrics* 2006;117:e262–e267
- James H. Moller and Julian I.E.Hoffman. Ventricular septal defects. In: Daniel J. Penny. *Pediatric Cardiovascular Medicine* (2th Ed). Wiley & Blackwell, 2012;328-342.
- Miyake T, Shinohara T, Inoue T, Marutani S, Takemura T. Spontaneous closure of muscular trabecular ventricular septal defect: comparison of defect positions. *Acta Paediatr* 2011;100:e158–e162
- Xinyang L, Ren W, Song G, Zhang X. Prediction of spontaneous closure of ventricular septal defect and guidance for clinical follow-up. *Clinical Cardiology* 2019; 42:536–541.
- Zhao Q, Niu C, Liu F, Wu L, Ma X, Huang G. Spontaneous Closure Rates of Ventricular Septal Defects 6750 Consecutive Neonates. *The American Journal of Cardiology* 2019;124(4):613-617
- Miyake T. A review of isolated muscular ventricular septal defect. *World Journal of Pediatrics* 2020;16:120–128
- Gelehrter S, Ensing G. Ventricular septal defect, In: *Echocardiography in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease*. USA Lippincott Williams & Wilkins, 2010;158-175
- Stout K, Daniels C, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. AHA/ACC Guideline for the Management of Adults with Congenital Heart Disease. *Journal Of The American College Of Cardiology* 2018;73:12
- Park MK. Ventricular septal defect. In: *Pediatric Cardiology for Practitioners* (5.th Ed), Philadelphia, Mosby Elsevier, 2008; 212-221
- Rubio A, Lewin M. Ventricular Septal Defects. In: Moss and Adams' *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents* (8th.Ed) USA Lippincott Williams & Wilkins, 2013; 713-721
- Meberg A, Otterstad JE, Frøland G, Lindberg H, Sørland SJ. Outcome of congenital heart defect-a population-based study. *ActaPaediatr* 2000; 89:1344–1351
- Bernstein D. Ventricular Septal Defects. In: *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th Ed) USA Elsevier Saunders, 2011;1556-1559
- Erol O, Sevket O, Keskin S, Yazıcıoğlu HF, Gül A. Natural history of prenatal isolated muscular ventricular septal defects. *J Turk Ger GynecolAssoc* 2014;15:96–99
- Miyake T, Shinohara T, Nakamura Y, Fukuda T, Hasato T, Toyohara K et al. Aneurysm of the Ventricular Membranous Septum: Serial Echocardiographic Studies. *Pediatr Cardiol* 2004;25:585–589.
- Ramaciotti C, Keren A, Silverman NH. Importance of perimembranous ventricular septal aneurysm in the natural history of isolated perimembranous ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1986; 57:268–272
- Wu MH, Wu JM, Chang C et al. Implication of aneurysmal transformation in isolated perimembranous ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1993;72:596–601
- Wu MH, Wang JK, Lin MT et al. Ventricular septal defect with secondary left ventricular -to -right atrial shunt is associated with a higher risk for infective endocarditis and a lower late chance of closure. *Pediatrics* 2006; 117:e262–e267
- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-128 Data as received by WHO from national authorities by 10:00 CEST-27 May 2020. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200622-covid-19-sitrep-154>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Platformu [Internet]. Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması) [Internet] T.C. Sağlık Bakanlığı. Nisan 2020. Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>
- Bakhshi H, Gattani R, Ekanem E, et al. Ventricular septal rupture and cardiogenic shock complicating STEMI during COVID-19 pandemic: An old foe re-emerges. *Heart&Lung*, 2020; 50(2), 292–295.
- Miyake T, Shinohara T, Fukuda T, Ikeoka M, Takemura T. Spontaneous closure of perimembranous ventricular septal defect after school age. *Pediatr Int* 2008 50:632–6
- Forbus GA, Shirali GS. Anomalies of the Ventricular Septum. In: *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease From Fetus to Adult*. USA, Wiley-Blackwell, 2009;175-187
- Weng KP, Huang SH, Lin CC, Huang SM, Chien KJ, Ger LP, Hsieh KS. Re appraisal of left ventricular to right atrial (LV-RA) shunt in pediatric patients with isolated perimembranous ventricular septal defect. *Circ* 2008; J 72:1487
- Layangool T, Kirawittaya T, Sangtawesin C, Kojaranjit V, Makarapong P, Pechdam- rongsakul A. Natural aortic valve complications of ventricular septal defect: a prospective cohort study. *J Med Assoc Thai* 2008;91 Suppl 3:S53-9.
- Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC, Ventricular Septal Defect and Aortic Valve Regurgitation: Pathophysiology and Indications for Surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual* 2006;9(1):47-152
- Eroglu AG, Ugan Atik S, Sengenc E, Cig E, Saltik IL, Oztunc F, Evaluation of Ventricular Septal Defect with Special Reference to the Spontaneous Closure Rate, Subaortic Ridge, and Aortic Valve Prolapse II. *Pediatr Cardiol* 2017; 38:915–921
- Dakkak W, Oliver T, Ventricular Septal Defect, In: *StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)*. 2023. PMID: 29261884

GENÇ HASTADA TRAVMA SONRASI GELİŞEN SOLUNUM YETMEZLİĞİ OLGU SUNUMU VE AYIRICI TANININ ÖNEMİ

POST-TRAUMATIC RESPIRATORY FAILURE CASE PRESENTATION AND IMPORTANCE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN YOUNG PATIENT

Sahinur Aycan ALKAN¹

¹Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Afyon, TÜRKİYE

Cite this article as: Alkan SA. Genç Hastada Travma Sonrası Gelişen Solunum Yetmezliği Olgu Sunumu ve Ayırıcı Tanının Önemi. Med J SDU 2023; 30(4): 746-749.

Öz

Künt toraks travması sonrası solunum yetmezliği; pnömotoraks, hemotoraks gibi sık karşılaşılan nedenlerle gelişebildiği gibi pulmoner kontüzyon, pulmoner hemoraji, ARDS (akut solunum yetmezliği sendromu) ya da sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ile de görülebilir. Bu hastalarda ayrıca nadiren de olsa travma sonrası oluşan kardiyak patolojilere sekonder akciğer ödemi tablosu gelişebilmektedir. Mitral kapak papiller kas rüptürü bu durumun nadir sebeplerinden biridir. Ancak acil cerrahi girişim gerektirmesi nedeni ile erken tanısı hayati önem taşımaktadır. Olgumuzda 19 yaşında erkek hastada künt toraks travması sonrası gelişen mitral kapak papiller kas rüptürü ve akut mitral yetmezlik nedeni ile oluşan akciğer ödemi tablosu anlatılmıştır. Hastanın klinik olarak stabil olmaması nedeni ile ilk kardiyak değerlendirmesinde kesin tanıya ulaşılamamış olması da göğüs duvarı travması ile başvuran hastalarda tekrarlayan kardiyak değerlendirmenin önemine ayrıca vurgu yapmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut mitral yetmezliğe bağlı akciğer ödemi, Mitral papiller kas rüptürü, Travma sonrası akciğer ödemi, Travmaya bağlı mitral kapak yetmezliği, Toraks travması

Abstract

Respiratory failure after blunt thorax trauma can develop for common causes such as pneumothorax, hemothorax, as well as with pulmonary contusion, pulmonary hemorrhage, ARDS (acute respiratory distress syndrome) or secondary bacterial infections. These patients may also rarely experience lung edema secondary to cardiac causes. Mitral valve papillary muscle rupture is vital for this condition, as it requires urgent surgical intervention. In our case, the 19-year-old male patient described the lung edema, which was formed by the cause of acute mitral valve papillary muscle rupture and acute mitral insufficiency. The fact that the patient has not been able to reach the exact diagnosis in the first cardiac assessment due to the unstable clinic also emphasizes the importance of recurrent cardiac evaluation in patients presenting with chest wall trauma.

Keywords: Lung edema due to acute mitral insufficiency, Mitral papillary muscle rupture, Trauma-induced mitral valve insufficiency, Posttraumatic pulmonary edema, Thoracic trauma

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: S.A.A. / aycanalkan9@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 30.05.2023 • Kabul tarihi/Accepted Date: 11.10.2023

ORCID IDs of the authors: S.A.A: 0000-0001-8233-2639

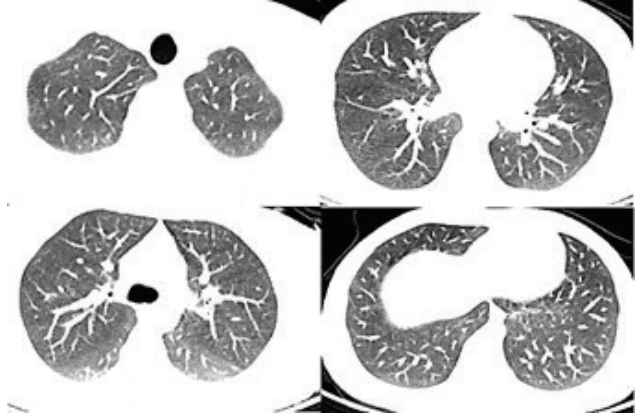
Giriş

Akciğer ve mediastinal yapılar her ne kadar göğüs kafesi ile korunuyor olsa da toraks travmaları özellikle genç popülasyonda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Toraks travmaları sıklıkla trafik kazası, yüksekten düşme, büyük baş hayvanların sebep olduğu yaralanmalar sonucu görülmektedir. Haberal ve arkadaşları tarafından yapılan 440 toraks travmalı olgunun incelendiği bir çalışmada bunların yaklaşık %78'inin künt göğüs travması olduğu görülmüştür. Künt travma sonrası göğüs kafesinde gelişen kemik fraktürlerinin yanında hastalarda pnömotoraks hemopnömotoraks, akciğer kontüzyonu gibi intratorasik yaralanmaların da sıklıkla geliştiği gösterilmiştir (%73) (1). İntratorasik organ hasarı özellikle künt travmalarda göğüs kafesi tarafından emilen enerjinin akciğere yansması sonucu oluşur (2). Künt travmalar; yansıyan enerjinin büyüklüğü, kişinin yaşı ve fiziki özellikleri ile ilişkili olarak toraks içi organlarda solunum yetmezliği ile sonuçlanabilecek hasarlara neden olabilir. Bu hastalarda solunum yetmezliği farklı etyolojik süreçler üzerinden gelişebileceğinden uygun tedavinin seçimi için hızlı ve doğru tanı oldukça önemlidir. Parmley ve arkadaşlarının yayınladığı 411 olgulu bir seride künt kardiyak travma sonrası 23 hastada papiller kas rüptürü görülmüş olup bunların yalnızca 1'inde izole papiller kas rüptürü izlenmiştir (3). Travma sonrası mitral yetmezlik nadiren görülmekle beraber özellikle posterior papiller kas ya da korda rüptürüne bağlı ise yetmezlik tablosu kısa sürede gelişmekte ve acil cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır(4).

Olgu Sunumu

19 yaş erkek hasta acil servisimize başvurdu. Başvurudan 1 gün önce başlayan nefes darlığı ile gelen hastada öksürük ve nefes darlığı giderek artmış. Hasta öksürmekle açık renkli ara sıra az miktarda ağızdan kan gelmesi tarifliyor. Hemoptizi 24 saatte toplamda 1 çay kaşığı kadar olmuş. Göğüs ağrısı tariflemiyor. İnşaat işçisi olan hasta 3 aydır konteynerde yaşıyor. Başvuru tarihinden 2 gün önce hastanın göğüsüne vinç ile taşınan yük çarpmış. Dış merkezde acil servise başvurmuş. Sistemik muayenesi ve toraks tomografisi (Resim 1) normal olması üzerine aynı gün taburcu edilmiş.

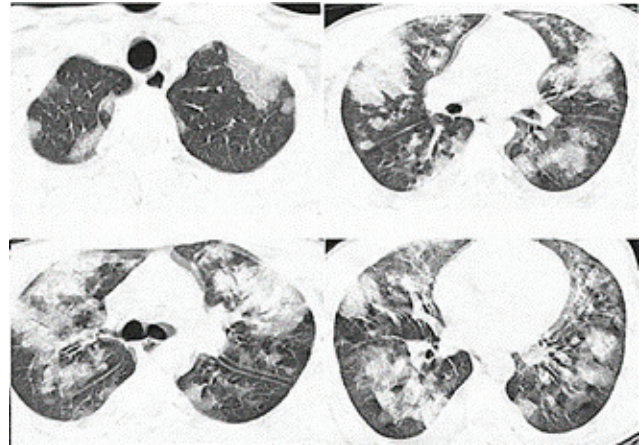
6 paket/yıl sigara öyküsü olan hastanın ek hastalık öyküsü yok. Madde kullanım öyküsü yok. Düzenli ilaç kullanımı yok. 1 gün önce öksürük şurubu içmiş adını bilmiyor. Rezervuarlı oksijen maskesi ile 6lt/dk O₂ desteği ile parmak ucu satürasyonu %90 görüldü. Nabız 110/dk, tansiyon arteria 110/70 mm/Hg, ateş 36.8 C derece idi. Hasta takipneikti (solunum sayısı 36/dk).



Resim 1

Dış merkez başvurusunda çekilen akciğer tomografisi görüntüsü

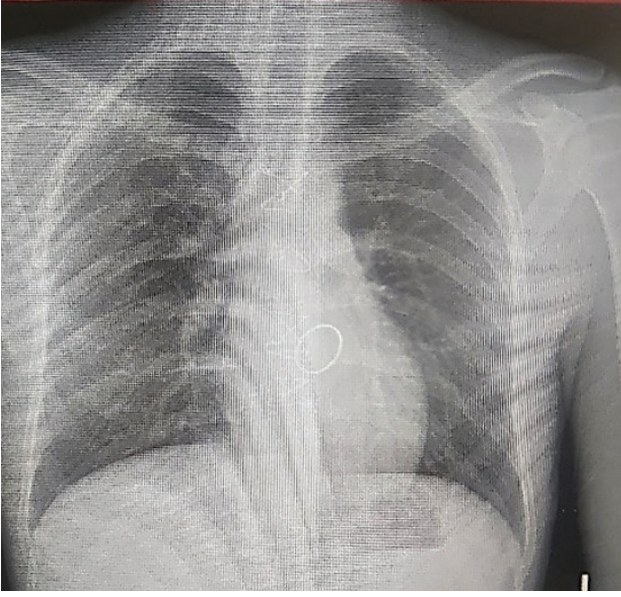
Dinlemekle solunum sesleri derinden duyuldu ancak ek ses yoktu. Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu. Pretibial ödem yoktu. Kanda beyaz küre sayısı (wbc) 20000 K/uL nötrofil sayısı 18000 K/uL CRP 116 mg/L AST 100 U/L ALT 34 U/L GFR 128 ml/L/1.73 m² Troponin 4480 ng/L (8 saat önce 7000 ng/L) INR 1,2 idi. Acilde alınan kan gazı venöz nitelikte olup pH 7.41 PCO₂ 38,6 mm/Hg PO₂ 17,6 mm/Hg SO₂ 16,7 CHCO₃ 24,1 mm/Hg idi.



