

e-ISSN:2149-7869



Cilt: 25 Sayı: 1 / Ocak 2024

Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University
Owner and Responsible Manager**

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Berrin ESEN

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Mehmet Sinan EVCİL

Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER

Doç. Dr. Hilal YEŞİL

Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR

Öğr. Grv. Hatice EKİZ

Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ

Öğr. Grv. Sevim EMECEN

Öğr. Grv. Aysu ÖZÜSTÜN KIRAL

ETİK EDİTÖRÜ / ETHICS EDITOR

Doç. Dr. Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR

Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Doç. Dr. Uğur AKSU

Doç. Dr. Şule ÇİLEKAR

Doç. Dr. Pakize ÖZYÜREK

Dr. Öğr. Üyesi Sevda ADAR

Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI

Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY

Öğr. Grv. Dr. Çiğdem KARACA

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ

Prof. Dr. Ferhan EMALİ

Prof. Dr. Elif Günay BULUT

Prof. Dr. Zafer ARIK

Prof. Dr. Hakan UZUN

Prof. Dr. Nader GHOTBI

Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM

Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER

Prof. Dr. Michiko WATANABE

İsmail Barış TÜRKBEY

Banu BAYRAM

Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI

Prof. Dr. Ferhan ATICI

Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ

Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING

Ayşe SÜRÜÇ

Cilt / Volume: 25 Sayı / Number: 1 / Ocak 2024 Sayısı / January 2024

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dörttyol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@afsu.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt / Volume 25 Sayı / Number 1 / Ocak / January 2024

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

- Dahili Kliniklerde Çalışan Hemşirelerin Manevi Bakım Yaklaşımı
Yasemin ÇELİK, Sibel KARACA SİVRİKAYA.....1-7
- Keçiboynuzunun (Ceratonia Siliqua L.)Nikotin Bazlı Oksidatif Strese Etkisi
Mustafa NİSARİ, Seher YILMAZ, Ayşe Yeşim GÖÇMEN, Ünal ÖZTEKİN, Şükrü ATEŞ,
Gökçe ŞEKER KARATOPRAK, Neriman İNANÇ.....8-15
- Kombine Egzersizlerin İrisin, İnsülin, Lipid Profili ve Vücut Bileşimi Üzerine Etkisi
Şeniz KARAGÖZ, İrfan YILDIRIM, Yasin ERSÖZ, Halit Buğra KOCA, Tülay KÖKEN.....16-23
- Hiperkalemi Nedeniyle Hastaneye Yatırılan Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Hastane - İçi Mortaliteyi Etkileyen Faktörler
Onur TUNCA, Sinan KAZAN.....24-29
- Abamektin Kaynaklı Mide Toksisitesinde Hesperidinin Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Apoptoz Üzerindeki Koruyucu Etkisi
Sibel Çiğdem TUNCER, Cihan GÜR, Hasan ŞİMŞEK, Fatih Mehmet KANDEMİR.....30-36
- Pankreatitli Çocuklarda Hematolojik Parametrelerin Klinik Önemi
Ayşegül BÜKÜLMEZ, Özge VURAL, Ahmet Ali TUNCER37-42
- Kliniğimizde Yetişkin Hastalara Uygulanan Spinal Cerrahiler Sonrası Gelişen Pulmoner Emboli İnsidansı
İhsan CANBEK, Serhat YILDIZHAN, Mehmet Gazi BOYACI, Usame RAKİP, Serhat KORKMAZ, Adem ASLAN,
Havva Hafize TALAZ, Hayriye Nur SARIKAŞ, İrem GÜNARSLAN, Abdulsalam SOUDA,
Metra SHARİFİ.....43-47
- Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Zihninde Anatomi: Bir Metafor Analizi
Rabia TAŞDEMİR, Ömer Faruk CİHAN.....48-53
- Hemşirelik Öğrencilerinin Ruhsal Belirtileri İle Psikolojik Yardım Aramada Yakın Çevreleri Tarafından Damgalanmaya İlişkin Tutumlarının Belirlenmesi
Dilay AÇIL.....54-62
- Sars-Cov-2, İnfluenza ve Respiratuar Sinsityal Virüs Pnömonileri Nedeniyle Hastanede Yatan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması
Gülbahar DARILMAZ YÜCE, Matin ISKANDAROV, Cemre GÜNDÜZ, Ozan SARAÇOĞLU, Buğra HATİPOĞLU,
Cansu ALPEREN, Tuğba YANIK YALÇIN, Tülin YILDIRIM, Meriç YAVUZ ÇOLAK, Gaye ULUBAY,
Müşerref Şule AKÇAY.....63-69
- Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksinin Tubal Ektopik Gebelikteki Rolü
Özlem ULAŞ, Cenk SOYSAL70-75

➤ Düşük ve Yüksek Jak2v617f Allel Yüğü Olan Miyeloproliferatif Neoplazi Ön Tanılı Hastaların Klinik ve Hematolojik Parametreler Açısından Karşılaştırılması

Özgür ERKAL, Barış PAKSOY, Püsem PATIR76-80

➤ Hbsag Pozitifliği Olan Erişkin Hastalarda Hepatit A Seroprevalansının Değerlendirilmesi

Filiz BAYAR, Oktay DEMİRTAŞ81-85

➤ COVID-19 Öncesi Dönemde ve COVID-19 Pandemisi Sırasında Yoğun Bakımda Yatan Hastalardan İzole Edilen Bakteriyel ve Fungal Etkenlerin Değerlendirilmesi ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Karşılaştırılması

Melahat GÜRBÜZ, Emek TÜRKEKUL ŞEN, Berrin ESEN.....86-93

➤ COVID-19 Hastalarında Psikiyatrik Belirtiler ve Bu Belirtilerle İlişkili Faktörler: Periferik İnflamasyon Belirteçleri Bunlardan Biri Olabilir Mi ?

Onur GÖKÇEN, Merve AKKUŞ, Selman ERTURHAN, Erkal ERZİNCAN,
Muhammed Alperen BARDAKÇI.....94-102

➤ Obez Hastalarda Laparoskopik Cerrahilerde Farklı Peep Uygulamalarının Optik Sinir Kılıf Çapına Etkisinin Değerlendirilmesi

Ömer SERT, Elif DOĞAN BAKI, Murat AKICI, Çiğdem ÖZER GÖKASLAN, Elif BÜYÜKERMEN,
Remziye Gül SIVACI, Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT.....103-110

➤ Lenfödem Tanılı Hastalarda Geleneksel ve Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanımı

Hilal YEŞİL, Sibel EYİĞÖR, Nuran EYVAZ, Menekşe İNBAT111-116

➤ Acil Servise Başvuran Akut Koroner Sendrom Olan Hastalarda Kapı Balon Zamanının Analizi

Mustafa ALPASLAN.....117-122

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

➤ Travma Sonrası Alt Ekstremitte Paralizisine Yol Açan Zona Zoster Olgusu

Miruna Florentina ATEŞ, Fatih Öner KAYA, Sibel KARŞIDAĞ.....123-126

DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE

➤ Vücut Yüzey Alanı ve Kullanım Alanları

Merve İNCE PALAMUTOĞLU.....127-134

DAHİLİ KLİNİKLERDE ÇALIŞAN HEMŞİRELERİN MANEVİ BAKIM YAKLAŞIMI

SPIRITUAL CARE APPROACH OF NURSES WORKING AT INTERNAL CLINICS

Yasemin ÇELİK¹, Sibel KARACA SİVRİKAYA²

¹İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,
İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

²Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Tanımlayıcı ve kesitsel tipteki çalışma ile bir üniversite hastanesi, dahili kliniklerinde çalışan hemşirelerin manevi bakım yeterliliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmaya bir üniversite hastanesinde çalışan 171 hemşire katılmıştır. Veriler sosyo-demografik özellikler formu ve Manevi Bakım Yeterlilik Ölçeği (MBYÖ) ile Mayıs - Temmuz 2022 tarihleri arasında toplanmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya katılan hemşirelerin %65,5'inin 22-30 yaş arasında, %77,2'sinin kadın, %58,5'inin evli, %67,8'inin lisans ve lisansüstü mezunu olduğu, % 40,9'unun 1-5 yıl arası çalıştığı, %87,1'inin servis hemşiresi çalışanlardan oluştuğu görülmektedir. Hemşirelerin, manevi bakım yeterlilik ölçeği'ne ilişkin toplam puan ortalaması $x=3,50\pm 0,84$ olarak bulunurken, alt boyutlara ilişkin puan ortalamaları incelendiğinde hemşirelerin hastanın maneviyatına karşı tutum ve iletişim düzeylerinin ($x=3,85\pm 1,06$) diğerlerine göre daha iyi seviyede olduğu görülmüştür. Ayrıca hemşirelerden, manevi bakım hakkında bilgi alma, hastaya manevi bakımın gerekli olduğunu düşünme, hastaya manevi bakım verme konusunda kendisini yeterli görme ve hastaların iyileşme sürecinde manevi bakımın etkili olduğuna inanma görüşleri ile toplam manevi bakım yeterliliği ve alt boyutlarından aldıkları puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

SONUÇ: Araştırma sonucunda hemşirelerin manevi bakım ile ilgili görüşlerinin olumlu yönde, manevi bakım yeterlilik puanlarının ise orta düzeyde olduğu, ancak manevi bakım ile ilgili eğitime ihtiyaç duydukları sonucuna varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Hemşire, Maneviyat, Manevi bakım

ABSTRACT

OBJECTIVE: With this descriptive and cross-sectional study, the aim was to assess spiritual care competency of the nurses who worked at internal clinics of a university hospital.

MATERIAL AND METHODS: 171 nurses who worked at a university hospital participated in the study. The data were collected using socio-demographic information request form and Spiritual Care Competency Scale (SCCS) between May and July, 2022.

RESULTS: It was seen that 65.5% of the participant nurses were aged between 22 and 30 years, 77.2% of them were female, 58.5% of them were married, 67.8% of them had undergraduate and postgraduate degrees, 40.9% of them worked between 1 and 5 years and 87.1% of them worked as service nurses. Nurses' total average score of Spiritual Care Competency Scale was found to be as $x=3.50\pm 0.84$ and when average scores of subscales were examined, it was identified that nurses' attitudes towards patient spirituality and communication ($x=3.85\pm 1.06$) were better than others. Besides a statistically significant difference existed between total score of Spiritual Care Competency Scale and scores of its subscales and nurses' opinions about getting information about spiritual care, thinking that spiritual care is necessary for patients, considering themselves competent in giving spiritual care to patients and thinking that spiritual care is effective in patients' recovery process ($p<0.05$).

CONCLUSIONS: As a result of the study; it was concluded that nurses' spiritual care opinions were positive and spiritual care competency scores were moderate but they needed trainings about spiritual care.

KEYWORDS: Nurse, Spirituality, Spiritual care.

Geliş Tarihi / Received: 03.11.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 20.01.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr.Üyesi Yasemin ÇELİK

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

E-mail: celikyasemin@hotmail.com

Orcid No (Sirasıyla): 0000-0002-8134-3026, 0000-0001-5271-7757

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (13.05.2022/6).

GİRİŞ

Sağlık bakımında bütüncül yaklaşımın benimsenmesiyle birlikte manevi bakım kavramının önemi giderek daha da artmaktadır. Bütüncül bakımın alt boyutu olan manevi bakım hemşirelik bakımında önemli bir yere sahiptir ve sağlık hizmet sunumunda bu gereksinimler bilinmeli, bunlara karşı farkındalık geliştirilmelidir (1, 2).

Manevi bakım uygulamaları, hastaların yaşam kalitesini artırdığı, iyileşme sürecini hızlandırdığı ve hemşirelik bakımını kolaylaştırdığı için çok önemli ve gereklidir (3, 4). Dahili klinik hastalarının hastanede yatış sürelerinin uzun olması manevi bakım ihtiyaçlarını arttırmaktadır (5).

Kronik hastalıklarla mücadelede statü ve rol kayıpları, ölüm korkusu, sosyal destek eksikliği, yalnızlık, ağrı, geleceğe karşı umutsuzluk gibi yaşamsal kriz dönemlerinde hastaların kendini güvende hissetme, yaşamın anlamını bulma, sevgi ve ait olma gibi manevi gereksinimler ön plana çıkmaktadır (6, 7). Hastanede tedavi gören hastaların yaşama umudunu desteklemek, manevi gereksinimlerinin desteklenmesine rehberlik ve danışmanlık etmek amacıyla sağlık profesyonelleri tarafından manevi bakımın karşılanması gerekmektedir (4, 8).

Hemşireler manevi bakım uygulamalarında, öncelikli olarak kendi maneviyatının farkında olmalıdır. Sonrasında, hastaların manevi başatma yöntemlerini değerlendirerek hastalarla işbirliği geliştirmeli ve empati göstermelidir (9). Hemşirelerin manevi bakıma yönelik ihtiyaçları belirleyebilmesi ve uygun girişimleri planlayabilmesi açısından manevi bakım konusunda bilgi, beceri ve yaklaşımlarının profesyonel düzeyde olması gerekmektedir (10,11).

Manevi bakım örnekleri arasında aktif dinleme, danışmanlık, duygusal destek, umut aşılama, manevi destek ve gerektiğinde diğer profesyonellere yönlendirme gibi kavramlar da bulunur. Hemşirelerin bireyin genel sağlığı ve refahı için, etkin bir şekilde manevi bakımı sağlayabilmesi önem arz ederken, manevi bakım yeterliliği için de önemli bir etkidir (12, 13).

Hemşirelikte manevi bakımın kalitesini geliştirmek ve uygulama yeterliliği sağlayabilmek için, bireysel destek ve hasta danışmanlığı, uzmanla-

ra yönlendirme, hastanın maneviyatına yönelik tutum ve iletişimin değerlendirilmesi önemli beceri ve uygulamalardır (14,15). Bu düşüncelerden yola çıkılarak, yapılan bu çalışma ile, dahili kliniklerde çalışan hemşirelerin manevi bakım yeterliliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir çalışmadır.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Bir devlet üniversite hastanesinin dahili kliniklerinde çalışan 200 hemşire çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Araştırmada, örneklem seçimine gidilmemiş, araştırmada gönüllülük esası dikkate alınmıştır. Evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiş ancak çalışmaya katılmak istememe, anketlerin toplandığı tarihlerde izinli ve raporlu olan hemşirelerle geçersiz (eksik doldurulan) anketlerden dolayı çalışma örneklemini 171 hemşire oluşturmuştur. Evrenin % 85,5'ine ulaşılmıştır. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri: Dahili kliniklerinde çalışan ve araştırmaya katılmak isteyen hemşireler çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırma Dışlanma Kriterleri

Cerrahi servislerinde, poliklinikler ve idari birimlerde çalışan ve araştırmaya katılmak istemeyen hemşireler örneklem dışında bırakılmıştır.

Veri Toplama Araçları

Verilerin toplanmasında araştırmacılar tarafından literatür taranarak (2, 5,16,17) oluşturulan Sosyodemografik Özellikler Formu (12 madde) ve Manevi Bakım Yeterlilik Ölçeği (MBYÖ) (27 madde) kullanılmıştır.

Manevi Bakım Yeterlilik Ölçeği (MBYÖ)

Bu ölçek, Van Leeuwen ve ark. (18) tarafından geliştirilmiş, Türkçe formunun geçerlilik ve güvenirliği Dağhan ve ark., tarafından yapılmıştır (19). Ölçek, manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması, manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı, hastanın maneviyatına karşı tutum ve iletişim olmak üzere manevi bakımla ilgili hemşirelik yeterliliğinin üç alanından ve toplam 27 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 27,

en yüksek puan ise 135'dir. Alınan puanın yüksek olması manevi bakımla ilişkili hemşirenin yeterlilik algısının olduğunu göstermektedir. Beşli likert tipi ölçek "Kesinlikle katılmıyorum (1) ve Tamamen katılıyorum (5)" şeklinde cevaplanmakta ve 1'den 5'e doğru puanlanmaktadır. Ölçeğin Cronbach's Alpha değeri 0,97, manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması alt boyutunda (6 madde) 0,94, manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı alt boyutunda (15 madde) 0,96, hastanın maneviyatına karşı tutum ve iletişim alt boyutunda (6 madde) 0,97 olarak bulunmuştur (19). Yapılan bu çalışmada, MBYÖ Cronbach's Alpha değeri 0,97, manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması alt boyutunda (6 madde) 0,93, manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı alt boyutunda (15 madde) 0,97, hastanın maneviyatına karşı tutum ve iletişim alt boyutunda (6 madde) 0,97 olarak belirlenmiştir.

Verilerin Toplanması

Yapılan bu çalışmada hemşirelere araştırma hakkında bilgi verilmiş, yazılı onamları alınmış, anket formları dağıtılmış ve hemşireler tarafından bireysel yanıtlamaları sağlanmıştır. Formlar bir defa uygulanmıştır. Veri toplama formlarının uygulanması yaklaşık 10 dakika sürmüştür. Uygulama 10 Mayıs - 10 Temmuz 2022 tarihleri arasında yapılmıştır.

Etik Kurul

Araştırmaya başlamadan önce İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı akademik kurul izni ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.05.2022 tarih, KAEK-2 kod numaralı, 2022-6 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Çalışmaya başlamadan önce araştırmaya katılan hemşirelerden yazılı onamları alınmıştır. Formlarda hemşire isimlerine yer verilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında SPSS for Windows, Version 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Hemşirelerin sosyo-demografik özellikleri araştırmanın bağımsız değişkenlerini, MBYÖ ise bağımlı değişkenini oluşturmaktadır. Hemşirelere ait demografik bilgiler, yüzdelik ve frekans yardımı ile hesaplanmıştır. Araştırma-

ya katılan hemşirelerden elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Çarpıklık (skewness) testi yapılmıştır. Toplam MBYÖ ve alt boyutlarının puanları normal dağılım göstermemektedir. Çarpıklık katsayısının -1 ile +1 arasında olmaması değişkenlerden elde edilen puanların normal dağılım göstermediğini belirtir (20). Normal dağılıma sahip olmayan verilerde parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. Sonuçlar % 95 güven aralığında ($p < 0,05$ anlamlı) değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hemşirelerin %65,5'inin 22-30 yaş arasında, %77,2'sinin kadın, %58,5'inin evli, %67,8'inin lisans ve lisansüstü eğitim mezunu, %40,9'unun 1-5 yıldır çalıştığı, %87,1'inin klinik hemşiresi olarak çalıştığı görülmektedir. Hemşirelerin %70,8'i daha önce manevi bakım hakkında bilgi aldığını ve bilgi alanlardan %36,8'i bu bilgiyi okuldan aldıklarını, %64,9'u manevi bakım hakkında bilgi almak istediklerini, %90,6'sı hastalara manevi bakımın gerekli olduğunu düşündüklerini, %54,4'ü manevi bakım verme konusunda kendilerini yeterli bulduklarını ve %94,2'si manevi bakımın etkisine inandıklarını belirtmişlerdir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hemşirelerin tanıtıcı özellikleri

Değişkenler	n	%
Yaş (yıl)		
22-30	112	65,5
31-40	39	22,8
41 ve üzeri	20	11,7
Cinsiyet		
Kadın	132	77,2
Erkek	39	22,8
Medeni durum		
Evli	100	58,5
Bekar	71	41,5
Öğrenim durumu		
Lise ve ön lisans	55	32,2
Lisans ve lisansüstü	116	67,8
Çalışma süresi		
1-5 yıl	70	40,9
6-10 yıl	55	32,2
11-15 yıl	18	10,5
16 yıl ve üzeri	28	16,4
Klinik görevi		
Sorumlu hemşire	22	12,9
Servis hemşiresi	149	87,1
Manevi bakım hakkında bilgi alma		
Alan	121	70,8
Almayan	50	29,2
Manevi bakım hakkındaki bilgiyi nereden aldığı (n:121)		
Mezun olduğu eğitim kurumundan	63	36,8
Yazılı, sözlü basın	39	22,8
Bilimsel yollar	14	8,2
Diğer (aile, arkadaşlar)	5	2,9
Manevi bakımla ilgili eğitim alma isteği		
Evet	111	64,9
Hayır	60	35,1
Hastaya manevi bakımın gerekli-olduğunu düşünme		
Evet	155	90,6
Hayır	16	9,4
Manevi bakım vermede kendisini yeterli görme durumu		
Yeterli	93	54,4
Yeterli değil	78	45,6
Manevi bakımın etkisine inanma		
Evet	161	94,2
Hayır	10	5,8
TOPLAM	171	100,0

Araştırmada kullanılan manevi bakım yeterlilik ölçeği (MBYÖ) ve alt boyutlarına yönelik aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri **Tablo 2'de** sunulmuştur. MBYÖ'ye ilişkin genel ortalama değeri $x=3,50\pm 0,84$ olarak hesaplanmış olup, bu değer hemşirelerin genel manevi bakım yeterlilik düzeylerinin (5'li ölçekte 3, orta değeri gösterdiği için) orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Alt boyutlara ilişkin ortalamalar incelendiğinde hemşirelerin hastanın maneviyatına karşı tutumu ve iletişimi düzeylerinin ($x=3,85\pm 1,06$), manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması ($x=3,41\pm 0,89$), ile manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı ($x=3,39\pm 0,87$) alt puan düzeylerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Hemşirelerin MBYÖ ölçek ve alt ölçeklerine yönelik betimsel istatistikler

Alt Ölçek/Ölçek	Madde Sayısı	Ort. ± SS
Manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması	6	3,41±0,89
Manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı	15	3,39±0,87
Hastanın maneviyatına karşı tutumu ve iletişimi	6	3,85±1,06
MBYÖ toplam puan ortalaması	27	3,50±0,84

Hemşirelerin MBYÖ ve alt boyutlarının bireysel özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmektedir. Yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma süresi ve hemşirelerin manevi bakım hakkında bilgi alma istekleri bakımından toplam MBYÖ ve alt boyut puan ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Bunun dışında, hemşirelerin, eğitim düzeyi, klinik görevi, manevi bakım hakkındaki bilgi aldığı yer, hastaya manevi bakımın gerekli olduğunu düşünme, manevi bakım vermede kendisini yeterli görme durumu ve manevi bakımın etkisine inanç durumları ile toplam MBYÖ ve alt boyut puan ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Buna göre, lisans ve lisansüstü eğitim alan hemşirelerin lise ve ön lisans eğitimi alan hemşirelere göre, manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanmasında daha başarılı oldukları belirlenmiştir ($p=0,048$). Klinik görevine göre, sorumlu olarak çalışan hemşirelerin, servis hemşirelerine göre manevi bakımın değerlendirilme ve uygulanması ($p=0,035$) ile hastanın maneviyatına karşı tutum ve iletişim ($p=0,001$) becerilerinin daha gelişmiş olduğu görülmüştür. Manevi bakım hakkında bilgi alan hemşirelerden, bu bilgiyi, bilimsel yollardan (kongre, sempozyum) alanlar, sırasıyla basın- dan, diğerlerinden (aile, arkadaşlar) ve mezun

olduğu eğitim kurumundan alanlara göre, toplam manevi bakım yeterliliği ($p=0,003$), manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması ($p=0,015$), manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı ($p=0,007$) ile hastanın maneviyatına karşı tutum ve iletişim ($p=0,026$) konularında daha yüksek puanlar elde ettikleri ortaya çıkmıştır. Hastaya manevi bakımın gerekli olduğunu düşünen hemşirelerin, toplam manevi bakım yeterliliği ($p=0,004$), manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması ($p=0,001$) ve manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı ($p=0,005$) konularında daha başarılı oldukları görülmüştür. Manevi bakım vermede kendisinin yeterli olduğunu düşünen hemşirelerin, toplam manevi bakım yeterliliği ($p=0,001$), manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması ($p=0,001$) ve manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı ($p=0,001$) konularında daha yüksek puanlara sahip oldukları belirlenmiştir. Hastada manevi bakımın etkili olduğuna inanan hemşirelerin- de toplam manevi bakım yeterliliği ($p=0,010$), manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması ($p=0,017$) ile manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığında ($p=0,010$) daha yüksek puanlar aldıkları görülmüştür (**Tablo 3**).

Tablo 3: Hemşirelerin MBYÖ ve alt boyutlarının bireysel özelliklere göre karşılaştırılması

	Toplam MBYÖ		Manevi Bakım Değerlendirilmesi ve Uygulanması		Manevi Bakımda Profesyonellik ve Hasta Danışmanlığı		Hastanın Maneviyatına Karşı Tutum ve İletişim	
	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)
Yaş (yıl)								
22-30	99 (30 - 135)	22 (6 - 30)	53 (16 - 75)	24 (6 - 30)				
31-40	102 (27 - 135)	22 (6 - 30)	54 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
41-50	96,5 (62 - 134)	20,5 (13 - 30)	51,5 (34 - 75)	24 (15 - 30)				
Test ist.	KW= 0,124	KW= 0,038	KW= 0,403	KW= 2,601				
p	0,94	0,981	0,818	0,272				
Cinsiyet								
Kadın	99 (27 - 135)	22 (6 - 30)	53 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
Erkek	96 (27 - 135)	21 (6 - 30)	53 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
Test ist.	Z= -0,112	Z= -0,176	Z= -0,446	Z= -0,083				
p	0,911	0,86	0,656	0,934				
Medeni durum								
Evlü	99 (27-135)	22 (6-30)	52 (15-75)	24 (6-30)				
Bekar	98 (30-135)	21 (6-30)	53 (16-75)	24 (6-30)				
Test ist.	Z= -0,969	Z= 0,785	Z= -0,665	Z= -1,399				
p	0,333	0,432	0,506	0,162				
Eğitim düzeyi								
SML ve Ön lisans	95 (27 - 135)	21 (6 - 30)	51 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
Lisans ve üstü	100 (27 - 135)	22 (6 - 30)	54 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
Test ist.	Z= -1,737	Z= -1,978	Z= -1,629	Z= -1,326				
p	0,082	0,048	0,103	0,185				
Çalışma süresi								
1-5 yıl	96 (30-135)	21 (6-30)	51,5 (17-75)	24 (6-30)				
6-10 yıl	101 (27-135)	22 (6-30)	53 (15-75)	24 (6-30)				
11-15 yıl	103 (75-117)	22 (16-24)	53,5 (45-69)	24 (12-30)				
16 yıl ve üzeri	97 (27-135)	22 (6-30)	51 (15-75)	24,5 (6-30)				
Test ist.	KW= 2,763	KW= 0,785	KW= 2,843	KW= 4,836				
p	0,43	0,853	0,416	0,184				
Klinik görevi								
Sorumlu hemşire	101,5 (83-134)	23 (12-29)	53 (39 - 75)	28,5 (18-30)				
Servis hemşiresi	98 (27-135)	21 (6-30)	53 (15-75)	24 (6-30)				
Test ist.	Z= -1,731	Z= -2,108	Z= -0,757	Z= -3,473				
p	0,083	0,035	0,449	0,001				
Manevi bakım hakkında bilgi aldığı yer								
Eğitim kurumu	98 (27-135)	21 (6 - 30)	51 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
Basın	102 (55-134)	22 (12 - 30)	55 (21 - 75)	24 (6 - 30)				
Bilimsel y (kongre, sempozyum)	110,5 (27-135)	24 (6 - 30)	59 (15 - 75)	28 (6 - 30)				
Diğer (aile, arkadaşlar)	103 (85-108)	24 (20-24)	55 (47-60)	24 (18-26)				
Test ist.	KW=14,225	KW=10,489	KW=12,155	KW=9,237				
p	0,003	0,015	0,007	0,026				
Manevi bakıma ilgili eğitim alma isteği								
Evet	98 (27 - 135)	22 (6 - 30)	53 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
Hayır	100 (27 - 135)	21 (6 - 30)	53 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
Test ist.	Z= -0,33	Z= -0,263	Z= -0,7	Z= -0,967				
p	0,741	0,793	0,484	0,334				
Hastaya manevi bakımın gerekli olduğunu düşünme								
Evet	100 (27 - 135)	22 (6 - 30)	53 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
Hayır	76,5 (27 - 118)	17 (6 - 28)	42,5 (15 - 60)	24 (6 - 30)				
Test ist.	Z= 2,9	Z= -3,359	Z= -2,801	Z= -1,13				
p	0,004	0,001	0,005	0,259				
Manevi bakım vermede kendisini yeterli görme durumu								
Evet	105 (27 - 135)	23 (6 - 30)	56 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
Hayır	94 (27 - 134)	20 (6 - 30)	49 (15 - 74)	24 (6 - 30)				
Test ist.	Z= -4,232	Z= -3,997	Z= -4,157	Z= -1,46				
p	0	0	0	0,144				
Manevi bakımın etkisine inanç								
Evet	100 (27 - 135)	22 (6 - 30)	53 (15 - 75)	24 (6 - 30)				
Hayır	76 (27 - 108)	15 (6 - 24)	40,5 (15 - 60)	23,5 (6 - 25)				
Test ist.	Z= -2,591	Z= -2,385	Z= -2,59	Z= -1,906				
p	0,01	0,017	0,01	0,057				

TARTIŞMA

Yapılan çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma süresi değişkenlerinin, hemşirelerin manevi bakım düzeylerini etkilemediği belirlenmiştir. Hemşirelerin yaş (1, 21) ve çalışma süresinin (21, 22) manevi bakımı etkilemediğini gösteren araştırmalar yapılan çalışma ile paralellik göstermektedir. Bu durum, manevi bakım'ın hemşirelerin dünya görüşü ve bakış açılarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmesi ile açıklanabilir. Ek olarak, hemşirelerin kişisel düşünce yapısının, konuya ilgisinin, manevi zenginliğinin'de bakımda etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bu çalışmada, hemşirelerin toplam MBYÖ'ye ilişkin ortalama ($x=3,50\pm 0,84$) olarak hesaplanmış olup, bu değer hemşirelerin genel manevi bakım yeterlilik seviyelerinin orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Alt boyutlara ilişkin ortalamalar incelendiğinde ise, hemşirelerin hastanın maneviyatına karşı tutum ve iletişim düzeylerinin ($x=3,85\pm 1,06$), manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması ($x=3,41\pm 0,89$) ile manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı ($x=3,39\pm 0,87$) düzeylerinden daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ölçekten alınan toplam puan ortalamasının 5'e yaklaşması manevi bakım yeterlilik düzeyinin yükseldiğini göstermektedir (2, 17). Bu nedenle çalışmamıza katılan hemşirelerin manevi bakım yeterliliklerinin orta düzeyde olduğu ve literatürde yer alan manevi bakımla ilgili diğer çalışma bulgularıyla benzerlik gösterdiği görülmektedir (17, 23 - 25). Elde edilen bulguların aksine manevi bakım yeterlilik puan ortalamalarının düşük olduğu çalışmalar da bulunmaktadır (26, 27). Bu verilere göre, çalışmaya katılan hemşirelerin toplam MBYÖ ve alt ölçek puanlarının orta düzeyde olduğu yani olumlu ancak istenen düzeyde olmadığı kanaatini oluşturmaktadır. Bu durum, hemşirelerin öz düşünce yapısı, maneviyat duyarlılığı, manevi bakıma istekliliği, çalışma ortamı ve koşulları, çalışma ekibi ile iletişimi, hastanın iletişime açık olması gibi birçok faktörün hemşirenin manevi bakım vermesinde etkili (4, 28) olabileceği ile açıklanabilmektedir. Lisans ve lisansüstü eğitim alan hemşirelerin lise ve önlisans eğitimi alan hemşirelere göre, manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanmasında daha başarılı oldukları belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonuçlarına paralel olarak, hemşirelerin eğitim düzeyi arttıkça manevi

bakım puanlarının da arttığını gösteren çalışmalar (22, 29) bulunmaktadır. Ancak yapılan çalışmanın aksine eğitim düzeyinin, manevi bakımı etkilemediğini gösteren (1, 21) çalışmalar da bulunmaktadır. Bu durum, eğitim seviyesinin artması ile birlikte hemşirelerin profesyonel bakış açısının gelişerek, hasta ile etkili iletişim yeteneklerinde artabileceği, bu durumun manevi bakım açısından olumlu bir sonuç oluşturmuş olabileceği ile açıklanabilir. Klinik görevinde sorumlu olarak çalışan hemşirelerin manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması ile hastanın maneviyatına karşı tutum ve iletişim puanlarının yüksek olması nedenleri ile, servis hemşirelerine göre daha güçlü olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Literatür incelendiğinde, Adib-Hajbaghery ve ark.'nın (30) çalışması, elde edilen bulgularla benzerlik gösterirken, Riahi ve ark.'nın (27) çalışması aksini göstermektedir. Bu durum, sorumlu hemşirelerin en deneyimli olan hemşirelerden seçilmesi ile açıklanabilir. Buna göre, artan tecrübe ile birlikte hemşirelerin manevi bakımla ilgili sorunlarla daha etkili mücadele edebilmeleri, zaman içerisinde mesleki olgunlaşmanın bir sonucu olarak hastalarla iletişim kurabilme yetenekleri ve sorun çözme becerilerinin daha gelişmiş olabileceği ile açıklanabilir. Manevi bakım hakkında bilgi alan hemşirelerden, manevi bakım hakkında bilimsel yollarla (kongre, sempozyum) bilgi alan hemşirelerin puanlarının sırasıyla yazılı sözlü basından, diğerlerinden (aile, arkadaşlar) ve mezun olduğu eğitim kurumundan bilgi alan hemşirelere göre, toplam MBYÖ, manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması, manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı ile hastanın maneviyatına karşı tutum ve iletişim puanlarında daha yüksek değerlere sahip oldukları görülmüştür. Literatür incelendiğinde manevi bakım ile ilgili ders alan, bilgisi olan hemşirelerin, manevi bakımla ilgili ölçek puanlarının olumlu görüldüğü çalışma örnekleri olduğu (25, 30 - 32) gibi, yapılan bu çalışmadan farklı olarak manevi bakım hakkında bilgi alma değişkeninin manevi bakımla ilgili ölçek puanlarında etkili olmadığını gösteren çalışmalar da (24, 33, 34) bulunmaktadır. Bu durumun, çalışmaya katılan hemşirelerin bireysel özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, bu durum bilimsel yollarla (kongre, sempozyum) bilgi alan hemşirelerin manevi bakıma bireysel ilgi duymasıyla ilişkilendirilebilir.