Resim 2

Hastanemize başvurusunda çekilen akciğer tomografi görüntüsü

Akciğer tomografisinde bilateral santral ağırlıklı multiple hava bronkogramı içeren yoğun dansite artışları izlendi. Tomografi raporu (Resim 2) 'Başta atipik viral pnömoniler olmak üzere pnömonik infiltrasyon ön planda düşünülmelidir. Post-travmatik parankimal hemoraji ve kontüzyon ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Covid radyolojisi (corads) açısından corads 5 (covid pnömonisi ile uyumlu) olarak değerlendirilmiştir.' şeklinde idi. Hastada diffuz alveolar hemoraji, covid pnömonisi,

**Resim 3**

Operasyon sonrasında çekilen postero-anterior akciğer grafisi

akut kalp yetmezliğine sekonder akciğer ödemi, ayırıcı tanıları düşünüldü. Kardiyoloji tarafından değerlendirilmesi istendi. Acil şartlarda gerçekleştirilen kardiyoloji değerlendirmesinde EKG (elektrokardiyogram) sinüs taşikardisi ile uyumlu görüldü. Ekokardiyografide perikardiyal efüzyon ve ciddi kapak patolojisi saptanmadı. Kardiyak değerlendirme sonrasında hasta Covid Pcr alınarak yoğun bakıma yatırıldı. Solunum yetmezliği derinleşen hastada highflow ile fio2 %80 olacak şekilde O2 desteğine rağmen parmak ucu satürasyonu en yüksek %70 görüldü. Dakika solunum sayısı 42 olarak hesaplandı, yardımcı solunum kası kullanımı ve bilinç durumunda gerileme görülmesi üzerine hasta hızla entübe edildi. Entübasyon sonrasında derin trakeal aspirasyonda 100 ml kadar yoğun hemoraj izlendi. Pcr sonucunun negatif olması üzerine pulmoner hemorajı ön tanısı ile göğüs cerrahisi desteği alabileceği 3. Basamak hastaneye sevk edildi. Gittiği merkezde göğüs cerrahisi tarafından takip planlanan hastada direkt toraks travması öyküsü nedeni ile tekrarlanan kardiyoloji değerlendirmesinde mitral kapak posterior korda rüptürüne bağlı akut mitral yetmezlik tablosunda bulunduğu tespit edilip kalp damar cerrahisi tarafından acil cerrahi operasyon gerçekleştirildiği öğrenildi. Operasyon sonrası 7. günde ekstübe halde ve vitalleri stabil olduğu öğrenilen hastanın kontrol grafilerine e-nabızdan ulaşıldı (Resim 3).

Tartışma

Toraks travmaları özellikle 40 yaş altında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Göğüs kafesi ile korunan

akciğerin kontüzyonu ise ilk olarak 1971 yılında Morgagni tarafından tanımlanmıştır (2). Pulmoner kontüzyon için 2 temel mekanizma düşünülmüştür. İlki sıklıkla toraks esnekliği daha fazla olan çocuk ve genç erişkinlerde travmaya neden olan cismin toraks duvarında fraktüre neden olmadan direkt akciğer dokusuna yaptığı basınç ile, ikincisi ise trakeobronşial ağacın ve mediasteninin yer değiştirmesine neden olmaktadır. Künt travmalar sonrası izole akciğer kontüzyonu çocuklarda daha fazla görülürken erişkinlerde sıklıkla diğer organ hasarları da mevcuttur. Pulmoner kontüzyon şiddetli travmalarda alveol ve intersitisyel alanda hasara yol açarak hemorajı ve pulmoner ödem ile sonuçlanır (5). Parankimal hasar ilk 24 saatte en yüksek düzeye ulaşır. Lokal hasar ile birlikte aktive olan lokal immun yanıt sayesinde tüm akciğer alanları süreçten etkilenir(6). Hastalar dispne, takipne, siyanoz, göğüs ağrısı ile başvurabileceği gibi asemptomatik de olabilir, hemoptizi nadiren görülmektedir. Hastaların muayenelerinde ise yardımcı solunum kası kullanımı, paradoksal solunum, travma alanında lokalize ağrı olabilir. Solunum seslerinde azalma olması sıklıkla pnömotoraks ya da hemotoraks düşündürmekle beraber lokalize raller duyulabilir. Kontüzyon sıklıkla ilk başvuru anında akciğer grafisi ve tomografisinde mevcut olmakla birlikte ek olarak pulmoner kontüzyon ARDS, MODS (çoklu organ yetmezliği sendromu) ve sekonder bakteriyel pnömoni için bağımsız risk faktörüdür (6).

Künt travmalarda kinetik enerji toraks içine yansıtıldığından, travmadan mediasten yapıları da etkilenebilmektedir. Miyokard kontüzyonu künt travmaların nadir bir komplikasyonu olmakla birlikte ventrikül rüptürü serilerde %0.3-0.9 oranında gösterilmiştir (7). Septum rüptürü, papiller kas ve korda rüptürü ise daha nadiren görülmektedir. Castro ve arkadaşları tarafından 2022 yılında genç kadın hastada 2. kattan düşme sonrasında gelişen aort kapak rüptürü ve rüptüre bağlı akut sol kalp yetmezliği tablosu bildirilmiştir (8). Travma sonrası kaybedilen olguların otopsilerinde mitral kapak patolojisi ise çalışmalarda yaklaşık % 0.1 oranında saptanmıştır (9). Simmers ve arkadaşları tarafından yapılan bir literatür taramasında yalnızca 25 hastada künt göğüs travması sonrası cerrahi olarak düzeltilmiş mitral yetmezlik raporlandığı görülmüştür. Bu hastaların sadece 6'sında posterior mitral papiller rüptür görüldüğü raporlanmıştır. Ülkemizden de Erdoğan ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları bir olguda 28 yaş erkek hasta, göğse alınan künt darbe sonrasında 2 hafta içinde giderek artan nefes darlığı ile başvurmuş ilk etapta akciğer tomografisinde izlenen hava bronkogramı içeren dansite artışları nedeni ile pnömoni tedavisi başlansa da klinik kötüleşme üzerine yapılan ekokardiyografik değerlendirmede mitral papiller rüptür saptanan hastada kapak tamire uygun

görülmeyip mekanik kapak replasmanı uygulanmıştır (9).

Travma anında kalbin sistolde olması atriyoventriküler kapak hasarı ihtimalini arttırmaktadır. Mitral papiller rüptür oluşan hastalar uzun yıllar asemptomatik kalabileceği gibi pulmoner ödem ve akut kardiyojenik şok tablosunda da başvurabilirler (4). Mitral kapak papiller rüptürüne sekonder ortaya çıkan mitral regürjstasyon nedeni ile sol atriyum kompliyansı azalır. Akut durumlarda sol atriyumda dilatasyon kronik süreçlerdeki gibi oluşamayacağından mevcut basınç pulmoner sisteme yansır ve hızla dekompanzasyon tablosu gelişebilir (10). Simmers ve arkadaşlarının yayınladığı derlemede travma sonrası mitral yetmezlik gelişen hastaların cerrahi girişim ihtiyacının saatler içinde ya da aylar sonra gelişebileceği gösterilmiştir. Bu derlemede bulunan 25 hastanın 14'üne ilk 1 ay içinde cerrahi müdahale yapılmış olup posterior papiller rüptür bulunan 8 hastada ise 7'sinde 2 hafta içinde cerrahi müdahale ihtiyacı doğduğu görülmektedir (4). Dolayısıyla bu hastalarda erken tanı ve tedavi hayati önem taşımaktadır.

Sonuç

Künt toraks travmaları özellikle genç hastalar için hayatı tehdit eden önemli travmalardır. Bu travmalara her zaman kot fraktürü pnömotoraks ya da hemotoraksa neden olmamakta ayrıca akciğerde kontüzyon yaratarak ARDS gibi ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Göğüs kafesi içinde oldukça korunaklı bir kolumda olan kalp de daha az sıklıkla olmakla beraber etkilenebilmektedir. Papiller kas rüptürü künt toraks travması sonrasında nadiren görülmekle beraber acil cerrahi girişim gerektirebildiğinden travma hastalarının kardiyak açıdan detaylı muayenesi yapılmalıdır. İlk muayene esnasında hastalar hemodinamik açıdan stabil olamayacağı gibi takipne taşikardi gibi nedenlerden uygun değerlendirme yapılamadığında tekrarlayan değerlendirmeler hayati önem taşır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Bilgilendirilmiş Onam

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

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede ve/veya ek dosyalarda mevcuttur.

Kaynaklar

1. Haberal MA, Şengören Dikiş Ö, Akar E. Thoracic Trauma: Analysis of 440 Cases. *Kafkas J Med Sci.* 2019;9(2):97–102.
2. Duman S, Cansever L. Künt Toraks Travmaları. In: *Göğüs Duvarı ve Hastalıkları Cerrahisi*. Eds: Gürsoy S, Kutluk AC. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 2020;325–39.
3. Parmley LF, Manion WC, Mattingly TW. Nonpenetrating traumatic injury of the heart. *Circulation* 1958;18(3):371–96.
4. Simmers TA, Meijburg HWJ, Brutel De La Rivière A. Traumatic papillary muscle rupture. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(1):257–9.
5. Tamer D. Akciğer Yaralanmaları. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010;1(1):55-59
6. Dogrul BN, Kiliccalan I, Asci ES, Peker SC. Blunt trauma related chest wall and pulmonary injuries: An overview. *Chinese J Traumatol.* 2020;23(3):125.
7. Janicic D, Simatovic M, Roljic Z, Krupljanin L, Karabeg R. Urgent Surgical Treatment of Blunt Chest Trauma Followed by Cardiac and Pericardial Injuries. *Med Arch.* 2020;74(2):115.
8. Vignette C, De Castro D, Rasines-Rodríguez A, Usano A, Minggo S. Acute Post-Traumatic Aortic Regurgitation. *J Am Coll Cardiol Case Rep.* 2022;2022;4:143. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2022.07.018>
9. Erdogan HB, Mutlu B, Kahveci G, Kofluyolu. Göğüs travmasına bağlı mitral papiller adale rüptürü. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg Göğüs.* 2006;2006;14(3).
10. Bekiaridou A, Kartas A, Moysidis D V., Papazoglou AS, Patsiou V, Baroutidou A, et al. Severe mitral regurgitation causing unilateral pulmonary edema: A case report. *J Cardiol Cases.* 2022;26(2):130.

BRONCHIAL CARCINOID TUMOR MIMICKING PULMONARY ARTERY ANEURYSM

PULMONER ARTER ANEVİZMASINI TAKLİT EDEN BRONŞİAL KARSİNOİD TÜMÖR

Hüseyin Alper KIZILOĞLU¹

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

Cite this article as: Kızıloğlu HA. Bronchial Carcinoid Tumor Mimicking Pulmonary Artery Aneurysm. Med J SDU 2023; 30(4): 750-752.

Öz

Histopatolojik olarak APUDomas olarak da adlandırılan nöroendokrin tümör geniş spektrumlu bir hastalıktır. Vücudun herhangi bir yerindeki embriyonik nöral krest dokusundan köken alan heterojen bir malignite grubudur. Akciğerdeki Kulchitsky hücrelerinden kaynaklanır ve düşük dereceden yüksek dereceye kadar değişen bir malignite grubudur.

Anahtar Kelimeler: İnsidental, Nadir, Taklitçi

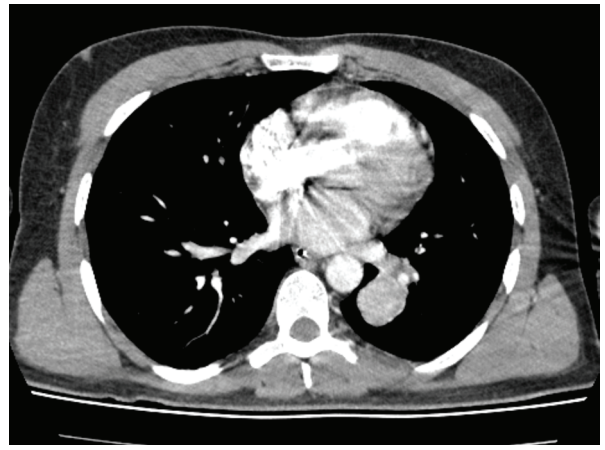
Abstract

Neuroendocrine tumor, also called APUDomas histopathologically, is a broad-spectrum disease. It is a heterogeneous group of malignancies derived from embryonic neural crest tissue from any part of the body. It originates from Kulchitsky cells in the lung and is a group of malignancies ranging from low grade to high grade.

Keywords: Imitator, Incidental, Rare

Case Report

Computed tomography (CT) of a 28-year-old male patient who presented to the emergency department with massive hemoptysis shows a well-circumscribed nodular lesion associated with the left hilum (Figure 1a). Also, amorphous opacity with irregular surface is observed in the left main bronchus (Figure 1b). Since imaging was obtained after massive hemoptysis, we first interpreted the current appearance as a blood clot. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (dMRI) was obtained, and the lesion was enhanced in the arterial phase up to the aorta (Figure 1c). MRI and CT images of the lesion in

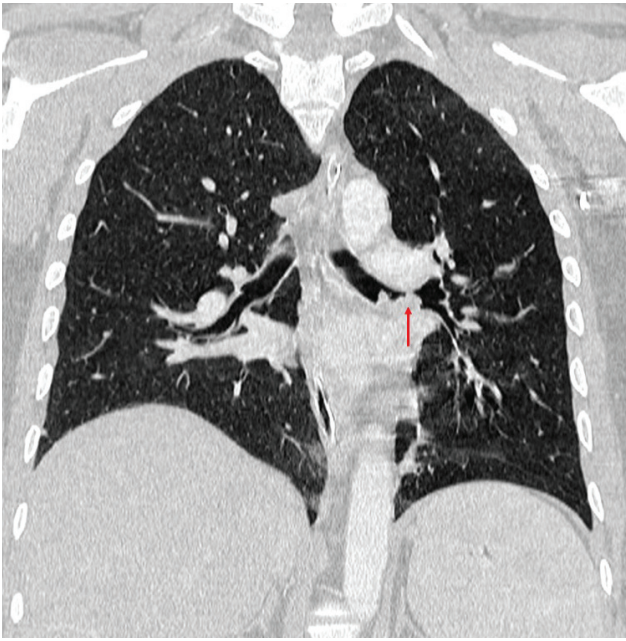


a

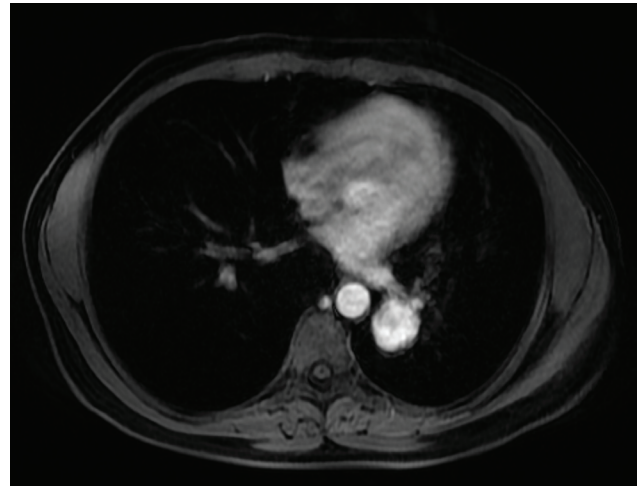
Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: H.A.K. / alperkzloglu@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.09.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 30.10.2023

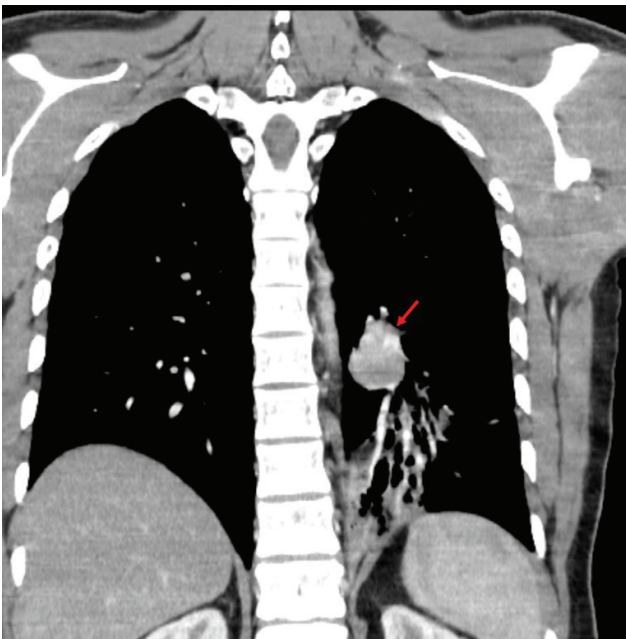
ORCID IDs of the authors: H.A.K: 0000-0002-6921-8716



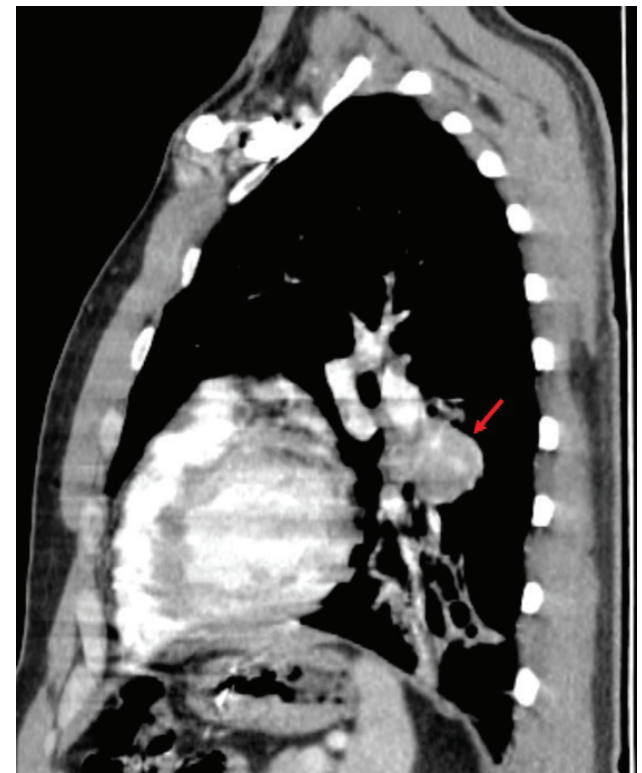
b



c



d



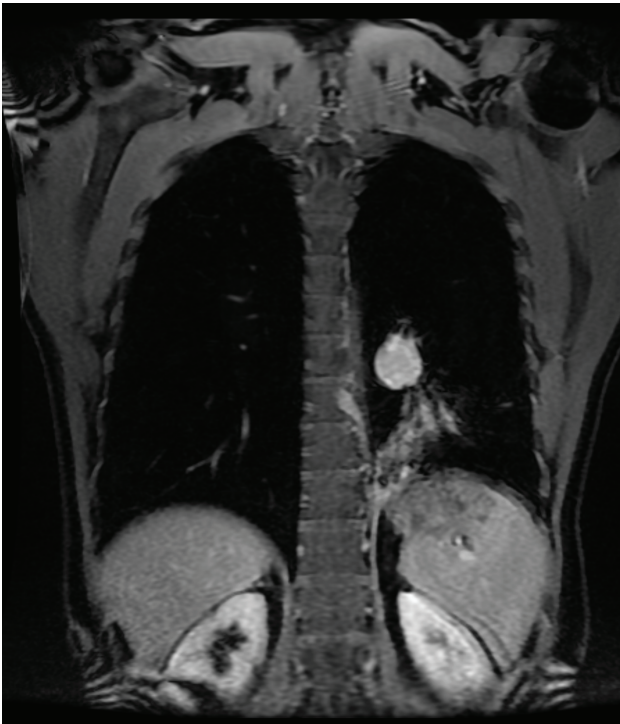
e

different planes are shown in Figures 1d, 1e and 1f. In this case, we thought that the lesion might be an aneurysm. The patient underwent bronchoscopy and after histopathological evaluation, the pathology of the lesion was reported as bronchial carcinoid tumor.

Discussion

APUDomas, also known as neuroendocrine tumors, when examined histopathologically, manifest as a

wide-ranging disease. Emerging from embryonic neural crest tissue in various body locations, these malignancies originate in the Kulchitsky cells of the lungs and span a spectrum from low-grade to high-grade. Bronchial carcinoid tumor is a segmental or large bronchial structure associated tumor in the neuroendocrine tumor group. It is observed between the 3rd and 7th decades and the average age of is 45 (1). Most of these tumors originate from the tracheobronchial tree and rarely arise from the



f

Figure 1

a) Contrast-enhanced CT, mediastinal window. Well-circumscribed ovoid lesion in the left inferior hilar region. b) Coronal parenchyma window, CT. Irregular, polypoid-shaped appearance in the left main bronchus (red arrow). c) Contrast-enhanced MRI. The lesion is intensely contrasting like the arterial structure. d) Coronal CT image. The lesion is shown with a red arrow. e) Sagittal CT image. The lesion is shown with a red arrow. f) Coronal Contrast-enhanced MRI. The lesion is intensely contrasting like the arterial structure.

trachea. Radiologically, it is observed as a centrally located, round or oval shaped, smooth contour, 2-5 cm hilar or perihilar mass. In contrast series, it is intensely and homogeneously enhanced due to high vascularization. Eccentric calcification may be observed. Pulmonary artery aneurysm, which defines focal dilatation of pulmonary artery, is a rarely encountered pathology. There is an extensive list of differential diagnoses of pulmonary artery aneurysm.

Bronchial carcinoid tumor, which is a centrally located neoplasia, presents as bronchial obstruction findings (such as atelectasis, pneumonia, bronchiectasis) related to its localization. These lesions are associated with multiple endocrine neoplasia type 1 and cushing syndrome (2). On contrast-enhanced cross-sectional examination, these lesions are intensely and homogeneously enhanced and can often be mistaken for aneurysms radiologically. In our case, we confused it with pulmonary artery aneurysm due to close neighborhood. Bronchial carcinoids are often associated with the airway, as in our case.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Consent to Participate and Publish

Written informed consent to participate and publish was obtained from the participant included in the study.

Funding

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

Availability of Data and Materials

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

Authors Contributions

All tasks done by H.A.K.

References

1. Jeung MY, Gasser B, Gangi A, Charneau D, Ducroq X, Kessler R, et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *Radiographics* 2002;22(2):351-365.
2. Doppman JL, Pass HI, Nieman LK, Findling JW, Dwyer AJ, Feuerstein IM, et al. Detection of ACTH-producing bronchial carcinoid tumors: MR imaging vs CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;156(1):39-43.

OBEZİTENİN GENETİĞİ

GENETICS OF OBESITY

Melda ŞAHİN¹, Uğur ŞAHİN², Musatafa CALAPOĞLU²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Şahin M, Şahin U, Calapoğlu M. Obezitenin Genetiği. Med J SDU 2023; 30(4): 754-762.

Öz

Obezite, genetik, çevresel faktörler ve bunların karmaşık etkileşimleri tarafından yönetilen birçok kronik hastalık ile ilişkilidir. Genetiğin obeziteye yatkınlıkta önemli rol oynadığı ve hastalık riskine %70'e kadar katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir. Yapılan genetik çalışmalar, genlerin obeziteye katkıda bulunduğunu doğrulamıştır. Genlerdeki anomaliler, Bardet-Biedl ve Prader-Willi sendromları gibi obezite ile ilişkili bozukluklardan doğrudan sorumludur. Genetik epidemiyolojik yaklaşımlar, özellikle genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, insan obezitesinde önemli rol oynayan çok sayıda geni tanımlamıştır. Gelecekte, obezite genetiğinin daha fazla araştırılması, obezite tedavisi için yararlı teşhis testleri geliştirmeye yardımcı olabilir. Bu derleme ile obezite genetiği hakkında güncel literatür ile desteklenmiş bilgiler aktarılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gen, Genetik, Kalıtım, Obezite

Abstract

Obesity is associated with many chronic diseases that involve genetic and environmental factors and are governed by their complex interactions. Genetics is estimated to play an important role in the predisposition to obesity and may contribute up to 70% risk for the disease. Genetic studies have confirmed that genes are contributory factors for obesity. Anomalies in genes are directly responsible for obesity-related disorders such as Bardet-Biedl and Prader-Willi syndromes. Genetic epidemiological approaches, particularly genome-wide association studies, have identified numerous genes which play important roles in human obesity. In the future, further investigation of obesity genetics may help to develop useful diagnostic and predictive tests for obesity treatment. In this review, information supported by the current literature about the genetics of obesity has been conveyed.

Keywords: Gene, Genetics, Heritability, Obesity

Giriş

Obezite, aşırı besin alımından ve/veya enerji harcamasının azalmasından kaynaklanan vücut yağının veya yağ dokusunun fazlalığı olarak tanımlanmaktadır. Obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditelerinin prevalansı, son kırk yılda birçok popülasyonda epi-

demik oranlara ulaşmış ve dünya çapında en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir (1). Obezite prevalansı, son kırk yılda %1'in altındayken, 2016'da erkeklerde %3'ten, %6'ya kadınlarda ise %11'den, %15'e yükselmiştir (2). Fazla kilo, çeşitli fiziksel engellere ve psikolojik sorunlara yol açmasının yanı sıra, bireyin kardiyovasküler hastalık, kanser ve

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: M.Ş. / maldasahin0510@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.06.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.12.2023

ORCID IDs of the authors: M.Ş: 0000-0001-9207-6931; U.Ş: 0000-0002-5629-3485;

M.C: 0000-0002-9567-7270

diyabet dahil olmak üzere bir dizi bulaşıcı olmayan hastalığa (BOH) yakalanma riskini önemli ölçüde arttırmıştır. Vücut ağırlığının artmasıyla birlikte bu hastalıklardan birden fazlasının gelişme riski (komorbidite) de arttığı bildirilmiştir (3).

Obezite, diyet ve yaşam tarzı gibi risk faktörlerini içeren, genetik, aşırı kalori alımı, rahim içi ortam, ilaçlar, sosyoekonomik durum, yetersiz uyku, endokrin bozucular, gastrointestinal mikrobiyom, çevresel faktörler ve bunların karmaşık etkileşimlerinden kaynaklanan yaygın bir hastalıktır (4). Genetik faktörler klasik olarak, nadir, erken başlangıçlı monogenik veya tek genlerin varyantlarının neden olduğu birkaç etkileşimli geni içeren poligenik obezite olarak sınıflandırılabilir (Şekil 1) (5). Beden kitle indeksi (BKİ), epidemiyolojik çalışmalarda ve klinik uygulamalarda obeziteyi değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir göstergedir. Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen veriler, BKİ'nin kalıtsallığının yaklaşık %40-70 olduğunu göstermektedir (6). Aynı yetiştirilen ve farklı ortamda yaşayan tek yumurta ikizi çalışmalarından elde edilen verilerde ise lipit metabolizmasında, yağ birikiminde, lipit taşınmasında, yeme davranışında, gıda seçiminde, hormonlarda, fiziksel aktivitede ve enerji metabolizmasında görev alan genlerin etkilendiği belirlenmiştir (7).



Şekil 1

Obezitenin monogenik ve poligenik formlarının temel özellikleri (5)

Obezitenin Genetik Nedenleri

Popülasyonlar içinde, genetik yapı da dahil olmak üzere çevresel ve bireysel faktörler arasındaki etkileşimler, bireyler arasındaki vücut büyüklüğü ve şekli ile ilgili varyasyonları açıklamaktadır. Obezitenin uzun süredir ailelerde görüldüğü ve BKİ'nin kalıtım ile yüksek oranda ilişkili olduğu düşünüldüğünde, genetik bileşenlerin obezite gelişimine neden olması şaşırtıcı değildir (1, 6). Ayrıca, farklı ırklar ve etnik kökenler arasında gözlemlenen obezite varyasyonu, genetik yatkınlığın önemli rolü olabileceğini göstermektedir (8).

2003'te insan genomu projesinin (HGP) neticelendirilmesi ve yeni nesil dizilemenin (NGS) geliştirilmesi, obezitenin genetik temeli hakkındaki bilginin önemli ölçüde artmasını sağlamıştır. Ayrıca, teknolojiye bu ilerleme obezitenin monogenik ve poligenik nedenlerinin farkındalığını da arttırmaktadır (9). HGP, insan genomundaki yaklaşık 127 bilgilendirici bölgenin (10) ve insanlarda tanımlanan 500'den fazla genin (7) obezite ile ilişkili olduğunu belirlemiştir.

Monogenik obezite, anormal beslenme davranışı ve endokrin bozuklukları ile başlıca hipotalamik iştah düzenleme alanı olan leptin/melanokortin eksenini ile ilgili olan tek genlerdeki otozomal resesif mutasyonlardan kaynaklanan nadir, erken başlangıçlı obezite olarak tanımlanır. Genetiğin etkisi yüksektir ve çevresel faktörlere çok az bağlıdır (11). Monogenik obezite de mutasyonların çoğu, fenotipi ortaya çıkarmak için homozigot veya bileşik heterozigot formda genin iki işlevsiz kopyasını gerektirmektedir. Leptin, leptin reseptörü, proopiomelanokortin (POMC), prohormon 1/3 dönüştürücüler (PC1/3), MC4R gibi hipotalamik leptin-melanokortin enerji dengesi sisteminde fizyolojik rolü olan genlerdeki mutasyonlar, günümüzde monogenik obezite ile ilişkilidir (12, 13). Obezite ile ilgili olduğu bilinen tek genlerin özeti Tablo 1 gösterilmektedir.

Poligenik obezite, obezojenik çevrenin ve kilo alımını teşvik eden genlerin kümülatif etkisinden kaynaklanmaktadır (14). İnsanların çoğunda, obeziteye yatkınlıkla ilgili genetik mekanizmalar poligeniktir. Vücut ağırlığının düzenlenmesi ile ilişkili genetik varyantları barındıran 100'den fazla "poligen" tanımlanmıştır (15). Yağ kütlesi ve obezite ilişkili gen (FTO-fat massand obesity-associated), poligenik obezite ile ilişkili genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) yaklaşımı kullanılarak tanımlanan ilk obezite gen varyantıdır (16).

Obezite ile İlgili Genler

Leptin (LEP) ve Leptin Reseptörü (LEPR)

Leptin, adipositler tarafından salgılanan ve 7q31.3 kromozomu üzerindeki LEP geni tarafından kodlanan bir proteindir (17). Leptin, hipotalamusun presinaptik GABAerjik nöronlarına bağlanmak için kan-beyin bariyerini geçer, iştahı azaltır ve enerji harcamasını artırır. Homeostatik etkisini temel olarak hipotalamusta tokluk sinyali göndererek göstermektedir (18). Hipotalamusun kavisli çekirdeğinde, leptin reseptörüne bağlanır ve nöropeptit Y (NPY)/agouti ile ilişkili protein (AgRP) yolunu inhibe eder (19). Leptin reseptörü (LEPR) geni ise 1p31 bölgesinde bulunan tip I sitokin reseptörüdür (20).