Bunun yanında yazılı, sözlü basının takip edilmesi de hemşirelerin manevi bakımla ilgili merak ettiklerini araştırma isteğinden de kaynaklanıyor olabilir. Hemşirelik eğitiminde manevi bakımla ilgili genel geçer bir müfredatın olmayışı, mezun olunan eğitim kurumundan alınan bilginin öneminin yeterince vurgulanmaması ve soyut kalması eğitimin etkin kullanılmamasına sebep olabildiği kanaatini oluşturmaktadır.

Hemşire olarak hastaya manevi bakım verilmesi gerektiğini düşünen, hastaya manevi bakım verme ile ilgili kendisini yeterli bulan ve hastaların hastalık sürecini iyileştirme üzerine manevi bakımın etkili olduğuna inan hemşirelerin, toplam manevi bakım yeterliliği, manevi bakımı değerlendirme ve uygulama ile manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı konularında daha yüksek değerlere sahip oldukları görülmüştür. Hastaya manevi bakım verilmesi gerektiğini düşünen (16, 35, 36) hemşirelerin, hastaya manevi bakım verme ile ilgili kendisini yeterli bulan (23, 30) hemşirelerin, hastaların hastalık sürecini iyi geçirme üzerine manevi bakımın etkisi olduğuna inanan (1, 36) hemşirelerin manevi bakım yeterliliklerinin olumlu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hemşirelerin maneviyatla ilgili bakış açıları, hastanın manevi gereksinimlerinin belirlenmesi, buna uygun girişimlerin planlaması ve uygulanmasını önemli derecede etkilemektedir. Bu durum, hemşirelerin manevi bakım görüşleri ile manevi bakım uygulamaları arasında olumlu ancak geliştirilmesi gereken bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hemşirelerin manevi bakıma bakış açılarının olumlu olması ile manevi bakımın hemşirelik uygulamalarına entegre edilebilme becerilerinin yapılacak eğitimlerle artırılacağı öngörülmektedir (35).

Yapılan çalışmadan elde edilen sonuçlara göre,

- Hemşirelerin toplam manevi bakım yeterlilik seviyelerinin orta düzeyde olduğu görülmektedir. Alt boyutlara ilişkin ortalamalar incelendiğinde ise, hemşirelerin hastanın maneviyatına karşı tutum ve iletişim düzeylerinin, manevi bakımın değerlendirilmesi ve uygulanması, ile manevi bakımda profesyonellik ve hasta danışmanlığı düzeylerinden daha iyi olduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla, hemşirelerin manevi bakım yeterlilikleri orta düzeyde, ancak istenen seviyede değildir.

Bu sonuçlar doğrultusunda,

- Hemşirelerin manevi bakım yeterliliklerinin artması ve uygulama becerilerinin geliştirilmesi için hizmet içi eğitim programların düzenlenmesi, konu ile ilgili kongre, sempozyumlara katılım fırsatlarının sağlanması, bu doğrultuda hemşirelerin çalışma planlarının düzenlenmesi,
- Hemşirelerin motivasyonunu ve farkındalığını artırıcı konu ile ilgili programlar düzenlenmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Çelik A, Özdemir F, Durmaz H ve ark. Hemşirelerin maneviyat ve manevi bakımı algılama düzeyleri ve etkileyen bazı faktörlerin belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2014;1(3):1-12.
2. Eğlence R, Şimşek N. Hemşirelerin maneviyat ve manevi bakım hakkındaki bilgilerinin değerlendirilmesi. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014;5:48-53.
3. Oh PJ, Kim SH. The effects of spiritual interventions in patients with cancer: A meta-analysis. Oncol Nurs Forum. 2014;41(5):290-301.
4. Erişen M. ve Sivrikaya SK. Manevi bakım ve hemşirelik. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;6(3):184-90.
5. Ercan F, Körpe G, Demir S. Bir üniversite hastanesinde yataklı servislerde çalışan hemşirelerin maneviyat ve manevi bakımında algıları. Gazi Tıp Dergisi. 2018;29(1), 17-22.
6. Çınar F, Eti Aslan F. Spiritüalizm ve hemşirelik: Yoğun bakım hastalarında spiritüel bakımın önemi. JAREN Hemşirelik Akademik Araştırma Dergisi. 2017;3(1):37-42.
7. Çayır HA. Yaşlı hastalara bakım veren hemşirelerin maneviyat ve manevi bakıma ilişkin algıları ile yaşam doyumları arasındaki ilişki. Yüksek Lisans Tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Evde Hasta Bakım Hemşireliği Anabilim Dalı, 2021.
8. O'Brien MR, Kinloch K, Groves KE, Jack BA. Meeting patients' spiritual needs during end-of-life care: A qualitative study of nurses' and healthcare professionals' perceptions of spiritual care training. Journal of Clinical Nursing. 2019;(28):182-9.
9. Narayanasamy, A. Asset: A model for actioning spirituality and spiritual care education and training in nursing. Nurse Education Today. 1999;(19):274-85.
10. Doğan S. İnancın hemşireliğe yansması: Spiritüel bakım. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi. 2013;(28): 96-7.

- 11.** Erol F. Manevi bakımın hemşirelik sürecine yansımaları. *Yenilikçi Sağlık Uygulamaları Dergisi*. 2020;1(1):30-9.
- 12.** Narayanasamy A, Penney V. Coaching to promote professional. *British Journal of Nursing*. 2014;23(11): 568-73.
- 13.** Vogel A, Schep-Akkerman A. Competence and frequency of provision of spiritual care by nurses in the Netherlands. *Nordic College of Caring Science*. 2018;32(4):1314-21.
- 14.** Abbasi M, Farahannia M, Mehrdad N. Nursing students' spiritual well-being, spirituality and spiritual care. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*. 2014;19(3):242-7.
- 15.** Milan J, Buenaventura C. Spiritual care competency of staff nurses: Basis for an enhancement program. *The International Journal Research Publication*. 2015;5(2):11-20.
- 16.** Kalkım A, Dağhan Ş, Sağkal Midilli T. Hemşire akademisyenlerin maneviyat-manevi bakım algıları ve manevi bakım yeterlilikleri. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*. 2019;6(2):380-9.
- 17.** Acar G. Onkoloji hastalarının manevi bakım gereksinimleri ile onkoloji hemşirelerinin manevi yeterliliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Manisa: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, 2019.
- 18.** Van Leeuwen R, Tiesinga LJ, Middel B, Post D, Jochemsen H. The validity and reliability of an instrument to assess nursing competencies in spiritual care. *J Clin Nurs*. 2009;(18):2857-69.
- 19.** Dağhan S, Kalkım A, Sağkal Midilli T. Psychometric evaluation of the Turkish form of the spiritual care competence scale. *J of Religion and Health*. 2019;58(1):14-27.
- 20.** Dişçi R. (Editör). *Temel ve Klinik Biyoistatistik*. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2012:70-4.
- 21.** Kavas E, Kavas N. Hastalarda manevi bakım ihtiyacı konusunda doktor, ebe ve hemşirelerin manevi destek algısının belirlenmesi: Denizli örneği. *International Periodical for the Languages, Literature and History of Turkish or Turkic*. 2015;10(14):449-60.
- 22.** Yılmaz M, Okyay N. Hemşirelerin maneviyat ve manevi bakıma ilişkin düşünceleri. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*. 2009;(11): 42-52.
- 23.** Abell C, Garrett-Wright D, Abell C. Nurses perceptions of competence in providing spiritual care. *Journal of Holistic Nursing*. 2018;36(1): 33-7.
- 24.** Irmak H. Psikiyatri hemşirelerinin manevi bakım uygulamaları, algıları ve yeterlilikleri arasındaki ilişki. Yüksek Lisans Tezi. Manisa: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı. 2018.
- 25.** Karaman A. Hemşirelerin manevi bakım algıları ile manevi bakım yeterlilikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Manisa: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, 2019.
- 26.** Azarsa T, Davoodi A, Markani AK et al. Spiritual well-being, attitude toward spiritual care and its relationship with spiritual care competence among, Critical Care Nurses. *J Carinf Sci*. 2015;4(4):309-20.
- 27.** Riahi S, Goudarzi F, Hasanvand S, et al. Assessing the effect of spiritual intelligence training on spiritual care competency in critical care nurses. *Journal of Medicine and Life*. 2018;11(4):346-54.
- 28.** Ergül Ş, Bayık A. Hemşirelik ve manevi bakım. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2004;(8):37-45.
- 29.** Özbaşaran F, Ergül Ş, Bayık Temel AB, et al. Turkish nurses perceptions of spirituality and spiritual care. *J Clin Nurs*. 2011;(20):3102-10.
- 30.** Adib-Hajbaghery M, Zehtabchi S, Fini IA. Iranian nurses professional competence in spiritual care in 2014. *Nursing Ethics*. 2015;1-12.
- 31.** Zakaria Kiaei M, Salehi A, Moosazadeh Nasrabadi A, et. al. Spirituality and spiritual care in Iran nurses' perceptions and barriers. *International Nursing Review*. 2015;62(4):584-92.
- 32.** Sağkal Midilli T, Kalkım A, Dağhan Ş. Hemşirelik öğrencilerinin manevi bakıma ilişkin görüş ve uygulamaları. *Journal of Human Sciences*. 2017;14(1):666- 77.
- 33.** Çelik İnce S, Utaş Akhan L. Öğrenci hemşirelerin maneviyat ve manevi bakıma ilişkin algıları. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2016;13(3):202-8.
- 34.** Irmak H, Sağkal Midilli T. The relationship between psychiatric nurses' spiritual care practices, perceptions and their competency. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2021;35(5):511-8.
- 35.** Chan M. Factors affecting nursing staff in practising spiritual care. *J Clin Nurs*. 2009;(19):2128-36.
- 36.** McScerry W, Jamieson S. An online survey of nurses perceptions of spirituality and spiritual care. *JCN*. 2011;20(1):757-67.

KEÇİBOYNUZUNUN (CERATONIA SILIQUA L.) NİKOTİN BAZLI OKSİDATİF STRESE ETKİSİ

THE EFFECT OF CAROB (CERATONIA SILIQUA L.) AGAINST NICOTINE BASED OXIDATIVE STRESS

Mustafa NİSARİ¹, Seher YILMAZ², Ayşe Yeşim GÖÇMEN³, Ünal ÖZTEKİN⁴,
Şükrü ATEŞ², Gökçe ŞEKER KARATOPRAK³, Neriman İNANÇ¹

¹Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı

³Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı

⁴Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı

⁵Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognози Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada keçiboynuzu bitkisinin antioksidan etkisi, nikotin kaynaklı oksidatif strese ve rat hipokampusü cornu ammonisinde (CA) piramidal hücre sayısına etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 28 adet yetişkin Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Ratlar kontrol grubu, keçiboynuzu grubu, nikotin grubu ve nikotin+keçiboynuzu grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. Deney grubuna nikotin, tedavi grubuna ise nikotin ile birlikte keçiboynuzu ekstresi uygulandı. Akciğer, beyin, böbrek, kalp ve karaciğer dokularında superoksit dismutaz (SOD), glutatyon (GSH), glutatyon disülfid (GSSG), total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS) değerleri spektrofotometrik analiz ile ölçüldü. Oksidatif stres indeksi (OSI) ve GSH/GSSG değerleri sırasıyla TOS/TAS ve GSH/GSSG oranları şeklinde hesaplandı. CA'daki piramidal hücre sayısı, optik fraksiyonlama tekniği kullanılarak belirlendi.

BULGULAR: Nikotin grubunun böbrek dokusundaki TAS düzeyinin kontrol ve keçiboynuzu gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Beyin dokusunda, nikotin grubunun TAS düzeyi diğer gruplara göre önemli ölçüde düşüktü ($p<0.001$). Nikotin grubunun OSI değeri karaciğer dokusunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Nikotine maruz kalmanın CA'daki piramidal hücre sayısında önemli bir azalmaya neden olduğu gösterildi.

SONUÇ: Keçiboynuzu bitkisinin oksidatif stres oluşumunda TAS düzeyini artırarak nikotine karşı antioksidan özelliklere sahip önemli bir fitomedikal bitki olabileceği kanısına varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Keçiboynuzu özü, Nikotin, Oksidatif stres, Piramidal hücreler.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study the antioxidant effect of carob plant, it's effects of nicotine-induced oxidative stress and the number of pyramidal cells in the rat hippocampus in cornu ammonis (CA) were investigated.

MATERIAL AND METHODS: In the study, 28 adult Wistar Albino male rats were used. Rats are divided into four groups as control group, carob group, nicotine group and nicotine + carob group. Nicotine was applied to the experimental group, and carob extract was applied to the treatment group as well as nicotine. Superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), glutathione disulfide (GSSG), total oxidant capacity (TOS), total antioxidant capacity (TAS) values were measured by spectrophotometric analysis on the lung, brain, kidney, heart and liver tissues. Oxidative stress index (OSI) and GSH / GSSG values, respectively, were calculated as TOS/TAS and GSH/GSSG rates. The number of pyramidal cells in the CA was estimated using the optical fractionator technique.

RESULTS: It is seen that the TAS level in the kidney tissue of the nicotine group is significantly lower than the control and carob groups. In brain tissue, the TAS level of the nicotine group was significantly lower than that of other groups ($p<0.001$). The OSI value of the nicotine group was significantly higher in liver tissue compared to the control group ($p<0.001$). Nicotine exposure has been shown to cause a significant reduction in the number of pyramidal cells in CA.

CONCLUSIONS: It is understood that Carob plant is an important phytochemical plant that has antioxidant properties against nicotine by increasing TAS level in oxidative stress formation.

KEYWORDS: Carob extract, Nicotine, Oxidative stress, Pyramidal cells.

Geliş Tarihi / Received: 28.06.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 25.01.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Mustafa NİSARİ

Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü

E-mail: mnisari@nny.edu.tr

Orcid No (sırasıyla): 0000-0001-7469-8921, 0000-0003-4551-995X, 0000-0002-8511-639X, 0000-0001-9568-9442, 0000-0001-7096-2481, 0000-0001-5829-6914, 0000-0001-5026-4133

Etik Kurul / Ethical Committee: Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (2019/31).

INTRODUCTION

Smoking and exposure to nicotine are prevalent social habits that pose a major harm. In fact, due to the realization that they are safer than conventional tobacco use, electronic nicotine delivery systems (ENDS) or electronic cigarettes (E-Cig) that have recently appeared have greatly increased in popularity, especially among young populations (1). It is known that the electronic cigarettes used also have nicotine-containing forms (2). The point we want to draw attention to here is the nicotine substance found in tobacco products consumed. Nicotine is the primary ingredient that causes addiction in tobacco products. Nicotine is an alkaloid compound extracted from the leaves of the tobacco plant. Nicotine, one of the main toxic components of cigarette smoke, can be rapidly absorbed by the respiratory system and reach high levels in the blood and brain (3 – 6). Negative effects on immunological, genetic, and reproductive systems have also been shown, in addition to their role in the origins of cancer and cardiovascular diseases. The balance between oxidant and antioxidant systems is held responsible for the occurrence of these negative effects (4). By breaking the mitochondrial respiratory chain and promoting the generation of reactive oxygen species (ROS), including hydrogen peroxide, nicotine is known to cause oxidative stress (3, 7).

Oxidative stress occurs as a result of the disturbance between free radicals resulting from cellular events and antioxidants (8, 9). Free radicals here; they can be endogenous (as a result of oxygen use during aerobic metabolism) or exogenous (with the effect of smoking, air pollution, sun rays, X-Ray) (8,10). There are defense mechanisms called antioxidants in order to prevent oxidative stress caused by free radicals, especially ROS, and related tissue damage. Medicinal and aromatic plants with rich phenolic content are also used as antioxidant sources (9, 11). Carob is also an antioxidant plant (12). In the world, carob mostly has a Mediterranean climate; Spain, Italy, Morocco, Portugal, Greece, Cyprus and Turkey are grown in countries like (13). The antioxidative properties of carob extract, rich in phenolic substances, have been demonstrated by different studies (14, 15). Some of the studies focused on the hippocampus, a part of the brain that con-

rols crucial behavioral and cognitive processes, such as mechanical learning and labor (16,17). There are studies indicating that nicotine crosses the blood brain barrier and prepares the ground for functional loss in the brain (18,19).

In our study, we evaluated the antioxidative effect of carob plant against nicotine-induced oxidative stress in terms of biochemical parameters and pyramidal cells.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Animals Groups

The study used 28 Wistar Albino rats (adult male) weighing 180–220 g. One week prior to the experiment, the animals had unrestricted access to food and water to ensure their comfort in the lab. Animal welfare requirements called for frequent cleaning and ventilation of cages. Throughout the experiment, the animals were kept in a temperature-controlled environment (20–23 °C) with a 12-hour light/dark cycle.

Experimental Groups

During the experiment, 0.9 percent saline was injected subcutaneously (s.c.) once daily into the control group (C) (n=6). 800mg/kg of carob extract was administered by gavage to the carob group (CRB) (n=7). Nicotine group (N), n=7, received 4 mg/kg of nicotine (s.c.). The nicotine + carob (N + CRB) group (n = 8) received 4 mg/kg of nicotine and 800 mg/kg of carob extract. All groups had these procedures for 35 days.

Preparation of Nicotine and Carob Extract

Nicotine hydrogen tartrate (95% nicotine: Sigma, USA) was used in the study. As the solvent solution, normal saline was used to adjust the amount of nicotine to be given to animals. 100 g of dried carob powder was mixed with 1000 ml distilled water. The mixture was made for 24 hours at room temperature. This mixture was passed through a Whatman No. 1 filter, and evaporated at 40°C water and concentrated. This extract was dissolved in saline and injected intraperitoneally (i.p.).

Taking Tissue Samples

At the conclusion of the 35-day trial period, all animals were sacrificed using the vertebral cervical dislocation technique while anesthetized

with xylazine/ketamine (75 mg/kg)-(10 mg/kg) in accordance with the procedure suggested by the Institutional Animal Ethics Committee. The organ tissues (liver, kidney, heart, lung, and brain) had the connective tissue around them removed and kept for the experiment.

Antioxidant indices and cytokines measurements

Using modified techniques, the activities of catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), glutathione disulfide (GSSG), and glutathione peroxidase (GPx) were evaluated in blood and tissue samples (20). To test the levels of total oxidative status (TOS; Rel Assay Diagnostics, Gaziantep Turkey), (21), total anti-oxidative status (TAS, Rel Assay Diagnostics, Gaziantep Turkey) (22), and thiobarbituric acid reactive substances/malondialdehyde (TBARS/MDA; E-BC-K025-S, Elabscience, Houston, US) (23), colorimetric kits were used. Analyses of each sample were performed twice. Using the equation $GSH = T-GSH - (2 \times GSSG)$, the glutathione content was determined. The formula $GSH = GSht - 2 \times GSSG$ was used to determine the levels of GSH. The values for GSht, GSH, and GSSG were converted to nmol of GSH or GSSG per mg of protein after being normalized to total protein content (nmol GSH/mg protein or nmol GSSG/mg protein). The formula used to determine the oxidative stress index (OSI) was $OSI = [TOS \text{ (mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./l)} / TAS \text{ (mol trolox equiv./l)} \times 100]$. Commercial ELISA assay kits were used to evaluate the cytokines serum levels (IL-6, TNF) (Elabscience, MD, USA).

Stereological Analysis System and Stereological Analyses

Light Microscope Procedure

Brain hemispheres were routinely kept in 10% formaldehyde solution for histopathological and stereological analysis. After the tissues were embedded in paraffin blocks, 20 μm thick sections were taken in the coronal plane. After the taken tissues were placed in slides with polylysine, they were kept in incubator for one night. The next day, it was examined under the light microscope for histopathological evaluation of the tissues taken from the incubator.

Stereological Procedure

Using the optical disector technique, the number of pyramidal cells in the CA region of the

hippocampus was calculated (17, 24, 25). The sections were chosen for the calculations using a systematic random sampling method. Cross-section sampling rate was used to determine the number of pyramidal neurons in the cornu ammonis (CA) region of the hippocampus.

For stereological analyses, we employed a stereology workstation in Kayseri, Turkey. A CCD digital camera, an image capture card, a computer, a motorized specimen stage controlled by a computer (Prior Scientific, Cambridge, UK), a microcator (Heidenhein Traunreut, Germany), and a light microscope made up this setup (Leica, Nubloch, Germany). To measure, record, and take digital pictures of the sections, we used a software program called Macrobrightfield. To count the total number of Pyramidal cells in the hippocampus CA regions, the system generated microscope images [a 100 x Leica HCX Plan Apo objective] and presented them on a computer screen.

The hippocampus's CA region's total number of pyramidal neurons (N) was determined using the equation $N = \Sigma Q \cdot \frac{1}{ssf} \cdot \frac{1}{asf} \cdot \frac{1}{tsf}$

N stands for total neurons, ΣQ for total disector neurons, *ssf* for sectional sampling, *asf* for area sampling, and *tsf* for thickness sampling. In conclusion, the Pyramidal cell was counted if the largest nuclear profile was seen within the unbiased virtual counting frames spread randomly and methodically throughout the designated regions. The total number of Pyramidal cells was determined based on the counted number of Pyramidal cells and the sample probability (26, 27). The optical disector method was used to determine how many pyramidal neurons were present in the CA region of the hippocampus.

Ethical Committee

Rats were handled in accord with institutional policies and the National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. The ethics committee approval numbered 2019/31 from the Erciyes University Animal Experiments Local Ethics Committee in 2019.

Statistical Analysis

For statistical analysis, the SPSS 22 package program was used. The results are presented as mean \pm standard deviation. One-way

ANOVA was used to compare groups. The difference between the groups was determined using the post-hoc Tukey test. A p value of 0.05 or above was considered important statistically. Pyramidal cells in the hippocampus CA region were compared using the Kruskal Wallis test. For each group, the data were presented as mean \pm standard deviation.

RESULTS

The tables below present the results of biochemical analysis on antioxidant enzymes and oxidative stress parameters for various groups in rat lung, brain, kidney, heart, and liver tissues (**Table 1-5**). The markers of oxidative stress in lung tissue, TBARS, TOS, and OSI values, were found to be significantly higher in the N group than in the C group ($p < 0.001$). It was seen that TAS, which is an indicator of antioxidant capacity, is in the highest CRB group. In addition, it was concluded that TAS value has close values in C and CRB groups ($p > 0.05$). When the enzyme activities were evaluated, it was found that the group with the highest SOD and GPx activities was the N group. CAT activity was found to be close to each other in the C and N groups ($p > 0.05$) and significantly higher than other groups (CRB and N+CRB) ($p < 0.001$) (**Table 1**).

Table 1: Biochemical analysis results on oxidative stress parameters and antioxidant enzymes in lung tissue by groups

Parameters\Groups	C	CRB	N	N+CRB	p
TBARS	4.03 \pm 0.19 ^a	3.51 \pm 0.26 ^a	5.02 \pm 0.58 ^b	4.18 \pm 0.31 ^c	<0.001
SOD	9.08 \pm 0.39 ^a	8.86 \pm 0.25 ^a	13.43 \pm 0.34 ^b	11.56 \pm 0.31 ^c	<0.001
CAT	52.9 \pm 3.47 ^a	46.58 \pm 2.25 ^b	52.15 \pm 1.6 ^a	46.98 \pm 3.22 ^b	<0.001
GPx	6.55 \pm 0.16 ^a	6.29 \pm 0.11 ^a	10.11 \pm 0.43 ^b	8.79 \pm 0.55 ^c	<0.001
TAS	0.95 \pm 0.03 ^a	0.97 \pm 0.07 ^a	0.57 \pm 0.02 ^b	0.64 \pm 0.01 ^b	<0.001
TOS	3.82 \pm 0.09 ^a	4.11 \pm 0.28 ^a	5.27 \pm 0.96 ^b	4.17 \pm 0.13 ^c	<0.001
OSI	0.4 \pm 0.01 ^a	0.42 \pm 0.03 ^a	0.92 \pm 0.18 ^b	0.65 \pm 0.03 ^c	<0.001
GSH	5.68 \pm 0.13 ^a	5.74 \pm 0.1 ^a	4.48 \pm 0.49 ^b	5.36 \pm 0.08 ^b	<0.001
GSSG	0.87 \pm 0.05 ^a	0.84 \pm 0.02 ^a	1.52 \pm 0.24 ^b	1.32 \pm 0.08 ^b	<0.001
GSH/GSSG	4.5 \pm 0.26 ^a	4.78 \pm 0.12 ^a	1.02 \pm 0.72 ^b	2.05 \pm 0.25 ^c	<0.001
Redox potential	-71.01 \pm 0.28 ^a	-71.71 \pm 0.31 ^a	-57.66 \pm 3.76 ^b	-64.1 \pm 0.82 ^c	<0.001

Mean values within a row not sharing a common superscript letters (a, b, c) were significantly different ($p < 0.001$). C, control; CRB, carob; N, nicotine; N+CRB, nicotine+carob; TBARS, thiobarbituric acid reactive substance; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GPx, glutathione peroxidase; TAS, total antioxidant status; TOS, total oxidative status; OSI, oxidative stress index; GSH, glutathione; GSSG, glutathione disulfide

Table 2 shows the results of biochemical analysis on brain tissue. When TOS and OSI values, which are markers of oxidative stress, are examined, it is seen that these values are significantly higher in N group compared to other groups ($p < 0.001$). Although the TBARS value has the highest value in the N group, it is seen that this value is close to each other and the difference between them is meaningless ($p > 0.001$). The group with the TAS value at the lowest level was the N group ($p < 0.001$).

When the TAS value of other groups is examined, it is seen that they are close to each other ($p > 0.05$). When SOD activities are examined, it is understood that there is no significant difference between the groups and the values are close to each other ($p > 0.001$). CAT activity was calculated at close values ($p > 0.05$) in C and CRB groups and at significantly higher value from other groups (N and N+CRB) ($p < 0.001$). It is observed that GPx activity, which is in the close values ($p > 0.05$) in the N and N+CRB groups, is higher than the other groups (C and CRB) ($p < 0.001$), (Table 2).

Table 2: Biochemical analysis results on oxidative stress parameters and antioxidant enzymes in brain tissue by groups

Parameters\Groups	C	CRB	N	N+CRB	p
TBARS	3.36 \pm 0.17 ^a	3.55 \pm 0.31 ^{ab}	3.88 \pm 0.11 ^b	3.59 \pm 0.32 ^{ab}	0.011
SOD	13.84 \pm 0.83 ^a	12.78 \pm 0.44 ^b	12.61 \pm 0.86 ^b	13.29 \pm 0.66 ^{ab}	0.018
CAT	7.88 \pm 0.87 ^a	6.96 \pm 0.38 ^a	3.79 \pm 0.86 ^b	5.71 \pm 0.8 ^b	<0.001
GPx	25.34 \pm 1.73 ^a	24.72 \pm 1.18 ^a	31.45 \pm 1.34 ^b	31.57 \pm 1.37 ^b	<0.001
TAS	1.02 \pm 0.05 ^a	1.05 \pm 0.08 ^a	0.49 \pm 0.03 ^b	0.99 \pm 0.12 ^c	<0.001
TOS	7.19 \pm 0.92 ^a	7.15 \pm 0.63 ^a	11.49 \pm 1 ^b	8.08 \pm 0.42 ^c	<0.001
OSI	0.7 \pm 0.11 ^a	0.68 \pm 0.1 ^a	2.34 \pm 0.3 ^b	0.82 \pm 0.11 ^c	<0.001
GSH	6.68 \pm 1.59 ^a	5.76 \pm 1.67 ^{ab}	4.01 \pm 0.72 ^b	5.78 \pm 0.46 ^{ab}	0.005
GSSG	0.4 \pm 0.04 ^a	0.4 \pm 0.03 ^a	0.61 \pm 0.03 ^b	0.47 \pm 0.08 ^b	<0.001
GSH/GSSG	14.64 \pm 4.71 ^a	12.53 \pm 4.58 ^b	4.57 \pm 1.29 ^b	10.52 \pm 2.16 ^c	<0.001
Redox potential	-84.56 \pm 7.31 ^a	-80.73 \pm 7.32 ^a	-66.27 \pm 4.78 ^b	-79.58 \pm 3.06 ^c	<0.001

Mean values within a row not sharing a common superscript letters (a, b, c) were significantly different ($p < 0.001$). C, control; CRB, carob; N, nicotine; N+CRB, nicotine+carob; TBARS, thiobarbituric acid reactive substance; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GPx, glutathione peroxidase; TAS, total antioxidant status; TOS, total oxidative status; OSI, oxidative stress index; GSH, glutathione; GSSG, glutathione disulfide

Biochemical analysis results in kidney tissue are shown in Table 3. Looking at the TBARS level, it is seen that it is the lowest value in the C group. The group with the lowest SOD activity is the N + CRB group; CAT and GPx activities were found to be significant in the C and CRB groups according to statistical results ($p < 0.001$). TAS level is close to each other in C and CRB groups ($p > 0.05$), and it is significantly higher than N applied groups ($p < 0.001$). It is seen that TOS and OSI levels are close in the N and N+CRB groups ($p > 0.05$) and these values are significantly lower in the other groups (C and CRB groups) ($p < 0.001$) (**Table 3**).

Table 3: Biochemical analysis results on oxidative stress parameters and antioxidant enzymes in kidney tissue by groups

Parameters\Groups	C	CRB	N	N+CRB	p
TBARS	2.91 \pm 0.26 ^a	3.28 \pm 0.25 ^{ab}	3.62 \pm 0.25 ^b	3.23 \pm 0.3 ^{ab}	<0.001
SOD	22.26 \pm 0.2 ^a	20.32 \pm 0.79 ^b	21.87 \pm 1.58 ^b	18.62 \pm 0.87 ^c	<0.001
CAT	23.82 \pm 0.46 ^a	20.93 \pm 1.1 ^a	33.91 \pm 5.31 ^b	32.96 \pm 5.83 ^b	<0.001
GPx	70.26 \pm 2.53 ^a	67.82 \pm 1.06 ^a	87.91 \pm 9.72 ^b	80.5 \pm 1.39 ^b	<0.001
TAS	1.38 \pm 0.05 ^a	1.43 \pm 0.12 ^a	1.1 \pm 0.15 ^b	1.17 \pm 0.14 ^b	<0.001
TOS	0.57 \pm 0.06 ^a	0.57 \pm 0.03 ^a	0.69 \pm 0.11 ^b	0.79 \pm 0.68 ^b	<0.001
OSI	0.04 \pm 0 ^a	0.04 \pm 0 ^a	0.06 \pm 0.01 ^b	0.06 \pm 0.01 ^b	<0.001
GSH	5.14 \pm 0.99 ^a	4.3 \pm 1.1 ^a	4.36 \pm 0.74 ^a	4.59 \pm 0.36 ^a	0.297
GSSG	1.64 \pm 0.15 ^{ab}	1.46 \pm 0.11 ^b	1.79 \pm 0.29 ^a	1.73 \pm 0.13 ^a	0.011
GSH/GSSG	1.15 \pm 0.78 ^a	0.94 \pm 0.72 ^a	0.45 \pm 0.38 ^b	0.64 \pm 0.04 ^b	0.137
Redox potential	-59.77 \pm 5.88 ^a	-56.41 \pm 6.26 ^a	-54.58 \pm 3.44 ^b	-56.53 \pm 1.05 ^b	0.281

Mean values within a row not sharing a common superscript letters (a, b, c) were significantly different ($p < 0.05$). C, control; CRB, carob; N, nicotine; N+CRB, nicotine+carob; TBARS, thiobarbituric acid reactive substance; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GPx, glutathione peroxidase; TAS, total antioxidant status; TOS, total oxidative status; OSI, oxidative stress index; GSH, glutathione; GSSG, glutathione disulfide

The values shown in Table 4 belong to the results of biochemical analysis in the heart tissue. It is seen that TBARS level is significantly lower in group C compared to other groups ($p < 0.001$). SOD activity was calculated at the highest value in the N group. It is observed that CAT and GPx activities are at the lowest level in the CRB group and these values in the C group are close to the values in the CRB group ($p > 0.05$). It is seen that TAS level is close in the C and CRB groups ($p > 0.05$) and is significantly higher than the N and N+CRB groups ($p < 0.001$). TAS value was significantly highest in the CRB group ($p < 0.001$) and TAS values of the C and CRB groups were calculated close to each other ($p > 0.05$). TOS and OSI values were significantly higher in N group compared to other groups ($p < 0.001$) (Table 4).