Tablo 1

Obezite ile ilgili olduğu bilinen tek genler (12)
(AD;Otozomal dominant, AR;Otozomal resesif)

İsim	Gen	MIM	Kalitim Şekli	Kromozomal Konum
<i>Leptin</i>	<i>LEP</i>	164160	AR	7q32.1
<i>Leptin reseptörü</i>	<i>LEPR</i>	601007	AR	1p31.2
<i>Proopiomelanokortin</i>	<i>POMC</i>	176830	AR	2p23.2
<i>Melanokortin 4 reseptörü</i>	<i>MC4R</i>	155541	AD/ AR	18q21.32
<i>Single-minded Drosophila Homologue-1</i>	<i>SIM1</i>	603128	AD	6q16.3
<i>Nürotrofik Tirozin Kinaz Reseptörü Tip 2</i>	<i>NTRK2</i>	600456	AD	9q21.33
<i>Ras2'nin kinaz baskılayıcısı</i>	<i>KSR2</i>	610737	AD	12q24.22-q24.23
<i>Karboksipeptidaz</i>	<i>CPE</i>	114855	AD	4q32.3
<i>Prokonvertaz 1</i>	<i>PCSK1</i>	162150	AR	5q15
<i>Beyin kaynaklı nörotropik faktör</i>	<i>BDNF</i>	113505	AD	11p14.1
<i>SH2B adaptör proteini</i>	<i>SH2B1</i>	608937	AD	16p11.2
<i>Tubby, Homologue of Mouse</i>	<i>TUB</i>	601197	AR	11p15.4

LEP veya LEPR genlerinde anomali olan bireyler genellikle normal doğum ağırlığına sahiptir. Bu anomaliye sahip bireyler yaşamın ilk birkaç ayında hızla kilo alırlar ve bu da ciddi erken başlangıçlı obeziteye neden olur. LEP ve LEPR'deki mutasyonlara bağlı obezitesi olan bireylerde hiperinsülinemi ve yoğun hiperfaji olduğu belirlenmiştir. LEP ve LEPR eksikliği, hipotalamik hipotiroidizm ve hipogonadotropik hipogonadizm gibi endokrin anormalliklere neden olduğu tespit edilmiştir. Bu endokrin bulgular, cinsiyet ve tiroid hormonu üretimini içeren iç içe geçmiş leptin-hipotalamik sinyal kaskadlarından kaynaklanmaktadır. Bu bireyler puberte ile ilişkili cinsel gelişim veya büyüme hormonu dalgalanması yaşamazlar. Leptin eksikliği olan bireylerde insan rekombinant leptin tedavisi, kilo ve yağ kütlesi kaybıyla neden olduğu bildirilmiştir. Leptinin normal seviyelere ulaşması uygun tokluk sinyallerine ve gıda alımını %84'e kadar azaltabileceği çeşitli çalışmalar ile tespit edilmiştir. Leptin eksikliği olmayan obez bireylere ise leptin uygulaması, obez bireylerde mevcut olan leptin direnci nedeniyle adipoziteyi azaltmada etkili olmadığı belirlenmiştir (21).

Kalıtısal leptin eksikliğinin ilgili hastalarda leptin genindeki homozigot çerçeve kayması mutasyonuna bağlı olarak ciddi erken başlangıçlı obeziteye (8 yaş ve 86 kg veya 2 yaş ve 29 kg) neden olduğunu bildirilmiştir (22). 55 obez ve 55 sağlıklı olmak üzere 110 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, obez grupta sağlıklı gruba göre önemli ölçüde daha yüksek leptin

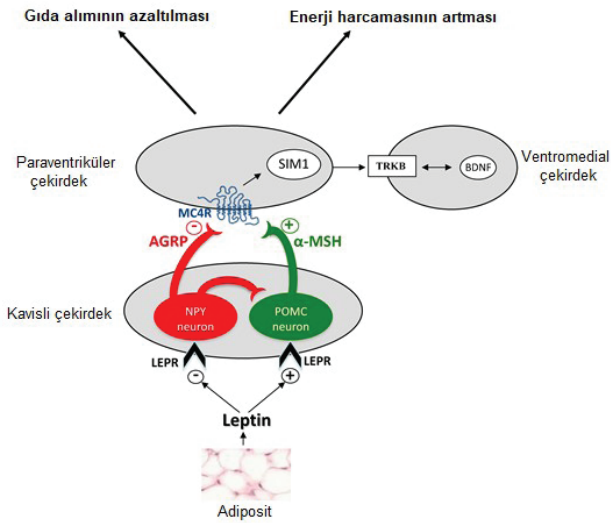
seviyeleri gözlemlenmiştir (10). Morbid obez hastalarda LEP ve LEPR mutasyonlarının tahmini prevalansının %2,2-3 arasında olduğunu belirlenmiştir, ancak bu veriler çalışılan etnik kökenler açısından sınırlıdır (11).

Proopiomelanokortin (POMC)

POMC, birçok hormon ve nöropeptit için öncü bir proteindir. İnsülin ve leptine yanıt olarak hipotalamik nöronlar tarafından salgılanmaktadır. POMC proteini- nin eksikliği, POMC geninin proteolitik ürünleri olan adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve α -melanosit uyarıcı hormonun (α -MSH) yokluğuna neden olmaktadır (23). POMC genindeki nadir mutasyonlar ACTH eksikliğine hipokortizolizme yol açabilmektedir. α -MSH'nin iştah düzenlenmesi ve pigmentasyondaki ikili rolü nedeniyle, α -MSH'nin yokluğunda bireyler kızıl saçlı ve morbid obez olmaktadır (24). GWAS, Meksikalı-Amerikalılar, Afrikalı-Amerikalılar ve Fransız Kafkasyalılarda POMC lokusu içeren DNA bölgesi ile serum leptin ve yağ kütlesi arasında ilişki olduğunu göstermektedir (25).

Melanokortin 4 Reseptörü (MC4R)

Melanokortin reseptörü (MC4R), leptin-melanokortin sinyal sisteminde temel rol oynayan G-proteini ile eşleşen yedi transmembran reseptörüdür (26). MC4R reseptörü, hem iştah uyandıran (oreksijenik) hem de iştahı azaltan (anoreksijenik) sinyaller yoluyla gıda alımını kontrol eden hipotalamik çekirdekte bulunmektedir (Şekil 2). MC4R mutasyonları beslenme



Şekil 2

Leptin/melanokortin yolu. Kavisli çekirdekteki POMC nöronları, leptin tarafından aktive edilir ve α -melanosit uyarıcı hormonu (α -MSH) üretir, bu daha sonra paraventriküler çekirdekteki MC4R reseptörünü aktive ederek tokluk sinyali verir. NPY ve AGRP ifade eden ayrı bir nöron grubu, MC4R sinyalinin güçlü inhibitörleri olarak hareket eden moleküller üretir. SIM1, BDNF ve TRKB'nin aşağı-akış (downstream) rolleri şu anda araştırılmaktadır (11)

davranışını etkileyebilmektedir (27). MC4R sinyal yolu, LEP, LEPR, POMC ve PCSK1 gibi önemli proteinlerle yakından bağlantılı olduğu bildirilmiştir (28). Hem baskın hem de resesif formdaki MC4R mutasyonlarının farklı popülasyonlarda %0,5-6 arasındaki prevalansı ile kalıtsal erken başlangıçlı obezitenin en yaygın nedeni olduğu tespit edilmiştir (29).

Obez popülasyonlarda, MC4R geninde çok sayıda patojenik mutasyonun ve tek nükleotid polimorfizmlerin (SNP) sıklığında önemli farklılıklar vardır. Hafif derecede patojenik mutasyonlar, vücut kompozisyonu üzerinde etkisi azdır ve ciddi derecede patojenik mutasyonlar daha yaygındır (1). En çok çalışılan SNP'ler rs17782313 ve rs12970134'tür. Her iki SNP'nin de Asyalı ve Avrupalı çocuklar ve yetişkinler de, obezite ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (1, 30).

Yağ Kütlesi ve Obezite İlişkili Gen (FTO)

Tip 2 diyabetli Avrupa kökenli hastalarda GWAS yoluyla keşfedilen ilk obezite-duyarlılık geni olan FTO, 16. kromozomda, 16q12.2 bölgesinde yer almaktadır. Bu gen, vücut ağırlığı ve tokluk düzenlemesinde yer alan hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezlerde yüksek oranda eksprese edilmektedir. FTO geninin ve birçok varyantının, gıda alımı kontrolü ve enerji dengesinde düzenleyici rol oynadığı belirlenmiştir (31). FTO ge-

nindeki obezite riski varyantı olan rs9939609, yetişkinlerde iştahın artması ve yüksek enerji alımı ile ilişkilendirilmiştir (32).

Kromozomal Kusurlar ve Obezite

Sendromik çocukluk çağı obesitesi, çoklu klinik belirtilerin bir parçası olan nadir obezite şeklidir. Gelişmiş genetik testler, kromozomdaki ve DNA seviyesindeki yapısal kusurların saptanmasına yardımcı olmakla birlikte nadir ve yaygın obezite biçimlerinin teşhis edilmesini sağlamaktadır. Obezitenin genetik nedenlerinin belirlenmesi, genetik danışmanlık ve uygun tedavinin seçimi için yardımcı olabilir. Literatürlerde 79 obezite sendromu bildirmiştir. Bu sendromların 55'inde obezite önemli bir özellik olarak kabul edilmiştir. Diğer 24 sendromda obezite prevalansı genel popülasyondakinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33). Prader-Willi (PWS) ve Bardet-Biedl (BBS) sendromları, obezite de en sık görülen 2 sendromdur. Günümüzde ise 100'den fazla sendrom obezite ile ilişkilendirilmektedir (9). Tablo 2'de obezite sendromlarının yaygın nedenlerini ve bunların klinik ve genetik bulguları gösterilmektedir.

Obezite ile İlgili Sendromlar

Bardet-Biedel Sendromu (BBS)

Bardet-Biedl sendromu, otozomal resesif olarak kalıtılan nadir sendromik obezite şeklidir. Belirtileri, obezite, retinal koni-çubuk distrofisi, postaksiyel polidaktili, öğrenme güçlükleri, iştah kaybı, hipogonadizm ve polikistik böbrek hastalığı gibi böbrek problemleriyle birlikte genitoüriner anormalliklerdir (43).

BBS, yüksek genetik heterojenite, değişken ekspresyon ve pleiotropi ile ilişkilidir. Bu sendromun nedeni genlerdeki missense/nonsense mutasyon, delesyon ve duplikasyonlardır. Bardet-Biedl sendromu, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, TTC8, BBS9 ve BBIP genleri tarafından kodlanan sekiz proteinin dahil olduğu çok birimli komplekstir (44). Obezite, BBS bozulduğuna sahip bireylerin %89'unu etkilediği için yaygın özelliktir ve başlangıç yaşı 2 ila 3'tür. BBS'de obezite, silya sayısında azalmaya yol açan gen mutasyonları ve silyalı nöronlardan yağ depolama dokularına değişen nöroendokrin sinyalleme nedeniyle oluşmaktadır. Bu rahatsızlıklar, leptin direncindeki değişiklikler ve bozulmuş leptin reseptörü sinyali ile iştahın düzensizliğine yol açar (45).

Prader Willi Sendromu (PWS)

Prader-Willi sendromu (PWS), birden fazla vücut sistemini etkileyen nadir, kompleks bir genetik bozukluktur. PWS, şiddetli neonatal hipotoni, azalmış kas tonusu, dismorfik yüz, genel bilişsel bozukluk, davra-

Tablo 2 Obezite ile ilişkili bazı genetik bozukluklar

Sendrom	Gen	Kalıtım şekli	Klinik özellikler	Kaynak
Borjeson-Forssman-Lehmann sendromu	<i>PHF6</i>	X bağılantılı	Gelişimsel gecikme Obezite Nöbet İskelet anomalileri Büyük kulaklar Hipogonadizm Jinekomasti Belirgin yüz özellikleri	34
Carpenter sendromu	<i>RAB23</i>	Oozomal resesif	Konjenital kalp kusurları Entelektüel yetersizlik Hipogenitalizm Obezite	35
Cornelia de Lange sendromu	<i>NIPBL-CdLS, RAD21-CdLS, SMC3-CdLS, BRD4-CdLS, HDAC8-CdLS, SMC1A-CdLS</i>	Otozomal dominant X'e bağlı	Mikrosefali Synophrys Kısa burun köprüsü Uzun ve/veya pürüzsüz philtrum Yüksek kemerli damak, yarı damak ile birlikte veya olmadan Davranışsal problemler Mikrognati İşitme kaybı Aşırı kilo eğilim	36
CHOPS sendromu	<i>AFF4</i>	Otozomal dominant	Bilişsel bozukluk Kaba yüz Kalp kusurları Obezite Kısa boy ve iskelet displazisi	37
Chudley-Lowry sendromu	<i>ATRX</i>	X bağılantılı	Entelektüel yetersizlik Boy kısalığı Makrozomi Obezite Hipogonadizm Belirgin yüz özellikleri	38
Coffin-Lowry sendromu	<i>RPS6KA3</i>	X bağılantılı	Zihinsel yetersizlik Kifoskolyoz, Davranış sorunları, Progresif spastisite, Parapleji, Uyku apnesi inme	39
Kleefstra sendromu	<i>EHMT1</i>	9q34.3 silme Otozomal dominant	Zeka geriliği Obezite Hipotoni Konjenital kalp kusurları Genitoüriner anomaliler Nöbetler Belirgin yüz özellikleri	40
Rubinstein-Taybi sendromu	<i>CREBBP, EP300</i>	Otozomal dominant	Belirgin yüz özellikleri, Geniş başparmaklar ve halüsler Kısa boy Entelektüel gerilik Çocukluk veya ergenlik döneminde obezite	41
Temple sendromu	<i>14q32.2 bölgedeki sapmalar</i>	Maternal disomi 14	Beslenme güçlükleri Hipotoni Motor gelişimsel gecikme Çocuklukta başlayan merkezi obezite Hafif yüz dismorfizm	42

nış anormallikleri, hipotoni, gecikmiş motor gelişim ve büyüme hormonu, hipotiroidizm, hipogonadizm, ghrelin anormallikleri yenidoğanda ve bebeklik döneminde beslenme güçlüğüne ve kilo alınımının az olması ile karakterizedir (46).

PWS'nin oluşabileceği üç farklı genetik mekanizma vardır, (i) PWS vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturan 15q11.2-q13 bölgesindeki paternal gen ekspresyonunun kaybından kaynaklanmaktadır (47). (ii) Tüm PWS vakalarının yaklaşık %30'unda meydana gelen PWS'nin daha az yaygın formu olan bireyin anneden 15. kromozomun her iki kopyasını da almasıyla ortaya çıkan maternal uniparental disomy (UPD)'dir (48). (iii) PWS vakalarının yaklaşık %3'ünde meydana gelen, kromozom 15'teki imprinting kontrol merkezinin mutasyonu veya kusurudur. Bu nedenle PWS, metilasyon ve histon modifikasyonlarını içeren, spesifik genlerin monoalelik ekspresyonuna ve ebeveyn kökenli genlerin ortaya çıkmasına neden olan epigenetik bir olgunun genomik imprinting hatalarından ve bozukluklarından kaynaklanmaktadır (49).

Alstrom Sendromu (ALMS)

Alstrom sendromu (ALMS), çocuklukta başlayan obezite, aşırı insülin direnci (IR), erken başlangıçlı tip 2 diyabet, karaciğer hastalığı, kardiyomiyopati, kronik böbrek hastalığı, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize, ALMS1 genindeki mutasyonların neden olduğu, obezite ile ilişkili otozomal resesif nadir tek gen bozukluğudur (50). ALMS1 proteini, silyer fonksiyon, enerji metabolizması ve hücre döngüsü kontrolünde önemli role sahiptir. ALMS1 proteininin yokluğunun, Alstrom sendromu ile anormal silyer oluşumuna yol açtığını öne sürmüştür (51).

Frajil X Sendromu (FXS)

Frajil X sendromu (FXS), obezite, otistik davranış, kaygı ve erkeklerde zihinsel engelliliğin en yaygın nedenidir. FXS'li bireylerin yaklaşık %10'unda ciddi obezite, hiperfaji, hipogonadizm veya gecikmiş puberte görülmektedir. Genel popülasyonda yaklaşık 4000 erkekten birini etkilemektedir. Xq27.3 kromozomu üzerindeki frajil X mental retardasyon geni (FMR1) tarafından kodlanan nöronal sinaptik bağlantılar için protein translasyonunda önemli rol oynayan Frajil X Mental Retardasyon proteininin (FMRP) eksikliği ile karakterize genetik bozukluktur. FMR1 geninin 5' translasyona uğramamış bölgesinde boyut olarak 200'den büyük CGG tekrarlarının üçlü tekrar sayısının artması nedeniyle oluşmaktadır. Bu genin taşıyıcı durumu veya premutasyon formu, CGG tekrarlarının sayısı 50 ile 200 arasında olduğunda ortaya çıktığı belirlenmiştir. Kadınlarda meydana gelen premutasyon sonraki nesilde tam mutasyona neden olabilmektedir (52, 53).

Fragile X Klinik ve Araştırma Konsorsiyumu tarafından yürütülen çalışmada, FXS'li hastaların genel popülasyona göre daha yüksek vücut ağırlığına sahip olduğunu bildirmiştir (54). Farklı yaş gruplarında 1223 FXS'li hasta üzerinde boylamsal olarak yapılan çalışmada, yaşla birlikte artan BKİ ve yetişkinlikte daha yüksek BKİ Z-skorumları olduğu tespit edilmiştir (53).

Down Sendromu (DS)

Down sendromu (DS) veya Trizomi 21, insanlarda en sık görülen ve kromozom 21'in (T21) tam veya kısmi trizomisinden kaynaklanan kromozomal bozukluktur (55). Trizomi 21 (dişiler için karyotip 47, XX, +21 ve erkekler için 47, XY, +21), yumurta veya sperm gelişimi sırasında 21. kromozomun ayrılmamasından kaynaklanır. Vakaların sadece %2-4'ünde meydana gelen Robertsonian translokasyonlarında, 21. kromozomun uzun kolu yer değiştirir ve başka bir akrosentrik kromozoma bağlanır. Mozaizm, mayotik bölünme dölenmeden sonra meydana gelir ve hücre bölünmesi sırasında bir noktada bir kromozom 21 kaybolur. Böylece, birey mozaik tipteki DS'ye sahip olur veya iki hücre soyuna sahip olur (56).

DS bireylerde yüksek obezite riski, genetik yatkınlık, hipotiroidizm, azalmış fiziksel aktivite, yüksek serum kolesterolü, trigliseritler ve anormal diyet gibi birçok faktöre bağlanabilir. Azalan bilişsel işlev, yiyecek seçimini ve fiziksel aktivite düzeyini etkileyebileceğinden, obezite için tetikleyici faktörlerden biri olabilir. Nordstrom vd. tarafından hafif ve orta derecede DS'li hastalarının beslenme durumlarını karşılaştırdığında anlamlı korelasyon bulunamamıştır (57). Fructuoso vd. tarafından yapılan bir başka çalışma da DS'li fare modelinde obezite ile ilişkili inflamatuvar biyobelirteçler olan galektin-3 ve HSP72 seviyesinde artış olduğunu tespit edilmiştir. DS'de obezite gelişimi için yağ dokusunda düşük dereceli inflamasyona yol açan önemli risk faktörleri olduğunu da belirlenmiştir (58).

Albright Kalıtsal Osteodistrofi (AHO)

Albright kalıtsal osteodistrofi (AHO), orta derecede obezite, kısa boy, zihinsel yetersizlik gibi faktörlerle karakterizedir. G proteinine bağlı reseptörlerin a-uyarıcı alt birimini (G α s) kodlayan uyarıcı G-protein alfa alt birimi (GNAS)'nin heterozigot inaktivasyonundan kaynaklanmaktadır (59). GNAS, 20q13.11 kromozomu üzerinde bulunan ve GNAS1 genindeki mutasyonlara bağlı otozomal dominant geçişli genetik hastalıktır. G α 'ları kodlayan GNAS1 geni, siklik AMP üretmek için G proteinine bağlı reseptörlere (GPCR) bağlanan hormonlar ve ligandlar tarafından sinyalleşmeye aracılık eder. Tiroid veya hipofiz bezlerinde ve renal proksimal tübülde eksprese edilen anneden kalıtsal alellerde mutasyonlar meydana geldiğinde, pa-

ratiroid hormonuna ve hastalığı oluşturan Gas-bağlı reseptörler aracılığıyla sinyal veren diğer hormonlara (psödohipoparatiroidizm tip 1A) direnç geliştiği gösterilmiştir. Baba tarafından kalıtılan alellerde mutasyonlar meydana geldiğinde ise hastalarda hormon direnci olmadan AHO geliştiği belirlenmiştir (60).

WAGR Sendromu

11p13 kromozomundaki (WT1 ve PAX6 genlerinin konumu) delesyon nedeniyle oluşan WAGR sendromu, Wilms tümörü aniridia, ambiguous genitalia ve mental retardasyona (WAGR) yatkınlık ile karakterizedir (61). WAGR sendromu, obezite fenotipine yol açan, kromozom 11p13 beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) genindeki bir delesyon (kromozom 11p14.1) ile ilişkilendirilmiştir (62). Nöronlar, bağışıklık hücreleri, adipositler, endotel hücreleri, monositler ile beyin, kan gibi dokular BDNF'nin ana sentezleme yerleridir (63). WAGR sendromlu kişiler düşük normal doğum ağırlığına sahip olsalar da yaşamlarının daha sonraki yıllarında belirgin obezite geliştiği saptanmıştır (64). WAGR sendromlu 33 hasta üzerinde yapılan çalışmada, BDNF haploins yetmezliği, düşük serum BDNF seviyeleri ve çocuklukta başlayan obezite ile ilişkili olduğunu belirlenmiştir (62).

Cohen Sendromu

Cohen sendromu, 8q22.2 kromozomu üzerindeki vacuolar protein sorting 13 homolog B (VPS13B) geninin otozomal resesif mutasyonundan kaynaklanır (65). Vezikül aracılı protein sınıflandırmasını ve taşınmasını düzenleyen VPS13B, gözün, hematolojik sistemin ve merkezi sinir sisteminin gelişiminde ve fonksiyonunda önemli rol oynayan transmembran proteindir (66).

Cohen sendromlu bireyler genellikle ergenlik dönemlerinde gövde de yağ birikimi ile önemli ölçüde fazla kilolu hale gelirler. Dört ila altı ay gibi kısa bir süre içinde 10-15 kg'lık bir kilo artışı gözlemlenir. Yapılan çalışmalar da Cohen sendromlu hastalarda artan yağ birikiminin, VPS13B proteini içermeyen preadipositlerin yağ depolayan hücrelere farklılaşma eğiliminin artmasından kaynaklandığını belirlenmiştir (67, 68).

Smith-Magenis Sendromu (SMS)

Smith-Magenis sendromu (SMS), 17p11.2 kromozomu üzerindeki RAI1 genindeki heterozigot delesyon veya varyantın neden olduğu genetik bozukluk (69). SMS sendromlu bireyler de zeka geriliği, gelişimsel gecikme, böbrek anomalileri, uyku bozuklukları, dismorfik özellikler tanımlanmıştır. Ayrıca, PWS'li bireyler gibi uyumsuz/kendine zarar verme, agresif ve yiyecek arama davranışları dahil olmak üzere davranış sorunları ile de karakterize edilmektedir. SMS'li

bireylerde görülen obezitenin moleküler temeli, bozulan sirkadiyen ritmin metabolizma ve tokluk üzerindeki etkileri dahil olmak üzere birkaç farklı faktörle ilişkilendirilmiştir (70). SMS'li hastaların %90'ından fazlası 10 yaşından sonra morbid obez veya obez olduğu tespit edilmiştir (9).

Kallmann Sendromu (KS)

Gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) eksikliği ve anosmi ile karakterize Kallmann sendromu (KS), %65 otozomal dominant, %25 otozomal resesif ve %10 X'e bağlı resesif olmak üzere çoklu genetik kalıtım modellerine sahip, genetik olarak heterojen nadir görülen hastalıktır (71). KS'li bireylerde obezite, anormal göz hareketleri, pitoz, iştih kaybı, tek taraflı renal agenezi, yarık dudak ve/veya damak gibi anomaliler olduğu gözlemlenmiştir (72). KAL1, FGFR1, PROKR2, PROKR2, CHD7, FGF8 olmak üzere 20'den fazla patojenik genin KS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kallmann sendromunun günümüzde yaklaşık %30'u genetik mutasyonlarla açıklanabilmektedir (73).

Sonuç

Obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde genetiğin büyük bir etkisi olduğunu öne süren literatürler olmasına rağmen, bu etki henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. LEP, LEPR, POMC ve MC4R gibi gen mutasyonlarının birbirleriyle ve genetiği ile ilgili daha fazla bilgi elde edilebilirse obezite prevalansı hakkındaki içgörülerimizi geliştirmeye de katkı sağlamış olacaktır. Genetik çeşitlilik, obezite ile ilgili süreçleri ve gen mutasyonlarının normal/anormal fizyoloji ile nasıl etkileşime girdiğini anlamada önemlidir. Teknoloji, genetik mutasyonların ayrıntılı karakterizasyonuna izin verecek şekilde geliştikçe çok etnikli popülasyonlar da genetik mutasyonların büyük, kontrollü çalışmaları ve bunların cerrahi ve/veya cerrahi olmayan kilo verme üzerindeki anlayışımızı da değiştirecektir. Ayrıca gen-yaşam tarzı etkileşimlerine, genetik veya çevresel faktörlere odaklanan gelecekteki çalışmalar, obezite başlangıcı ve gelişiminin karmaşık yapısını anlamaya yardımcı olacaktır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede ve/veya ek dosyalarda mevcuttur.

Yazar Katkıları

MŞ: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Makalenin Yazımı.

UŞ: Çalışmanın planlanması; Görselleştirme; Makalenin Düzenlenmesi.

MC: Çalışmanın planlanması; Kaynakların Sağlanması.

Kaynaklar

- Bautista RJH, Mahmoud AM, Königsberg M, Guerrero NELD. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019;111:503-516.
- Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, Ezzati M. The obesity transition: stages of the global epidemic. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7(3):231-240.
- Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2021;23:3-16.
- Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018;6(3): 223-236.
- Loos RJ, Yeo GS. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics* 2022;23(2):120-133.
- Golden A, Kessler C. Obesity and genetics. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2020;32(7):493-496.
- Duis J, Butler MG. Syndromic and Nonsyndromic Obesity: Underlying Genetic Causes in Humans. *Advanced Biology* 2022;6(10):2101154.
- Hurt RT, Frazier TH, McClave SA, Kaplan LM. Obesity epidemic: overview, pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2011;35:4S-13S.
- Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Genetics of obesity in humans: A clinical review. *International Journal of Molecular Sciences* 2022;23(19):11005.
- Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus Biologies* 2017;340(2):87-108.
- Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poirou C. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. *Obesity Facts* 2016;9(3):158-173.
- Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews* 2017;28(2):379.
- Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and Epigenetics in Obesity. *Metabolism* 2019;92:37-50.
- Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell* 2019;177(3):587-596.e9.
- Tallon JM, Narciso J, Barros A, Pereira A, Costa AM, Silva AJ. Obesity: nutrition and genetics—a short narrative review. *Health* 2018;10(12):1779-1788.
- Speakman JR, Loos RJF, O'Rahilly S, Hirschhorn JN, Allison DB. GWAS for BMI: a treasure trove of fundamental insights into the genetic basis of obesity. *International Journal of Obesity* 2018; 42(8):1524-1531.
- Verras GI, Tchabashvili L, Chlorogiannis DD, Mulita F, Argentou MI. Updated clinical evidence on the role of adipokines and breast cancer: a review. *Cancers* 2023;15(5):1572.
- Gereau GB, Garrison SKD, McElligott ZA. Neurotensin and energy balance. *Journal of Neurochemistry* 166(2):189-200. doi: 10.1111/jnc.15868.
- Vohra MS, Benchoula K, Serpell CJ, Hwa WE. AgRP/NPY and POMC neurons in the arcuate nucleus and their potential role in treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology* 2022;915: 174611.
- Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of severe obesity. *Current Diabetes Reports* 2018;18(10):1-9.
- Vatier C, Gautier JF, Vigouroux C. Therapeutic use of recombinant methionyl human leptin. *Biochimie* 2012; 94(10): 2116-2125.
- Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;19(3):359-374.
- Shakya M, White A, Verchere CB, Low MJ, Lindberg I. Mice lacking PC1/3 expression in POMC-expressing cells do not develop obesity. *Endocrinology* 2021;162(6):bqab055.
- Hilado MA, Randhawa RS. A novel mutation in the proopiomelanocortin (POMC) gene of a Hispanic child: metformin treatment shows a beneficial impact on the body mass index. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2018;31(7):815-819.
- Baxter J, Armijo PR, Flores L, Krause C, Samreen S, Tanner T. Updates on monogenic obesity in a multifactorial disease. *Obesity Surgery* 2019;29:4077-4083.
- Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends in Molecular Medicine* 2019;25(2):136-148.
- Krashes MJ, Lowell BB, Garfield AS. Melanocortin-4 receptor-regulated energy homeostasis. *Nature Neuroscience* 2016;19(2):206-219.
- Chiurazzi M, Cozzolino M, Orsini RC, Di Maro M, Di Minno MND, Colantuoni A. Impact of genetic variations and epigenetic mechanisms on the risk of obesity. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(23):9035.
- Hainer V, Hainerová IA, Kunešová M, Braunerová RT, Zamrazilova H, Bendlová B. Melanocortin pathways: suppressed and stimulated melanocortin-4 receptor (MC4R). *Physiological Research* 2020;69(2):S245.
- Xi B, Takeuchi F, Chandak GR, Kato N, Pan HW, AGEN-T2D Consortium, Mi J. Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals. *Diabetologia* 2012;55:2660-2666.
- Mărginean CO, Mărginean C, Meliț LE. New insights regarding genetic aspects of childhood obesity: a minireview. *Frontiers in Pediatrics* 2018;6:271.
- Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO Gene Are Associated with Variation in Energy Intake, but Not Energy Expenditure. *Obesity* 2008;16:1961-1965.
- Kaur Y, De Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obesity Reviews* 2017;18(6):603-634.
- Bellad, A, Bandari AK, Pandey A, Girimaji SC, Muthusamy B. A novel missense variant in PHF6 gene causing Börjeson-Forssman-Lehman syndrome. *Journal of Molecular Neuroscience* 2020;70: 1403-1409.
- Hidestrand P, Vasconez H, Cottrill C. Carpenter syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery* 2009;20(1):254-256.
- Gupta D, Goyal S. Cornelia de-Lange syndrome. *Journal of the Indian Society of Pedodontics & Preventive Dentistry* 2005;23(1).
- Raible SE, Mehta D, Bettale C, Fiordaliso S, Kaur M, Medne L, Izumi K. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2019;179(7):1126-1138.
- Abidi FE, Cardoso C, Lossi AM, Lowry, RB, Depetris D, Mattei MG, ve ark. Mutation in the 5' alternatively spliced region of the XNP/ATR-X gene causes Chudley-Lowry syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2005;13:176-183.
- Rogers RC. Coffin-Lowry Syndrome. *Cassidy and Allanson's*