Table 4: Biochemical analysis results on oxidative stress parameters and antioxidant enzymes in heart tissue by groups

Parameters\Groups	C	CRB	N	N+CRB	p
TBARS	2.89±0.19 ^a	3.21±0.2 ^b	3.63±0.24 ^c	3.26±0.21 ^b	<0.001
SOD	15.5±0.49 ^{ad}	14.44±0.45 ^{bd}	17.13±0.84 ^c	14.75±0.49 ^d	<0.001
CAT	12.6±0.66 ^{cc}	11.17±0.54 ^a	18.1±2.86 ^b	16.21±4.72 ^{bc}	<0.001
GPx	31.36±0.98 ^b	30.25±0.5 ^a	39.29±4.38 ^b	36.07±0.71 ^b	<0.001
TAS	1.53±0.03 ^a	1.58±0.12 ^a	1.22±0.17 ^b	1.3±0.16 ^b	<0.001
TOS	7.35±0.46 ^a	6.97±0.7 ^a	10.69±1.02 ^b	8.82±0.26 ^c	<0.001
OSI	0.48±0.03 ^a	0.44±0.05 ^a	0.88±0.07 ^b	0.69±0.1 ^c	<0.001
GSH	3.81±0.13 ^a	3.28±0.75 ^{ab}	2.49±0.8 ^b	3.69±0.56 ^a	0.004
GSSG	0.56±0.05 ^{cc}	0.5±0.06 ^a	0.69±0.05 ^b	0.59±0.04 ^c	<0.001
GSH/GSSG	4.79±0.44 ^a	4.57±1.53 ^a	1.68±1.51 ^b	4.24±0.68 ^b	<0.001
Redox potential	-66.38±0.47 ^a	-63.36±6.27 ^a	-51.66±8.32 ^b	-64.67±3.31 ^a	<0.001

Mean values within a row not sharing a common superscript letters (a, b, c, d) were significantly different ($p < 0.001$). C, control; CRB, carob; N, nicotine; N+CRB, nicotine+carob; TBARS, thiobarbituric acid reactive substance; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GPx, glutathione peroxidase; TAS, total antioxidant status; TOS, total oxidative status; OSI, oxidative stress index; GSH, glutathione; GSSG, glutathione disulfide

The outcomes of the biochemical analysis of liver tissue are shown in Table 5. These data indicate that the C group has the lowest TBARS level ($p < 0.001$). SOD and CAT activities were calculated at the highest value in the K group ($p < 0.001$). Although the group with the highest value of GPx activity is the N + CRB group, there is no significant difference when compared with other groups ($p > 0.001$). When the TAS levels are analyzed, it is seen that they are close to the C and CRB groups, and to N and N + CRB groups ($p > 0.05$). Here, the TAS level is significantly higher in CRB and C groups, respectively ($p < 0.001$). In TOS levels, the group with the highest value is the N+CRB group, but it is observed that it has a close value with the N group ($p > 0.05$). The group with the highest OSI level was the N + CRB group ($p < 0.001$) (Table 5).

Table 5: Biochemical analysis results on oxidative stress parameters and antioxidant enzymes in liver tissue by groups

Parameters\Groups	C	CRB	N	N+CRB	p
TBARS	3.07±0.13 ^a	3.65±0.21 ^b	4.2±0.2 ^c	4.05±0.29 ^c	<0.001
SOD	20.77±0.15 ^a	18.7±0.8 ^b	14.78±0.72 ^c	16.56±0.74 ^d	<0.001
CAT	25.19±0.29 ^a	22.19±1.12 ^b	11.34±0.99 ^c	15.61±1.05 ^d	<0.001
GPx	21.06±0.65 ^{ab}	20.51±0.47 ^a	20.1±1.69 ^a	22.29±0.83 ^b	0.003
TAS	1.46±0.01 ^a	1.51±0.11 ^a	0.51±0.07 ^b	0.6±0.06 ^b	<0.001
TOS	8.79±0.67 ^a	8.99±0.77 ^a	14.84±2.46 ^b	12.79±0.87 ^b	<0.001
OSI	0.59±0.05 ^a	0.59±0.05 ^a	2.94±0.7 ^b	2.15±0.25 ^c	<0.001
GSH	10.33±0.53 ^a	9.14±2.08 ^{ab}	7.02±1.04 ^c	8.3±0.6 ^{bc}	<0.001
GSSG	2.51±0.13 ^a	2.27±0.18 ^a	3.13±0.33 ^b	2.67±0.45 ^a	<0.001
GSH/GSSG	2.11±0.31 ^a	2.03±0.89 ^a	0.29±0.6 ^b	1.2±0.72 ^{ab}	<0.001
Redox potential	-72.82±1.6 ^a	-70.37±6.21 ^a	-59.73±5.14 ^b	-66.44±3.54 ^{ab}	<0.001

Mean values within a row not sharing a common superscript letters (a, b, c) were significantly different ($p < 0.001$). C, control; CRB, carob; N, nicotine; N+CRB, nicotine+carob; TBARS, thiobarbituric acid reactive substance; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GPx, glutathione peroxidase; TAS, total antioxidant status; TOS, total oxidative status; OSI, oxidative stress index; GSH, glutathione; GSSG, glutathione disulfide

Pyramidal Cells in the Hippocampus

The average number of pyramidal cells for each group was calculated. It was found that the control group had an average of 620.578 pyramidal cells. It can be noticed that the nicotine group has less total pyramidal cells than the control group. Between the control group and the other groups, there is a statistically significant difference (Table 6).

Table 6: Number of pyramidal cells in hippocampus CA region by groups

Experimental Groups	Total Pyramidal cell count	Section thickness (µm)	p
Control	620.578±4.45	20	0.001
Nicotine	573.623±13.24	20	0.001
Carob	612.324±5.17	20	0.001
Nicotine+Carob	586.978±3.28	20	0.001

ANOVA test $p < 0.001$ was considered statistically significant. The data are expressed as the mean ± standard deviation.

DISCUSSION

In our study on rats, we examined the oxidative and antioxidant states and pyramidal cell numbers in the hippocampus of nicotine-induced oxidative stress in tissues with the optical fractionator method. We also evaluated the possible effects of carob plant extract against the harmful effect of nicotine.

It has been reported that nicotine contained in cigarette smoke is held responsible for the occurrence of many diseases. This has led to different studies on cigarettes and thus on nicotine (28, 29). Some researchers focused on the relationship between nicotine and oxidative stress. In addition, there are studies in the literature where antioxidants are used to treat damage caused by oxidative stress (30 - 32).

The levels of TBARS, TOS, and OSI were found to be significantly higher in the nicotine group when the control group and other groups were compared in our study's lung tissue's biochemical analysis data. TAS and GSH levels are significantly lower. In contrast, TAS and GSH levels were found to be significantly greater in the carob group, while in a 2019 study, the nicotine group had higher MDA levels and lower GSH levels in the lung tissue of rats exposed to ethanol, nicotine, and caffeine compounds than the control group (33). Abdel-Rahman et. al, in their study, investigated both the protective and therapeutic effect of carob plant extract in the lung tissue of male rats exposed to hookah smoke. In the study results, they concluded that the carob plant has a very effective phytomedicine effect against the damage of the hookah (34).

In brain tissue, as a result of the data we obtained from the study, other groups were compared according to the control group. Accordingly, TAS level of nicotine group was significantly lower than other groups. In addition, it was concluded that there was no significant difference between the TAS levels of carob and nicotine + carob groups and that they were close to control. The number of pyramidal cells in brain tissue was found to be significantly lower in the nicotine group. In the literature, dark neurons were depicted as being scattered and clustered, frequently undersized and darkly colored, homogenized with loss of distinguishable internal cell features. Additionally, they stated that although abnormal neurons only compensate around 2 percent of the population overall, they predominated in particular restricted areas (35). The average number of pyramidal cells in previous studies varied between 650,000 and 700,000, but in our study, it was a little lower (26, 27). Any changes in these measurement results are thought to be caused by the particle distribution in the Z axis of the tissues in the paraffin block. Any changes in these measurement results are thought to be caused by the particle distribution in the Z axis of the tissues in the paraffin block.

Navarro and Bover (10) is observed an increase in TBARS level in brain cells of rats exposed to nicotine. Similarly, in our study, TBARS level increased in nicotine group compared

to control group. As a result of our study, it is seen that the level of TAS in the kidney tissue of the nicotine group is significantly lower than the control and carob groups. In another study, antioxidant properties were emphasized on kidney and liver tissues by decreasing the lipid peroxidation of carob plant (36).

The effects of the fenton reagent on the lipid peroxidation of extracts of *Silybum marianum* and *Ceratonia siliqua* were examined by Akkaya and Yilmaz (37) in their study. As a result, it was found that plant extracts reduce lipid peroxidation level and significantly protect unsaturated fatty acids against free radicals (37). We evaluated this effect of carob with the biochemical data we obtained from the heart tissue. Our study's findings revealed that the nicotine group's TOS level increased statistically significantly in comparison to the control group. The levels of TOS in the carob and nicotine + carob groups were found to be considerably lower than those in the nicotine group.

In a study conducted by Temiz et al. (38), they evaluated the antioxidant role of carob and its protective properties on liver tissue against ethanol-induced oxidative stress. They obtained the result that the locust plant brought the imbalance caused by ethanol between the MDA and the fluctuating antioxidant system closer to normal, especially in tissues (38). In another study conducted in 2015, they said that carob plants had an adverse effect on oxidative stress formation by preventing free radical accumulation in liver tissue (14). As a result of the study, we obtained data in the same direction. The OSI value in liver tissue was significantly greater in the nicotine group than in the control group. When compared to the nicotine group, this number was considerably lower in the nicotine + carob group. In another study, it was found that carob plant has an antioxidant effect on stomach tissue (39). Qasem et al. (40), also emphasized the antioxidant properties of this plant.

Rats were exposed to oxidative stress induced on by nicotine, and the antioxidant properties of carob extract were examined. The results show that the carob plant has antioxidant properties against nicotine. Depending on the level of nicotine consumption, the hippocampus exhibited a different number of pyramidal cells.

According to these findings, carob can be considered as an alternate product for smokers and people with diseases causing oxidative stress.

REFERENCES

1. Chand HS, Muthumalage T, Maziak W, Rahman I. Pulmonary toxicity and the pathophysiology of electronic cigarette, or vaping product, use associated lung injury. *Front Pharmacol.* 2020;10:1619.
2. Köseoğlu E, Fatih U, Saraymen R, ve ark. Elektronik sigara kullanımına objektif bakış. *Cukurova Medical Journal.* 2014;39(3):572–80.
3. Sütçü R, Doğuç D, Aktürk O, ve ark. Subkronik nikotin uygulamasının, ratlarda lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim aktivitelerine etkisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2006;13(3):17–20.
4. Saad A Ben, Rjeibi I, Brahmi N, et al. Nicotine-induced oxidative stress, testis injury, AChE inhibition and brain damage alleviated by *Mentha spicata*. *Inflammopharmacology.* 2020;28(4):939–48.
5. Motaghinejad M, Motevalian M, Fatima S, et al. The neuroprotective effect of curcumin against nicotine-induced neurotoxicity is mediated by CREB–BDNF signaling pathway. *Neurochem Res.* 2017;42(10):2921–32.
6. Mosbah R, Yousef MI, Mantovani A. Nicotine-induced reproductive toxicity, oxidative damage, histological changes and haematotoxicity in male rats: the protective effects of green tea extract. *Exp Toxicol Pathol.* 2015;67(3):253–9.
7. Pryor WA, Stone K. Oxidants in Cigarette Smoke Radicals, Hydrogen Peroxide, Peroxynitrate, and Peroxynitrite. *Ann NY Acad Sci.* 1993;686(1):12–27.
8. Nidugala H, Avadhani R, Prabhu A, et al. The toxicological and histopathological effects of aqueous and ethanolic extracts of *Cyperus rotundus* rhizomes in ehrlich ascites carcinoma induced in Swiss albino mice. *J Anat Soc India.* 2019;68(2):99.
9. Yılmaz S, Alpa Ş, Nisari M, et al. Examining the antimutagenic effect of cornelian cherry (*Cornus mas*) in ehrlich ascites tumor-induced mice. *J Anat Soc India.* 2019;68:16–22.
10. Navarro A, Boveris A. Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2004;287(5):R1244–9.
11. Faydaoğlu E, Sürücüoğlu M. Tıbbi ve aromatik bitkilerin antimikrobiyal, antioksidan aktiviteleri ve kullanım olanakları. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2013;6(2):233–65.
12. Gübbük H, Tozlu İ, Doğan A, ve ark. Çevre, endüstriyel kullanım ve insan sağlığı yönleriyle keçiyoynuzu. *Mustafa Kemal Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi.* 2016;21(2):207–15.
13. Pazır F, Alper Y. Keçiyoynuzu Meyvesi *Ceratonia siliqua* L. ve Sağlık. *Akademik Gıda.* 2016;14(3):302–6.
14. Souli A, Sebai H, Chehimi L, et al. Hepatoprotective effect of carob against acute ethanol-induced oxidative stress in rat. *Toxicol Ind Health.* 2015;31(9):802–10.
15. Ahmed MM. Biochemical studies on nephroprotective effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) growing in Egypt. *Nat Sci.* 2010;8(3):41–7.
16. Xu Y, Ku B, Cui L, et al. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Res.* 2007;1162:9–18.
17. Odaci E, Bas O, Kaplan S. Effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the dentate gyrus of rats: a stereological and histopathological study. *Brain Res.* 2008;1238:224–9.
18. Rosato-Siri M, Cattaneo A, Cherubini E. Nicotine-induced enhancement of synaptic plasticity at CA3–CA1 synapses requires GABAergic interneurons in adult anti-NGF mice. *J Physiol.* 2006;576(2):361–77.
19. Bozinoff N, Le Foll B. Understanding the implications of the biobehavioral basis of nicotine addiction and its impact on the efficacy of treatment. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):793–804.
20. Öztürk O, Gümüslü S. Changes in glucose-6-phosphate dehydrogenase, copper, zinc-superoxide dismutase and catalase activities, glutathione and its metabolizing enzymes, and lipid peroxidation in rat erythrocytes with age. *Exp Gerontol.* 2004;39(2):211–6.
21. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38: 1103–11.
22. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37: 277–85.
23. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979; 95: 351–8.
24. Hausdorf J, Lemmens MAM, Kaplan S, et al. Extracorporeal shockwave application to the distal femur of rabbits diminishes the number of neurons immunoreactive for substance P in dorsal root ganglia L5. *Brain Res.* 2008;1207:96–101.
25. Sarsılmaz M, Kaplan S, Songur A, et al. Effects of postnatal formaldehyde exposure on pyramidal cell number, volume of cell layer in hippocampus and hemisphere in the rat: a stereological study. *Brain Res.* 2007;1145:157–67.
26. Bas O, Odaci E, Mollaoglu H, et al. Chronic prenatal exposure to the 900 megahertz electromagnetic field induces pyramidal cell loss in the hippocampus of newborn rats. *Toxicol Ind Health.* 2009;25(6):377–84.

- 27.** Bas O, Odaci E, Kaplan S, et al. 900 MHz electromagnetic field exposure affects qualitative and quantitative features of hippocampal pyramidal cells in the adult female rat. *Brain Res.* 2009;1265:178–85.
- 28.** Zou W, Zou Y, Zhao Z, et al. Nicotine-induced epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling in human airway epithelial cells. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2013;304(4):L199–209.
- 29.** Rezonzew G, Chumley P, Feng W, et al. Nicotine exposure and the progression of chronic kidney disease: role of the α 7-nicotinic acetylcholine receptor. *Am J Physiol Physiol.* 2012;303(2):F304–12.
- 30.** Yılmaz H, Ertekin T, Atay E, et al. Antioxidant role of melatonin against nicotine's teratogenic effects on embryonic bone development. *Iran J Basic Med Sci.* 2018;21(8):787.
- 31.** Nisari M, Yılmaz S, Göçmen AY, et al. The protective effect of caffeine and melatonin on antioxidant enzymes in rat fetal lung tissues. *J Surg Med.* 2019;3(11):805–8.
- 32.** Yılmaz S, Göçmen Ay, Üner Ak, et al. The protective role of melatonin against the effect of caffeine on embryonic kidney. *Reactions.* 2020;1:2.
- 33.** Pintican D, Strilciuc Ş, Armean S-M et al. Effects of ethanol, nicotine and caffeine gestational exposure of female rats on lung and brain tissues in fetuses: morphological and biological study. *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(2):643–51.
- 34.** Abdel-Rahman M, Salem FEH, Bauomy AA, et al. Ameliorative effect of carob aqueous extract on water pipe smoke induced-toxicity in adult male albino rats. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2017; 9(1): 246-53.
- 35.** Salford LG, Brun AE, Eberhardt JL, et al. Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Environ Health Perspect.* 2003;111(7):881–3.
- 36.** Rtibi K, Selmi S, Jabri M-A, et al. Protective effect of *Ceratonia siliqua* L. against a dextran sulfate sodium-induced alterations in liver and kidney in rat. *J Med Food.* 2016;19(9):882–9.
- 37.** Akkaya H, Yılmaz O. Antioxidant Capacity and Radical Scavenging Activity of *Silybum marianum* and *Ceratonia siliqua*. *Ekoloji Derg.* 2012;21(82):9-16.
- 38.** Temiz MA, Temur A, Çelik I. Antioxidant role and hepatoprotective effects of carob (*Ceratonia siliqua* L.) seeds against ethanol-induced oxidative stress in rats. *J Food Nutr Res.* 2015;3(1):57–61.
- 39.** Rtibi K, Jabri MA, Selmi S, et al. Gastroprotective effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) against ethanol-induced oxidative stress in rat. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15(1):1–8.
- 40.** Qasem MA, Noordin MI, Arya A, et al. Evaluation of the glycemic effect of *Ceratonia siliqua* pods (Carob) on a streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rat model. *Peer J.* 2018;6:e4788.

KOMBİNE EGZERSİZLERİN İRİSİN, İNSÜLİN, LİPİD PROFİLİ VE VÜCUT BİLEŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF COMBINED EXERCISES ON IRISIN, INSULIN, LIPID PROFILE AND BODY COMPOSITION

Şeniz KARAGÖZ¹, İrfan YILDIRIM², Yasin ERSÖZ², Halit Buğra KOCA³, Tülay KÖKEN³

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

²Mersin Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Düzenli egzersizin sağlık üzerindeki tartışılmaz yararlı etkilerine rağmen, bu etkileri düzenleyen altta yatan moleküler yollar hakkında daha çok veriye ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, sedanter sağlıklı genç kadınlarda düzenli kombine egzersizlerin serum irisin ve insülin düzeyleri ile lipid profili üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmanın örneklem grubunu 35 sağlıklı genç sedanter kadın oluşturdu. Katılımcıların yaş ortalamaları 21.4 ± 1.94 yıl, boy ortalamaları 164.3 ± 5.89 cm ve vücut ağırlıkları 62.2 ± 8.1 kg idi. Katılımcılara 10 hafta, haftada 3 gün ve günde 75'er dakika kombine egzersizler (aerobik + direnç) yaptırıldı. Araştırmada ölçülmek istenen değişkenler (boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi, vücut yağ yüzdesi, lipid profili belirteçleri, irisin ve insülin hormonları) egzersize başlamadan önce (0. hafta) ve egzersiz uygulamasından (10. hafta) sonra ölçüldü. Verilerin analizi, bağımlı örneklem t-testi ve pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Verilerin değerlendirilmesi sonucunda, sedanter genç kadınlarda 10 haftalık düzenli kombine egzersizlerin insülin düzeyini azaltırken ($p=0.003$), irisin düzeylerini artırdığı ($p=0.012$) bulunmuştur. Lipid profili belirteçlerinden biri olan trigliserit değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p=0.008$).

SONUÇ: 10 hafta boyunca düzenli olarak yapılan kombine egzersizlerin sağlıklı sedanter genç kadınların irisin ve insülin üzerinde önemli etkileri olduğu belirlendi. Aerobik ve direnç egzersizlerinin birlikte uygulanmasının halk sağlığını korumada ve hareketsizliğin neden olduğu hastalıkları önlemede ve tedavi etmede önemli bir egzersiz türü olduğu düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Egzersiz, Kadın, Hormonlar, İnsülin, Lipidler.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Despite the indisputable beneficial effects of regular exercise on health, more data are needed on the underlying molecular pathways that regulate these effects. In this study, it was aimed to investigate the effects of regular combined exercises on serum irisin and insulin levels and lipid profile in sedentary healthy young women.

MATERIAL AND METHODS: The sample group of the study consisted of 35 healthy sedentary young women. The mean age of the participants was 21.4 ± 1.94 years, their mean height was 164.3 ± 5.89 cm, and their body weight was 62.2 ± 8.1 kg. The participants were given combined exercises (aerobic + resistance) for 10 weeks, 3 days a week, 75 minutes a day. The variables to be measured in the study (height, body weight, waist and hip circumference, body fat percentage, lipid profile markers, irisin and insulin hormones) were measured before starting the exercise (week 0) and after the exercise application (10 weeks). Data analysis was evaluated with a dependent sample t-test and pearson correlation test.

RESULTS: As a result of the evaluation of the data, it was found that 10 weeks of regular combined exercises decreased insulin levels ($p=0.003$) and increased irisin levels ($p=0.012$) in sedentary young women. A statistically significant difference was also found in triglyceride values, which is one of the lipid profile markers ($p=0.008$).

CONCLUSIONS: It was determined that the combined exercises performed regularly for 10 weeks have significant effects on irisin and insulin of healthy sedentary young women. It is thought that the application of aerobic and resistance exercises together is an important type of exercise to protect the public health by preventing and treating diseases caused by inactivity.

KEYWORDS: Exercise, Female, Hormones, Insulin, Lipids.

Geliş Tarihi / Received: 30.06.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 26.02.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Şeniz KARAGÖZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Spor Bilimleri Fakültesi

E-mail: senizkaragoz@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0003-2899-1689, 0000-0002-9632-8697, 0000-0001-5116-3246, 0000-0002-5353-3228, 0000-0001-5510-9415

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (07.09.2018/9).

INTRODUCTION

Today, urban living conditions, technological developments, economic and environmental, etc. conditions lead individuals to an inactive lifestyle. Inactive lifestyle, which is a sedentary lifestyle, and the energy imbalance that occurs with unbalanced and irregular nutrition cause health problems (1). It is generally accepted that the protective effects of exercise on public health have important benefits related to energy metabolism. It is also known that there is a delicate balance in the ratio of energy expenditure to energy intake, and the molecular mechanism underlying this balance is complex (2).

Disruption of energy metabolism causes obesity and metabolic diseases, which are the diseases of our age (3). Genetic factors, balanced and regular diet, regular exercise and physical activity, as well as metabolic diseases and hormones, affect energy metabolism. Investigating the structures and mechanisms of action of hormones, knowing the changes that occur in both acute exercise and regular exercise create new thoughts and ideas in terms of public health.

The effects of hormones such as irisin, leptin, ghrelin, insulin, etc. on energy regulation and their changes in acute and chronic exercise have been among the important research topics in recent years (2, 4). In this context, one of the current research topics is to investigate the circulating level of the hormone irisin (5, 6) secreted by myocytes, which mediates the positive effects of exercise on metabolism, and the parameters associated with it. Irisin is a recently identified peptide hormone derived from the extracellular domain of the fibronectin domain-containing protein 5 (FNDC5) (7). Irisin has been extensively studied by Boström et al., (2012) for its potential therapeutic aspects (5). Irisin is involved in the transformation of white adipose tissue into brown adipose cells by decomposing uncoupling protein1 (UCP1) (8). The resulting brown adipocytes are rich in mitochondrial UCP1 and are involved in heat production and energy expenditure (3). It has also been shown to control mitochondrial biogenesis and oxidative metabolism in many cell types (5).

Irisin increases glycerol release and reduces lipid accumulation in adipocytes, and also increases

glucose uptake capacity by increasing Glucose transporter type 4 (GLUT4) expression in brown fat cells (9). Thus, circulating irisin levels are associated with improved glucose homeostasis by reducing insulin resistance (10). For these reasons, irisin has been proposed as a therapeutic hormone for obesity and other metabolic conditions (11). When the literature is examined, the effects of irisin and insulin hormones on energy metabolism have been observed along with changes in irisin and insulin hormone levels, biochemical parameters, and body composition during regular exercises (3, 5, 12). However, while studies indicate that irisin level increases with acute and chronic exercise (13), it has been reported in the literature that acute exercise does not have an increasing effect on irisin level (14, 15) and exercise has irisin-reducing effects (16, 17). In the literature, it is seen that exercise has different effects on the irisin level, but still, no consensus has been reached and investigation of irisin changes and effects in exercise is still a current issue. In addition, longitudinal studies examining serum irisin and insulin changes in healthy sedentary young women with combined exercise intervention and showing the relationship of these hormones with lipid profile and body components have not been found. In this context, the investigation of changes in the levels of irisin, insulin and related parameters during regular combined exercises is accepted as original research. In this direction, it is thought that the results of the research will make an important contribution to the literature.

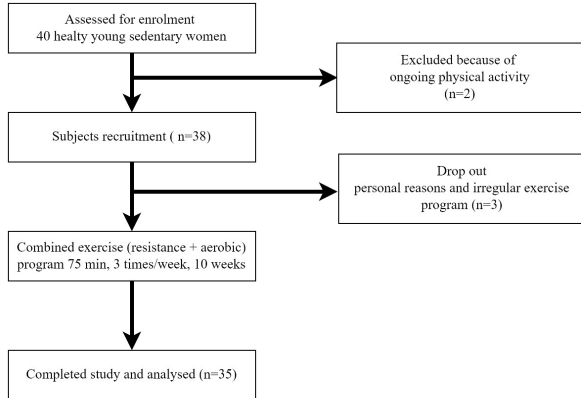
MATERIALS AND METHODS

Sample selection

The sample group of the study consisted of 35 sedentary healthy young women aged under 30 from Afyon Kocatepe University and between the ages of 19-28 who did not exercise regularly for the last three months (**Figure 1**). The convenience sampling approach was used as the sampling method. Sedentary lifestyle and physical inactivity were defined as the number of hours per week spent during leisure time, e.g., computer use, video game playing, television viewing, and reading. Consumed time was measured by a physical activity questionnaire. The questionnaire included information on activity

types, frequencies, and an average of time spent on these activities over the last three months before the interviews. Subjects with underlying cardiovascular diseases, hypertension, impaired mobility, hepatic and renal function were excluded. Flow chart of the study representing subject enrolment, exercise intervention (Figure 1).

Figure 1: Study flow diagram



Exercise program

The adaptation training program was applied for the first week of exercises. The exercises increased gradually and the maximum heart rate reserve (HRR) of the subjects has been 40-50% in the first two weeks, 51-60% in 3-4 weeks, 61-70% in 5-6 weeks, and 71-80% in 7-8 weeks and 71-80% in the 9-10 weeks (Table 1). To determine the exercise intensity/intensity of the subjects, the intensity of the study was determined for each individual using the Karvonen method (15,18). The heart rate (HRN) interval between the individual's resting heart rate (RHR) and maximum heart rate (MHR) was taken into account. The target heart rate (THR) formula was calculated as follows.

Karvonen method: $\text{Max.HRN} = 220 - \text{years}$; $\text{THR} = \% \text{ Exercise intensity} \times (\text{MHR} - \text{RHR}) + \text{RHR}$. Heart rates were checked with a polar M400 GPRS heart rate monitor. The intensity of the exercise was reduced to decrease the heart rate of the subjects with pulse intervals above the heart rate range (18). To determine the resistance exercise intensity of the participants, the maximal weights lifted (1 TM) were determined using the $\text{Weight} \times (1 + (0.033 \times \text{number of repetitions}))$ formula and the exercises were applied at a rate of 40% of each participant's 1 TM weight (19). Shows the details of the exercise program at 10 weeks applied (Table 1).

Table 1: Shows the details of the exercise program at 10 weeks applied

Exercise	Week 0-2	Week 3-4	Week 5-6	Week 7-8	Week 9-10
Warm-up (15min.)	The dynamic warm-up protocol has been applied (straight runs, various running drills, various educational games, dynamical stretching exercises)				
Resistance exercises (30 minutes)	Sets × rep / rest	Sets × rep / rest	Sets × rep / rest	Sets × rep / rest	Sets × rep / rest
Leg					
leg-press	1x8 rep./ 2 minutes rest	2x8 rep./ 2 minutes rest	2x10 rep./ 2 minutes rest	2x12 rep./ 2 minutes rest	2x12 rep./ 2 minutes rest
leg curl	between sets	between sets	between sets	between sets	between sets
Back					
Lat pull down-back extension	1x8 rep./ 2 minutes rest	2x8 rep./ 2 minutes rest	2x10 rep./ 2 minutes rest	2x12 rep./ 2 minutes rest	2x12 rep./ 2 minutes rest
Chest					
Dumbbell press	1x8 rep./ 2 minutes rest	2x8 rep./ 2 minutes rest	2x10 rep./ 2 minutes rest	2x12 rep./ 2 minutes rest	2x12 rep./ 2 minutes rest
Dumbbell fly	between sets	between sets	between sets	between sets	between sets
Shoulders					
Dumbbell raise front	1x8 rep./ 2 minutes rest	2x8 rep./ 2 minutes rest	2x10 rep./ 2 minutes rest	2x12 rep./ 2 minutes rest	2x12 rep./ 2 minutes rest
Dumbbell raise side	between sets	between sets	between sets	between sets	between sets
Abdominal					
Crunch	1x10 rep./ 2 minutes rest	2x10 rep./ 2 minutes rest	2x15 rep./ 2 minutes rest	2x20 rep./ 2 minutes rest	2x20 rep./ 2 minutes rest
Double leg raise	between sets	between sets	between sets	between sets	between sets
Russian twist					
Aerobic exercises (20 minutes)	Brisk straight walks (%40-50)	Brisk Incline Walks (%51-60)	Walking+Jogging (%61-70)	Jogging (%71-80)	Jogging (%71-80)
Cooldown (10 minutes)	Static stretching exercises were applied (Lower backstretch, lying knee to chest stretch, kneeling reach forward stretch, groin stretch, glute stretch, hip flexor stretch, quad stretch, hamstring stretch, calf)				

Data Collection Tools

Volunteers who will participate in the study were asked not to use any drugs and ergogenic aids within 48 hours before the measurements to standardize the study. No diet program was applied during the program. All subjects were asked to continue their normal lives and not to do extra physical activity during the exercise protocol. In addition, blood samples were taken after night fasting in the morning on the 7th day after the menstrual cycle for lipid profile and hormone measurements.

In the study, before and after the exercise program, the participants' body weights, heights, waist and hip circumference measurements, body fat percentage, lipid profile (total cholesterol (TC), triglyceride (TG), High-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol), irisin, and insulin hormones were analyzed from 10 ml blood samples of the participants' forearm taken by specialist health personnel into serum tubes. At the end of the exercise period (10 weeks), post-test measurements and blood collection for all parameters to be checked were performed using the same protocol.

Height measurement: It was measured using the Seca brand height meter with a precision of 1 mm, wearing as light clothes as possible. Bodyweight, Body fat percentage measurement: Bodyweight (BW), body fat percentage (BFP), and body mass index (BMI) of sedentary young women, were evaluated with a bioele-

ctric impedance analyzer (BIA) (Tanita BC-418 USA brand) with light clothing as much as possible. Before the BIA measurement, the participants were informed, and they were asked not to drink alcohol until 48 hours before, not to eat and drink 4 hours before, not to consume tea, coffee, and cola for 12 hours, and not to exercise. It was also stated that women would not be able to participate in the measurements during the menstrual period. For measurements, attention was paid to bare feet with light clothing, not having any metal objects on them, to be on an empty stomach and empty bladder.

Waist-Hip measurement: All circumference measurements (waist, hip) were taken with a tape measure with an accuracy of 0.1 cm. Waist circumference measurements of the exercise group participants were measured with a tape measure just above the belly button (umbilicus) and recorded in centimeters (cm). The hip circumference measurements of the participants were made with a tape measure from the widest part of the hip (the most swollen part of the gluteus maximus muscle) and recorded in centimeters.

Collection of blood samples: To determine the irisin, insulin and lipid profile of the exercise group subjects, 10 ml blood samples were taken from the forearm venous of the participants by the specialist health personnel into serum tubes between 08.00-09.00 in the morning on an empty stomach, in the physiology laboratory of the Faculty of Sports Sciences of Afyon Kocatepe University. The blood samples taken were delivered to the Afyon Health Sciences University Faculty of Medicine Biochemistry Laboratory in a blood sample transport container (cold chain) without wasting time. Blood samples were separated into serum by centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes using a centrifuge device. The separated serums were taken into 2 different Eppendorf tubes for each individual and stored at -20°C until the day of the study. Lipid profile was evaluated by performing irisin and insulin hormone levels, as well as total cholesterol, triglyceride, HDL, and LDL analyzes from the separated serum samples.

Irisin Measurement of Serum

Irisin measurements in serum were made with the USCN brand Human Irisin Elisa kit (Uscn Life

Science Inc., Wuhan, Hubei, PRC). Absorbance reading was done on ChemWell 2910 brand Elisa reader device. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Results are given in ng/ml.

Insulin Measurements in Serum

Insulin measurements in serum were made with DiaMetra brand Human Insulin Elisa kit (DiaMetra, Via Calabria, Segrate - Milano Italy). Absorbance reading was done on ChemWell 2910 brand Elisa reader device. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). Results are given in μ U/ml.

Total Cholesterol, Triglyceride, HDL and LDL Measurements in Serum

Total cholesterol, triglyceride, HDL, and LDL measurements in serum were performed using Biolabo brand commercial kits (Biolabo SA, Maizy, France) as specified in the package insert. Results are given as mg/dl for Total Cholesterol, Triglyceride, HDL, and LDL.

Ethical Committee

This study was approved by the Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine Research Ethics Committee, clinical research ethics committee (07.09.2018/9) and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

The normality test of the data was determined by the Shapiro Wilk test. It was found that the data showed normal distribution. All data were presented as mean \pm standard deviation and paired sample t-tests were conducted to analyze differences between groups. In addition, the Pearson correlation coefficient was calculated to determine whether serum irisin and insulin levels were associated with body composition and lipid profile. The confidence interval was chosen as 95%, and values below $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

We analyzed physical characteristics of the participants before and after the training program. We found that BW, BMI, BFP, hip circumference (HC), waist circumference (WC) levels were statistically significantly decreased after trai-

ning compared to pre-training. After the training program, participants' body weight ($t = 4.51$; $p = 0.000$), BMI ($t = 4.66$; $p = 0.000$), BFP ($t = 7.26$; $p = 0.000$), hip circumference ($t = 12.22$); $p = 0.000$) and waist circumference ($t = 8.93$; $p = 0.000$) mean significantly decreased (**Table 2**).

Table 2: Changes in the physical characteristics of the participants before and after the training program

	Sedentary healthy young women (n=35)			
	Before	After	t	p value
Age (years)	21.4±1.94			
Height (cm)	164.3±5.89			
BW (kg)	62.2±8.1	60.5±7.90	4.51	.000**
BMI (kg/m ²)	23.1±3.37	22.4±3.04	4.66	.000**
BFP (%)	30.30±5.56	28.61±4.93	7.26	.000**
HC (cm)	103.17±5.67	99.97±5.41	12.22	.000**
WC (cm)	80.22±6.22	76.14±5.91	8.93	.000**

Values are expressed as mean ± SD. BW, body weight; BMI, body mass index; BFP, body fat percentage; HC, hip circumference; WC, waist circumference.

We analyzed changes in lipid and hormonal profiles of the participants before and after the training program. According to these findings, no significant differences were found in serum TC, HDL and LDL levels between before and after training. However, while after training serum TG and insulin levels were significantly decreasing serum irisin level was significantly increasing. Averages of TC ($t=1.34$; $p=0.187$), TG ($t=2.80$; $p=0.008$), HDL ($t=-1.79$; $p=0.082$) and LDL ($t=0.67$; $p=0.502$) in blood samples taken before and after combined training; a significant difference was found only in TG levels. In the combined training program applied to sedentary young women for 10 weeks, the last measurement average of the triglyceride variable was significant ($p=0.008$). Additionally, significant differences were found in mean serum irisin ($t=2.64$; $p=0.012$) and insulin ($t=-3.23$; $p=0.003$) values (**Table 3**).

Table 3: Changes in lipid and hormonal profiles of the participants before and after the training program

	Sedentary healthy young women (n=35)			
	Before	After	t	p value
TC (mg/dl)	154.31±21.95	149.16±31.14	1.34	0.187
TG (mg/dl)	93.86±21.13	84.70±25.95	2.80	0.008*
HDL (mg/dl)	41.19±10.15	43.64±12.28	-1.79	0.082
LDL (mg/dl)	88.87±20.55	86.83±22.82	0.67	0.502
Irisin (ng/ml)	21.34±5.90	24.72±4.93	2.64	0.012*
Insulin (µU/ml)	12.76±7.69	10.23±5.17	-3.23	0.003*

Values are expressed as mean ± SD. TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, High density lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein

In this study, the correlations between serum irisin, insulin levels and lipid profile were also examined. Statistically significant positive correlation was found between TC and HDL and between TC and LDL (**Table 4**). In addition, the correlation between body composition (BW,

BMI, BF, HC, WC) and blood parameters (serum irisin and insulin, TC, TG, HDL, LDL) was also examined. While statistically significant positive correlations were found between serum insulin level and BW, BMI, BF% and HC, statistically significant negative correlations were found between serum HDL level and BMI and WC (**Table 5**).

Table 4: Correlation between serum irisin, insulin levels, and lipid profile (TC, TG, HDL, LDL)

Variables	n=35	Insulin	Irisin	TC	TG	HDL	LDL
Insulin (µU/ml)	r		.206	.325	.248	.097	.314
	p		.234	.057	.151	.580	.067
Irisin (ng/ml)	r			.051	.051	.313	.164
	p			.771	.770	.067	.346
TC (mg/dl)	r				.171	.414*	.771**
	p				.326	.013	.000
TG (mg/dl)	r					.053	.131
	p					.762	.453
HDL (mg/dl)	r						.281
	p						.101

The variables are expressed: n= number of participants. TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, High density lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein

Table 5: Correlation between body composition (BW, BMI, BF, HC, WC) and blood parameters (serum irisin and insulin, TC, TG, HDL, LDL)

Variables	n=35	BW	BMI	BF%	HC	WC
Insulin (µU/ml)	r	.479**	.362*	.504*	.363*	.178
	p	.004	.033	.002	.032	.306
Irisin (mg/dl)	r	-.118	-.069	.040	-.076	-.223
	p	.501	.692	.817	.665	.198
TC (mg/dl)	r	-.003	-.300	-.033	-.211	-.273
	p	.985	.080	.851	.225	.113
TG (mg/dl)	r	.121	.244	.088	.057	.181
	p	.490	.158	.613	.745	.298
HDL (mg/dl)	r	-.223	-.362*	-.089	-.312	-.441*
	p	.199	.033	.613	.068	.008
LDL (mg/dl)	r	.238	.050	.200	.001	.027
	p	.168	.777	.250	.997	.876

The variables are expressed: n= number of participants. TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL, High density lipoprotein; LDL, Low Density Lipoprotein; BW, body weight; BMI, body mass index; BF, body fat; HC, hip circumference; WC, waist circumference

DISCUSSION

This study, it was aimed to examine the effects of 10-week combined exercises applied to healthy sedentary young women on serum irisin levels, serum insulin levels, lipid profiles, and body components. When the pretest and post-test measurement results of 10 weeks of regular combined exercises applied to sedentary young women were compared, it was found that there was a significant increase in serum irisin level and a significant decrease in serum insulin level.

As a result of the pretest-posttest evaluation of the lipid profile of the participants, a significant decrease was found in triglyceride levels. In addition, significant changes were found in body composition, body weight, body mass index, body fat percentage, hip and waist circumference parameters. There were positive and moderately significant correlations between serum insulin hormone and body components. No significant relationship was found between

serum irisin hormone and body components. In addition, there was no relationship between serum irisin and serum insulin hormones. Various studies have investigated the effects of different types of exercise on serum irisin levels, and the results have been inconsistent to make a firm judgment (5, 16). In this study, a significant increase in circulating irisin was found as a result of regular combined exercise intervention. Studies indicate that different types of exercise, such as high-intensity swimming, treadmill, and resistance exercise, increase circulating irisin levels regardless of the age, physical fitness level, or health status of the participants (20). Similarly, another study showed that three different exercise protocols significantly increased serum irisin level, especially after maximum exercise workload (21). Although the existence of health-promoting effects of regular physical activity/exercise is known, the molecular, cellular, and systemic mechanisms underlying these effects have not been fully elucidated yet. In addition to defining irisin as a myokine triggered by the effect of exercise in some research results (5, 22) there are also studies stating that exercise has no effect on irisin level or has a reducing effect on irisin level (23). These inconsistent results are thought to be due to differences in study designs, physical and physiological characteristics of the participants, age and gender, healthy and unhealthy conditions, and diet.

It was found that the combined exercise, which was applied for 10 weeks without applying for any diet program, increased the circulating irisin levels of healthy sedentary young women, which is consistent with the results of previous studies (13). It has been predicted that regular combined exercises can have significant effects on circulating irisin levels (24), and it is known that there is an increase in circulating irisin after endurance training intervention in clinical studies (5, 24). It is thought that combined exercises lead to increases in aerobic fitness, muscle mass, and strength in healthy young women, so that exercise promotes the increase of iris by contracting skeletal muscles (5, 13). In this context, combined exercises can be used as one of the important strategies to protect the health status of individuals and to prevent and treat metabolic functional disorders such as obesity that may occur in the future.

Another important finding of the study was the decrease in circulating insulin levels. Regular physical activity has positive effects on many diseases such as cardiovascular diseases, diabetes, hypertension, obesity, depression, and osteoporosis (25). It is known that the insulin sensitivity of the tissues increases for individuals who exercise regularly for a long time (26). Researchers state that contractions during exercise increase the uptake of blood sugar into the cell to support intramuscular glycogenolysis, and the decrease in the need for insulin due to the decrease in circulating blood sugar causes a decrease in insulin levels secreted from the pancreas (27). This has also been associated with an increase in the number of mitochondria and regulation of mitochondrial functions during exercise (28).

With regular exercise, changes occur in the blood lipids of individuals. As a result of the study, there was a significant decrease in triglyceride levels analyzed from blood samples. When the studies in the literature are examined, it is seen that the exercises applied to change the blood lipid levels in individuals of different age groups, gender differences, healthy sedentary individuals, or unhealthy sedentary individuals, but the results are contradictory (28, 29). It is thought that the reason for these different results may be the intensity, type, duration of exercise, differences in the physical characteristics of individuals, diet, sleep patterns, and their responses to exercise.

Similar to the results of this study, it was observed in the literature that combined exercises performed regularly in different sample groups caused a decrease in body weights, body fat percentages, waist and hip circumferences (30). As a result of regular combined exercises in healthy sedentary young women, changes were detected in the participants' body weight, body fat percentage, waist, and hip circumferences. Physical activity or exercise is thought to be effective in improving quality of life by reducing fat mass, body weight, and factors affecting it (30, 31, 32). These results obtained without any diet program applied to the participants show that regular combined exercises have positive effects on body composition. This study has some limitations that should be taken into account.

First, a possible limitation of the current study is the lack of a control group and only female subjects. Therefore, all effects of combined exercises on serum irisin, insulin, lipid profile, and body composition should be investigated in a large sample group of male-female, young-old adults. Second, a diet program should be implemented to exclude differences in caloric intake, which may affect the final results.

In this research which was conducted on healthy young women, serum irisin significantly increased and serum insulin significantly decreased after 10 weeks of combined exercise.

The results confirmed our hypothesis that regular combined exercise affects the increase in circulating irisin and the decrease in circulating insulin in healthy young women. In addition, our hypothesis has been confirmed that regular combined exercises have a positive effect on triglycerides and body composition from blood lipids. No relationship was found between irisin and insulin hormones.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Dr. Oğuzhan KALKAN, Afyon Kocatepe University, for his linguistic advice.

REFERENCES

- World Health Organization (WHO) (2020). Obesity and overweight <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweig> (Erişim tarihi 23.02.2021).
- Amanat S, Sinaei E, Panji M, et al. A Randomized Controlled Trial on the Effects of 12 Weeks of Aerobic, Resistance, and Combined Exercises Training on the Serum Levels of Nesfatin-1, Irisin-1 and HOMA-IR. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:562895.
- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism-Clinical and experimental*. 2012;61(12):1725-38.
- Li H, Wang F, Yang M, Sun J, Zhao Y, Tang D. The Effect of Irisin as a Metabolic Regulator and Its Therapeutic Potential for Obesity. *International Journal of Endocrinology*. 2021;221:6572342.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463-8.
- Millender DJ, Mang ZA, Beam JR, Realzola RA, Kravitz L. The Effect of Rest Interval Length on Upper and Lower Body Exercises in Resistance-Trained Females. *International Journal of Exercise Science*. 2021;14(7):1178-91.
- Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiological Reviews*. 2000;80(3):1055-81.
- Zhang Y, Xie C, Wang H, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;311:E530-41.
- Gao S, Li F, Li H, Huang Y, Liu Y, Chen Y. Effects and molecular mechanism of GST-irisin on lipolysis and autocrine function in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147480.
- Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(6):324-37.
- Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, et al. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*. 2018; 59(2):260-74.
- Koz M. The Effects of Exercise on the Endocrine System and Hormonal Regulations. *Turkiye Klinikleri J Physiother Rehabil-Special Topics*. 2016;2(1):48-56.
- Kim HJ, So B, Choi M, Kang D, Song W. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Experimental Gerontology*. 2015;70:11-7.
- Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health?. *The Journal of Physiology*. 2013;591(21):5393-400.
- Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Gala K, Sobol M, Paczek L. One session of exercise or endurance training does not influence serum levels of irisin in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(3):449-54.
- Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, et al. Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*. 2013;11(1):1-8.
- Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS Journal*. 2014;281(3):739-49.
- Karvonen MJ. The effects of training on heart rate: A longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1957;35:307-15.
- Baechle TR, Earle RW (Edited by). *Essentials of strength training and conditioning*. 3rd ed. Champaign, IL: Human Kinetics. 2008;395-425.
- Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(3):E453-7.

- 21.** Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(3):343-52.
- 22.** Choi HY, Kim S, Park JW, et al. Implication of circulating irisin levels with brown adipose tissue and sarcopenia in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(8):2778-85.
- 23.** Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013;98(4):E769-77.
- 24.** Qiu S, Cai X, Sun Z, Schumann U, Zuegel M, Steinacker JM. Chronic exercise training and circulating irisin in adults: A meta-analysis. *Sports Medicine.* 2015;45(11):1577-88.
- 25.** Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and Insulin Sensitivity: A Review. *International Journal of Sports medicine.* 2000;21(1):1-12.
- 26.** Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2005;54(11):1472-9.
- 27.** Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annual Review of Medicine.* 1998;49(1):235-61.
- 28.** Lee HS, Lee J. Effects of Combined Exercise and Low Carbohydrate Ketogenic Diet Interventions on Waist Circumference and Triglycerides in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021;18(2):828.
- 29.** Valsdottir TD, Øvrebø B, Falck TM, et al. Low-Carbohydrate High-Fat Diet and Exercise: Effect of a 10-Week Intervention on Body Composition and CVD Risk Factors in Overweight and Obese Women A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(1):110.
- 30.** Dianatinasab A, Koroni R, Bahramian M, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercises on the plasma irisin levels, HOMA-IR, and lipid profiles in women with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of Exercise Science & Fitness.* 2020;18(3):168-76.
- 31.** Karagöz Ş, Ünveren A, Köken T. The effect of cardio tennis exercises on lipid metabolism of sedentary women. *Progress in Nutrition.* 2020;22(2):588-95.
- 32.** Askari H, Rajani SF, Poorebrahim M, Haghi-Aminjan H, Raeis-Abdollahi E, Abdollahi M. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: an introductory review. *Pharmacological Research.* 2018;129:44-55.

HİPERKALEMİ NEDENİYLE HASTANEYE YATIRILAN KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA HASTANE - İÇİ MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

FACTORS AFFECTING HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE HOSPITALIZED FOR HYPERKALEMIA

Onur TUNCA, Sinan KAZAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Hiperkalemi düzeltilmediği takdirde ölümcül sonuçlara yol açabilen bir elektrolit inbalansıdır. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar hiperkalemik olma eğilimindedir. Hiperkalemi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hastane-İçi mortalite ile ilişkili faktörleri bilmek hiperkaleminin sebep olduğu mortalitede azalma sağlayabilir. Bu çalışmada hiperkalemi nedeniyle hastaneye yatırılan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hastane-İçi mortalite ile ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2019 - Nisan 2022 tarihleri arasında nefroloji kliniğine yatırılan ve serum potasyum düzeyi >5.1 mEq/L olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar hastane-İçi ölüm gelişen ve yaşayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar laboratuvar, klinik ve demografik özellikler açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Mevcut çalışma kronik böbrek hastalığı tanısı olan 123 hastayı içermektedir. Katılımcıların yaş ortalaması 65.92 ± 13.7 yıldır. Yaş, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hemodiyaliz, potasyum seviyesi, kalsiyum ve pH mortalite açısından bağımsız birer risk faktörü olarak bulundu (sırasıyla $p=0.004$, $p<0.001$, $p=0.004$, $p=0.009$, $p=0.001$, $p=0.007$ ve $p=0.008$).

SONUÇ: Hiperkalemi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörlerin iyi bilinmesi ile kötü sonuçlar azaltılabilir. Hastane-İçi mortalite riski artmış hiperkalemik hastalarda alınabilecek ek önlemler ve hızlı müdahale ile mortalite riski en aza indirilebilir.

ANAHTAR KELİMELER: Diyabetes mellitus, Hiperkalemi, Mortalite, Yaş

ABSTRACT

OBJECTIVE: Hyperkalemia is an electrolyte imbalance that can lead to fatal results if not corrected. Patients with chronic kidney disease are prone to be hyperkalemic. Knowing the factors associated with hospital mortality in patients hospitalized for hyperkalemia may reduce mortality caused by hyperkalemia. In the present study, we aimed to research the factors associated with hospital mortality in patients with chronic kidney disease hospitalized for hyperkalemia.

MATERIAL AND METHODS: Patients who were hospitalized in the nephrology clinic between January 2019 and April 2022 and whose serum potassium level was >5.1 mEq/L were included in the study. Patients were divided into two groups as in-hospital deaths and survivors. The groups were compared in terms of laboratory, clinical, and demographic characteristics.

RESULTS: The current study includes 123 cases with a diagnosis of chronic kidney disease. The mean age of the participants was 65.92 ± 13.7 years. Age, diabetes mellitus, coronary artery disease, hemodialysis, potassium level, calcium and pH were found to be independent risk factors for mortality ($p=0.004$, $p<0.001$, $p=0.004$, $p=0.009$, $p=0.001$, $p=0.007$, and $p=0.008$ respectively).

CONCLUSIONS: Poor outcomes can be reduced by knowing the factors affecting mortality in patients hospitalized for hyperkalemia. In hyperkalemic patients with increased in-hospital mortality risk, the mortality risk can be minimized with additional precautions and rapid intervention.

KEYWORDS: Diabetes mellitus, Hyperkalemia, Mortality, Age

Geliş Tarihi / Received: 05.08.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 14.10.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Onur TUNCA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

E-mail: dronurtunca@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1958-7617, 0000-0001-7290-4680

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (01.07.2022/8).

INTRODUCTION

The kidneys are the main organs for keeping the serum potassium level within the normal range. Individuals with chronic kidney disease (CKD) are at higher risk of hyperkalemia than individuals with a normal glomerular filtration rate. (GFR) (1 - 3). In a recent review, it is reported that hyperkalemia is as high as 40 to 50% of patients with CKD (4). The most serious manifestations of hyperkalemia are paralysis and arrhythmias (5, 6).

Cardiac adverse effects of hyperkalemia may range from mild electrocardiographic changes to cardiac arrest. Cardiac manifestations are the main determinants of morbidity and mortality in hyperkalemia (7). Mortality rates may reach up to 67% if hyperkalemia is not treated immediately (8). Hyperkalemia is an independent risk factor for death in hospitalized patients, and mortality rates increase as potassium levels increase (9). In a recent study from China, Zhang et al. revealed that the 1-year risk of all-cause mortality increased 5.39 times in patients with hyperkalemia (10). There is not enough study investigating the risk factors for mortality in CKD patients hospitalized for hyperkalemia in our country.

In our study, we aimed to investigate parameters that may be risk factors for in-hospital mortality in patients with CKD hospitalized for hyperkalemia.

MATERIAL AND METHODS

Patients

Electronic files of all patients admitted to the nephrology clinic between January 2019 and April 2022 were retrospectively analyzed. Cases with a potassium level ≥ 5.1 mEq/L were included in the study. The potassium level at the time of hospitalization was evaluated. Patients aged < 18 years were excluded from the study. Demographical parameters, comorbidities, drug history, and laboratory parameters were recorded. All laboratory tests were analyzed with an automatically integrated analyzer (Cobas 6000, Roche, Switzerland). The files of 682 patients hospitalized in the nephrology clinic between the specified dates were reviewed. One hundred and twenty-three of these patients had po-

tassium levels above 5.1 mEq/L. Patients were divided into two groups; the alive group for patients discharged and the death group for patients who died for any reason in-hospital. CKD was defined as a GFR of less than 60 ml/min/1.73m² for at least 3 months. In order to determine the baseline CKD stage, patients who were examined by the nephrology outpatient clinic at least 3 times in the last 1 year were taken into consideration.

Management of Hyperkalemia

All patients were given a diet low in potassium since their hospitalization. Drugs that could increase serum potassium, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARB), and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) were discontinued. Patients with oral intake were given 880 mg of calcium polystyrene sulfonate with meals. Calcium gluconate therapy was given to all patients with serum potassium > 5 mEq/L. All patients presenting paralysis or cardiac manifestations were treated with emergency hemodialysis for hyperkalemia. In addition, patients with potassium > 5.1 mEq/L and peaked T-waves on ECG evaluation were also treated with hemodialysis. Intravenous insulin and dextrose, inhaled beta-2 agonists, and bicarbonate were used to increase the shift of potassium

Ethical Committee

Ethics Committee approval was received at the Local Ethics Committee, (Afyonkarahisar Health Sciences University Clinical Research Ethics Committee, dated 01.07.2022, code of ethics committee: 2011-KAEK-2, meeting number: 2022/8, decision number: 360).

Statistical Analysis

Categorical variables were presented as percentages and frequencies. Continuous variables were checked for normal distribution with the Shapiro Wilk test. Normally distributed continuous variables were presented as mean and standard deviation, and non-normally distributed continuous variables were presented as the median and interquartile range (IQR). Categorical variables were compared with the Chi-squ-

are test. Student t-test was used when comparing normally-distributed continuous variables, and the Mann-Whitney U test was used when comparing non-normally distributed continuous variables. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to investigate the parameters affecting in-hospital mortality. Parameters found to affect in-hospital mortality in univariate analyzes were included in the multivariate analysis. All the p values presented were bidirectional and the values with $p < 0.05$ were expressed as significant. Statistical analyzes were made with SPSS 26.0 package program.

RESULTS

Of the 123 patients, 51.2% (n= 63) were women and 48.8% (n= 60) were men. The mean age of the patients was 65.92 ± 13.7 years. While in-hospital death was seen in 13.8% (n= 17) of the patients, 86.2% (n= 106) were discharged. The group of patients who died were older and had a higher rate of congestive heart failure (CHF), coronary artery disease (CAD), diabetes mellitus (DM), stage 5 CKD and hemodialysis ($p = 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.003$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively)(Table 1).

Table 1: Comparison of characteristic features, comorbidities and drug history of groups

Parameters	All (n= 123)	Alive (n= 106)	Death (n= 17)	P
Age, mean \pm SS	65.92 \pm 13.7	64.25 \pm 13.6	76.29 \pm 9.7	0.001
Female gender, %-n	51.2-63	49.1-52	64.7-11	0.299
BMI, kg/m ²	28.38 \pm 3.1	28.28 \pm 2.7	28.88 \pm 4.1	0.764
Diabetes mellitus, %-n	56.1-69	50-53	94.1-16	<0.001
Hypertension, %-n	84.6-104	83-88	94.1-16	0.468
Coronary artery disease, %-n	30.9-38	25.5-27	64.7-11	0.003
Congestive heart failure, %-n	13-16	7.5-8	47.1-8	<0.001
Cerebrovascular disease, %-n	12.2-15	13.2-14	5.9-1	0.691
Baseline CKD stage, %-n				
Stage 3 (GFR= 59-30 ml/min/1.73m ²)	17.9-22	20.8-22	0	
Stage 4 (GFR= 29-15 ml/min/1.73m ²)	61.8-76	66-70	35.3-6	<0.001
Stage 5 (GFR< 15 ml/min/1.73m ²)	20.3-25	13.2-14	64.7-11	
CKD etiology, %-n				
Diabetes mellitus	39.8-49	36.8-39	58.8-10	
Hypertension	37.4-46	38.7-41	29.4-5	
Chronic glomerulonephritis	13-16	13.2-14	11.8-2	0.397
Polycystic kidney disease	6.5-8	7.5-8	0	
Obstructive	3.3-4	3.8-4	0	
Hemodialysis, %-n	41.5-51	33-35	94.1-16	<0.001
RAAS inhibitors, %-n	48.8-60	50.9-54	35.3-6	0.299
Beta-Blockers, %-n	61.8-76	59.4-63	76.5-13	0.282
Calcium channel blockers, %-n	46.3-57	47.1-50	41.2-7	0.645
Diuretics, %-n	4.9-6	5.7-6	0	0.539

BMI= body mass index, CKD= chronic kidney disease, RAAS= renin-angiotensin-aldosterone system

The group of patients who died had higher serum potassium and phosphorus levels and they had lower serum calcium, pH, and HCO₃ levels ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.002$, $p < 0.001$, and $p = 0.039$, respectively) (Table 2).

Univariate analysis revealed that age, DM, CAD, CHF, hemodialysis, serum potassium, calcium, and pH were risk factors for mortality ($p = 0.001$, $p = 0.008$, $p = 0.002$, $p = 0.006$, $p = 0.001$, $p < 0.001$,

$p = 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). Multivariate analysis showed that age, DM, CAD, hemodialysis, potassium, calcium, and pH were independent risk factors for mortality ($p = 0.004$, $p < 0.001$, $p = 0.004$, $p = 0.009$, $p = 0.001$, $p = 0.007$ and $p = 0.008$, respectively) (Table 3).

Table 2: Comparisons of laboratory parameters of the groups

Parameters	All (n= 123)	Alive (n= 106)	Death (n= 17)	p
Urea (mg/dl)	160.11 \pm 54.3	160.03 \pm 56.6	160.51 \pm 33.3	0.977
Creatinin (mg/dl)	5.07 \pm 2.43	5.10 \pm 2.6	4.92 \pm 1.6	0.939
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	13.84 \pm 10.1	14.34 \pm 10.7	10.74 \pm 5.2	0.494
Sodium (mEq/L)	134.22 \pm 7.3	133.92 \pm 7.7	136.12 \pm 3.4	0.201
Potassium (mEq/L)	5.86 \pm 0.7	5.68 \pm 0.5	6.96 \pm 0.7	<0.001
Alanin aminotransferase (U/L)	14.22 \pm 8.2	14.73 \pm 8.3	13.06 \pm 6.9	0.789
Albumin (gr/dL)	3.60 \pm 0.6	3.65 \pm 0.6	3.29 \pm 0.8	0.059
Calcium (mg/dL)	8.79 \pm 1.0	8.77 \pm 1.1	8.67 \pm 1.0	0.002
Phosphorus (mg/dL)	5.14 \pm 1.2	4.96 \pm 1.2	6.25 \pm 1.2	<0.001
PTH (pg/ml)	238.3 \pm 250.1	303.5 \pm 411.5	227.9 \pm 214.5	0.733
Leukocyte (x10 ³ / μ L)	8.62 \pm 2.4	8.54 \pm 2.4	9.17 \pm 2.6	0.218
Hemoglobin (gr/dL)	10.38 \pm 2.4	10.53 \pm 2.4	9.44 \pm 2.4	0.088
Platelet (x10 ³ / μ L)	238.1 \pm 79.8	241.6 \pm 84.3	216.3 \pm 36.9	0.545
pH	7.29 \pm 0.1	7.31 \pm 0.09	7.20 \pm 0.09	<0.001
HCO ₃ (mmol/L)	16.67 \pm 4.4	17.98 \pm 4.1	14.02 \pm 5.1	0.039

eGFR= estimated glomerular filtration rate, PTH= parathormone

Table 3: Univariate and multivariate regression analysis for determining risk factors of mortality

Parameters	Univariate		Multivariate	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age	1.112(1.042-1.186)	0.001	1.245(1.012-1.348)	0.004
Diabetes mellitus	8.765(2.048-12.015)	0.008	5.673(3.567-9.913)	<0.001
CAD	5.364(1.810-5.898)	0.002	3.142(2.456-5.814)	0.004
CHF	1.889(1.298-3.947)	0.006	1.679(0.986-4.716)	0.127
Baseline CKD				
Stage 3 (reference)				
Stage 4	1.263(0.765-4.543)	0.998		
Stage 5	1.467(0.907-2.903)	0.657		
Hemodialysis	3.457(2.135-6.701)	0.001	3.112(2.145-6.659)	0.009
Potassium	9.777(5.813-16.876)	<0.001	8.788(6.143-10.978)	0.001
Calcium	0.734(0.658-0.811)	0.001	0.872(0.671-0.899)	0.007
Phosphorus	2.145(0.918-3.246)	0.787		
pH	7.839(1.317-46.636)	0.001	4.125(2.156-5.713)	0.008

CAD= coronary artery disease, CHF= congestive heart failure, CKD= chronic kidney disease

DISCUSSION

In our study, parameters affecting mortality in CKD patients hospitalized in our service due to hyperkalemia were investigated. Although hyperkalemia is an electrolyte imbalance that can increase the risk of mortality on its own, our study was designed considering that some parameters may cause to patient death. A well-known risk factor for mortality in individuals with CKD is potassium itself. A study showed that the 6-month mortality rate in CKD patients with hyperkalemia was 4.3 times higher than in CKD patients without hyperkalemia. They also showed that hyperkalemia increases the risk of death 4.85 times (11). In another study; Einhorn et al showed that the risk of hyperkalemia increased in patients with CKD, and the risk of death increased 1 day after hyperkalemia was detected (12). In our study, we showed that hyperkalemia is an independent risk factor for hospital mortality in CKD hospitalized for hyperkalemia.

In most clinical situations, advanced age is among the risk factors for mortality (13 - 15). It is also among the independent risk factors for mortality in CKD (16). We think that

the frequency of diagnosed or undiagnosed CAD may be high in elderly patients and this may have contributed to in-hospital mortality. In our study, age is among the independent risk factors for in-hospital mortality.

DM is accepted as the equivalent of CAD. DM is still the most important cause of CKD globally. There are numerous meta-analyses showing that DM is an independent risk factor for in-hospital mortality in various diseases (17 - 20). DM is also a risk factor for mortality in CKD (21). This study shows that DM is among the independent risk factors for in-hospital mortality in individuals with CKD hospitalized with hyperkalemia. It can be thought that macrovascular complications of diabetes and microvascular complications such as diabetic nephropathy and diabetic neuropathy may also contribute to mortality in individuals with diabetes.

A significant proportion of deaths in the world are due to cardiovascular events. CAD is one of the cardiovascular disease and it may increase in-hospital mortality (22, 23). Cardiovascular diseases are also the major cause of death in patients with CKD (24, 25). This study revealed that CAD is among the independent risk factors for hospital mortality in CKD with hyperkalemia. For this reason, we think that the cardiac effects of hyperkalemia may occur more easily in CAD patients.