- Management of Genetic Syndromes 2021;171:184.
40. Willemsen MH, Vulto-van Silfhout AT, Nillesen WM, Wisink-Lindhout WM, van Bokhoven H, Philip N, Kleefstra T. Update on Kleefstra syndrome. *Molecular Syndromology*, 2011;2(3-5):202-212.
 41. Milani D, Manzoni FMP, Pezzani L, Ajmone P, Gervasini C, Menni F, Esposito S. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Italian Journal of Pediatrics* 2015; 41(1):1-9.
 42. Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saitoh S, Ogata T. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. *Genetics in Medicine* 2017;19(12):1356-1366.
 43. Delvallée C, Nicaise S, Antin M, Leuvrey AS, Nourisson E, Leitch CC, Muller J. A BBS1 SVA F retrotransposon insertion is a frequent cause of Bardet-Biedl syndrome. *Clinical Genetics* 2021;99(2):318-324.
 44. Marchese E, Ruoppolo M, Perna A, Capasso G, Zacchia M. Exploring key challenges of understanding the pathogenesis of kidney disease in Bardet-Biedl syndrome. *Kidney International Reports* 2020;5(9):1403-1415.
 45. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Bardet-Biedl syndrome—Multiple kaleidoscope images: insight into mechanisms of genotype-phenotype correlations. *Genes* 2021;12(9):1353.
 46. Hu S, Huang B, Loi K, Chen X, Ding Q, Luo L, Yang W. Patients with Prader-Willi Syndrome (PWS) Underwent Bariatric Surgery Benefit more from High-Intensity Home Care. *Obesity Surgery* 2022;32(5):1631-1640.
 47. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2005;7(14):1-20.
 48. Butler MG. Single gene and syndromic causes of obesity: Illustrative examples. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2016;140:1-45.
 49. Gardner RM, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4th ed. Oxford University Press: 2012.
 50. Kang S. Adipose tissue malfunction drives metabolic dysfunction in Alström syndrome. *Diabetes* 2021;70(2):323-325.
 51. Li G, Vega R, Nelms K, Gekakis N, Goodnow C, McNamara P, Glynn R. A role for Alström syndrome protein, alms1, in kidney ciliogenesis and cellular quiescence. *PLoS Genetics* 2007;3(1):e8.
 52. Usher LV, DaWalt LS, Hong J, Greenberg JS, Mailick MR. Trajectories of change in the behavioral and health phenotype of adolescents and adults with fragile X syndrome and intellectual disability: Longitudinal trends over a decade. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2020; 50(8):2779-2792.
 53. Choo TH, Xu Q, Budimirovic D, Lozano R, Esler AN, Frye RE, Velinov M. Height and BMI in fragile X syndrome: A longitudinal assessment. *Obesity* 2022;30(3):743-750.
 54. Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D, Berry-Kravis E. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics* 2014;134(5):995-1005.
 55. Flores-Aguilar L, Iulita MF, Kovecses O, Torres MD, Levi SM, Zhang Y, Cuello AC. Evolution of neuroinflammation across the lifespan of individuals with Down syndrome. *Brain* 2020; 143(12):3653-3671.
 56. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. Down syndrome: an insight of the disease. *Journal of Biomedical Science* 2015;22(1):1-9.
 57. Nordstrøm M, Retterstøl K, Hope S, Kolset SO. Nutritional challenges in children and adolescents with Down syndrome. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2020;4(6):455-464.
 58. Fructuoso M, Rachdi L, Philippe E, Denis RG, Magnan C, Le Stunff H, Dierssen M. Increased levels of inflammatory plasma markers and obesity risk in a mouse model of Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine* 2018;114:122-130.
 59. McMullan P, Maye P, Yang Q, Rowe DW, Germain-Lee EL. Parental origin of Gsa inactivation differentially affects bone remodeling in a mouse model of Albright hereditary osteodystrophy. *JBMR Plus* 2022;6(1):e10570.
 60. Butler MG. Imprinting disorders in humans: a review. *Current Opinion in Pediatrics* 2020; 32(6):719.
 61. Tam V, Turcotte M, Meyre D. Established and emerging strategies to crack the genetic code of obesity. *Obesity Reviews* 2019;20(2):212-240.
 62. Han JC. Rare syndromes and common variants of the brain-derived neurotrophic factor gene in human obesity. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2016;140:75-95.
 63. Pandit M, Behl T, Sachdeva M, Arora S. Role of brain derived neurotropic factor in obesity. *Obesity Medicine* 2020;17:100189.
 64. Geets E, Meuwissen ME, Van Hul W. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. *Clinical Genetics* 2019;95(1):23-40.
 65. Rodrigues JM, Fernandes HD, Caruthers C, Braddock SR, Knutsen AP. Cohen syndrome: review of the literature. *Cureus* 2018;10(9).
 66. Uyhazi KE, Binenbaum G, Carducci N, Zackai EH, Aleman TS. Early photoreceptor outer segment loss and retinoschisis in Cohen syndrome. *Ophthalmic Genetics* 2018;39(3):399-404.
 67. Limoge F, Faivre L, Gautier T, Petit JM, Gautier E, Masson D, Duplomb L. Insulin response dysregulation explains abnormal fat storage and increased risk of diabetes mellitus type 2 in Cohen Syndrome. *Human Molecular Genetics* 2015;24(23):6603-6613.
 68. Stryjecki C, Alyass A, Meyre D. Ethnic and population differences in the genetic predisposition to human obesity. *Obesity Reviews* 2018;19(1):62-80.
 69. Smith AC, Gropman AL. Smith-Magenis Syndrome. *Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes* 2021;863-893.
 70. Gandhi A, Wilson T, Foster R, Sisley S, Elsea S. Relationships between food-related behaviors, hyperphagia, obesity, and medication use in Smith-Magenis syndrome. *Genetics in Medicine* 2022;24(3):S79.
 71. Chen K, Wang H, Lai Y. Kallmann Syndrome Due to Heterozygous Mutation in SOX10 Coexisting With Waardenburg Syndrome Type II: Case Report and Review of Literature. *Frontiers in Endocrinology* 2021;11:592831.
 72. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism* 2018;86:124-134.
 73. Amato LGL, Montenegro LR, Lerario AM, Jorge AAL, Guerra Junior G, Schnoll C, Silveira LFG. New genetic findings in a large cohort of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *European Journal of Endocrinology* 2019;181(2):103-119.

KUPROPTOZ; BAKIR İLİŞKİLİ HÜCRE ÖLÜM YOLAĞI

CUPROPTOSIS; COPPER ASSOCIATED CELL DEATH PATHWAY

Ebru Nur AKSU¹, Esin SAKALLI ÇETİN²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Muğla, TÜRKİYE

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Muğla, TÜRKİYE

Cite this article as: Aksu EN, Sakallı Çetin E. Kuproptoz; Bakır İlişkili Hücre Ölüm Yolağı. Med J SDU 2023; 30(4): 764-770.

Öz

Farklı organlarda ve metabolik süreçlerde yer alan enzimler için bir kofaktör olan bakır (Cu), hücresel ve fizyolojik insan sağlığı için gerekli olan önemli mikro besinlerden biridir. Son yıllarda hücrelerde biriken bakırın mitokondriyal solunum ve lipoik asit (LA) yolu ile ilişkili ve proteotoksik stres ile karakterize, "kuproptoz" olarak adlandırılan yeni bir programlı ölüm şekli tanımlanmıştır. Kuproptoz mekanizmasının daha iyi anlaşılmasına yönelik çalışmalar devam etmekle birlikte birçok araştırmacı da kuproptoz ve kanserin farklı özellikleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla araştırmalarını sürdürmektedir. Bu derleme hücresel ve fizyolojik Cu metabolizmasına, kuproptoz mekanizmasına ve çeşitli kanser türleri ile olan ilişkisine odaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bakır, Kanser, Kuproptoz, Programlı Hücre Ölümü

Abstract

Copper (Cu) is an essential micronutrient for human cellular and physiological health since it acts as a cofactor for enzymes involved in various metabolic processes throughout different organs in the body. Recently, a new type of programmed cell death, known as "cuproptosis," has been discovered and linked to mitochondrial respiration and the lipoic acid (LA) pathway. Cuproptosis is characterised by proteotoxic stress resulting from the gradual accumulation of copper in cells. Although researchers continue to study the mechanism of cuproptosis, the relationship between cuproptosis and different features of cancer is still being explored. This review examines cellular and physiological copper metabolism, the cuproptosis mechanism, and its associations with various types of cancer.

Keywords: Cancer, Copper, Cuproptosis, Programmed cell death

Giriş

İnsanlarda temel bir mikro besin olan bakır (Cu); hemoglobin sentezi, demir oksidasyonu, nörotransmitter sentezi, hücresel solunum, antioksidan savunma ve bağ dokusu oluşumu gibi farklı organlarda ve metabolik süreçlerde yer alan enzimler için bir kofaktör olarak

görev yapmaktadır (1). Hücre içine Cu alınması, taşınması ve dışarıya atılması, sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Bunun nedeni ise Cu'nun hücre içi konsantrasyonunun düşük bir aralıkta tutulması gerekliliğidir. Hücre içerisinde Cu konsantrasyonunda gerçekleşen küçük artışlar, sitotoksositeye neden olmakta, bazı durumlarda ise hücre ölümüne neden olabilmektedir (2).

Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address: E.N.A./ ebrunuraksu@outlook.com

Müracaat tarihi/Application Date: 05.10.2023 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 13.11.2023

ORCID IDs of the authors: E.N.A: 0009-0006-8236-8598; E.S.Ç: 0000-0002-9715-1424

Cu^{+2} ile ilişkili "Kuproptoz" olarak isimlendirilen, bilinen diğer ölüm mekanizmalarından farklı, yeni bir hücre ölüm yolu tanımlanmıştır. Kuproptoz, Cu^{+2} tarafından tetiklenen, Cu^{+2} 'nin trikarboksilik asit (TCA) döngüsündeki lipoillenmiş proteinleri hedefleyerek mitokondriyal protein agregasyonuna ve demir-kükürt (Fe-S) kümelerinin bozunmasına neden olarak hücre ölümünü tetikleyen yeni bir ölüm yolu olarak bildirilmiştir (3).

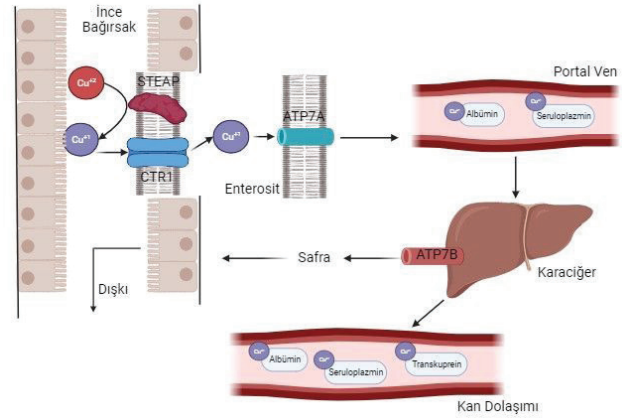
Bu derleme, kuproptozun altında yatan mekanizmalar hakkında mevcut bilgileri ortaya koymaya, kuproptoz ile ilişkili genler ve kanser arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır.

Sistemik ve Hüresel Bakır Metabolizması

Canlı organizmalar için temel elementlerden biri olan Cu^{+2} , birçok fizyolojik süreçte önemli enzimler için bir kofaktör olarak görev alır (4). İnsanlar Cu^{+2} ihtiyacını esas olarak yiyeceklerden karşılamaktadır. Sakatlar ve kabuklu deniz ürünleri Cu içeriği zengin besinlerdir. Yetişkinlerde Cu homeostazının korunması için günlük alınması gereken miktar 0.8-2.4 mg'dır (5).

Besinler aracılığıyla vücuda alınan Cu^{+2} 'nin emilimi esas olarak duodenum ve ince bağırsaklarda gerçekleşir. Bağırsaktaki enterositlerin apikal yüzeyinde bulunan bakır taşıyıcı 1 (CTR1) veya çözünen taşıyıcı aile 31 üye 1 (SLC31A1) Cu^{+2} 'nin hücre içine alınmasına aracılık etmektedir (6). Bu süreç, altı-transmembran epitelyal prostat antijeni (STEAP) adı verilen bir metaloredüktazın Cu^{+2} 'yi Cu^{+1} formuna indirgenmesiyle başlar (7). İndirgenen Cu^{+1} CTR1 tarafından hücre içine alındıktan sonra taşınır ve ATPaz bakır taşıyıcı alfa (ATP7A) tarafından portal vene aktarılır (6,8). Cu iyonları kanda serbest dolaşmaktan ziyade seruloplazmin ve insan serum albüminine bağlanarak vücutta Cu 'nun depolanması, taşınması ve boşaltımı için ana organ olan karaciğere taşınır (9). Cu , hepatositlerde depolanabilir, diğer organlara taşınması için kan dolaşımına verilebilir veya ATPaz bakır taşıyıcı beta (ATP7B) tarafından safraya gönderilerek dışarı atılması sağlanabilir. Farklı organ ve dokulara taşınması için kan dolaşımına verilen Cu , burada albümin ve seruloplazmine ek olarak transkupreine bağlanır (Şekil 1) (7).

CTR1 tarafından hücre içine alınan Cu^{+2} , yüksek afiniteye sahip Cu^{+2} şaperonları tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir ve farklı hücre içi lokalizasyonlara dağıtılır. Cu^{+2} 'nin hücre içi taşınımı sırasında yaşamsal bileşenlere zarar vermemesi ve farklı bölgelere bağlanmanın engellenmesi için süperoksit dismutaz (SOD1) bakır şaperonu (CCS), antioksidan protein 1 (ATOX1) ve sitokrom c oksidaz bakır şaperonu 17

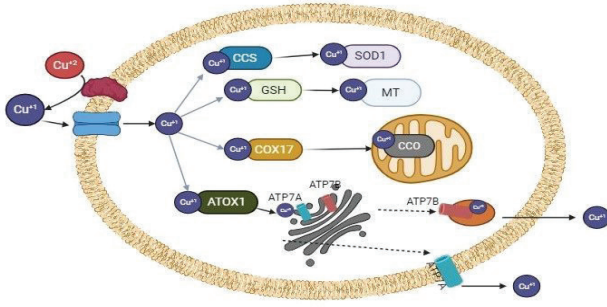


Şekil 1

Cu^{+2} 'nin vücutta emilimi ve kanda taşınması. Altı-transmembran epitelyal prostat antijeni (STEAP), bakır taşıyıcı 1 (CTR1), ATPaz bakır taşıyıcı alfa (ATP7A), ATPaz bakır taşıyıcı beta (ATP7B), Albümin (HSA), Seruloplazmin (CP).

(Cox17) gibi Cu^{+2} şaperonları tarafından bağlanması gereklidir (10). CCS, ifadesi Cu^{+2} konsantrasyonuna göre düzenlenen bir şaperondur. Hüresel Cu azaldığında CCS seviyeleri artarken; Cu^{+2} 'nin artması durumunda CCS degrades olmaktadır (11). CCS şaperonları, Cu^{+2} homeostazını korumak için Cu^{+2} 'nin SOD1'e aktarılmasına aracılık etmektedirler (12). COX17, Cu^{+2} 'nin sitozolden mitokondriye transferinden sorumludur ve burada iki çekirdek alt birime sahip sitokrom oksidazın (COX) montajına yardımcı olur (13,14). ATOX1 bağladığı Cu^{+2} 'yu trans-golgi ağında ATP7A ve ATP7B'ye aktarır. Ek olarak seruloplazmin 32, tirozinaz ve lizil oksidaz gibi kuproenzimlerin sentezini kolaylaştırır (15). Cu^{+2} şaperonlarına ek olarak hücrede oksidatif stresin artmasına neden olabilecek fazla Cu^{+2} 'yu bağlayabilen tiyol açısından zengin metalotiyonin (MT) ve glutatyon (GSH) gibi Cu^{+2} şelatörleri bulunmaktadır (16,17). Cu -ATPaz'lar olan ve farklı ifade modellerine sahip ATP7A ve ATP7B hücredeki Cu^{+2} 'yu dışarı aktarmada görevlidir (18,19). ATP7A karaciğer dışında çoğu dokuda ifade edilirken, ATP7B çoğunlukla karaciğerde üretilmektedir (Şekil 2) (19,20). Hüresel ve fizyolojik Cu dengesinin sağlanmasında önemli rollere sahip olan ATP7A ve ATP7B'yi kodlayan genlerde oluşan mutasyonlar ciddi hüresel hasarlara neden olan Menkes hastalığı (MD) ve Wilson hastalığına (WD) neden olmaktadır (20). MD, ATP7A geninde oluşan mutasyonların neden olduğu X'e bağlı resesif bir hastalıktır (21). Mutasyon sonucunda enterositlerde Cu^{+2} birikimi ve sistemik Cu^{+2} eksikliği oluşmaktadır ve hastalıktan etkilenen bireylerde zeka geriliği, hipotermi, nöronal dejenerasyon, yaygın vasküler anomaliler gibi ciddi semptomlar görülmektedir. Bu kişiler genellikle erken çocukluk döneminde ölür (20,22). WD ise ATP7B geninde farklı mutasyonlar-

la karakterize edilen otozomal resesif bir hastalıktır. Başta beyin ve karaciğer olmak üzere diğer dokularda Cu^{+2} birikimine yol açmaktadır (23). Bu kişilerde akut karaciğer yetmezliği, nörolojik semptomlar, gözlerde Kayser-Fleischer halkalarının oluşumu, osteomalazi, kardiyak aritmi gözlemlenebilir (23–27). Ek olarak Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve aterosklerozda da Cu^{+2} seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (28–30).



Şekil 2

Hücrede Cu^{+2} seviyesinin, Cu^{+2} şaperonları tarafından kontrol edilmesi. Süperoksit dismutaz (SOD1), süperoksit dismutaz bakır şaperonu (CCS), antioksidan protein 1 (ATOX1), sitokrom c oksidaz bakır şaperonu 17 (Cox17), metallotiyonin (MT), ATPaz bakır taşıyıcı alfa (ATP7A), ATPaz bakır taşıyıcı beta (ATP7B), glutatyon (GSH), sitokrom c oksidaz (Cco).

Kuproptoz Mekanizması

2022 yılında Tsvetkov ve ark. tarafından Science'ta

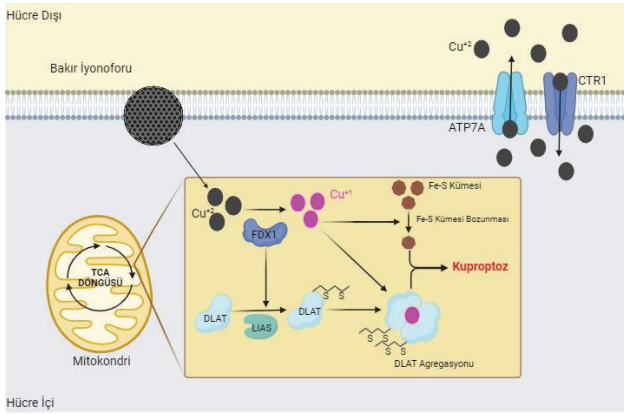
yayınlanan bir çalışmada, bilinen tüm hücre ölüm yollarından farklı, Cu^{+2} bağımlı bir ölüm mekanizması olan ve "kuproptoz" olarak adlandırılan yeni bir hücre ölüm modu tanımlanmıştır. Kuproptoz, hipoksi gibi farklı koşullar altında inhibe edilebilen mitokondriyal solunum, mitokondriyal antioksidanlar, mitokondriyal fonksiyon inhibitörleri ve lipoik asit (LA) yolu ile yüksek oranda ilişkili, bağımsız bir hücre ölüm şekli olarak tanımlanmaktadır. Elesklomol (ES) iyonoforu kullanılarak hücre içi Cu^{+2} konsantrasyonunun artırılması sonucu, Cu^{+2} iyonları mitokondride trikarboksilik asit döngüsünün (TCA) lipoillenmiş proteinlerine bağlanarak onların agregasyonuna ve mitokondriyal Fe-S protein kümelerinin bozunmasına neden olarak hücre ölümünü tetiklemektedir. Ek olarak yazarlar ES-Cu kullanılarak indüklenen hücre ölümünün nekroptoz, apoptoz ve ferroptoz dahil olmak üzere bilinen hücre ölüm inhibitörlerinin kullanılmasıyla kurtarılamayacağını, yalnızca Cu^{+2} şelatlayıcı tedavisinin Cu^{+2} 'nin neden olduğu hücre ölümü üzerinde güçlü bir kurtarma etkisinin olduğunu bildirmiştir. Kuproptozun apoptozdan farklı olduğunu doğrulamak için ES- Cu^{+2} ve bortezomib indüklenen hücrelerde kaspaz-3 (CASP3) ve kaspaz-7 (CASP7) aktivasyonunun değerlendirilmesi sonucu, ES- Cu 'nun neden olduğu hücre ölümünde kaspazların aktivasyonuna rastlanmazken, bortezomib uygulaması doza bağımlı bir şekilde kaspaz-3 ve kaspaz-7'nin aktivasyonunu artırmıştır. Ayrıca ES-Cu ile indüklenen hücrelerde temel apoptoz faktörlerinden Bax ve Bak'ın devre dışı bırakılması ES-Cu'nun ölüm potansiyeli üzerinde bir etki göstermemiştir (3).

Tablo 1

Kuproptozta rol alan genler ve işlevleri(3)

Gen	Tam İsim	Kuproptozdaki Rolü
<i>FDX1</i>	Ferredoxin 1	Cu^{+2} 'nin Cu^{+1} 'e indirgenmesi, LA yolunun yukarı akış düzenleyicisidir.
<i>LIAS</i>	Lipoik Asit Sentez	Lipoilasyon yolunda yer alır, FDX1 tarafından düzenlenir.
<i>LIPT1</i>	Lipoiltransferaz 1	DLAT'ın lipoilasyonunda yer alır.
<i>DLD</i>	Dihidrolipoamid Dehidrojenaz	Bildirilmemiş
<i>DLAT</i>	Dihidrolipoamid S-asetiltransferaz	Lipoillenmiş DLAT, bakır bağlı durumda oligomerize olarak hücre ölümüne neden olur.
<i>PDHA1</i>	Piruvat Dehidrojenaz E1 Alt Birim Alfa 1	Bildirilmemiş
<i>PDHB</i>	Piruvat Dehidrojenaz E1 Alt Birim Beta	Bildirilmemiş
<i>MTF1</i>	Metal Düzenleyici Transkripsiyon Faktörü 1	Nakavt durumunda kuproptoz duyarlılığına yol açar.
<i>GSL</i>	Glutaminaz	Nakavt durumunda kuproptoz duyarlılığına yol açar.
<i>CDKN2A</i>	Sikline Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A	Nakavt durumunda kuproptoz duyarlılığına yol açar.

Bu süreçte genom çapında CRISPR taraması kullanılarak birkaç genin kritik rol üstlendiği bildirilmiştir (Tablo 1) (3). Ferredoksin 1 (FDX1) geni, elektron transferi, redoks katalizi ve biyosentez gibi farklı süreçleri yönlendiren bir tür protein kofaktörü kodlar (31,32). Diğer yandan FDX1 kuproptozun ana düzenleyicisi olmakla birlikte lipoilasyonun yukarı akışında da düzenleyici olarak görev yapmaktadır. FDX1 Cu^{+2} 'nin Cu^{+1} 'e indirgenmesini sağlayarak Fe-S protein kümelerinin sentezinin baskılanmasına ve bu kümelerin stabilizasyonunun bozulması aracılığıyla proteotoksik strese neden olur. Hücrelerde FDX1'in baskılanması protein-lipid asilasyonunun, mitokondriyal solunumun, Fe-S küme proteinlerinin azalması ve α -glutarat birikimi ile sonuçlanmaktadır. Dihidrolipoamid S-asetiltransferaz (DLAT) geni, piruvat dehidrojenazın (PDH) bir bileşeni olan dihidrolipoil transasetilaz (DLAT) enzimini kodlar. Cu^{+2} , lipoillenmiş DLAT'a bağlanarak anormal oligomerizasyonuna neden olmaktadır. Bu durum TCA'nın inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır (Şekil 3) (3).



Şekil 3

Kuproptoz mekanizmasının şematik gösterimi. Ferredoxin 1 (FDX1), Dihidrolipoamid S-asetiltransferaz (DLAT), Lipoik Asit Sentez (LIAS), bakır taşıyıcı 1 (CTR1), ATPaz bakır taşıyıcı alfa (ATP7A).

Tsvetkov ve ark. tarafından yapılan çalışma (3), kuproptoz mekanizmasına dair mekanistik bir görüş sağlamakla beraber, bu hücre ölüm şekline dair birçok soruyu yanıtsız bırakmaktadır. Bu sorulardan ilki, hücrelerde kuproptozun indüklenmesi için Cu^{+2} konsantrasyonunun aşması gereken bir eşik değerinin olup olmadığıdır. Diğer yandan kuproptoz geçiren hücrelerde gerçekleşen moleküler ve hücresel değişikliklerin yanı sıra bu hücre ölümüne dair karakteristik sıralı morfolojik değişikliklerin tanımlanmamış olması, gerçekleşen hücre ölümünün kuproptoz olup olmadığı hakkındaki bilginin eksik kalmasına neden olmaktadır. Cevaplanması gereken sorulardan bir diğeri ise kuproptozun hücrel stres durumunda

mı indüklendiği, yoksa stres sinyalleri tarafından mı düzenlendiğidir. Ek olarak kuproptozda merkezi bir rol oynadığı düşünülen FDX1 ve DLAT proteinlerinin işlevleri hakkında yeterince bilgi mevcut değildir. FDX1'in LA yolunun yukarı akış düzenleyicisi olduğu düşünülmeyle beraber, fonksiyonunun sadece LIAS tarafından mı düzenlendiği veya diğer proteinlerle etkileşim içinde olup-olmadığı yeterince açık değildir. DLAT oligomerlerinin ise Cu bağımlı sinyal kaskadlarını nasıl indüklediği ve kuproptoz ile arasında doğrudan bir bağlantının bulunup-bulunmadığı belirsizliğini korumaktadır (3). Son olarak normal hücreler üzerine kuproptozun baskılanabildiği bir mekanizma açıklanmamıştır. Tüm bu sorular ele alındığında hücrel ve sistemik düzeylerde kuproptozun altında yatan mekanizmaların belirlenmesi amacıyla daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu açıktır.

Kuproptoz ve Kanser İlişkisi

Bakır ve Kanser Sinyal Yolakları

Kanser hücreleri, normal hücrelerden daha yüksek seviyelerde Cu^{+2} 'ya ihtiyaç duymaktadır. Bu bağlamda yapılan birçok çalışma kanser hastalarından elde edilen serum ve tümörlerde Cu seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmiştir (33). Cu^{+2} -bağlayıcı proteinler ve Cu^{+2} tarafından aktive edilmiş farklı sinyal yolakları tümör oluşumu, proliferasyonu ve anjiyogenezinde rol oynamaktadır (15,34,35).

Cu^{+2} , ligand bağlanması olmadan reseptör tirozin kinazı (RTK) aktive edebilmektedir. RTK'in aktivasyonu hücre dışı düzenlenmiş protein kinazların (ERK) ve agamaglobulinemi tirozin kinazın (ATK) fosforilasyonuna neden olarak hücre göçüne ve proliferasyonuna yol açmaktadır [34]. Ek olarak kanser hücrelerinin proliferasyonu fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) ve piruvat dehidrojenaz kinaz 1'in (PDK1) de Cu^{+2} tarafından aktifleştirilmesi ile tetiklenmektedir. PI3K ve PDK1'in etkinleşmesi protein kinaz B'nin (AKT) aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (36,37). AKT aşağı akışında bulunan proteinlerin aktivasyonu ile tümör büyümesi teşvik edilmektedir (38). Tümör büyümesinin regülasyonu Cu^{+2} 'nin direkt olarak mitojenle aktive olan protein kinaz 1'e (MEK1) bağlanması ile de düzenlenmektedir. Cu bağlanması ile MEK1 doza bağımlı bir şekilde hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1/2'nin (ERK1/2) fosforilasyonuna neden olmaktadır ve aşağı akışta c-Jun N-terminal kinaz (JNK)'nin aktivasyonunu sağlamaktadır (39,40). PI3K/AKT sinyalinin aktivasyonunun tümör büyümesi üzerine etkilerinin yanı sıra memeli rapamisin hedefinin (mTOR) aşağı akış kinazları olan Unc-51 benzeri kinaz 1 ve 2'nin (ULK1 ve ULK2) etkinleşmesi ile otofajiyi desteklediği bilinmektedir (41). Yakın tarihli bir çalışma,

Cu⁺²'nin ULK1 ve ULK2 ile etkileşiminin otofajiyi artırdığını göstermiştir (42). Tümörler hipoksi ve besin yokluğu gibi farklı streslere maruz kaldığı durumlarda otofaji stres toleransını artırarak ve besin sağlayarak hücrenin hayatta kalmasına yardımcı olur (43).

Son olarak malign tümörlerin gelişiminde tümör basılcı bir sinyal yolu olarak kabul edilen Notch yolu, Cu⁺² tarafından düzenlenmektedir. Ligand Jagged1'e Cu⁺² iyonlarının doğrudan bağlanması tümör hücre göçünü desteklemektedir (44).

Kanser hücresi proliferasyonu, göçü ve otofajik etkilerinin yanı sıra Cu⁺² iyonları çeşitli yollarla pro-anjiyogenik yanıtı da indükleyebilmektedir. Cu⁺²'nin bu özelliği ilk olarak Cu tuzları ve tümörlerden elde edilen Cu⁺²'nin endotel hücre göçünü indüklediğini belirleyen McAuslan ve Reilley (1980) tarafından bildirilmiştir (45). Cu⁺² iyonları hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in (HIF-1) stabilizasyonu yoluyla pro-anjiyogenik genlerin ifadesini artırır (35). Ek olarak Cu⁺², vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve anjiyogenin gibi temel anjiyogenik faktörleri aktive etmektedir (46–48). ATOX1, Cu⁺²'ya bağımlı bir transkripsiyon faktörü olmakla birlikte trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) sinyalinin düzenlenmesi aracılığı ile malign anjiyogenezi ve vasküler yeniden şekillenmeyi düzenleyebilmektedir (15,49).

Sonuç olarak Cu⁺², kanser hücrelerinde farklı sinyal yollarını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyerek tümör gelişimi, proliferasyonu ve anjiyogenezi üzerine kritik öneme sahip bir elementtir (39,40,45).

Kuproptoz ile İlişkili Genler ve Kanser

Cu⁺²'nin kanser sinyal yolları üzerine etkileri göz önüne alındığında, kuproptoz mekanizmasının kanserde önemli bir rolü olduğu düşünülebilir. Tsvetkov ve ark. tarafından kuproptozla ilişkili genleri tanımlamasının ardından birçok araştırma grubu bu genlerin farklı kanser türlerindeki görevlerine odaklanmıştır.

Çeşitli araştırma grupları tarafından yürütülen çalışmalar, kuproptoz mekanizmasının önemli bir yukarı akış düzenleyicisi olan FDX1'in rolünün tümör çeşidine göre farklılık gösterdiğini bildirmiştir. FDX1 ifade seviyeleri, akciğer adenokarsinomu ve hepatoselüler karsinomada aşağı regüle edilirken; kadın genital tümörleri ve glioblastomada yukarı regüle edilmektedir (50). Ek olarak meme kanseri, adrenokortikal karsinom, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu dahil olmak üzere farklı kanserlerde FDX1, farklı prognoz değerleri ile ilişkilendirilmektedir (50,51).

FDX1'e benzer şekilde, lipoilasyonda kritik öneme sahip LIAS'a ait ifade seviyeleri de kanser türüne göre farklılık göstermektedir. Kolanjiokarsinom, karaciğer hepatoselüler ve akciğer skuamöz hücreli karsinomunda LIAS ifadesi yukarı doğru düzenlenmektedir. Meme invaziv karsinom, prostat, rektum ve kolon adenokarsinomu, böbrek renal papiller hücreli karsinom gibi birçok tümör de ise LIAS ifadesi aşağı yönde düzenlenmektedir. Değişen LIAS ifade seviyeleri, farklı prognozla korelasyon göstermektedir. Akciğer kanserinde artan LIAS seviyesi kötü prognozla ilişkilidir fakat yumurtalık kanserinde daha iyi bir prognozla ilişkilendirilmiştir (52). Piruvat dehidrojenaz enziminin (PDH) alt ünitelerinden biri olan PDHA1'in ifade seviyeleri LIAS'a benzer şekilde akciğer, mide adenokarsinomu, kolanjiokarsinom, ve uterin korpus endometriyal karsinomu tümör dokularında yukarı yönde regüle edilirken meme invaziv karsinomu, glioblastoma multiforme, berrak renal hücreli karsinoma, böbrek renal papiller hücreli karsinom, ve tiroid karsinomunda ise düşük ifadeye sahiptir (53,54). Diğer bir PDH alt birimi olan PDHB'nin düşük ifadesi ise göz içi bir malignite olan uveal melanomda tespit edilmiş ve kısa progresyonsuz sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (55).