Hemodialysis is a powerful treatment choice in patients with hyperkalemia. It is especially used in patients with serious symptoms such as paralysis and cardiac findings due to hyperkalemia. Hemodialysis itself also has some adverse cardiac side effects (26). Li et al showed that fluctuation of serum potassium may cause cardiovascular mortality in patients treated with peritoneal dialysis (27). The present study showed that hemodialysis is among the independent risk factors for in-hospital mortality in CKD with hyperkalemia. This may be because patients who already have more severe hyperkalemia on dialysis or because of potassium levels drop rapidly after dialysis.

Calcium is cardioprotective from the negative effects of hyperkalemia. This is why the initial

treatment of hyperkalemia begins with calcium gluconate. Hypocalcemia increases the cardiac toxicity of hypokalemia (28). We could not find any study in the literature showing whether serum calcium levels would be protective in patients with hyperkalemia. Our study suggests that patients having higher serum calcium levels are more likely to survive.

Metabolic acidosis is one of the complications of CKD and also it is closely associated with mortality in patients with CKD (29). Metabolic acidosis may also exacerbate hyperkalemia by causing potassium outflow from the cell to the outside of the cell. Tangri et al showed that metabolic acidosis is an independent risk factor for CKD progression, renal replacement therapy, and all-cause mortality in stage 3-5 CKD patients with non-dialysis dependence (30). Our study suggests that metabolic acidosis is among the independent risk factors for in-hospital mortality in CKD with hyperkalemia.

Another important finding of our study is the usage rates of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, such as ACEI and ARB, were similar in death and surviving groups. These drugs are known as reno-cardioprotective, but the most feared side effect is hyperkalemia, which can be seen more frequently, especially in patients with CKD. Our study suggests that the use of RAAS inhibitors does not affect in-hospital mortality in CKD patients hospitalized for hyperkalemia.

The limitations of the current study are as follows. Firstly; it is a single-center study. Secondly; it included a small number of patients and thirdly; it does not include the potassium course of the patients. However, we think that our findings contribute to the literature in terms of hyperkalemia management. In conclusion, our study shows that there are some additional risk factors for mortality in hyperkalemic CKD patients. Higher potassium, higher age, presence of DM, presence of CAD, being treated with hemodialysis, lower calcium and lower pH appear to be independent risk factors for mortality in hyperkalemic CKD patients.

REFERENCES

1. Jain N, Kotla S, Little BB, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1510-3.
2. Epstein M, Pitt B. Recent advances in pharmacological treatments of hyperkalemia: focus on patiomer. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(10):1435-48.
3. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):164-71.
4. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(11):653-62.
5. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(11):3155-65.
6. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe Hyperkalemia: Can the Electrocardiogram Risk Stratify for Short-term Adverse Events? *West J Emerg Med.* 2017;18(5):963-71.
7. Segura J, Ruilope LM. Hyperkalemia risk and treatment of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2008;4(4):455-64.
8. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3246-51.
9. Paice B, Gray JM, McBride D, Donnelly T, Lawson DH. Hyperkalaemia in patients in hospital. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6372):1189-92.
10. Zhang J, He X, Wu J. The Impact of Hyperkalemia on Mortality and Healthcare Resource Utilization Among Patients With Chronic Kidney Disease: A Matched Cohort Study in China. *Front Public Health.* 2022;10:855395.
11. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes—a Danish population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(9):1610-20.
12. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2009;22;169(12):1156-62.
13. Piovezan RD, Oliveira D, Arias N, et al. Mortality Rates and Mortality Risk Factors in Older Adults with Dementia from Low- and Middle-Income Countries: The 10/66 Dementia Research Group Population-Based Cohort Study. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(2):581-93.
14. Nomura Y, Shimada M, Kakuta E, et al. Mortality-and Health-Related Factors in a Community-Dwelling of Oldest-Older Adults at the Age of 90: A 10-Year Follow-Up Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9584.
15. Wu H, Le Couteur DG, Hilmer SN. Mortality trends of stroke and dementia: Changing landscapes and new challenges. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(10):2888-98.
16. Saeed F, Arrigain S, Schold JD, et al. What are the Risk Factors for One-Year Mortality in Older Patients with Chronic Kidney Disease? An Analysis of the Cleveland Clinic CKD Registry. *Nephron.* 2019;141(2):98-104.
17. Palaiodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones (Athens).* 2021;20(2):305-14.
18. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet.* 2021;397(10279):1085-94.
19. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;238:151-58.
20. Salehidoost R, Mansouri A, Amini M, Aminorroaya Yamini S, Aminorroaya A. Diabetes and all-cause mortality, a 18-year follow-up study. *Sci Rep.* 2020;10(1):3183.
21. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302-8.
22. Castro-Dominguez YS, Wang Y, Minges KE, et al. Predicting In-Hospital Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(3):216-29.
23. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(1):25-32.
24. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2504-11.
25. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Cause-Specific Deaths in Non-Dialysis-Dependent CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2512-20.
26. Ma L, Zhao S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;238:151-58.
27. Li SH, Xie JT, Long HB, et al. Time-averaged serum potassium levels and its fluctuation associate with 5-year survival of peritoneal dialysis patients: two-center based study. *Sci Rep.* 2015;5:15743.
28. Braun HA, Van Horne R, Bettinger JC, et al. The influence of hypocalcemia induced by sodium ethylenediamine tetraacetate on the toxicity of potassium; an experimental study. *J Lab Clin Med.* 1955;46(4):544-8.
29. Raikou VD. Metabolic acidosis status and mortality in patients on the end stage of renal disease. *J Transl Int Med.* 2016;4(4):170-77.

30. Tangri N, Reaven NL, Funk SE, et al. Metabolic acidosis is associated with increased risk of adverse kidney outcomes and mortality in patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease: an observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):185.

ABAMEKTİN KAYNAKLI MİDE TOKSİSİTESİNDE HESPERİDİNİN OKSİDATİF STRES, İNFLAMASYON VE APOPTOZ ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİSİ

PROTECTIVE EFFECT OF HESPERIDIN ON OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATION AND APOPTOSIS IN ABAMECTIN-INDUCED GASTRIC TOXICITY

Sibel Çiğdem TUNCER¹, Cihan GÜR², Hasan ŞİMŞEK³, Fatih Mehmet KANDEMİR¹

¹Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

²Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

³Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Abamectin günümüzde tarım endüstrisinde çok fazla kullanılan bir pestisit türü olup uzun süreli maruziyet sonucunda toksik etkilere sahiptir. Uzun süreli abamectin maruziyeti sonucunda özellikle oksidatif stres ilişkili inflamasyon ve apoptoz artışına neden olmaktadır. Hesperidin, narenciyelerde doğal olarak bulunan antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilere sahip bir flavanoiddir. Bu çalışmada, abamectin kaynaklı mide doku hasarı üzerine doğal bir antioksidan olan hesperidin kullanımı ve muhtemel etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 28 gün boyunca 1 mg/kg dozda abamectin uygulamasından 30 dakika önce grubuna göre 100 ve 200 mg/kg hesperidin uygulaması yapıldı. 29. günde 35 adet hayvan dekapite edilerek mide dokuları alındı ve biyokimyasal yöntemler ile oksidatif stres, inflamasyon ve apoptotik parametrelerin analizi yapıldı.

BULGULAR: Abamectin mide dokularında oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz parametrelerinin düzeylerini kontrol grubuna göre arttırdı ($p<0,001$). Hesperidin uygulamasıyla birlikte abamectine bağlı tüm bu artış miktarlarında azalmalar meydana gelmiştir ($p<0,001$).

SONUÇ: Abamectin maruziyetinin neden olduğu mide dokularındaki toksik etkiye karşı hesperidin potansiyel koruyucu özelliklere sahip olduğu sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELER: Abamectin, Hesperidin, Oksidatif stres, inflamasyon, Apoptoz.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Abamectin is a pesticide type that is widely used in the agricultural industry today and has toxic effects because of long-term exposure. As a result of long-term exposure to abamectin, it causes an increase in oxidative stress-related inflammation and apoptosis. Hesperidin is a flavonoid found naturally in citrus fruits with antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects. In this study, it was aimed to investigate the use and possible effects of hesperidin, a natural antioxidant, on abamectin-induced gastric tissue damage.

MATERIAL AND METHODS: 100 or 200 mg/kg (according to the group) hesperidin was administered 30 min before the 1 mg/kg dose of abamectin for 28 days. On the 29th day, 35 animals were decapitated and their stomach tissues were removed and oxidative stress, inflammation, and apoptotic parameters were analyzed by biochemical methods.

RESULTS: Abamectin increased the levels of oxidative stress, inflammation, and apoptosis parameters in gastric tissues compared to the control group ($p<0,001$). With the administration of hesperidin, all these abamectin-induced increases decreased ($p<0,001$).

CONCLUSIONS: It was concluded that hesperidin has potential protective properties against the toxic effect on gastric tissues caused by abamectin exposure.

KEYWORDS: Abamectin, Hesperidine, Oxidative stress, Inflammation, Apoptosis.

Geliş Tarihi / Received: 13.01.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 13.03.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Sibel Çiğdem TUNCER

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

E-mail: cigdemtuncer@aksaray.edu.tr

Orcid No (sırasıyla): 0000-0002-6250-5093, 0000-0001-6775-7858, 0000-0001-5573-4923, 0000-0002-8490-2479

Etik Kurul / Ethical Committee: Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (11.11.2022/266).

GİRİŞ

Tarım endüstrisinde farklı amaçlar doğrultusunda kullanılan kimyasalların kontrolsüz kullanımı, tüm dünyada yaygın olarak artmakta ve insanlarla birlikte ekolojik çevre için tehdit haline gelmektedir (1). Güçlü böcek öldürücü ve antihelmintik aktivitesi nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak kullanılan pestisitlerden avermektin ailesinin bir üyesi olan Abamektin (ABM), makrosiklik lakton bir disakkarit olup, toprakta bulunan *Streptomyces avermitilis* bakterisi tarafından doğal olarak fermente edilerek elde edilmektedir (2). ABM, tarımda özellikle pamuk, narenciye, mısır, patates, fasulye gibi ürünlerin verimliliğinin artmasında ve hayvancılıkta besi hayvanlarının mide-bağırsak nematodları ve akciğer kurtlarıyla mücadelede yaygın olarak kullanılmaktadır (3, 4). ABM'nin lipofilik özelliği yüksek olup, toprağa hızlıca nüfuz ederek hızlı fotolize olur. Bu nedenle ABM, uygulandığı tarım topraklarındaki uzun süreler kalabilmektedir (5). ABM, insan vücudunda toksik etkileri nedeniyle Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından "T+, R48/25 Toksik" sınıfında kategorilendirilmiştir (6). ABM etkisini gama-aminobütirik asit (GABA) reseptörleri üzerinde göstermektedir (7). ABM maruziyetinin süresine bağlı olarak insan vücudunda farklı komplikasyon meydana gelmektedir. Hafif maruziyet sonrası bulantı, kusma, ishal ve halsizlik; orta derecede maruziyet sonrası dilate pupiller, mide bulantısı, konfüzyon, koma; uzun süreli maruziyet sonrası ise koma, solunum yetmezliği, asidoz ve nadiren ölüm görülebilmektedir (8). Toksik maddelere maruziyet sonucunda oksidanların artmasıyla bozulacak dengiyi korumak için antioksidanların kullanılması gerekebilmektedir (9). Antioksidanlar doğal bitkilerde yaygın olarak bulunmakla birlikte çeşitli ilaçlara karşı doku ve organ toksisitelerini azaltmadaki etkinlikleri açısından ön plana çıkmaktadır. Endojen ve eksojen antioksidanlar, "serbest radikal temizleyiciler" olarak adlandırılıp reaktif oksijen türlerine (ROS) bağlı hasarı önleyebilir ve onarabilmektedir (10).

Araştırmalarda son zamanlarda doğal bitkiler ilgi çekmektedir. Doğal bitkiler, alkaloidler, glikozitler, flavonoidler, fenolik bileşikler ve kannabinoidler gibi farmakolojik etkilere sahiptirler.

Anti-inflamatuvar, antialerjik, antiviral, antibakteriyel, antitümör ve antioksidan özelliklerinden dolayı flavonoidler ön plana çıkmaktadır (11, 12). Flavonoidler, değişken fenolik yapılarla sahip doğal maddelerdir. Neredeyse tüm flavonoid gruplarının en çok araştırılan özelliği, antioksidan olarak hareket etme yetenekleridir (13). Antioksidan özellikleri, başta lipit peroksidasyonunu inhibe ederek gerçekleşmektedir (14).

Hesperidin ($C_{28}H_{34}O_{15}$ - HES), ilk olarak Fransız kimyager Lebreton tarafından tanımlanan ve turunçgil kabuğundan izole edilen bir flavonoid glikozittir (15). HES, insanlarda ve sıçanlarda hesperetin olarak bilinen aktif aglikonlara metabolize edilmektedir (16). HES, anti-inflamatuvar, anti-oksidatif, anti-obezite ve anti-kanser aktivitelerine sahip olmakla birlikte kolesterol seviyelerini ve kan basıncını düşürebilmektedir (15). Daha önce yapılan çalışmalar, HES'in sıçanlarda Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve Kaspaz-3 dahil olmak üzere inflamatuvar ve apoptotik mediyatörlerin inhibisyonu yoluyla sıçanda bazı dokularda hasara karşı koruyucu etki gösterdiği ortaya konmuştur (17).

Mevcut çalışmada, sıçanlarda ABM kaynaklı mide toksisitesinde HES'in oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz yolaklarının kilit parametreleri üzerine etkilerinin biyokimyasal ve moleküler yöntemler ile araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deneysel Prosedür

Sıçanlar rastgele, her grupta 7 hayvan olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır ve gruplar literatüre göre belirlenmiştir (2).

1) Kontrol Grubu: 28 gün boyunca serum fizyolojik çözeltisi oral olarak verildi.

2) Hesperidin Grubu (HES): 28 gün boyunca iki günde bir 200 mg/ kg dozda HES oral olarak gavajla verildi.

3) Abamektin Grubu (ABM): 28 gün boyunca iki günde bir ABM 1 mg/kg dozunda oral olarak gavajla verildi.

4) Abamektin + Hesperidin 100 mg/kg (ABM+HES100) Grubu: 28 gün boyunca iki günde bir ABM 1 mg/

kg dozunda oral olarak gavajla verildi. ABM uygulamasından 30 dk. önce HES 100 mg/kg dozunda oral olarak gavajla verildi.

5) Abamektin + Hesperidin 200 mg/kg (ABM+HES200 mg) Grubu: 28 gün boyunca iki günde bir ABM 1 mg/kg dozunda oral olarak gavajla verildi. ABM uygulamasından 30 dk. önce HES 200 mg/kg dozunda oral olarak gavajla verildi.

Doku Alımı

Son ABM uygulamasından 24 saat sonra (29. gün) sıçanlar hafif sevofloran anestezisi altında dekapite edilerek mide dokuları alındı. Alınan dokular biyokimyasal analizler yapılmaya kadar -20°C'de saklandı.

Lipit Peroksidasyon Analizi

Sıçanların mide dokularından malondialdehit (MDA) analizi yapılarak lipit peroksidasyon düzeyi belirlendi. Analiz için mide dokuları %1,15 potasyum klorür (KCl) solüsyonu içerisinde homojenize edildikten sonra homojenizatlar 15 dk. boyunca 3,500 RPM'de santrifüj edildi. Süpernatant kısmı analizlerde kullanılmak üzere alındı. MDA düzeyleri, Placer et al. tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak belirlendi (18).

Antioksidan Analizi

Sıçanların mide dokularında antioksidan durumunun analizi için katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri ve glutatyon (GSH) seviyeleri ölçüldü. SOD ve KAT düzeylerinin ölçümü için süpernatantlar, lipit peroksidasyondaki gibi elde edildi. GPx aktivitesinin ve GSH seviyelerinin belirlenmesi için kullanılan süpernatantlar ise 10,000 RPM'de 20dk. santrifüj sonucu elde edildi. SOD aktivitesi Sun et al. yöntemine göre (19); KAT aktivitesi, Aebi yöntemine göre (20); GPx aktivitesi, Lawrence ve Burk tarafından geliştirilen yöntemine göre (21); GSH seviyeleri ise Sedlak ve Lindsay'ın belirlediği yöntemine göre ölçüldü (22). Enzim aktivitelerini hesaplamak için mide dokularının toplam protein içeriği gerekiyordu. Bunu belirlemek için Lowry et al. yöntemi kullanıldı (23).

Total RNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi

Sıçanların mide dokularından total RNA izolasyonu hibrizol reagent (HibriGen) ile yapıldı. RNA izolasyonu aşamasında tüm işlemler üre-

ticinin talimatlarına bire bir uyularak yapıldı. İşlemlerin sonunda elde edilen RNA'lar RNaz içermeyen su ile çözdürüldü ve NanoDrop (Bio-Tek Instruments Epoch, USA) cihazında konsantrasyonları ölçülerek 1000 ng//µl'ye eşitlendi. Daha sonra bu RNA'lar cDNA sentez kiti (Bio-Rad, USA) ile çift zincirli cDNA'ya dönüştürüldü. Bu işlemler de üreticinin talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi.

RT-PCR Analizi

cDNA'lar, **Tablo 1**'de dizilimleri verilen genlerin görel mRNA transkript seviyelerinin belirlenmesinde kullanıldı. Bunun için cDNA'lar ilgili genlerin primerleri ve iTaq Universal SYBR® Green Supermix ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon üreticinin talimatları ile ROTOR-GENE Q (Qiagen, Almanya) cihazında gerçekleştirildi. Sürecin sonunda cihazdan alınan CT değerleri ile $2^{-\Delta\Delta CT}$ metodu (24) kullanılarak genlerin kat değişimleri hesaplandı. β -aktin housekeeping gen olarak kullanıldı.

Tablo 1: Primerlerin dizilimleri

Gen	Dizilim (5'-3')	Uzunluk (bp)	ID no
NF- κ B	F: AGTCCGCGCCCTTCTAAAC R: CAATGGCCCTCTGTAGCCC	106	NM_001276711.1
IL-1 β	F: ATGGCAACTGTCCCTGAACCT R: AGTGACACTGGCTTCTGAA	197	NM_031512.2
TNF- α	F: CTCGAGTGACAAGCCGCTAG R: ATCTGCTGGTAGCACCAGTT	139	NM_012675.3
iNOS	F: AGATCAATGCAGCTGTGGTC R: GGCCTGATCTGGTAGTAGTAGA	235	NM_012611.3
COX-2	F: AGCTTCTCTGAGGAGAGAG R: CTCGACCGGATGACCTGATAT	240	NM_017232.3
Kaspaz-3	F: ACTGGAATGTCAGCTGCGAA R: GCAGTAGTGGCTCTGAAGA	270	NM_012922.2
β -Actin	F: GAGCCTTCTCTTGGGTATG R: AGCTCAGTAACAGTCGGCCT	360	NM_031144.3

Etik Kurul

Deneylerde 35 adet erkek Sprague dawley sıçan (220-250gr, 12-14 haftalık) kullanıldı. Deney hayvanları, Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden (Erzurum, Türkiye) temin edildi. Sıçanlar, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, havalandırılmalı, sabit ısı (23±2°C) standart şartlar altındaki barındırıldı. Beslenmeleri için standart sıçan yemi ve içme suyu, ad libitum uygulandı. Etik onay Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından alındı (11.11.2022, 2022-22/266).

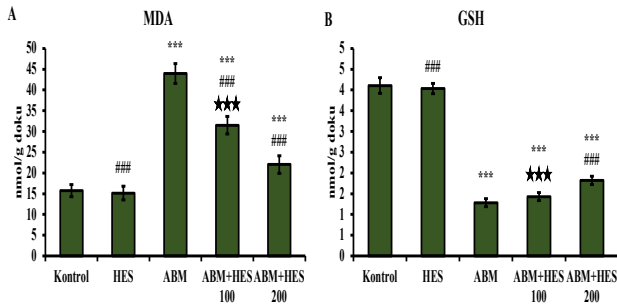
İstatistiksel Analiz

GraphPad Prism 5.0 yazılımından yararlanılarak edilen bulgular, ortalama ± standart sapma olarak verildi. Veriler, çoklu karşılaştırmalar için Tukey'nin post hoc testleri ile tek yönlü ANOVA kullanılarak analiz edildi. p < 0,05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

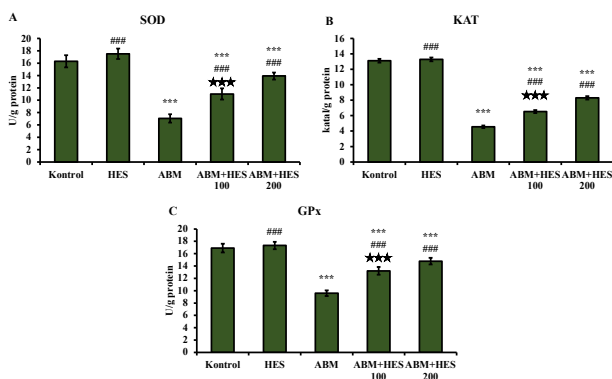
BULGULAR

Oksidan/Antioksidan Bulguları

Mide dokularında oksidan düzeyi için MDA (Şekil 1A) ve antioksidan düzeyi için ise GSH (Şekil 1B) düzeyleri ile SOD (Şekil 2A), KAT (Şekil 2B), GPx (Şekil 2C) aktiviteleri ölçülmüştür. Elde edilen bulgulara göre, kontrol grubuyla kıyaslandığında ABM grubunda MDA düzeyinde artış, GSH düzeyinde ise azalma meydana gelmiştir ($p < 0,001$). ABM grubuna göre ABM+HES200 gruplarında MDA düzeyinde azalma, GSH düzeyinde ise artış meydana gelmiştir ($p < 0,001$) Enzim aktivitelerine bakıldığında, kontrol grubuna göre ABM grubunda SOD, KAT ve GPx aktivitelerinde azalma ($p < 0,001$), ABM grubuna göre ABM+HES100 ve ABM+HES200 gruplarında artış meydana gelmiştir ($p < 0,001$) (Şekil 1 ve Şekil 2).



Şekil 1: ABM ve HES uygulamalarının mide dokularında A: MDA ve B: GSH düzeyleri üzerine etkileri. MDA: malondialdehit, GSH: glutatyon. İstatistiksel farklılık (kontrol grubuna kıyasla: *** $p < 0,001$; ABM grubuna kıyasla: ### $p < 0,001$; ABM+HES100 ile ABM+HES200: ** $p < 0,001$) One-Way Anova testi ile belirlendi.

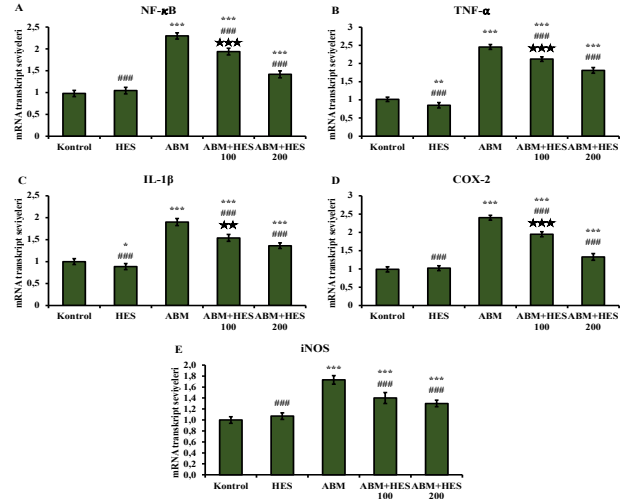


Şekil 2: ABM ve HES uygulamalarının mide dokularında A: SOD, B: KAT ve C: GPx aktiviteleri üzerine etkileri. SOD: süperoksit dismutaz, KAT: katalaz, GPx: glutatyon peroksidaz. İstatistiksel farklılık (kontrol grubuna kıyasla: *** $p < 0,001$; ABM grubuna kıyasla: ### $p < 0,001$; ABM+HES100 ile ABM+HES200: ** $p < 0,001$) One-Way Anova testi ile belirlendi.

İnflamasyon Bulguları

Mide dokularında inflamasyon ile ilişkili NF- κ B (Şekil 3A), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) (Şekil 3B), interlökin-1 β (IL-1 β) (Şekil 3C),

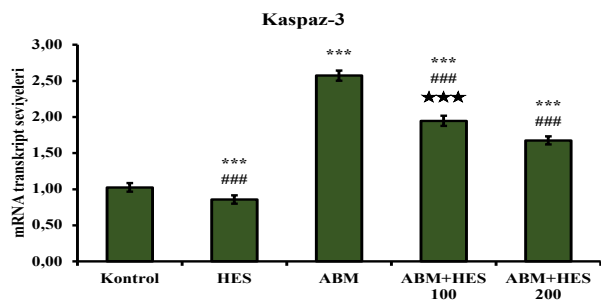
Siklooksijenaz-2 (COX-2) (Şekil 3D) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) (Şekil 3E) transkript düzeyleri RT-PCR metoduyla incelenmiştir. mRNA transkript bulgularına göre, kontrol grubu ile kıyasla ABM grubunda tüm parametrelerde anlamlı artış olmuştur ($p < 0,001$). ABM grubuna göre ABM+HES100 ve ABM+HES200 gruplarında bu parametrelerin anlamlı azaldığı tespit edilmiştir ($p < 0,001$) (Şekil 3).



Şekil 3: ABM ve HES uygulamalarının mide dokularında A: NF- κ B, B: TNF- α , C: IL-1 β , D: COX-2, E: iNOS mRNA transkripsiyon seviyeleri üzerine etkileri. NF- κ B: nükleer faktör kappa B, TNF- α : tümör nekroz faktör-alfa, IL-1 β : interlökin-1 β , COX-2: siklooksijenaz-2, iNOS: indüklenebilir nitrik oksit sentaz. İstatistiksel farklılık (kontrol grubuna kıyasla: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; ABM grubuna kıyasla: ### $p < 0,001$, ABM+HES100 ile ABM+HES200: $p < 0,001$, *** $p < 0,001$) One-Way Anova testi ile belirlendi.

Apoptoz Bulguları

Mide dokularında apoptoz düzeyini belirlemek amacıyla, Kaspaz-3 (Şekil 4) mRNA transkript düzeyleri RT-PCR metoduyla ölçülmüştür. mRNA transkript bulgularına göre, kontrol grubuyla kıyaslandığında ABM grubunda apoptotik faktörler olan Kaspaz-3 düzeylerinde artış ($p < 0,001$) tespit edilmiştir. ABM grubuna göre ABM+HES100 ve ABM+HES200 gruplarında Kaspaz-3 düzeylerinde azalma ($p < 0,001$) tespit edilmiştir.



Şekil 4: ABM ve HES uygulamalarının mide dokularında apoptotik Kaspaz-3 mRNA transkripsiyon düzeyi üzerine etkileri. İstatistiksel farklılık (kontrol grubuna kıyasla: *** $p < 0,001$; ABM grubuna kıyasla: ### $p < 0,001$; ABM+HES100 ile ABM+HES200: ** $p < 0,001$) One-Way Anova testi ile belirlendi.

TARTIŞMA

Gelişen tarım endüstrisinde, tarımsal ürünleri hastalıklardan ve haşerelerden korumak için pestisitler yaygın olarak kullanılmaktadır (25) Yaygın kullanılan bir pestisit türü olan ABM'nin günümüzde giderek artan kullanımına bağlı olarak, hedef dışı organizmalarda da toksik etkisi olması nedeniyle endişeler artırmıştır (26). Bitkilerde doğal olarak bulunan flavanoidler, vücuttaki sağlık sorunlarına karşı etkili oldukları için umut verici ajanlardır (27). HES, narenciyelerde bulunan flavonoid bir bileşik olup antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik gibi özelliklere sahiptir (28). Bu çalışmada, ABM kaynaklı sıçan mide toksisitesinde HES'in oksidatif stres, inflamasyon ve apoptotik aktiviteler üzerindeki etkileri biyokimyasal ve moleküler yöntemlerle araştırıldı.

Hücre zarındaki en önemli bileşenlerden birinin lipitler olması nedeniyle ROS düzeylerindeki artış lipid peroksidasyonunu tetiklemektedir. Çoklu yağ asitlerinin metabolizmasında son ürün olan MDA (29), oksidatif stres düzeyinin göstergesi olup, KAT, SOD ve GPx gibi enzimler, oksidatif stresi azaltarak antioksidan özellik göstermektedir (30). Koruyucu mekanizmalardan bir diğeri ise GSH olup, oluşan ROS ürünlerini bağlayarak dokuyu oksidatif hasara karşı korumaktadır (2). ABM maruziyeti, ROS arttırarak oksidatif strese neden olmaktadır (26). Çalışmamızda, oksidatif stres bulguları beraber değerlendirildiğinde, ABM maruziyetine bağlı olarak mide dokularında MDA düzeylerinde artış ve antioksidan enzim aktiviteleri ile GSH düzeyinde azalma meydana gelmiş ve sonuç olarak oksidatif stres düzeyi artmıştır. Diğer taraftan HES uygulamasıyla birlikte özellikle artış gösteren MDA düzeylerinde azalma görülürken, azalan antioksidan enzim ve GSH düzeylerinde artışlar meydana gelerek antioksidan aktivitede artış tespit edilmiştir. Özellikle HES'in 200mg/kg dozunda bu aktivitesi daha belirgin görülmüştür. Dolayısıyla mide dokusunda ABM maruziyetinin oksidatif stresi arttırarak dokuda hasara neden olduğu, HES tedavisinin ise bu etkiyi azaltarak mide dokularında oksidatif strese karşı iyileştirici etki göstermiştir.

Apoptoz, oksidatif stres durumunun dokuda uzamasıyla başlamaktadır (31). ROS büyük oranda mitokondride üretilir ve programlan-

mış hücre ölümü olarak bilinen apoptoz gelişiminde önemli etkiye sahiptir (32). Apoptoz, vücuttaki hasar görmüş veya tehlikeli hücreleri ortadan kaldıran koruyucu mekanizma iken diğer taraftan sağlıklı hücrelerde, hücrel stres veya hasar oluşturmaktadır (33). Kaspaz-3 apoptozda kilit konumdaki bir faktör olup (34) aktive olduktan sonra çoğu hücrel hedefin proteolitik bozulmasına ve sonunda hücre ölümüne neden olmaktadır (35). Çalışmamızda mide dokularında ABM maruziyetine bağlı olarak apoptotik faktörlerden Kaspaz-3 mRNA transkript düzeyleri artmıştır. ABM ile birlikte HES uygulandığında bu durum tersi etki göstermiştir ve Kaspaz-3 mRNA transkripsiyon düzeyinde azalma meydana gelmiştir. Dolayısıyla ABM maruziyetinin apoptozu tetiklediği ve HES uygulamasının apoptozu karşı mide dokusunda koruyucu etkili olduğu söylenebilir.

Oksidatif stresin uzamasına bağlı oluşan olaylardan diğeri de inflamasyondur ve NF-κB'nin ekspresyonu tetiklenir (36). NF-κB'nin aktive olmasıyla TNF-α, IL-1β, ve COX-2 gibi proinflamatuar sitokin genlerinde aktivasyon başlayarak inflamatuvar yanıt meydana gelir (37). İnflamasyonun oluşmasında proinflamatuar sitokinlerin rol oynadığı ve TNF-α ve IL-1β'nin bunda aktif rol aldığı bilinmektedir (38). COX-2, inflamatuvar bir etken olup NF-κB geni tarafından eksprese edilerek normal dokularda ROS üretimi ile ilişkilidir (39). İnflamasyon, stres gibi akut durumlarda salınan iNOS'un ekspresyonunda TNF-α yönlendirici etkiye sahiptir (40). Mevcut çalışmada, ABM maruziyetinin NF-κB ve uyardığı TNF-α, IL-1β, COX-2 ve iNOS transkript düzeylerinde artışa neden olarak mide dokularında inflamasyon meydana gelmiştir. ABM ile birlikte HES uygulandığında, ABM maruziyetine bağlı gelişen inflamasyon hasarına karşı HES'in tersi yönde etki göstererek bu parametreleri azalttığı tespit edilmiştir. ABM maruziyetine bağlı inflamasyonun neden olduğu mide doku hasarında HES etkili bir iyileştirici ajan olarak ön plana çıkabilir.