Kuproptoz mekanizmasında DLAT lipoilasyonunda rol alan LIPT1 ifadesi üzerine yapılan bir çalışma deri kutanöz melanomda yukarı regüle edildiğini ve olumlu prognozla ilişkilendirilebileceğini bildirmiştir (53). Diğer bir çalışma ise LIPT1 ifadesinin uterin korpus endometriyal karsinomda, normal dokulara kıyasla aşağı yönde düzenlendiğini ve kötü prognozla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (54). Kuproptozla ilişkili olduğu bildirilen DLD ve oligomerizasyonu kuproptoz hücre ölümünün nedenlerinden biri olduğu bilinen DLAT'ın akciğer adenokarsinomunda yüksek ifadesi zayıf sağ kalımla ilişkilendirilmekle birlikte yüksek riskli hastalarda daha fazla tümör mutasyon yükü ve daha az immün hücre infiltrasyonu bildirilmiştir (55). WHO2/3 gliomalar üzerine yapılan bir çalışmada ise artan DLD ifadesi yüksek riskle ilişkilendirilmiş ve akciğer adenokarsinomundan elde edilen sonuçların aksine hem WHO2/3 glioma hem de kolorektal kanserde DLAT'ın koruyucu faktör olduğu tespit edilmiştir (56,57).

GSL, MTF1 ve CDKN2 kuproptozla ilişkili olduğu gösterilen diğer genlerdir (3). Akciğer adenokarsinomu örnekleri üzerinden yapılan bir çalışmada CDKN2'nin yüksek ifadesi zayıf sağ kalımla ilişkilendirilmiş ve en fazla mutasyon saptanan gen oldu bildirilmiştir. Aynı çalışmada MTF1'in de yüksek ifadesi saptanmış ve daha uzun sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (58). Hepatoselüler karsinomada ise GSL, CDKN2A ve MTF1'in

artan ifadesi, kötü sağ kalımla koreledir ve immün hücre filtrasyonunun azalması ile immünoşüpresif mikro çevre ile ilişkilidir (61).

Kuproptoz ile ilişkili genler ve kanser üzerine yapılan araştırmalar yaygın kanser türlerini kapsamakta, kanser ve kuproptoz arasındaki ilişkiyi dolaylı olarak göstermektedir. Bu genlerin, kuproptoz ve tümörler arasında doğrudan bir rolü olup olmadığının anlaşılabilmesi için ileri biyolojik kanıt ve deneysel doğrulamalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Hücre içinde bakır iyonoforları aracılığıyla Cu konsantrasyonunun artması, mitokondriyal trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde lipoillenmiş DLAT proteinlerinin agregasyonuna neden olmakla birlikte mitokondride bulunan Fe-S kümelerinin bozunması yoluyla bilinen diğer hücre ölüm yollarından farklı ve kuproptoz olarak adlandırılan bir hücre ölüm yolunu tetiklemektedir (3). Mitokondriyal solunum ve LA yolu ile ilişkili olduğu tanımlanmış olmakla birlikte kuproptoz mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Cu bağımlı hücre ölüm şekli olan kuproptozun tanımlanması ve ilişkili genlerin belirlenmesinin ardından çok sayıda araştırmacı bu genler ve kanser arasındaki bağlantıyı açığa çıkarmayı amaçlamıştır. Yapılan birçok çalışma tümörlerin çeşitli özellikleri üzerinden kuproptoz ile ilişkili genlerin rollerini analiz etmiş olsa da deneysel doğrulamaya ihtiyaç duyulduğu açıktır. Özetle, kuproptozun meydana geldiği özgül mekanizma ve kuproptoz-kanser arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansman

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

Verilerin Ulaşılabilirliği

Tüm veriler makalede mevcuttur.

Yazar Katkıları

ENA: Çalışmanın planlanması, Araştırma, Makalenin Yazımı, Görselleştirme

ESÇ: Çalışmanın planlanması, Makalenin yazımı, Makalenin düzenlenmesi, Denetim

Kaynaklar

- Balamurugan K, Schaffner W. Copper homeostasis in eukaryotes: Teetering on a tightrope. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2006;1763(7):737-46.
- Walshe JM. Wilson's disease. *The Lancet* 2007;369(9565):902.
- Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, Dreishpoon M, Verma A, Abdusamad M, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science* 2022;375(6586):1254.
- Maung MT, Carlson A, Olea-Flores M, Elkhadragy L, Schachtschneider KM, Navarro-Tito N, et al. The molecular and cellular basis of copper dysregulation and its relationship with human pathologies. *The FASEB Journal* 2021;35(9):e21810.
- Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2016;35:107-15.
- Lönnerdal B. Intestinal regulation of copper homeostasis: a developmental perspective. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008;88(3):846S-850S.
- Kidane TZ, Farhad R, Lee KJ, Santos A, Russo E, Linder MC. Uptake of copper from plasma proteins in cells where expression of CTR1 has been modulated. *Biometals* 2012;25(4):697-709.
- Migocka M. Copper-transporting ATPases: The evolutionarily conserved machineries for balancing copper in living systems. *IUBMB Life* 2015;67(10):737-45.
- Cabrera A, Alonzo E, Sauble E, Chu YL, Linder MC, Sato DS, et al. Copper binding components of blood plasma and organs, and their responses to influx of large doses of ⁶⁵Cu, in the mouse. *Biometals* 2008;21(5):525-43.
- Robinson NJ, Winge DR. Copper Metallochaperones. *Annual Review of Biochemistry* 2010;79(1):537-62.
- Bertinato J, L'Abbé MR. Copper modulates the degradation of copper chaperone for Cu,Zn superoxide dismutase by the 26 S proteasome. *J Biol Chem*. 2003;278(37):35071-8.
- Wong PC, Waggoner D, Subramaniam JR, Tessarollo L, Bartnikas TB, Culotta VC, et al. Copper chaperone for superoxide dismutase is essential to activate mammalian Cu/Zn superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(6):2886-91.
- Nývltová E, Dietz JV, Seravalli J, Khalimonchuk O, Barrientos A. Coordination of metal center biogenesis in human cytochrome c oxidase. *Nat Commun*. 2022;13:3615.
- Prohaska JR. Role of copper transporters in copper homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):826S-829S.
- Itoh S, Kim HW, Nakagawa O, Ozumi K, Lessner SM, Aoki H, et al. Novel Role of Antioxidant-1 (Atox1) as a Copper-dependent Transcription Factor Involved in Cell Proliferation. *J Biol Chem*. 2008;283(14):9157-67.
- Chen J, Jiang Y, Shi H, Peng Y, Fan X, Li C. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2020;472(10):1415-29.
- Hernandez S, Tsuchiya Y, García-Ruiz JP, Lalioti V, Nielsen S, Cassio D, et al. ATP7B Copper-Regulated Traffic and Association With the Tight Junctions: Copper Excretion Into the Bile. *Gastroenterology*. 2008;134(4):1215-23.
- Palmgren MG, Nissen P. P-type ATPases. *Annu Rev Biophys*. 2011;40:243-66.
- Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and Regulation of Human Copper-Transporting ATPases. *Physiological Reviews* 2007;87(3):1011-46.
- Shim H, Harris ZL. Genetic Defects in Copper Metabolism. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(5):1527S-1531S.
- Møller LB, Mogensen M, Horn N. Molecular diagnosis of Menkes disease: Genotype-phenotype correlation. *Biochimie* 2009;91(10):1273-7.
- Tümer Z, Møller LB. Menkes disease. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(5):511-8.

23. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):21.
24. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease 1: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International* 2003;23(3):139-42.
25. Przybyłkowski A, Gromadzka G, Chabik G, Wierzchowska A, Litwin T, Czlonkowska A. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease. *Funct Neurol*. 2014;29(1):23-9.
26. Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S. The cardiomyopathy of Wilson's disease. *Virchows Arch A Path Anat and Histol*. 1982;397(3):301-11.
27. Misra A, Biswas A, Ganguly G, Ghosh A, Das S, Roy T. Arthropathic presentation of Wilson's disease. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2004;52:246-8.
28. Squitti R, Lupoi D, Pasqualetti P, Dal Forno G, Vernieri F, Chiovenda P, et al. Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;59(8):1153.
29. Fox JH, Kama JA, Lieberman G, Chopra R, Dorsey K, Chopra V, et al. Mechanisms of Copper Ion Mediated Huntington's Disease Progression. *PLoS One* 2007;2(3):e334.
30. Ford ES. Serum Copper Concentration and Coronary Heart Disease among US Adults. *American Journal of Epidemiology*. 2000;151(12):1182-8.
31. Sheftel AD, Stehling O, Pierik AJ, Elsässer HP, Mühlenhoff U, Webert H, et al. Humans possess two mitochondrial ferredoxins, Fdx1 and Fdx2, with distinct roles in steroidogenesis, heme, and Fe/S cluster biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(26):11775-80.
32. Py B, Barras F. Building Fe–S proteins: bacterial strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(6):436-46.
33. Shanbhag VC, Gudekar N, Jasmer K, Papageorgiou C, Singh K, Petris MJ. Copper metabolism as a unique vulnerability in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2021;1868(2):118893.
34. He F, Chang C, Liu B, Li Z, Li H, Cai N, et al. Copper (II) Ions Activate Ligand-Independent Receptor Tyrosine Kinase (RTK) Signaling Pathway. *BioMed Research International* 2019;2019:e4158415.
35. Qiu L, Ding X, Zhang Z, Kang YJ. Copper Is Required for Cobalt-Induced Transcriptional Activity of Hypoxia-Inducible Factor-1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):561-7.
36. Ostrakhovitch EA, Lordnejad MR, Schliess F, Sies H, Klotz LO. Copper ions strongly activate the phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway independent of the generation of reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys*. 2002;397(2):232-9.
37. Guo J, Cheng J, Zheng N, Zhang X, Dai X, Zhang L, et al. Copper Promotes Tumorigenesis by Activating the PDK1-AKT Oncogenic Pathway in a Copper Transporter 1 Dependent Manner. *Advanced Science* 2021;8(18):2004303.
38. Walter PL, Kampkötter A, Eckers A, Barthel A, Schmoll D, Sies H, et al. Modulation of FoxO signaling in human hepatoma cells by exposure to copper or zinc ions. *Arch Biochem Biophys*. 2006;454(2):107-13.
39. Baldari S, Di Rocco G, Heffern MC, Su TA, Chang CJ, Toietta G. Effects of Copper Chelation on BRAFV600E Positive Colon Carcinoma Cells. *Cancers* 2019;11(5):659.
40. Turski ML, Brady DC, Kim HJ, Kim BE, Nose Y, Counter CM, et al. A Novel Role for Copper in Ras/Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling. *Molecular and Cellular Biology* 2012;32(7):1284-95.
41. Ge EJ, Bush AI, Casini A, Cobine PA, Cross JR, DeNicola GM, et al. Connecting copper and cancer: from transition metal signalling to metalloplasia. *Nat Rev Cancer* 2022;22(2):102-13.
42. Tsang T, Posimo JM, Gudiel AA, Cicchini M, Feldser DM, Brady DC. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma. *Nat Cell Biol*. 2020;22(4):412-24.
43. Yun CW, Lee SH. The Roles of Autophagy in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3466.
44. Parr-Sturgess CA, Tinker CL, Hart CA, Brown MD, Clarke NW, Parkin ET. Copper Modulates Zinc Metalloproteinase-Dependent Ectodomain Shedding of Key Signaling and Adhesion Proteins and Promotes the Invasion of Prostate Cancer Epithelial Cells. *Molecular Cancer Research* 2012;10(10):1282-93.
45. McAuslan BR, Reilly W. Endothelial cell phagocytosis in response to specific metal ions. *Experimental Cell Research* 1980;130(1):147-57.
46. Li Y. Copper homeostasis: Emerging target for cancer treatment. *IUBMB Life* 2020;72(9):1900-8.
47. Suska F, Esposito M, Gretzer C, Källtorp M, Tengvall P, Thomson P. IL-1 α , IL-1 β and TNF- α secretion during in vivo/ex vivo cellular interactions with titanium and copper. *Biomaterials* 2003;24(3):461-8.
48. Soncin F, Guitton JD, Cartwright T, Badet J. Interaction of Human Angiogenin with Copper Modulates Angiogenin Binding to Endothelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1997;236(3):604-10.
49. Kohno T, Urao N, Ashino T, Sudhahar V, McKinney RD, Hamakubo T, et al. Novel Role of Copper Transport Protein Antioxidant-1 in Neointimal Formation After Vascular Injury. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2013;33(4):805-13.
50. Zhang C, Zeng Y, Guo X, Shen H, Zhang J, Wang K, et al. Pan-cancer analyses confirmed the cuproptosis-related gene FDX1 as an immunotherapy predictor and prognostic biomarker. *Frontiers in Genetics* 2022;13:947372.
51. Xiao C, Yang L, Jin L, Lin W, Zhang F, Huang S, et al. Prognostic and immunological role of cuproptosis-related protein FDX1 in pan-cancer. *Frontiers in Genetics* 2022;13:962028.
52. Cai Y, He Q, Liu W, Liang Q, Peng B, Li J, et al. Comprehensive analysis of the potential cuproptosis-related biomarker LIAS that regulates prognosis and immunotherapy of pan-cancers. *Frontiers in Oncology* 2022;12:952129.
53. Zhang H, Shi Y, Yi Q, Wang C, Xia Q, Zhang Y, et al. A novel defined cuproptosis-related gene signature for predicting the prognosis of lung adenocarcinoma. *Front Genet*. 2022;13:975185.
54. Deng L, Jiang A, Zeng H, Peng X, Song L. Comprehensive analyses of PDHA1 that serves as a predictive biomarker for immunotherapy response in cancer. *Frontiers in Pharmacology* 2022;13:947372.
55. Chen Y, Chen X, Wang X. Identification of a prognostic model using cuproptosis-related genes in uveal melanoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2022;10:973073.
56. Lv H, Liu X, Zeng X, Liu Y, Zhang C, Zhang Q, et al. Comprehensive Analysis of Cuproptosis-Related Genes in Immune Infiltration and Prognosis in Melanoma. *Front Pharmacol*. 2022;13:930041.
57. Chen Y. Identification and Validation of Cuproptosis-Related Prognostic Signature and Associated Regulatory Axis in Uterine Corpus Endometrial Carcinoma. *Front Genet*. 2022;13:912037.
58. Hu Q, Wang R, Ma H, Zhang Z, Xue Q. Cuproptosis predicts the risk and clinical outcomes of lung adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology* 2022;12:922332.
59. Ye Z, Zhang S, Cai J, Ye L, Gao L, Wang Y, et al. Development and validation of cuproptosis-associated prognostic signatures in WHO 2/3 glioma. *Front Oncol*. 2022;12:967159.
60. Du Y, Lin Y, Wang B, Li Y, Xu D, Gan L, et al. Cuproptosis patterns and tumor immune infiltration characterization in colorectal cancer. *Front Genet*. 2022;13:976007.
61. Fu J, Wang S, Li Z, Qin W, Tong Q, Liu C, et al. Comprehensive multiomics analysis of cuproptosis-related gene characteristics in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Genetics* 2022;12:942387.