Tüm bulgularımız birlikte değerlendirildiğinde, ABM maruziyetinin, mide dokularında oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz düzeylerini arttırarak hasara neden olduğu, HES'in ise tüm bu yolaklar üzerinde meydana gelen hasarı azaltarak iyileştirici etki gösterdiği tespit edilmiştir. HES'in özellikle 200mg/kg dozunda

uygulanmasının, tüm bu yolaklar birlikte değerlendirildiğinde mide dokularında ABM maruziyetine bağlı meydana gelebilecek hasarı engellemede daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Mahmoud HK, Reda FM, Alagawany M, et al. The Stress of Abamectin Toxicity Reduced Water Quality, Growth Performance, Immunity and Antioxidant Capacity of Oreochromis Niloticus Fish: Modulatory Role of Simmondsia Chinensis Extract as a Dietary Supplement. *Aquaculture*. 2021;534:736247.
2. Gur C, Kandemir O, Kandemir FM. Investigation of the Effects of Hesperidin Administration on Abamectin-Induced Testicular Toxicity in Rats Through Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, Inflammation, Apoptosis, Autophagy, and JAK2/STAT3 Pathways. *Environ Toxicol*. 2022;37(3):401-12.
3. de Faria DBG, Montalvão MF, de Souza JM, et al. Analysis of Various Effects of Abamectin on Erythrocyte Morphology in Japanese Quails (*Coturnix japonica*). *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(3):2450-6.
4. El-Shenawy NS. Effects of Insecticides Fenitrothion, Endosulfan and Abamectin on Antioxidant Parameters of Isolated Rat Hepatocytes. *Toxicol In Vitro*. 2010;24(4):1148-57.
5. Raftery TD, Volz DC. Abamectin Induces Rapid and Reversible Hypoactivity Within Early Zebrafish Embryos. *Neurotoxicol Teratol*. 2015;49:10-8.
6. Kalefetoğlu Macar T. Investigation of cytotoxicity and genotoxicity of abamectin pesticide in *Allium cepa* L. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(2):2391-9.
7. de Figueiredo LP, Daam MA, Mainardi G, et al. The Use of Gene Expression to Unravel the Single and Mixture Toxicity of Abamectin and Difenconazole on Survival and Reproduction of the Springtail *Folsomia candida*. *Environmental Pollution*. 2019;244:342-50.
8. Pirasath S, Nageswaran B, Vasana Karunasena RP, et al. Acute Abamectin Toxicity: a Case Report. *Toxicol Commun*. 2021;5(1):66-8.
9. Kuzu M, Kandemir FM, Yıldırım S, et al. Attenuation of Sodium Arsenite-Induced Cardiotoxicity and Neurotoxicity with the Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Antiapoptotic Effects of Hesperidin. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(9):10818-31.
10. Kucukler S, Darendelioğlu E, Caglayan C, et al. Zingerone Attenuates Vancomycin-Induced Hepatotoxicity in Rats Through Regulation of Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis. *Life sciences*. 2020;259:118382.
11. Kandemir FM, Caglayan C, Aksu EH, et al. Protective Effect of Rutin on Mercuric Chloride-Induced Reproductive Damage in Male Rats. *Andrologia*. 2020;52(3):e13524.
12. Semis HS, Kandemir FM, Caglayan C, et al. Protective Effect of Naringin Against Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Rats: a Behavioral and Molecular Study. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020;36(9):e23121.
13. Varışlı B, Darendelioğlu E, Caglayan C, et al. Hesperidin Attenuates Oxidative Stress, Inflammation, Apoptosis, and Cardiac Dysfunction in Sodium Fluoride-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Cardiovasc Toxicol*. 2022;1-9.
14. Gür C, Kandemir FM. Evaluation of The Levels of Metalloproteinases As Well As Markers of Oxidative Stress and Apoptosis in Lung Tissues After Malathion and Rutin Administrations to Rats. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*. 2020;11(3):51-7.
15. Xiong H, Wang J, Ran Q, et al. Hesperidin: a Therapeutic Agent for Obesity. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3855-66.
16. Abd-Elhakim YM, Ghoneim MH, Ebraheim L, et al. Taurine and Hesperidin Rescues Carbon Tetrachloride-Triggered Testicular and Kidney Damage in Rats via Modulating Oxidative Stress and Inflammation. *Life Sciences*. 2020;254:117782.
17. Li X, Hu X, Wang J, et al. Short-Term Hesperidin Pretreatment Attenuates Rat Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting High Mobility Group Box 1 Protein Expression via the PI3K/Akt Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(5):1850-62.
18. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of Product of Lipid Peroxidation (Malonyl Dialdehyde) in Biochemical Systems. *Anal Biochem*. 1966;16(2):359-64.
19. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin Chem*. 1988;34(3):497-500.
20. Aebi H. Catalase in Vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105:121-6.
21. Lawrence RA, Burk RF. Glutathione Peroxidase Activity in Selenium-Deficient Rat Liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 1976;71(4):952-8.
22. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of Total, Protein-Bound, and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman's Reagent. *Anal Biochem*. 1968;25(1):192-205.
23. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265-75.
24. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2⁻ΔΔCT Method. *Methods*. 2001;25(4):402-8.
25. da Rocha AG, Pitombo LM, Bresolin JD, et al. Single and Combined Toxicity of the Pesticides Abamectin and Difenconazole on Soil Microbial Activity And *Enchytraeus Crypticus* Population. *SN Applied Sciences*. 2020;2(8):1-10.

- 26.** Liang Y, Dong B, Pang N, et al. ROS Generation and DNA Damage Contribute to Abamectin-Induced Cytotoxicity in Mouse Macrophage Cells. *Chemosphere*. 2019;234:328-37.
- 27.** Temel Y, Çağlayan C, Ahmed BM, et al. The Effects of Chrysin and Naringin on Cyclophosphamide-Induced Erythrocyte Damage in Rats: Biochemical Evaluation of Some Enzyme Activities in Vivo And in Vitro. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2021;394(4):645-54.
- 28.** Aksu EH, Kandemir FM, Küçükler S. Ameliorative Effect of Hesperidin on Streptozotocin-Diabetes Mellitus-Induced Testicular DNA Damage and Sperm Quality Degradation in Sprague–Dawley Rats. *J Food Biochem*. 2021;45(10): e13938.
- 29.** Aksu EH, Kandemir FM, Özkaraca M, et al. Rutin Ameliorates Cisplatin-Induced Reproductive Damage via Suppression of Oxidative Stress and Apoptosis in Adult Male Rats. *Andrologia*. 2017;49(1):1-8.
- 30.** Çelik H, Kucukler S, Çomaklı S, et al. Morin Attenuates Ifosfamide-Induced Neurotoxicity in Rats via Suppression of Oxidative Stress, Neuroinflammation and Neuronal Apoptosis. *Neurotoxicology*. 2020;76:126-37.
- 31.** Ekinci-Akdemir FN, Bingöl Ç, Yıldırım S, ve et al. The Investigation of the Effect of Fraxin on Hepatotoxicity Induced by Cisplatin in Rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(11):1382.
- 32.** Çağlayan C, Kandemir FM, Darendelioğlu E, et al. Rutin Ameliorates Mercuric Chloride-Induced Hepatotoxicity in Rats via Interfering with Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;56:60-8.
- 33.** Akcılar R, Akcılar A, Koçak C, et al. Effects of Ukrain on Intestinal Apoptosis Caused by Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22158–66.
- 34.** Şimşek H, Demiryürek Ş, Demir T, et al. Assessment of Expressions of Bcl-XI, B-FGF, Bmp-2, Caspase-3, PDGFR-A, Smad1 and TGF-B1 Genes in a Rat Model of Lung Ischemia/Reperfusion. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(2):209-14.
- 35.** Kuzu M, Kandemir FM, Yildirim S, et al. Morin Attenuates Doxorubicin-Induced Heart and Brain Damage by Reducing Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;106:443-53.
- 36.** Kandemir FM, Ileriturk M, Gur C. Rutin Protects Rat Liver and Kidney From Sodium Valproate-Induce Damage by Attenuating Oxidative Stress, ER Stress, Inflammation, Apoptosis and Autophagy. *Mol Biol Rep*. 2022;(7):1-12.
- 37.** Kandemir FM, Yıldırım S, Kucukler S, et al. Protective Effects of Morin Against Acrylamide-Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity: a Multi-Biomarker Approach. *Food Chem Toxicol*. 2020;(4): 138:111190.
- 38.** Öz M, Şimşek H. The Antinociceptive Effect Of Adalimumab, a TNF-Alpha Inhibitor, in a Mice Model of Inflammatory Pain. *Türk Doğa ve Fen Dergisi* 2020;11(3):89-93.
- 39.** Elshawi OE, Nabeel AI. Modulatory Effect of a New Benzopyran Derivative via COX-2 Blocking and Down Regulation of NF-Kb Against T-Radiation Induced-Intestinal Inflammation. *J Photochem Photobiol B*. 2019;192:90-6.
- 40.** Akcılar R, Akcılar A, Şimşek H, et al. Hyperbaric Oxygen Treatment Ameliorates Lung Injury in Paraquat Intoxicated Rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):13034–42.

PANKREATİTLİ ÇOCUKLARDA HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN KLİNİK ÖNEMİ

CLINICAL SIGNIFICANCE OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN CHILDREN WITH PANCREATITIS

Ayşegül BÜKÜLMEZ¹, Özge VURAL¹, Ahmet Ali TUNCER²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, akut pankreatit (AP) ve akut rekürren pankreatit (ARP) tanısı alan çocuklarda akut pankreatitin inflammatuar sürecinde tanıda yeni hematolojik parametrelerin önemi retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışma pankreatitli çocuklarda yeni hematolojik parametreleri; (eritrosit dağılım genişliği (RDW), eritrosit dağılım genişliği kalsiyum oranı (RDWCaR), nötrofil lenfosit oranı (NLR), lenfosit monosit oranı (LMR), trombosit lenfosit oranı (PLR), eritrosit dağılım genişliği trombosit oranı (RDWPR), ortalama trombosit hacmi (MPV))'ni retrospektif olarak değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2014 - Aralık 2019 tarihleri arasında hastaneye başvuran ve AP ve ARP tanısı alan 55 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. 0 ve 48. saatlerde RDW, RDWCaR, MPVPR, NLR, LMR, RDWPR ve PLR değerleri geriye dönük olarak değerlendirildi. Grup 1 akut pankreatit, Grup 2 akut rekürren pankreatit hastalardan oluşmaktadır. İstatistiksel olarak $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Grup 1 ve Grup 2'nin RDW_{48h} değerleri, RDW_{0h} değerlerinden anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,006$). Her iki grupta da RDWCaR_{48h} değerleri de RDWCaR_{0h}'den anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,012$). Grup 1'de NLR_{48h} değeri NLR_{0h}'den düşük saptandı ($p=0,004$). Ayrıca Grup 2'de RDWPR_{48h} değeri RDWPR_{0h}'ye göre daha düşük bulundu ($p=0,041$).

SONUÇ: Bu çalışmada AP ve ARP'li çocukların tanı ve takibinde ilk 48 saat içindeki RDW, RDWCaR, NLR ve RDWPR değerlerinin önemli olduğunu belirledik.

ANAHTAR KELİMELELER: Eritrosit dağılım genişliği, Pankreatit, Çocuk.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, we aimed to retrospectively evaluate the significance of new hematological parameters in the diagnosis of the inflammatory process of acute pancreatitis in children diagnosed with acute pancreatitis (AP) and acute recurrent pancreatitis (ARP). This is the first study in the literature assessing new hematological parameters (Red cell distribution width (RDW), red cell distribution width to calcium ratio (RDW-CaR), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), Red cell distribution width to platelet ratio (RDWPR) and mean platelet volume (MPV)) in children with pancreatitis retrospectively.

MATERIAL AND METHODS: The medical records of 55 patients, who were admitted to the hospital between January 2014 and December 2019 were diagnosed with AP and ARP, were examined retrospectively. RDW, RDWCaR, MPV, NLR, LMR, RDWPR and PLR values at 0 and 48 hours were evaluated retrospectively. Group 1 consists of patients with acute pancreatitis, Group 2 consists of patients with acute recurrent pancreatitis. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: RDW_{48h} values of Group 1 and Group 2 were found to be significantly lower than RDW_{0h} values ($p<0.001$ and $p=0.006$, respectively). RDWCaR_{48h} values in both groups were also found to be significantly lower than RDWCaR_{0h} ($p=0.003$ and $p=0.012$, respectively). NLR_{48h} value was detected to be lower than NLR_{0h} in Group 1 ($p=0.004$). Moreover, the RDWPR_{48h} value was found to be lower compared to RDWPR_{0h} in Group 2 ($p=0.041$).

CONCLUSIONS: In this study, we determined that RDW, RDWCaR, NLR and RDWPR values within the first 48 hours were important in the diagnosis and follow-up of children with AP and ARP.

KEYWORDS: Red cell distribution width, Pancreatitis, Children.

Geliş Tarihi / Received: 11.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 13.03.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: aysegulbukulmez@yahoo.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0002-6013-5172, 0000-0001-7523-7553, 0000-0002-2750-7317

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (2019/3).

INTRODUCTION

Childhood pancreatitis has been diagnosed with an increasing frequency in the past 20 years. While life-threatening complications develop in nearly 20% of childhood pancreatitis, the mortality rate is less than 5% (1 - 3). Acute pancreatitis (AP) is a disease in which reversible structural and functional alterations are characterized by the presence of inflammatory cells, interstitial edema, and various degrees of necrosis (1). The number and distribution of leukocytes are associated with the immunological status of the patient and the etiology of the infection (4). The changes in the distribution of blood cells during the infection, inflammation, and malignant diseases may alter complete blood count (CBC) parameters (5). Red cell distribution width (RDW) is a marker characterized by the changes in the size of red blood cells found in the circulation and it is routinely included in CBC. The upper limit of RDW is 15.5% (6). High RDW levels in AP patients are considered to be associated with the suppression of hematopoiesis as a response to systemic inflammation and the transition of big-sized immature red blood cells into the peripheral blood (7). High neutrophile to lymphocyte ratio (NLR) indicates mortality risk in patients with sepsis and trauma (8). In recent analyses, the normal range of NLR was found as 0.78-3.53 (9). Increased NLR is an indicator of poor prognosis for pancreatitis (10).

Platelet to lymphocyte ratio (PLR) is a parameter used in the follow up of cardiovascular events, sensorineural hearing loss, and rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (11 - 16). In a retrospective and cross-sectional study including 301 children, it was found that mean platelet volume (MPV), NLR and PLR were significant markers in the differential diagnosis of diseases that progress with inflammation such as acute appendicitis, mesenteric lymphadenitis and familial mediterranean fever (17). MPV is included in the CBC as an assessment of platelet functions, and it is used for the diagnosis of some inflammatory diseases. MPV is the marker of active platelets. While high MPV levels in diseases such as diabetes mellitus, cardiovascular diseases and cerebrovascular diseases indicate that the inflammatory process is mild, low MPV levels were found in diseases such as ulcerative colitis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and familial

mediterranean fever (FMF) (18). In this study, we aimed to investigate the significance of new hematological parameters at 0 and 48 hours in the diagnosis by reviewing the medical records of the patients diagnosed with AP and ARP.

MATERIALS AND METHODS

This study was carried out retrospectively by examining the medical records of 55 patients who were diagnosed with AP and Acute Recurrent Pancreatitis (ARP) in the pediatric clinic of Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine Department of Pediatrics between January 2014 and December 2019. Patients in the study were divided into 2 groups: those with AP were in group 1 and those with ARP were in group 2. The cases in both groups had mild pancreatitis based on Atlanta criteria (1). Etiology, demographic characteristics, hospitalization time and abdominal pain duration were evaluated in the patients with AP (group 1) and ARP (group 2). Red cell distribution width (RDW), red cell distribution width to platelet ratio (RDWCaR), MPVPR, neutrophile to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), RDWPR, and PLR of the cases were evaluated at 0 and 48 hours of admission. Patients with a diagnosis of chronic pancreatitis and a lack of records were excluded from the study. The diagnosis of AP and ARP was made based on INSPPIRE criteria. AP is characterized by the presence of two of three criteria including abdominal pain compatible with pancreatitis, amylase or lipase levels three times higher than normal and imaging records compatible with pancreatitis. The diagnosis of ARP was made by the occurrence of AP attacks at two different times, the presence of painless periods for ≥ 1 month, or normal levels of amylase and lipase between the attacks (1).

Ethical Committee

The ethics committee approval for the study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, with the decision number of 2019/3.

Statistical Analysis

Data were analyzed by using the SPSS 20.0 statistical package program. Categorical variables were given as percentage and frequency, and

continuous variables were expressed as mean and standard deviation. Patients were grouped as AP (group 1) and ARP (group 2); and accordingly, data were analyzed. Categorical variables were tested by chi-square test while continuous variables were compared by Mann-Whitney U test and Wilcoxon signed-rank test. P value of <0.05 was accepted as statistically significant.

RESULTS

Demographic characteristics and duration of abdominal pain and length of hospital stay were shown in **Table 1**.

Table 1: Demographic Characteristics of the Patients

	Mean age	p value	Sex	p value	BMI (Z score)	p value	Abdominal pain duration/ days	P value	Hospitalization time/days	p value
Group 1 (n=43)	9.9± 4.46	P=0.919	23E (53.5%)	P=0.422	-0.12 ±1.23	P=0.312	2.5±1.6	P=0.428	7.3±3.6	P=0.521
Group 2 (n=12)	10.03± 4.98		8E (66.7%)		-0.61±1.54		2.8±2.5		7.40±3.8	

In terms of the etiology of the cases, there were idiopathic (88.5%), stone (2.3%), trauma (2.3%), infections (4.6%) and choledochal choledochal cyst (2.3%) in group 1; and idiopathic (50%), congenital abnormalities of the pancreatic duct (8.3%), allergy (8.3%), autoimmunity (8.3%) and genetic causes (25%) in group 2.

RDW_{0h} was 15.37±2.63 in group 1 and 15.93±2.84 in group 2; and RDW_{48h} was 13.15±0.93 in group 1 and 12.77±0.62 in group 2. No statistically significant differences were found between both groups in RDW_{0h} and RDW_{48h} values (p=0.575 and p=0.274, respectively). It was found that the RDW_{48h} value of group 1 was significantly lower compared to the RDW_{0h} value (p<0.001). Also, the RDW_{48h} value of group 2 was significantly lower than the RDW_{0h} value (p=0.006).

In group 1, RDWCaR_{0h} was 1.57±0.28 and RDWCaR_{48h} was 1.38±0.11 whereas RDWCaR_{0h} was 1.63±0.31 and RDWCaR_{48h} was 1.34±0.11 in group 2; and there was not a statistically significant difference between groups for RDWCaR_{0h} (p=0.571), Also, RDWCaR_{48h} was not significantly different between the groups (p=0.126). It was also found that the RDWCaR_{48h} value was significantly lower than the RDWCaR_{0h} value in group 1 (p=0.003). In group 2, the RDWCaR_{48h} value was found to be significantly lower compared to the RDWCaR_{0h} value (p= 0.012). In Group 1, NLR_{0h} was 3.98±3.36 and NLR_{48h} was 2.41±2.34 whe-

reas they were 3.92±3.28 and 3.30±2.30 respectively in group 2. No statistically significant difference was found in NLR_{0h} and NLR_{48h} between both groups (p=0.823; p=0.070). It was found that NLR_{48h} values were significantly lower than NLR_{0h} in group 1 (p=0.004). In group 2, no statistically significant difference was found between NLR values at 0 and 48 hours (p=0.130).

In group 1, LMR_{0h} was 5.07±2.93 and LMR_{48h} was 5.93±3.39; and they were 4.51±2.26 and 5.89±4.23 respectively in group 2. There was no statistically significant difference between the groups in terms of LMR at 0 and 48 hours (p=0.684; p=0.721). Moreover, no statistically significant difference was found between the LMR_{0h} and LMR_{48h} values of group 1 and group 2 (p=0.181; p=0.692). PLR_{0h} and PLR_{48h} values were 175.94±100.31 and 142.84±59.99, respectively in Group 1. In group 2, PLR_{0h} was 177.22±115.41 and PLR_{48h} was 150.81±85.68. There was not a statistically significant difference between the PLR values of both groups at 0 and 48 hours (p=0.887; p= 0.919). Besides, no statistically significant differences were found between PLR values at 0 and 48 hours in group 1 and group 2 (p=0.131; p=0.431). In group 1, mean the platelet volume to platelet ratio (MPVPR)_{0h} was found as 0.03±0.007 and MPVPR_{48h} was found as 0.03±0.017. These values were found to be 0.03±0.012 and 0.03±0.007 in group 2, respectively. No statistically significant difference was found in MPVPR_{0h} and MPVPR_{48h} between both groups (p=0.289). MPVPR_{48h} values in group 1 and group 2 were not found to be statistically significant (p=0.338). Besides, no significant difference was detected between MPVPR values at 0 and 48 hours in group 1 (p=0.362). Moreover, the difference between MPVPR values at 0 and 48 hours was not statistically significant in group 2 (p=0.692).

RDWPR_{0h} and RDWPR_{48h} values of group 1 were 0.05±0.015 and 0.004±0.021, respectively. In group 2, they were 0.06± 0.019 and 0.04± 0.010, respectively. When RDWPR_{0h} and RDWPR_{48h} values were compared between both groups, no statistically significant difference was found (p=0.121; p=0.639). Moreover, no statistically significant difference was seen between RDWPR_{0h} and RDWPR_{48h} values in group 1 (p=0.074). In group 2, RDWPR_{48h} value was found to be

significantly lower than $RDWPR_{0h}$ ($p=0.041$). A comparison of laboratory values of children with pancreatitis is shown in **Table 2**.

Table 2: Comparison of the laboratory values of pancreatitis patients

Parameters		GROUP 1	GROUP 2	p value (0-48 hours)	p value (Group 1) (0-48 hours)	p value (Group 2) (0-48 hours)
RDW	0 hour	15.37±2.63	15.93±2.84	0.575	<0.001	0.006
	48 hour	13.15±0.93	12.77±0.62	0.274		
RDWCaR	0 hour	1.57±0.28	1.63±0.31	0.571	0.003	0.012
	48 hour	1.38±0.11	1.34±0.11	0.126		
NLR	0 hour	3.98±3.36	3.92±3.28	0.823	0.004	0.130
	48 hour	2.41±2.34	3.30±2.30	0.070		
LMR	0 hour	5.07±2.93	4.51±2.26	0.684	0.181	0.692
	48 hour	5.93±3.39	5.89±4.23	0.721		
PLR	0 hour	175.94±100.31	177.22±115.41	0.887	0.131	0.431
	48 hour	142.84±59.99	150.81±85.68	0.919		
MPVPR	0 hour	0.03±0.007	0.03±0.012	0.289	0.362	0.690
	48 hour	0.03±0.017	0.03±0.007	0.338		
RDWPR	0 hour	0.05±0.015	0.06±0.019	0.121	0.074	0.041
	48 hour	0.04±0.021	0.04±0.010	0.639		

DISCUSSION

Some simple hematological prognostic markers were used to determine the diagnosis, severity and mortality of adult pancreatitis. RDW, which is one of the hematological parameters, is included in the complete blood count panel. It measures the RDW in the circulation and is generally used in the differential diagnosis of anemia. RDW is a common blood test parameter that measures the degree of red blood cell heterogeneity and has the benefits of being precise, easy to measure, and quantitative. According to several research studies, RDW is an early prognostic marker linked to fatalities in AP patients, and when the $RDW > 13.55\%$, patients were considerably more likely to be admitted to the ICU (19). In the study by O'Connell et al. which was carried out with 185 adult AP patients, RDW level was reported to be above the upper limit in 23 (%12) of the patients and it was associated with hospitalization in the intensive care unit. Even though RDW has been the subject of numerous investigations, it is still unknown how RDW increases in AP (6). According to some researchers, the production of numerous inflammatory mediators and cytokines that inhibit red blood cell maturation may be the reason for high RDW in severe AP (7). High RDW is thought to be associated with the suppression of hematopoiesis and erythrocyte maturation as a result of systemic inflammatory response (6, 7).

Yilmaz et al. reported that RDW was a beneficial marker for determining prognosis in 264 patients with AP (20). In our study, no statistically significant difference was found between groups in terms of RDW levels. In the study by Senol et al., it was reported that high RDW levels at the time

of diagnosis were an independent risk factor for mortality in adult patients with AP (7). Also, Zhang et al. determined that RDW was a more valuable prognostic factor in 42 patients with AP based on APACHEII and SOFAS scores (19).

In a retrospective case-control study involving 301 hospitalized patients with AP from China, Wang et al. reported that the Mild AP group had lower levels of RDW than the severe AP group (21). In our study in both groups, RDW_{48h} values were found to be significantly lower compared to RDW_{0h} values ($p < 0.001$ in group 1 and $p = 0.006$ in group 2). Low RDW_{48h} values can be considered as an indicator of response to treatment.

In their study with 312 patients with AP (including 92 with severe AP), Gravito Soares et al. reported an RDW_{0h} value > 13.0 and an $RDW-CaR_{0h} > 1.4$; and concluded that they were reliable markers in determining the severity of pancreatitis. $RDWCaR$ was 2.0 ± 0.3 in pancreatitis resulting in mortality and it was found as 1.6 ± 0.3 in the survived ones; and no statistically significant difference was found between both ($p = 0.001$). They also reported that $RDWCaR_{0h} > 1.4$ was a good marker and > 1.7 was a better marker for the determination of pancreatitis severity (22). In our study, $RDWCaR_{0h}$ was found as 1.57 ± 0.28 in group 1 and 1.63 ± 0.31 in group 2. Although the ratio in group 2 was found to be higher than in group 1, the difference was not statistically significant ($p = 0.57$). $RDWCaR_{48h}$ was found as 1.38 ± 0.11 in group 1 and 1.34 ± 0.11 in group 2. No statistically significant differences were found between groups 1 and 2 in terms of $RDWCaR_{0h}$ and $RDWCaR_{48h}$ ($p = 0.13$). While a high $RDWCaR$ was found to be important in determining mortality in the study by Gravito Soares, it was also indicated in our study that $RDWCaR$ was higher in the patients with ARP.

Azab et al. found that a high NLR was more significant in determining the clinical course of pancreatitis in patients with acute pancreatitis (23). In addition, Binnetoglu et al. indicated that the prognostic value of NLR might be controversial since antibiotic use may affect leukocyte count by alleviating the inflammatory process in AP patients (24). Gulen et al. also showed that NLR and RDW were not effective in determining mortality within the first 48 hours in 322 adult patients with AP (25). Also, O'Connell et

al. found intensive care admission rates as high in AP patients whose NLR was above 5. Moreover, they reported that the mortality rate was significantly increased in the patients whose RDW and NLR were high at the same time (RR 9.9; $P=0.04$) (6). In our study, NLR_{48h} value was found to be significantly lower than the NLR_{0h} in group 1 consisting of patients with AP ($p=0.004$). However, no statistically significant difference was found in group 2 including patients with ARP ($p=0.130$). Jain et al reported that an increase in serial NLRs is associated with a poorer prognosis in patients with severe pancreatitis (26). In our study, NLR at 0 hour was found to be higher than the ratio at 48 hours in children with AP; and this was evaluated in favor of inflammation. In our study, the lower NLR_{48h} values can be interpreted as a prognostic factor for good prognosis. Cho et al. found NLR and PLR values as $13.8+15.3$ and $269.5+246.6$, respectively in their study including 243 patients with APs who had a history of gallstones and alcohol use in their etiology. They reported that NLR and PLR were significantly high in AP associated with gallstones and they were important in determining the severity of disease (27).

PLR has been suggested to be a predictor of thrombotic and inflammatory disorders. PLR was discovered to be an independent risk factor that affected survival in individuals with many different types of cancer, including pancreatic and colorectal cancer (28). Ilhan et al. found that NLR was significantly higher in 14 patients who experienced AP during pregnancy, and they showed that there was not a statistically significant difference between PLR and RDWPR. In our study, $RDWPR_{48h}$ value in group 2 was found to be significantly lower than $RDWPR_{0h}$ ($p=0.041$), but no significant difference was found in group 1 (29).

PLR was not found to be significant in pancreatitis patients in our study. Zhou et al. reported that only RDW was reliable and suitable for the determination of severe AP and mortality in 406 patients with AP who were admitted to a tertiary hospital (30). Moreover, Cetinkaya et al. reported that the use of RDWPR was beneficial in the identification of mortality in 102 adult patients with AP (31). Zhang et al. reported that the RDW was higher in non-surviving severe acute pancreatitis (SAP) patients than in surviving SAP patients and had better prognostic

value for SAP patients than APACHE II and SOFA scores. RDW may be associated with mortality of severe acute pancreatitis patients (32). In addition, Wang et al. reported that the RDW-albumin ratio could be an accurate biochemical indicator that can be compared with scoring systems such as BISAP, the Ranson score and MCTSI in their study of 212 adult patients with mild pancreatitis and 89 patients with severe pancreatitis (33). However, further multicenter studies are needed to confirm the appropriate diagnostic significance of the findings of this study.

Our study has some limitations such as its retrospective design and conduction in a single center. This is the first study in the literature evaluating RDW, RDWCaR, NLR, LMR, PLR and MPVPR children with AP. It is required to carry out more comprehensive and large studies on the parameters which have prognostic significance in the evaluation of the severity of AP in children.

REFERENCES

1. Uc A, Fishman DS. Pancreatic Disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(3):685-706.
2. Husain SZ, Srinath AI. What's unique about acute pancreatitis in children: risk factors, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(6):366-72.
3. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):159-76.
4. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, Wever PC, Pickkers P, de Jager CPC. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212861.
5. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators Inflamm.* 2018;2018:3758068.
6. O'Connell RM, Boland MR, O'Driscoll J, et al. Red cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of outcomes in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2018;55:124-7.
7. Şenol K, Saylam B, Kocaay F, Tez M. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med.* 2013;31(4):687-9.

8. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
9. Tekin YK, Tekin G. Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio, Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio, and Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Count Ratio as Markers of Inflammation in Patients with Ascending Thoracic Aortic Aneurysm. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2020;35(2):175-80.
10. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Antón-Pérez G. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biological markers of interest in kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2019;39(3):243-9.
11. Cao Z, Li Z, Xiang H, et al. Prognostic role of haematological indices in sudden sensorineural hearing loss: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;483:104-111.
12. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84: 229-36.
13. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680-1.
14. Chen Q, Chen DY, Xu XZ, et al. Platelet/Lymphocyte, Lymphocyte/Monocyte, and Neutrophil/Lymphocyte Ratios as Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Med Sci Monit*. 2019;25:6474-81.
15. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol*. 2018;37(1):4-11.
16. Zhao Z, Zhao X, Lu J, Xue J, Liu P, Mao H. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(4):849-57.
17. Tuncer AA, Cavus S, Balcioglu A, et al. Can mean platelet volume, Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, Platelet-to-Lymphocyte ratios be favourable predictors for the differential diagnosis of appendicitis? *J Pak Med Assoc*. 2019;69(5):647-54.
18. Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58.
19. Zhang T, Liu H, Wang D, et al. Predicting the severity of acute pancreatitis with red cell distribution width at early admission stage. *Shock*. 2018;49:551-5.
20. Yilmaz EM, Kandemir A. Significance of red blood cell distribution width and C-reactive protein/albumin levels in predicting prognosis of acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2018;24(6):528-31.
21. Wang X, Meng H, Xu L, et al. Mean platelet volume as an inflammatory marker in patients with severe periodontitis. *Platelets*. 2015;26(1):67-71.
22. Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Gomes D, Almeida N, Tomé L. Red cell distribution width and red cell distribution width to total serum calcium ratio as major predictors of severity and mortality in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):108.
23. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2011;11(4):445-52.
24. Binnetoğlu E, Akbal E, Güneş F, Sen H. The prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in acute pancreatitis is controversial. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(4):885.
25. Gülen B, Sonmez E, Yaylaci S, et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department. *World J Emerg Med*. 2015;6(1):29-33.
26. Jain V, Nath P, Patro S. Evaluation of diagnostic accuracy of inflammation markers [Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Red cell Distribution Width (RDW), Prognostic Nutritional Index (PNI) and Lymphocyte Monocyte Ratio (LMR)] for outcomes in patients with acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(4):11-12.
27. Cho SK, Jung S, Lee KJ, Kim JW. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can predict the severity of gallstone pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):18.
28. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17:216-22.
29. İlhan M, İlhan G, Gök AF, et al. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(9):1476-80.
30. Zhou H, Mei X, He X, et al. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e15275.
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(39):14450-4.
32. Zhang FX, Li ZL, Zhang ZD, Ma XC. Prognostic value of red blood cell distribution width for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4739-48.
33. Wang X, Zhu L, Tao K, et al. Red cell distribution width to serum albumin ratio as an early prognostic marker for severe acute pancreatitis: A retrospective study. *Arab J Gastroenterol*. 2022;23(3):206-9.

KLİNİĞİMİZDE YETİŞKİN HASTALARA UYGULANAN SPİNAL CERRAHİLER SONRASI GELİŞEN PULMONER EMBOLİ İNSİDANSI

INCIDENCE OF PULMONARY EMBOLISM DEVELOPING AFTER SPINAL SURGERIES APPLIED TO ADULT PATIENTS IN OUR CLINIC

İhsan CANBEK¹, Serhat YILDIZHAN¹, Mehmet Gazi BOYACI¹, Usame RAKİP¹, Serhat KORKMAZ¹, Adem ASLAN¹,
Havva Hafize TALAZ², Hayriye Nur SARIKAŞ², İrem GÜNARSLAN², Abdulsalam SOUDA², Metra SHARIFI²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem 3 Öğrencisi

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı farklı nedenlerle spinal cerrahi girişim geçirmiş hastalarda pulmoner emboli (PE) insidansını belirlemek olup cerrahi etyolojinin insidansa etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 01.01.2017 - 30.11.2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi'nde spinal cerrahi uygulanan hastalarda post-op gelişen PE komplikasyonunu değerlendirmek için Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) kayıtları, ameliyatların International Classification of Disease (ICD) kodları kullanılarak retrospektif olarak gözden geçirildi. Çalışmaya 18-64 yaş aralığındaki hastaların verileri dahil edildi. Çocuklar ve 65 yaş üzeri hastalar çalışma dışı bırakıldı. PE saptanan hastaların verileri PE için potansiyel risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla analiz edildi. İstatistiksel analiz için Fisher-Freeman-Halton Exact Test ile ki kare testi uygulandı.

BULGULAR: 581'i kadın (%52,6), 524'ü erkek(%47,4) olmak üzere toplam 1105 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. Stabilizasyon uygulanmış dejenerasyon grubunda 382 (%34,6), travma grubunda 291 (%26,3), stabilizasyon uygulanmamış dejenerasyon grubunda 287 (%26), tümör grubunda 86 (%7,8), enfeksiyon grubunda 59 (%5,3) hasta vardı. İncelenen 1105 hastanın 6'sında PE komplikasyonu görüldü. Bu çalışmada PE insidansı %0,54'tür. PE saptanan 6 hastanın 3'ü erkek (%50), 3'ü kadındı (%50). Erkeklerin tümü travma nedeniyle opere edilirken; kadınların 1'i travma, 1'i tümör, 1'i de enfeksiyon nedeniyle opere edildi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p= 0,014). Tümör ve enfeksiyon nedeniyle opere edilen 2 kadın hasta ilerleyen süreçte hayatını kaybetti. Böylece PE görülenlerde mortalite oranı %33,3 olarak bulundu.

SONUÇ: PE nadir görülmeyle birlikte çok ciddi klinik sonuçları olan mortalitesi yüksek bir komplikasyondur.

ANAHTAR KELİMELE: Spinal cerrahi, Pulmoner embolizm, İnsidans.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aims of this study are to determine the incidence of pulmonary embolism (PE) in patients who have undergone spinal surgery for different reasons and to investigate whether the surgical etiology has an effect on the incidence.

MATERIAL AND METHODS: Hospital Information Management System (HIMS) records were reviewed retrospectively using ICD (International Classification of Disease) codes of surgeries to evaluate post-operative PE complications in patients who underwent spinal surgery at Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital between 01.01.2017 - 30.11.2021. Data of patients aged 18-64 years were included in the study. Patients over 65 years of age and children were excluded from the study. Data of patients with PE were analyzed to evaluate potential risk factors for PE. Chi-square test with Fisher-Freeman-Halton Exact Test was used for statistical analysis.

RESULTS: A total of 1105 patient files, 581 women (52.6%) and 524 men (47.4%), were reviewed retrospectively. 382 (34.6%) in the stabilized degeneration group, 291 (26.3%) in the trauma group, 287 (26%) in the unstabilized degeneration group, 86 (7.8%) in the tumor group, 59 (5.3%) in the infection group) were sick. PE complications seen in 6 of 1105 patients were examined. The incidence of PE in this study was 0.54%. Of the 6 patients with PE, 3 were male (50%) and 3 were female (50%). One of the women was operated for trauma, one for tumor, and one for infection. A statistically significant difference was found between the groups (p: 0.014). Two female patients who were operated on due to tumor and infection died in the following period. Thus, the mortality rate in patients with PE was found to be 33.3%.

CONCLUSIONS: Although PE is rare, it is a complication with very serious clinical consequences and a high mortality.

KEYWORDS: Spinal surgery, Pulmonary embolism, Incidence.

Geliş Tarihi / Received: 11.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi İhsan CANBEK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: drihsan@canbek@gmail.com

Orcid No (Sirasıyla): 0000-0001-7740-196X, 0000-0001-9394-5828, 0000-0001-7329-2102, 0000-0001-7494-0335, 0000-0003-0566-3594, 0000-0001-9432-5399, 0000-0002-7098-0150, 0000-0001-9895-2103, 0000-0002-4251-0207, 0000-0002-4743-1647, 0000-0003-1096-8982

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (07.01.2022/27).

GİRİŞ

Damar bütünlüğünün bozulması, koagülabilitede artış ve staz (Virchow triadı) derin ven trombozunun patogeneğinde önemli bir yer tutar (1). Oluşan trombüslerin sistemik dolaşıma çıkması ve sonrasında pulmoner arterin veya dallarının tıkanması durumunda ortaya Pulmoner emboli (PE), çıkar. PE, teşhisi güç, mortalitesi yüksek bir venöz tromboembolizm şeklidir (2). Risk faktörleri arasında immobilizasyon, myokard infarktüsü (MI), cerrahi ve yakın zamanda yaşanan travma yer alır. Ek risk faktörleri önceki derin ven trombozu (DVT), ileri yaş, malignite ve bilinen trombofilidir (3, 4).

DVT ve PE , kalça ve diz eklemi cerrahilerinde çok daha sık rastlanılan bir komplikasyon olmasına rağmen özellikle uzun füzyon içeren spinal cerrahilerde de nadiren görülen, ölüme sebep olabilen bir komplikasyondur (5). Bu çalışmamızda, kliniğimizde farklı etyolojiler nedeniyle spinal cerrahi uygulanan hastaların post op PE insidansını belirlemek; belirlenen PE insidansını literatürle karşılaştırmak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

01.01.2017 - 30.11.2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi'nde spinal cerrahi uygulanan hastalarda post-op gelişen PE komplikasyonunu değerlendirmek için Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) kayıtları, hastanemizde yapılan tüm spinal cerrahilere ait International Classification of Disease (ICD) kodları kullanılarak retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 18-64 yaş aralığındaki yetişkin hastaların verileri dahil edildi. Çocuklar ve 65 yaş üzeri yaşlı hastalar pulmoner emboli açısından risk oluşturacak ek morbiditelerinin fazlalığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Spinal cerrahiler; stabilizasyon uygulanmış dejenerasyon, travma, stabilizasyon uygulanmamış dejenerasyon, tümör ve enfeksiyon olmak üzere kendi arasında beş gruba ayrıldı. PE saptanan hastaların verileri PE için potansiyel risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla analiz edildi.

Etik Kurul

07.01.2022 tarih, 2011-KAEK-2 kod ve 2022/27 sayılı Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Fisher-Freeman-Halton Exact Test ile ki kare testi uygulandı.

BULGULAR

Beşyüz seksen biri kadın (%52,6), 524'ü erkek (%47,4) olmak üzere toplam 1105 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. Spinal cerrahiler kendi arasında stabilizasyon uygulanmış dejenerasyon, travma, stabilizasyon uygulanmamış dejenerasyon, tümör ve enfeksiyon olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Stabilizasyon uygulanmış dejenerasyon grubunda 382 (%34,6), travma grubunda 291 (%26,3), stabilizasyon uygulanmamış dejenerasyon grubunda 287 (%26), tümör grubunda 86 (%7,8), enfeksiyon grubunda 59 (%5,3) hasta vardı (**Tablo 1**).

Tablo 1: Spinal cerrahi operasyon tiplerinin hasta oranları ve cinsiyete göre dağılımı

Operasyon Tipi	Hasta Sayısı	Oran (%)	Erkek Sayısı	Erkek Oranı (%)	Kadın Sayısı	Kadın Oranı (%)
Stabilizasyon Uygulanmış Dejenerasyon	382	35,60%	246	64,40%	136	34,6%
Stabilizasyon Uygulanmayan Dejenerasyon	287	41,11%	169	58,89%	118	26%
Enfeksiyon	59	50,85%	29	49,15%	30	5,3%
Travma	291	67,70%	94	32,30%	197	26,3%
Tümör	86	50,00%	43	50,00%	43	7,8%
TOPLAM	1105		581		524	

İncelenen 1105 hastanın 6'sında PE komplikasyonu görüldü. Bu çalışmada PE insidansı %0,54'tür. PE saptanan 6 hastanın 3'ü erkek (%50), 3'ü kadındı (%50). Erkeklerin 3'ü de travma nedeniyle opere edilirken; kadınların 1'i travma, 1'i tümör, 1'i de enfeksiyon nedeniyle opere edildi. Stabilizasyon uygulanan ve stabilizasyon uygulanmayan dejenerasyon gruplarında emboliye rastlanmadı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,014). Emboli saptanan hastaların ortalama yaşı 48 ±8,27 idi. 2 hastada altta yatan hipotiroidi varken 1 hastanın DVT öyküsü, 1 hastada parapleji vardı. Tümör ve enfeksiyon nedeniyle opere edilen iki kadın hasta ilerleyen süreçte hayatını kaybetti. Böylece PE görülenlerde mortalite oranı %33,3 olarak bulundu. PE gelişen hastaların ortalama operasyon süresi 3,6 saattir, hastaların 1/3 ünde cerrahi anteriordan yapıldı. Kliniğimizde torakal ve lomber bölge cerrahileri posteriordan

uygulanırken servikal bölge cerrahileri anterior veya posteriordan uygulanmıştır. PE cerrahiden ortalama 15 gün sonra gelişti. PE saptanan hastaların detaylı verileri gösterildi (**Tablo 2**).

Tablo 2: Pulmoner emboli görülen hastaların verileri

HASTA	A	B	C	D	E	F
Yaş	35	49	53	60	43	50
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Erkek
Preop hastanede yatış süresi	1 gün	8 gün	0 gün	10 gün	0 gün	0 gün
Operasyon türü	TRAVMA	TÜMÖR	TRAVMA	ENFEKSİYON	TRAVMA	TRAVMA
Yaklaşım	posterior	posterior	anterior	posterior	anterior	posterior
Operasyon süresi	4 saat	2 saat	3 saat	4 saat	5 saat	4 saat
Post-op emboli günü	30.gün	14.gün	17.gün	1.gün	18.gün	12.gün
ASA skoru	2	2	2	2	2	2
Preop verilen kan miktarı	1 ünite	1 ünite	2 ünite	2 ünite	2 ünite	2 ünite
Risk faktörleri ve hasta özgeçmişleri	Travma +Paraplejik	Hipotiroidizm+ Malignite	Travma geçirilmiş DVT + Alkol	Hipotiroidizm	Travma	Travma
Emboli sonrası durum	Medikal tedaviyle tedavi oldu	EX	Medikal tedaviyle tedavi oldu	EX	Medikal tedaviyle tedavi oldu	Medikal tedaviyle tedavi oldu

TARTIŞMA

Pulmoner emboli her iki cinsiyeti de etkileyen mortalitesi yüksek bir venöz tromboembolizm şeklidir. Hacıevliyagil ve ark. 'nın yaptığı çalışmada PE insidansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmalarında -kadın/erkek oranının 1.25 olduğu ,hastaların 35 (%55.6)'inin kadın, 28 (%44.4)'inin erkek olduğu bildirilmiştir (6). Pateder ve ark.'nın çalışmasında 10 pulmoner emboli tespit edilen hastanın 8'i kadın 2'si erkek olarak saptanmıştır. Fakat Pateder ve ark.'nın çalışmalarında 340 kadın ve 67 erkek hasta toplam 407 hasta mevcuttur. Cinsiyetler arasındaki bu farkın çalışmada kadınların sayısının erkeklerden yaklaşık 6 kat fazla olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz (5). Bizim çalışmamızda hastaların %52,6'sı kadın %47,4'ü erkekti. PE insidansı kadınlarda %0,51 ve erkeklerde %0,57 gibi yakın oranlarda saptandı.

Hacıevliyagil ve ark. 'nın yaptığı çalışmada 63 pulmoner emboli hastasının ortalama yaşı 49,4±16,8 yıl saptanmıştır (6). Pateder ve ark. 'nın çalışmalarında ortalama yaş 48 olup yaş aralığı 20 ile 86 arasında belirlenmiştir. 124 hastanın yaşı 60 üzerinde saptanmıştır (5). Chotigavanichaya ve ark.'nın çalışmalarında 9184 spinal cerrahi uygulanan hastanın ortalama yaşı 67 olarak saptanmıştır (7). Bizim çalışmamızda PE saptanan hastaların ortalama yaşı 48 ±8,27 saptandı.

Venöz tromboembolinin görülme sıklığı 40'lı yaşlardan sonra her dekatta yaklaşık 2 kat artarak 80'li yaşlarda 8-10 kata ulaşır, dolayısıyla ileri yaşlı hastaların oranca fazla olduğu çalışmalarda PE insidansının yüksek olması beklenen bir durumdur (8, 9). Chotigavanichaya ve ark.'nın çalışmalarında ortalama yaşın yüksek olmasına rağmen PE insidansının çok düşük olmasının irksal özelliklerine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz (7).

Dearborn ve ark. 'nın çalışmalarında pulmoner emboli insidansı %2,2 olarak saptanmıştır (10). Pateder ve ark.'nın çalışmalarında PE insidansı %2,4 bulunmuştur (5). Chotigavanichaya ve ark.'nın çalışmalarında PE insidansı %0,033 olarak bulunmuştur (7). Ayrıca spinal cerrahide PE insidansını %0,59-2,9 arasında belirleyen çalışmalar da mevcuttur (11 - 13). Bizim çalışmamızda PE insidansı %0,54 olarak saptandı.

Dearborn ve ark.'nın çalışmalarına torokolomber füzyon cerrahisi yapılan hastalar dahil edilmişken Pateder ve ark.'nın çalışmalarına konjenital skolyoz dışında kalan erişkin deformite hastaları dahil edilmiştir. (5, 10). Chotigavanichaya ve ark.'nın çalışmalarına tüm spinal cerrahiler dahil edilmiştir (7). Bizim çalışmamızda dejenerasyon, travma, tümör ve enfeksiyon nedeniyle spinal cerrahi yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmamızda enfeksiyon grubunda en yüksek PE insidansı görülürken (%1,69) stabilizasyon uygulanan ve uygulanmayan dejenerasyon gruplarında herhangi PE vakasına rastlanmadı. Chotigavanichaya ve ark.'nın çalışmalarında 3 PE vakasının 2'si dejenerasyon, 1'i ise enfeksiyon nedeniyle opere edilmiştir (7). Travma, dolayısıyla immobilizasyon ve kanserin PE için kazanılmış risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen çalışmamızda enfeksiyon nedeniyle opere edilenlerde pulmoner embolinin daha yüksek oranda görülmesinin ve dejenerasyon grubundaki yüksek hasta sayısına rağmen PE görülmemesinin nedeni net olarak ortaya konulamadı (14).

Dearborn ve ark.'nın çalışmalarında herhangi farmakolojik profilaksi uygulanmamıştır (10). Pateder ve ark. 'nın çalışmalarında ise tüm hastalara post op 1. gün farmakolojik profilaksi başlanmıştır (5). Buna rağmen her iki çalışmada PE insidansı yakın oranlarda saptanmıştır. Chotigavanichaya ve ark.'nın da çalışmalarında bizim çalışmamızda olduğu gibi mekanik pro-

filaksi dışında herhangi farmokolojik profilaksi uygulanmamıştır (7). Buna rağmen farmokolojik profilaksi uygulanan çalışmadakinden daha düşük PE insidansı görülmüştür. Pateder ve ark.'nın çalışmalarında özellikle posterior-dan uygulanan cerrahilerde farmokolojik profilaksinin faydasının olmadığı belirlenmiştir (5). Spinal cerrahide nörolojik hasara neden olabilecek epidural hematoma sebebiyet verebileceğinden farmokolojik ajanların mutlak endikasyon dışında kullanımı uygun değildir.

Pateder ve ark.'nın çalışmalarında 10 PE saptanan hastanın 9'una anterior yoldan cerrahi uygulanmıştır Hatta çalışmalarında sağ taraftan uygulananların sol taraftan uygulananlara oranla daha sık PE ye neden olduğu görülmüştür (5). Dearborn ve ark.'nın çalışmalarında ise 7 PE saptanan hastanın 6'sına kombine anterior-posterior cerrahi uygulanırken sadece 1'ine posterior yoldan cerrahi uygulanmıştır (10). Literatürde muhtemelen büyük damarların manüplasyonu sonrası endotel hasarı ve trombus gelişimine sekonder olarak anterior cerrahi yaklaşımda daha fazla PE görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur (10, 15).

Chotigavanichaya ve ark.'nın çalışmalarında PE saptanan 3 hastaya da posterior yoldan cerrahi uygulanmıştır (7). Bizim çalışmamızda da 6 PE saptanan hastanın 2'sine anterior yoldan cerrahi uygulanmış olup 4'üne sadece posterior yoldan cerrahi uygulandı. Chotigavanichaya ve ark. (7) bizim çalışmamızda olduğu gibi torokal ve lomber bölgeye sadece posterior, servikal bölgeye anterior ya da posterior yoldan cerrahi uygulamışlar. Chotigavanichaya ve ark. (7) ve bizim çalışmamızda anterior yoldan uygulanan cerrahilerde daha düşük bir insidansın görülme nedeninin anterior yoldan uygulanan cerrahilerin posterior yoldan uygulananlara göre çok daha az sayıda olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Pateder ve ark.'nın çalışmalarında PE tanısı ortalama post op 4,4 üçüncü günde konulmuştur (5). Chotigavanichaya ve ark.'nın çalışmalarında ise ortalama tanı post op 2. günde konulmuştur (7). Bizim çalışmamızda ise ortalama tanı 15. günde konuldu. Hastalarımızda pulmoner emboliye, genel durum bozukluğuna bağlı uzun süreli hastanede kalış ve dolayısıyla yetersiz mobilizasyonun sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Pateder ve ark.'nın çalışmalarında 10 PE hastasının 2'si (%20) ilerleyen dönemde hayatlarını kaybederken (5), Chotigavanichaya ve ark. çalışmalarında 3 PE hastasının 1'i(%33) hayatını kaybetmiştir (7). Bizim çalışmamızda 6 PE hastasının 2'si (%33) hayatlarını kaybetti. PE sonrası ölüm oranları maalesef benzer şekilde yüksek bulundu. Pateder ve ark.'nın çalışmalarında PE tanısı konan 10 hastanın 2'sinde DVT öyküsü, 1'inde öncesinde geçirilmiş PE öyküsü ve 2 hastada sigara kullanım öyküsü saptanmıştır (5). Chotigavanichaya ve ark.'nın çalışmalarında 2 hastada hipertansiyon ve hiperlipidemi varken diğer hastanın kronik hastalığı saptanmamıştır (7). Bizim çalışmamızda 2 hastada hipotroidi, 1 hastada geçirilmiş DVT öyküsü mevcuttu. Pateder ve ark.'nın çalışmalarında yaş, cinsiyet, operasyon seviyesi ve süresi, asa skoru ve perop kan transfüzyonunun PE gelişiminde etkili olmadığı gösterilmiştir (5). PE tanısı konulan hastaların yaklaşık %30'unda risk faktörü bulunmadığı bilinmektedir (16). Literatürdeki çalışmalarında gösterdiği gibi risk faktörlerine rağmen beklenenin aksi insidanslar da görülmektedir. Irksal özelliklerin ve nüfusun demografik yapıları arasındaki farklılıkların da PE insidansında çeşitliliğe sebep olabileceği bilinmektedir (17).

Literatürdeki insidans çalışmaları arasındaki farklı sonuçların temelinde bu genetik ve yaşam tarzı farklılıklarının olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kliniğimizde yapılan spinal cerrahiler sonrası literatürde bildirilen insidanslara oranla daha az sıklıkla PE görülmesine rağmen (%0,54), spinal cerrahiler sonrası PE'nin mortalite oranının çok yüksek olduğu (%33) tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of hemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2000;48:23-33.
2. Husiman MV, Barco S, Cannegieter SC, et al. Pulmonary Embolism. *Nature Reviews | Disease Primer.* 2018; 4:1-18.
3. Tarbox AK, Swaroop M. Pulmonary Embolism. *International Journal of Critical Illness and Injury Science.* 2008; 3(1):69-72.
4. Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2010; 92: 304-13.

5. Pateder DB, Gonzales AR, Kebaish KM, et al. Pulmonary Embolism After Adult Spinal Deformity Surgery. *Spine*. 2008 ;33(3):301-5.
6. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Kızın Ö, Günen H, Gülbeş G. Altmışüç Pulmoner Emboli Olgusunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları*. 2004; 15:15-21.
7. Chotigavanichaya C, Ruangchainikom M, Piyavanno C, et al. Incidence of Symptomatic Pulmonary Embolism in Spinal Surgery. *J Med Assoc Thai*. 2014; 97(9): 73-77.
8. Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1365-71.
9. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118:1340-7.
10. Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, Bradford DS. Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. *Spine*. 1999;24:1471-6.
11. Heck CA, Brown CR, Richardson WJ. Venous thromboembolism in spine surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2008; 16: 656-64.
12. Epstein NE. Intermittent pneumatic compression stocking prophylaxis against deep venous thrombosis in anterior cervical spinal surgery: a prospective efficacy study in 200 patients and literature review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005; 30: 2538-43.
13. Yoshioka K, Murakami H, Demura S, et al. Comparative study of the prevalence of venous thromboembolism after elective spinal surgery. *Orthopedics*. 2013; 36: e223-8.
14. Ipekci A. Pulmonary Embolism 2019. *Phnx Med J*. 2019;1(1):51-63.
15. Ferree BA, Stern PJ, Jolson RS, Roberts 5th JM, Kahn 3rd A. Deep venous thrombosis after spinal surgery. *Spine*. 1993;18:315-9.
16. Arseven O, Sevinç C, Ekim N, ve ark. Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Derneği*. 2015:1-6.
17. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med*. 1998;128:737-40.

SAĞLIK HİZMETLERİ MESLEK YÜKSEKOKULU ÖĞRENCİLERİNİN ZİHNİNDE ANATOMİ: BİR METAFOR ANALİZİ

ANATOMY IN THE MINDS OF HEALTH SERVICES VOCATIONAL SCHOOL STUDENTS: A METAPHOR ANALYSIS

Rabia TAŞDEMİR¹, Ömer Faruk CİHAN²

¹Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Araştırma, sağlık hizmetleri meslek yüksekokulunda farklı programlarda öğrenim gören öğrencilerin "Anatomi" kavramına ilişkin algılarını metafor yoluyla belirlemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmanın evrenini ve örneklemini Üniversitemiz Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu (SHMYO) öğrencileri oluşturmuştur. Araştırma, metafor analizi tekniği ile gerçekleştirilmiştir. SHMYO'unda bulunan 300 öğrencinin 215'i çalışmaya katılmak için gönüllü olmuştur. 20 öğrencinin cevapları anlamlı bir metafor içermediği veya herhangi bir metafor üretmediği için 195 öğrencinin metaforları değerlendirilmiştir. Veriler, Ocak-Şubat 2022 tarihleri arasında öğrencilerin demografik bilgilerini soran kısa anket soruları ile "Anatomi ... gibidir. Çünkü..." metafor cümlesinin tamamlanmasıyla toplanmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızda bazı programlardaki öğrencilerden fazla katılım sağlanamadığı için programlar arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı'nda 2. sınıf öğrencileri de anket çalışmasına katıldığı için bu bölümde olumlu metaforlar daha çok üretilmiştir. 2.sınıf öğrencileri 1.sınıf öğrencilerine göre anatomi hakkında daha olumlu düşüncelere sahiptir.

SONUÇ: Anatomi sağlık profesyonelleri için en önemli bilim dallarından biri olması nedeniyle SHMYO öğrencilerinin konuya ilişkin algıları oldukça önemlidir. Anatomî'nin ışığa, haritaya benzetilmesi derse ilişkin farkındalıklarını gösterirken; okyanus, dipsiz kuyu ve çöle benzetilmesi de anatomiye öğrenmedeki çaresizliklerini ifade eden çarpıcı örneklerdir.

ANAHTAR KELİMELER: Anatomi, Metafor, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The study was carried out in order to determine the perceptions of the students studying in different programs in the vocational school of health services about the concept of "Anatomy" through metaphor.

MATERIAL AND METHODS: The study universe and sample consisted of the students from the vocational school of health services (VSHS) of our university. The research was carried out with the metaphor analysis technique. 215 of the 300 students in VSHS volunteered to participate. Since the answers of 20 students did not contain any meaningful metaphors or produced any metaphors, the metaphors of 195 students were evaluated in the study. The study data were collected between January and February 2022 using a brief questionnaire on demographic characteristics and by prompting the students to complete the metaphorical statement "Anatomy is like ... because...".

RESULTS: In our study, a comparison between the programs could not be made, since more participation was not achieved than the students in some programs. However, since there are also 2nd grade students in the Physical Therapy and Rehabilitation Program, positive metaphors are produced more in this program. 2nd grade students have more positive thoughts about anatomy than 1st grade students.

CONCLUSIONS: Since anatomy is a fundamental discipline for healthcare professionals, the perceptions of VSHS students about anatomy are very important. While the metaphors of "light" and "map" about anatomy shows the awareness of the significance of anatomy among the students, metaphors of "ocean", "abyss" and "desert" are striking examples that indicate how desperate they feel about learning anatomy.

KEYWORDS: Anatomy, Metaphor, Health Services Vocational School.

Geliş Tarihi / Received: 11.11.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Rabia TAŞDEMİR

Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

E-mail: rabiatsdmr@gmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0002-8716-3472, 0000-0001-5290-4384

Etik Kurul / Ethical Committee: Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Etik Kurulu (18.11.2021/2021/64).

GİRİŞ

Anatomi insan vücudunu oluşturan organları, organların bir araya gelerek oluşturdukları sistemleri ve bunların birbirleri ile olan ilişkilerini inceleyen bilim dalıdır (1). Bu nedenle tıp fakültesi, diş hekimliği, ebelik, hemşirelik ve diğer bütün sağlık bölümlerinde temel ders niteliğindedir. Anatomi öğretimi bilişsel ve duyuşsal yönden öğrencilerin öğrenimlerine önemli katkı sağlar. Duyusal ve psikomotor öğrenmeler öğrenme olayının etkin şekilde gerçekleşmesini sağlar (2).

İnsanların karşılaştıkları olaylar, durumlar ve birlikte yaşadıkları toplumun diğer bireyleri hakkındaki görüşleri, düşünceleri birbirinden farklıdır. Kişilerin bir durum, olay veya kavram hakkındaki kişisel fikirlerini ortaya çıkarmak için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (3). Bu yöntemlerden biri de "metafor"dur. Metafor kelimesi Grekçe'de "meta: öte" ve "pherin: taşımak" kelimelerinden oluşarak "bir şeyi başka bir şey ile anlatmak" manasında kullanılır (4). Metafor, kişilerin basit olarak bir kavramı bir başka kavramla açıklamasının ötesinde güçlü bir zihinsel üretimdir çünkü ilgili kavrama dönük sahip olunan derinliği ve deneyimleri yansıtır (5). Metafor kullanılarak soyut kavramlar, kullanılan örnekler vasıtasıyla somutlaştırılarak anlaşılma oranı en yüksek noktaya çıkarılır (6, 7). Kişiler yeni karşılaştıkları bir olay veya nesneyi öğrenirken eski bildikleriyle eşleştirerek anlamlandırır. Bu nedenle metaforlar bireylerin kendi dünyalarını yapılandırmalarına ve anlamalarına yönelik kullandıkları oldukça etkili bir yöntem olarak görülmektedir (7, 8). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda eğitim bilimcilerin üzerinde sıklıkla durdukları bir konu olmuştur (9 - 11).

Anatomi dersinin doğası gereği Latince terminolojinin fazla olması, bununla birlikte insan vücudunu oluşturan anatomik yapıların makroskopik ve mikroskopik yapıları, fonksiyonel ve yapısal olarak birbirleriyle olan ilişkileri incelendiği için öğrencilerin en çok korktuğu ve zorlandığı derstir. Aynı zamanda sağlık bölümü öğrencilerinin mesleklerini iyi bir şekilde yerine getirebilmeleri için de anatomiye iyi öğrenmeleri esastır. Çalışmamızın amacı Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu (SHMYO) öğrencilerinin anatomi dersine yönelik algılarının niteliğini metaforlar aracılığı ile belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Türü

Araştırma, metafor analizi tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Bu analiz nitel araştırma yöntemi içerisinde fenomenolojik araştırma yöntemine dayalı bir teknik olarak kullanılmaktadır.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmamız için örneklem çalışmasına gidilmiş, bütün öğrencilere ulaşılmaya çalışılmıştır. 2021 - 2022 eğitim öğretim yılında Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Bölümlerinde öğrenim gören toplam 300 öğrenciden 215'i anket çalışmamıza gönüllü olarak katılmıştır ve her biri gönüllü onam formunu imzaladıktan sonra anketleri doldurmuşlardır. Öğrencilerden kısa demografik bilgilerinin sorulduğu anketten sonra "anatomi" kavramına ilişkin metafor üretmeleri istenmiştir. Anket Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programından (TLT) 24 (20 Kız, 4 Erkek), İlk ve Acil Yardım Programından (İAY) 35 (24 Kız, 11 Erkek), Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programından (FTR) 114 (98 Kız, 16 Erkek), Yaşlı Bakımı (YB) Programından 42 (36 Kız, 6 Erkek) toplam 215 öğrenci katılmıştır. Ankete katılanların yaş ortalaması 20.31 ± 1.39 idi. Anket formunu dolduran öğrencilerin demografik özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1: Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin demografik özellikleri

	Kadın		Erkek		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
FTR Programı öğrencileri	98	46	16	6.6	114	52.6
YB Programı öğrencileri	36	16.9	6	2.8	42	19.7
İAY Programı öğrencileri	24	11.3	11	5.2	35	16.4
TLT Programı öğrencileri	20	9.4	4	1.9	24	11.3
Toplam	89	83.6	35	16.5	215	100

FTR: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon; YB: Yaşlı Bakımı; İAY: İlk ve Acil Yardım; TLT: Tıbbi Laboratuvar Teknikleri

Verilerin Toplanması

Öncelikle öğrencilere metaforun tanımı yapıp çeşitli örneklerle pekiştirmeleri sağlandı. Daha sonra anket formunda yer alan "Anatomi gibidir; çünkü....." cümlesini tamamlamaları istendi. Anket formlarında yaş, cinsiyet, bölüm, sınıf, ders işleniş şekli (çevrimiçi - yüz yüze), bölümü kendi istekleriyle seçip seçmedikleri de sorgulandı. Yapılan anket formları çalışmamızın verisini oluşturdu. Limon ve Durnalı'ya (12) göre verilerin analizi; verilerin hazırlanması, incelenmesi ve daha

az kategoriye indirgenmesi şeklinde yapılabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda ilk olarak, metaforlar ve metaforların açıklamaları tablo halinde hazırlanmıştır. İkinci aşamada ise metaforlar ve gerekçeleri incelenerek metafor niteliği taşımayan ifadeler, metafor niteliği taşısa bile metafor ile gerekçe arasında tutarsızlık olanlar ve herhangi bir metafor üretilmemiş olanlar araştırmadan çıkartılmıştır. Son olarak verilerin indirgenmesinde içerik analizinden faydalanılarak metaforlar gerekçelerden yola çıkılarak gruplandırılmıştır (6). Elde edilen sonuçlar doğrultusunda tablolarda metaforların frekanslarına ve her kategoride örneklere yer verilmiştir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Verilerin analizinde olası yanlış yorumlama ve başka dile çevrildiği zaman kültürel açıdan anlam değişmesi gibi riskler sınırlılıkları oluşturmaktadır.

Etik Kurul

Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 18.11.2021 tarihli 2021/64 sayılı etik onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun yapılmıştır. Gönüllü olarak ankete katılanlardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Katılımcıların öğrenim gördükleri programlara göre cinsiyet, metafor kategorileri ve metaforlara ilişkin verilerin değerlendirmesinde SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY) programı kullanılmıştır. Ortaya çıkan metafor kategorileri ile sınıf, ders işleniş şekli (yüz yüze, çevrimiçi) ve bölümü isteyerek seçip seçmedikleri arasında bir ilişki olup olmadığı ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir. Miles ve Huberman (13) tarafından önerilen güvenilirlik formülüyle çift kör araştırmacılar arasında görüş birliği %70'in üzerinde çıkmasıyla güvenilirliğin sağlanması gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda "Anatomi" kavramına ilişkin geçerli kabul edilen 195 metafor içerik analizi ile incelenmiştir. Öğrencilerin ürettikleri metaforların gerekçeleri incelenerek 8 kavramsal kate-

goriye ayrılmıştır (6). Bu kategoriler, 1. Kaybolma/bilinmeyen durum, 2. Umutsuz mücadele, 3. Acı ve zevk, 4. Bir şeyi/birini keşfetmek, 5. Rehberlik, bilgi yatırımı, 6. Bir soruna çözüm bulma, 7. Şiddetli ağrı/ işkence görmek, 8. Aşırı sağlıksız zevk olarak belirlenmiştir. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin bölümlerine göre ürettikleri metaforların kategorilere ayrılması **Tablo 2**'de sunulmuştur.

Tablo 2: Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerinin ürettikleri metaforların kategorilerinin programlara göre dağılımı

	FTR	YB	İAY	TLT	Toplam
Kaybolma/bilinmeyen durum	18 (%9.2)	2 (%1.0)	11 (%5.6)	1 (%0.5)	32 (%16.4)
Umutsuz mücadele	32 (%16.4)	2 (%1.0)	6 (%3.1)	2 (%1.0)	25 (%12.8)
Acı ve zevk	11 (%5.6)	3 (%1.5)	4 (%2.1)	1 (%0.5)	19 (%9.7)
Bir şeyi/birini keşfetmek	10 (%5.1)	4 (%2.1)	2 (%1.0)	3 (%1.5)	19 (%9.7)
Rehberlik/ bilgiye yatırım	23 (%11.8)	9 (%4.6)	5 (%2.6)	3 (%1.5)	40 (%20.5)
Bir soruna çözüm bulma	9 (%4.6)	8 (%4.1)	2 (%1.0)	4 (%2.1)	23 (%11.8)
Şiddetli ağrı/ işkence görmek	11 (%5.6)	10 (%5.1)	4 (%2.1)	6 (%3.1)	31 (%15.9)
Aşırı sağlıksız zevk	3 (%1.5)	1 (%0.5)	0	2 (%1.0)	6 (%3.1)
Toplam	39 (%20)	100 (%51.3)	34 (%17.4)	22 (%11.3)	195 (%100)

FTR: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon; YB: Yaşlı Bakımı; İAY: İlk ve Acil Yardım; TLT: Tıbbi Laboratuvar Teknikleri

Yaşlı Bakımı Programı öğrencileri en çok şiddetli ağrı/işkence görmek kategorisinde (n=10) metafor üretmiştir. Bunu sırasıyla rehberlik/bilgiye yatırım (n=9), bir soruna çözüm bulma (n=8), bir şeyi/ birini keşfetmek (n=4), acı ve zevk (n=3), umutsuz mücadele (n=2), kaybolma/bilinmeyen durum (n=2) ve aşırı sağlıksız zevk (n=1) kategorileri izlemiştir.

"Anatomi maden gibidir. Çünkü işledikçe değer kazanır", "Anatomi evren gibidir. Çünkü uçsuz bucaksız ve merak uyandırıcı", "Anatomi nar gibidir. Çünkü bir bilgiyi açtıkça çoğalır, karmaşılaşır." üretilen metaforlardan bazılarıdır.

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı öğrencileri en çok rehberlik/bilgiye yatırım (n=23) kategorisinde metafor üretirken bunu da sırasıyla kaybolma/bilinmeyen durum (n=18), umutsuz mücadele (n=15), acı ve zevk kategorisi ile şiddetli ağrı/ işkence görmek kategorisinde (n=11), bir şeyi/birini keşfetmek (n=10), bir soruna çözüm bulma (n=9), aşırı sağlıksız zevk (n=3) kategorileri takip etmiştir.

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı öğrencilerinin ürettikleri metaforlardan bazıları şunlardır: "Anatomi kadın gibidir. Çünkü anlaşılması zordur", "Anatomi aşk gibidir. Çünkü vazgeçilmez", "Anatomi balçık gibidir. Çünkü battıkça batarsın.", "Anatomi ekşi elma gibidir. Çünkü elmayı severim ama ağızda hoşuma gitmeyen ekşi bir tat bırakır.", "Anatomi su gibidir. Çünkü su insanlığın temeli anatomi bizim temelimizdir."

İlk ve Acil Yardım Programı öğrencileri en fazla kaybolma/bilinmeyen durum (n=11) kategorisinde metafor üretmişlerdir. Daha sonra sırasıyla umutsuz mücadele (n=6), rehberlik/bilgiye yatırım (n=5), şiddetli ağrı ile acı ve zevk kategorilerinde (n=4), bir şeyi/ birini keşfetmek ile bir soruna çözüm bulma kategorilerinde (n=2) metafor üretilmiştir. Aşırı sağlıksız zevk kategorisinde bu program metafor üretmemiştir. "Anatomi hayat gibidir. Çünkü her yerde karşına çıkıyor.", "Anatomi müzik dinlemek gibidir. Çünkü azı yetmiyor fazlası kafa şişiriyor.", "Anatomi sevgili gibidir. Çünkü nankördür, her gün çalışıp bir gün çalışmasan tökezlersin." metaforları da İlk ve Acil Yardım Programı öğrencilerinin ürettikleri metaforlardan bazılarıdır.

Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı öğrencileri ise en çok şiddetli ağrı/işkence görmek (n=6) kategorisinde metafor üretirken, sırasıyla bir soruna çözüm bulma (n=4), rehberlik/bilgiye yatırım ile bir şeyi/birini keşfetmek kategorileri (n=3), umutsuz mücadele ile aşırı sağlıksız zevk kategorileri (n=2), acı ve zevk (n=1) kategorileri takip etmiştir.

Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı öğrencilerinin ürettikleri metaforlar "Anatomi tahterevallı gibidir. Çünkü dengesizdir, bazen anlıyorum bazen anlamıyorum.", "Anatomi hayat gibidir. Çünkü hayat gibi çok karmaşık.", "Anatomi kuş gibidir. Çünkü elinden bıraktığın zaman bir daha yakalamak zordur." şeklinde ifade edilmiştir. SHMYO öğrencilerin Anatomi kavramına ilişkin ürettikleri metaforların kategorilere göre listesi **Tablo 3**'te verilmiştir.

Ankete katılım her programda yeterli sayıda olmadığı için bölümler arası karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak sadece fizik tedavi ve rehabilitasyon programından 2. sınıf öğrenciler katılmasına rağmen rehberlik/bilgiye yatırım, bir şeyi/ birini keşfetmek ve bir soruna çözüm bulma kategorilerinde 2. sınıflar daha fazla metafor üretmişlerdir. Metafor kategorilerinin sınıflara göre dağılımı **Tablo 4**'te verilmiştir. 2. sınıf öğrencilerinin daha çok olumlu kategorilerde metafor üretmeleri anatomi dersinin meslekleri için gerekli olduğunun farkına vardıklarını göstermektedir. Bölümlerini isteyerek seçip seçmedikleri ile metafor kategorileri arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0.802).

Tablo 3: Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerin ürettikleri metaforların kategorilere göre listesi

	FTR	YB	IAY	TLT
Kaybolma/bilinmeyen durum	Okyanus, uzay boşluğu (2), zihin, hiç, çöl, dipsiz kuyu (4), deniz, labirent, okyanus, yolculuk, yeni bir gün, gökyüzü, kuş, yol	Labirent, evren	Labirent (3), yıldız, rüya, kara delik, ölü hücre, uçurum, sonsuzluk, okyanus, sonsuzluğa yolculuk	Labirent
Umutsuz mücadele	kara delik (2), yol (3), dipsiz kuyu (2), dolaşık ip (2), arap saçı, umutsuzluk, hayal kırıklığı, bataklık, balçık, dağ	Deniz, toz tanecekleri	Karabataklık, kader, sevgili, insan, kuyu, labirent	Kuş, boşluk
Acı ve zevk	korku filmi, güneş (2), benim gibi, yeni dil öğrenimi, aşk, kadın, edebiyat, gökyüzü, lunapark, ekşi elma	İlaç, matematik, kuyafet dolabı	meyve bahçesi, müzik dinlemek, hayat, bıçak	Tahterevallı
Bir şeyi/birini keşfetmek	Ayna, hasat, uzay, karanlık, nar (2), gökyüzü, kitap, dünya, varoluş	Yaşam, ahtapot, ağaç, nar	Kutu, basamak	Trafo, ağaç, kavram haritası
Rehberlik/ bilgiye yatırım	Öğretmen, ışık (5), harita, hayat (2), vücut haritası, güneş (5), su kuyusu, spor yapmak, bisiklet, kumbara, Beşiktaş, bilgi insan, zor, metaroloji	Makine, kendini tanıtmak, harita, kök, güc, düzen, ağaç, beyin fırtınası, kök	Hayat (2), hayatım, okuma-yazma, hazine	Ağaç, sincap, hayat
Bir soruna çözüm bulma	kilit taşı, yemeğin tuzu, bulmaca, yapboz (2), su (2), sonsuz zincir, hayat	Puzzle, ağaç, karışık pizza, insanın kendini çözmesi, bulmaca (2), maden, bilmece	Düğüm, kara kutu	Felsefe, bulmaca (2), yapboz
Şiddetli ağrı/ İşkence görmek	acı çekirdek, tıpin babası, işkence, sıkıcı, verem, ölüm, bilmece, kaos, trafik, taşı yol, zor	yabancı insan, zeka kütüğü (3), dünyası (2), yumak, matematik, ağaç, zor	Dağ, ip yumağı, zor, yokuş	İnsan (2), hayat, dolu bir kağıt, zor, ip
Aşırı sağlıksız zevk	Şey, benim gibi, aşk	Sevgilim		Hayat, ölüm

FTR: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon; YB: Yaşlı Bakımı; IAY: İlk ve Acil Yardım; TLT: Tıbbi Laboratuvar Teknikleri

Tablo 4: Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğrencilerine ait metafor kategorilerinin sınıflara göre dağılımı

	1. Sınıf	2. Sınıf	Toplam
Kaybolma/bilinmeyen durum	22 (%11.3)	10 (%5.1)	32 (%16.4)
Umutsuz mücadele	16 (%8.2)	9 (%4.6)	25 (%12.8)
Acı ve zevk	11 (%5.6)	8 (%4.1)	19 (%9.7)
Bir şeyi/birini keşfetmek	9 (%4.6)	10 (%5.1)	19 (%9.7)
Rehberlik/ bilgiye yatırım	18 (%9.2)	22 (%11.3)	40 (%20.5)
Bir soruna çözüm bulma	9 (%4.6)	14 (%7.2)	23 (%11.8)
Şiddetli ağrı/ İşkence görmek	16 (%8.2)	15 (%7.7)	31 (%15.9)
Aşırı sağlıksız zevk	5 (%2.6)	1 (%0.5)	6 (%3.1)
Toplam	106 (%54.4)	89 (%45.6)	195 (%100)

TARTIŞMA

Sağlık alanında eğitim veren bütün bölümlerde Anatomi dersi en temel ders niteliğindedir. Buna karşın anatomi ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu tıp fakültesi öğrencileri üzerinde yapılmıştır (14 - 18). Meslek yüksekokullarında yapılan çalışma sayısı daha azdır (19). Anatomi ile ilgili doğrudan sorular sormak yerine bu yöntemi tercih etmemizin sebebi, öğrencilerin zihinlerinin derinliklerindeki gerçek düşüncelere ulaşmaktır (20). Anatomi derslerinin daha verimli, zevkli ve öğrenilebilir olması için öğrencilerin anatomi dersi hakkında zihninde yaşadıkları fikirlerin dikkate alınması gerekmektedir (7). Önceki yapılan çalışmaların çoğu anatomi eğitiminin yöntemleri hakkında yapılmıştır (17, 21 - 24). Ancak anatomi hakkında görüş bildiren çalışma sayısı azdır (6, 7).

Yaptığımız anket çalışmasında öğrenciler en fazla rehberlik/bilgiye yatırım kategorisinde (n=40, %20.5) metafor üretmişlerdir. Bu durum da bize anatomi dersinde zorlansalar da anlamadıklarını düşünseler de meslekleri için gerekli en temel ders olduğu bilincine ulaştıklarını göstermektedir. Aynı şekilde öğrencilerin bölümlerini kendi istekleriyle seçip seçmemesi ile metafor kategorileri arasında bir ilişkinin çıkmaması öğrencilik sorumluluklarının aksatılmasına bir sebep olmadığını göstermiştir.

Genel olarak üretilen metaforları olumlu ve olumsuz kategorilere göre ayırdığımızda sadece fizik tedavi programı olumlu düşünce veren kategorilerde daha fazla metafor üretmiştir. Olumsuz düşünce içeren kategorilerde ise diğer program öğrencileri daha fazla metafor üretmişlerdir. Bu durumun SHMYO öğrencilerinin ilk defa yabancı terimlere ve daha fazla bilgiye maruz kaldıklarından dolayı olduğunu düşünülmektedir. Aynı zamanda olumsuz düşüncenin bu kadar fazla olması eğitimcilerin ders içeriğini tekrar gözden geçirmeleri, gerekirse dersi daha da basitleştirerek anlatmaları ve öğrencilerde merak/heves uyandıracak şekilde ders işlemleri gerekmektedir.

Elde edilen sonuçlar anatomi öğrenimindeki sıkıntıyı daha net şekilde ortaya koymaktadır. Bu sonuçlara göre, eğitimcilerin daha verimli anatomi eğitimi sağlamak için eğitim metotlarının gözden geçirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Öğrenciler, anatomiye anlaşılması ve öğrenilmesi zor bir ders olarak görmektedir. Fakat ikinci sınıf öğrencilerinin daha çok olumlu metafor üretmeleri, anatomi dersinin meslekleri için gerekli olduğu bilincine ulaştıkları düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Yazarlar olarak, uzman görüşü sağlayan öğretim üyelerine ve bu çalışma için değerli katkılarını sunan katılımcılara teşekkür ederiz.

Bu çalışmanın özet metni, 23 - 25 Eylül 2022 tarihlerinde Ankara/Türkiye’de düzenlenen “5th International Congress Of Multidisciplinary Studies in Medical Sciences” kongresinde sözlü sunum olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Mutluay ŞD, Açıkgoz AK. Öğrenci ebe ve hemşirelerin anatomi eğitimi hakkındaki görüşlerinin değerlendirilmesi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi. 2020(2):201-8.
2. Serin E, Zambak Ö. Beden eğitimi antrenörlük eğitimi ve hemşirelik eğitimi öğrencilerinin anatomi dersine yönelik tutumlarının karşılaştırılması. GERMENİCA Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi. 2020;1(2):15-26.
3. Can MA, Toraman C. Using references in anatomy course assignments of faculty of medicine and faculty of dentistry. Tıp Eğitimi Dünyası. 2022;21(63):104-17.
4. Parin K. Metaforlar: Hayat, Anlam ve Dil. 2. 2017;3.
5. Alyakut O, Kucukkomurler S. Gastronomi eğitimi alan üniversite öğrencilerinin mesleklerine yönelik metafor algılarının değerlendirilmesi. OPUS International Journal of Society Researches. 2018;9(16):823-52.
6. Aktekin M, Aktekin NC. Discovering the “anatomy” in students’ mind through metaphors. Surg Radiol Anat. 2011;33:539-42.
7. Çan MA. Metaphors for anatomy lesson of students who received anatomy education in faculty of medicine and faculty of dentistry. Tıp Eğitimi Dünyası. 2022;21(63):118-27.
8. Saban A. Okula ilişkin metaforlar. Kuram ve Uygulamada Eğitim Yönetimi. 2008;55:459-96.
9. Atik AD. Fen bilimleri öğretmen adaylarının uzaktan eğitim algısı: Bir metafor analizi. International Journal of Scholars in Education. 2020;3(2):148-70.
10. Bozkurt A. Koronavirüs (Covid-19) pandemisi sırasında ilköğretim öğrencilerinin uzaktan eğitime yönelik imge ve algıları: Bir metafor analizi. Uşak Üniversitesi Eğitim Araştırma Dergisi. 2020;6(2):1-23.
11. Şahin A. Eğitimde bilişim teknolojisi kullanımına ilişkin öğretmen görüşleri: Metafor çalışması. Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2019;31(31):121-59.
12. Limon İ, Durnalı M. Phd Students’ metaphoric perceptions on doctorate education and instructors. Sakarya University Journal of Education. 2018;8(1):26-40.
13. Miles MB, Huberman AM. Qualitative data analysis: An expanded sourcebook, 2nd ed. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc; 1994.
14. Ari I, Irgil E, Kafa İM, Sendemir E. Bir anket çalışması: anatomi eğitimi ve öğrencilerin düşünceleri. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003;29(2):15-8.
15. Gözil R, Ozkan S, Bahçelioğlu M, Kadioğlu D, Calgüner E, Oktem H, et al. Gazi üniversitesi tıp fakültesi 2. sınıf öğrencilerinin anatomi eğitimini değerlendirmeleri. Tıp Eğitimi Dünyası. 2006;23:27-32.

- 16.** Tuygar S, Kus I, Saygili O, Ozcan E, Gülçen B. Tıp fakültesi öğrencilerinin anatomi eğitimine yönelik memnuniyet düzeyleri ve ilgili değişkenlerin incelenmesi. *Tıp Eğitimi Dünyası*. 2015;42:5-14.
- 17.** Çetkin M, Turhan B, Bahşi İ, Kervancıoğlu P. Tıp fakültesi öğrencilerinin anatomi eğitimi hakkındaki düşünceleri. *Gaziantep Medical Journal*. 2016;22(2):82-8.
- 18.** Vatansever A, Ozcan E. Tıp fakültesi dönem 1 ve dönem 2 öğrencilerinin anatomi pratik eğitimini değerlendirmeleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018;44(2):125-8.
- 19.** Sargin G, Yenitürk Baydar C, Cakmak G. Student opinions about van yyu shmyo anatomy cours definition. *ejons international journal*. 2022;6(21):157-67.
- 20.** Turan FD, Söyünmez S. Perceptions of third and fourth year nursing students enrolled in a pediatric nursing course regarding the concept of child abuse: A metaphorical study. *Nurse education today*. 2022;113:105359.
- 21.** Bolatlı G. Hemşirelik bölümü öğrencilerinin anatomi dersi hakkındaki düşünceleri. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2021;30(4):238-44.
- 22.** Chytas D, Piagkou M, Johnson EO, Tsakotos G, Mazarakis A, Babis GC, et al. Outcomes of the use of plastination in anatomy education: current evidence. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*. 2019;41(10):1181-6.
- 23.** Harmon DJ, Attardi SM, Barremkala M, Bentley DC, Brown KM, Dennis JF, et al. An analysis of anatomy education before and during Covid-19: May-August 2020. *Anatomical sciences education*. 2021;14(2):132-47.
- 24.** Massey A, Zhang W, Amar A. A comparison of non-traditional online and traditional wet-lab experiences in human anatomy and physiology: An innovative approach for pre-licensure nursing education. *Nurse education today*. 2021;107:105149.

HEMŞİRELİK ÖĞRENCİLERİNİN RUHSAL BELİRTİLERİ İLE PSİKOLOJİK YARDIM ARAMADA YAKIN ÇEVRELERİ TARAFINDAN DAMGALANMAYA İLİŞKİN TUTUMLARININ BELİRLENMESİ

DETERMINATION OF NURSING STUDENTS' ATTITUDES TOWARDS STIGMATIZATION BY OTHERS FOR SEEKING PSYCHOLOGICAL HELP FOR THEIR MENTAL SYMPTOMS

Dilay AÇIL¹, Merve ÖZTÜRK²

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü,
Halk Sağlığı Hemşireliği Ana Bilim Dalı

²Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

AMAÇ: Hemşirelik öğrencilerinin ruhsal belirtileri ile psikolojik yardım aramada yakın çevreleri tarafından damgalanmaya ilişkin tutumlarının belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte planlanan araştırmanın evrenini bir üniversitenin hemşirelik bölümünde eğitimine devam eden öğrenciler oluşturmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden 169 öğrenci örnekleme dahil edilmiştir. Veriler araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik form, Kısa Semptom Envanteri ve Psikolojik Yardım Aramada Yakın Çevre Damgalaması Ölçeği aracılığıyla toplanmıştır. Araştırmanın yapılabilmesi için etik kurul ve kurum izinleri alınmıştır. Veriler IBM SPSS 25.0 paket program ile sayı, yüzdelik, t testi ve korelasyon analizleri ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Öğrencilerin %85.8'i kadın, %47.9'u birinci sınıf, %30.8'i devlet yurdunda ikamet etmekte, yaş ortalaması ise 20.34 ± 2.22 'dir. Klinikte anksiyete düzeyi ise (min:0- max:10) 4.46 ± 2.20 'dir. Öğrencilerin %53.3'ü hemşireliği kendi isteği ile tercih etmiş, %76.3'ü hemşirelik öğrencisi olmaktan mutlu olduğu ifade etmiştir. Öğrencilerin Kısa Semptom Envanteri puan ortalaması 98.15 ± 32.56 ; Psikolojik Yardım Aramada Yakın Çevre Damgalaması Ölçeği puan ortalaması ise 37.35 ± 16.17 olarak bulunmuştur. Psikolojik sorunlara ilişkin ruhsal belirti puan ortalamaları ile psikolojik yardım aramada yakın çevresi tarafından damgalama algısı puan ortalamaları arasında pozitif yönde, orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.001$).

SONUÇ: Hemşirelik bölümünde okuyan öğrencilerin ruhsal belirtilerinin orta düzeyde ve psikolojik yardım aramada yakın çevreleri tarafından damgalanma algılarının düşük düzeyde olduğu görülmektedir. Ruhsal belirtiler arttıkça yakın çevre tarafından damgalanma algısı da artmaktadır. Hemşirelik öğrencilerini psikolojik olarak olumsuz etkileyebilecek eğitim süreçlerinden kaynaklanan faktörlerin değerlendirilmesi, ruhsal belirtileri olan öğrencilerin uygun şekilde takip edilmesi, bir sağlığı geliştirme uygulaması olarak toplum ruh sağlığını güçlendirme çalışmalarının eğitim müfredatına dahil edilmesi önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Hemşirelik, Psikolojik Sıkıntı, Damgalama, Toplum Ruh Sağlığı.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the mental symptoms of nursing students and their attitudes towards stigmatization by their close circle when seeking psychological help.

MATERIAL AND METHODS: The population of the research, which was planned as descriptive and cross-sectional, consisted of students continuing their education in the nursing department of a university. 169 students who agreed to participate in the study were included in the sample. Data were collected through the sociodemographic form prepared by the researchers, the Brief Symptom Inventory, and the Close Environment Stigma Scale in Seeking Psychological Help. Ethics committee and institutional permissions were obtained to conduct the research. The data was evaluated by number, percentage, t test and correlation analysis using IBM SPSS 25.0 package program.

RESULTS: 85.8% of the students were female, 47.9% were first grade, 30.8% live in a state dormitory, and the average age is 20.34 ± 2.22 . The anxiety level in the clinic was (min: 0- max: 10) 4.46 ± 2.20 . 53.3% of the students chose nursing voluntarily and 76.3% stated that they were happy to be a nursing student. The students' average Brief Symptom Inventory was 98.15 ± 32.56 ; the mean score of the Close Environment Stigma Scale in Seeking Psychological Help was 37.35 ± 16.17 . A positive, moderately significant relationship was found between the average score of mental symptoms related to psychological problems and the mean score of perception of stigmatization by close circle when seeking psychological help ($p=0.001$).

CONCLUSIONS: It is observed that the mental symptoms of nursing student are at moderate level and that their perception of being stigmatized by their close circle when seeking psychological help is low. As mental symptoms increase, so does the perception of being stigmatized by the close circle. It is recommended to evaluate the factors arising from the educational process that may negatively affect nursing students psychologically, to follow up students with mental symptoms appropriately, and to include community mental health strengthening activities in the education curriculum as a health promotion practice.

KEYWORDS: Nursing, Psychological Distress, Stigmatization, Community Mental Health.

Geliş Tarihi / Received: 24.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 01.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Dilay AÇIL

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Halk Sağlığı Hemşireliği Ana Bilim Dalı

E-mail: dilayacil@gmail.com

Orcid No (Sirasıyla): 0000-0001-6654-4666, 0000-0003-1396-1110

Etik Kurul / Ethical Committee: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurulu (20.12.2019/56262).

GİRİŞ

Hemşirelik araştırma, uygulama, kuram ve felsefe üzerine kurulmuş bir sağlık disiplini (1). Akademik bir disiplin olarak hemşireliğin kendine özgü bilimsel bilgiyi geliştirebilmesi; hemşirelik eğitimi sürecinin ise mesleki değerleri içselleştirmeye yönelik olması gerekmektedir. Bu durum hem lisans eğitiminin kapsamı hem de hemşirelik eğitimi almaya gelen öğrencilerin hazır oluşu ile yakından ilişkilidir. Eğitim sistemimizde sınav hazırlığı süreci göz önünde bulundurulduğunda üniversiteye yerleşmek bireylerin istedikleri alan/meslek olmasa da bir başarı olarak algılanmaktadır (2). Oysaki meslek seçimi insan yaşamının en önemli tercihleri arasında yer almakta ve bireyin tüm yaşamını etkilemektedir. Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) (2010)'un meslek hastalıkları listesi kapsamında posttravmatik stres bozukluğu ve iş aktivitelerine bağlı ruhsal ve davranışsal hastalıkların yer aldığı gözardı edilmemelidir (3). Bireylerin tercihlerini bilinçli olarak yapmaları, mesleki uyum ve hazır oluşluk düzeylerini etkileyebilmektedir. Lisans düzeyindeki hemşirelik öğrencilerinin mesleki güdülenme düzeyinin meslek algısını etkilediği ortaya konmuş ve öğrencilerin içsel ve dışsal güdülenmelerinin desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (4). Başka bir çalışmada ise hemşirelik ile ilgili algıların birçok faktörden etkilenmekle birlikte olumlu olduğu saptanmıştır (5). Hemşirelik mesleğini tercih edenlerin içsel güdülenme düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir (6). Ancak hemşirelik eğitimi süresince öğrencilerin çeşitli aşamalarda, özellikle de klinik uygulamalarda anksiyete ve stres yaratan çok sayıda durumla baş etmek zorunda kaldıkları ortaya konmuştur (7, 8).

Anksiyete, uyum sağlamayı güdüleyici ve psikolojik iyi oluş halini geliştirici işlevi yanında, engelleyici de olabilmekte, eşlik eden fiziksel belirtiler ile birlikte patolojik olarak değerlendirilebilmektedir (9). Hemşirelik öğrencilerinin duruma özgü kaygıları ilk klinik deneyim ile artarken, sürekli kaygı ve stres düzeyleri klinik deneyimleri arttıkça azalmakta, motivasyonu düşük öğrencilerin ise (hemşirelik bölümünü istemeden seçen vd.), ilk klinik uygulamada stres ve anksiyete düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (8). Yapılan başka bir araştırmanın sonucuna göre lisans eğitiminin ilk üç yılında anksiyete ve psikolojik belirtiler giderek artmakta,

son sınıfta ise azalmaktadır. Bu durum, mesleki kimlik kazanma sürecinin son aşamasına gelen öğrencinin geleceğe ilişkin planlar yapmasının ve kendini değerlendirmesinin ruh sağlığına da olumlu katkı sağlaması ile açıklanabilir (2).

Dünya Sağlık Örgütü 2019 yılı raporuna göre, ruhsal sorunların yarısı 14 yaşında başlamaktadır. Ergen ruh sağlığını geliştirmeye yönelik çalışmaların yapılmaması erişkinlik döneminde hem fiziksel hem de zihinsel sağlığı tehdit etmekte ve her yaşta yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (10, 11). Hemşirelik öğrencilerinin algıladıkları sosyal desteğin psikolojik iyilik durumlarına olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir (12). Başka bir çalışmada daha çok psikolojik belirti gösterenlerin zorbalığa daha fazla uğradığı ve psikolojik sorunların zorba ve mağdur açısından incelenmesi gerektiği önerilmiştir (13).

Türkiye’de psikiyatrik hastalık ve hastalara yönelik algıları ve damgalama sürecini belirlemek için yapılan çalışmaların incelendiği sistematik derlemede özellikle şizofreni ve bipolar gibi hastalıklar olmak üzere ruhsal hasta/hastalıklara karşı olumsuz algı, tutum ve damgalama ile ilgili sonuçların olumsuz olduğu saptanmıştır (14). Sağlık alanında öğrenim gören özellikle ailesinde ruhsal hastalık olmayan öğrencilerin psikiyatrik hastaları tehlikeli olarak gördükleri, bu bireylerle kişilerarası iletişimde engellenme ve çaresizlik yaşadıkları, psikiyatrik hastalara yönelik olumsuz inançlarının olduğu belirlenmiştir (15). Hemşirelik öğrencileri ise ruhsal hastalıklara yönelik olumsuz inançlara sahip oldukları ve daha önce psikiyatrik destek almayan öğrencilerin alanlara göre ruhsal hastalığa ilişkin daha fazla olumsuz inanca sahip oldukları belirlenmiştir (16, 17). Başka bir çalışmada ise hemşirelik öğrencilerinin, ruhsal hastalığa ilişkin algılarının olumlu olduğu ancak psikiyatri hemşiresi olmak isteyen öğrencilerin bile bu bireylere yönelik çaresizlik hissettikleri ve kişilerarası ilişkilerde sorun yaşayabileceklerini ifade ettikleri belirtilmiştir (18). Hemşirelik öğrencilerinin kendini damgalama ve sosyal damgalama davranışlarının, profesyonel psikolojik yardım arama tutumunu olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir (19). Her hemşirenin mesleki profesyonellik kriterlerini içselleştirmesi mesleğin gelişimi için çok kıymetlidir (20). Psikolojik dayanıklılığı üst düzeyde olan hemşirelerin mesleğe, geleceğe ve

yaşama yönelik olumlu algıları, hemşirelerin bireylere, ailelere, topluma yönelik bakım hizmetlerini olumlu etkilemektedir (21). Ayrıca hemşirelerin iletişim becerileri ile empati becerileri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur (22). Hemşirelik mesleğini kendisi ve değerleri ile ilgili farkındalığı olan bireylerin yürütmesi önemli olup, hemşirelik eğitimi sürecinde öğrenciler kendi psikolojik durumlarını değerlendirebilmelidir. Sosyal çevreleri tarafından damgalanma endişesi, öğrencilerin psikolojik desteğe başvurma davranışlarını olumsuz etkileyebilir. Halk sağlığı hemşireliği bakış açısıyla, bu durum ruh sağlığı sorunlarının erken fark edilmesini geciktirebilir ve öğrencilerin yaşam kalitelerini olumsuz etkileyebilir. Bu çerçevede çalışmanın amacı, hemşirelik öğrencilerinin ruhsal belirtileri ile psikolojik yardım aramada yakın çevreleri tarafından damgalanmaya ilişkin tutumlarının belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tanımlayıcı ve kesitsel tipte tasarlanmış olup, araştırmanın evrenini bir üniversitenin hemşirelik bölümünde eğitimine devam eden öğrenciler oluşturmuştur (N=854). Tabakalı örnekleme yöntemi ile her sınıftan basit rastgele örnekleme yöntemi ile (n=100) öğrenci alınması planlanmış olup; çalışmaya katılmaya gönüllü olan 169 öğrenci örnekleme dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterleri: Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak, çalışmanın yürütüldüğü Hemşirelik Bölümü öğrencisi olmak, 18 yaş üstü olmak.

Araştırmadan dışlanma kriterleri: Araştırmaya katılmaya gönüllü olmamak, herhangi bir iletişim engeli bulunmamak, 18 yaş altı olmak. Veri toplama formları olarak araştırmacılar tarafından hazırlanan sosyodemografik form, Kısa Semptom Envanteri ve Psikolojik Yardım Aramada Yakın Çevre Damgalaması Ölçeği kullanılmıştır. Veriler Aralık 2019 - Aralık 2020 tarihleri arasında yüz yüze görüşme aracılığıyla toplanmıştır. Uygulama süresi ortalama 15 dakika sürmüştür.

Sosyodemografik Form: Araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan sosyodemografik form, bireylerin kişisel özelliklerini ve mesleki uygulamalara ilişkin tepkilerini etkileyen faktörleri belirlemeye yönelik hazırlanmış sorulardan oluşmaktadır (8, 21).

Kısa Semptom Envanteri (KSE): Derogatis (23) tarafından geliştirilen Kısa Semptom Envanteri'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Şahin ve ark. (24) tarafından yapılmıştır. Envanterin toplam puanı üzerinden bulunan iç tutarlılık katsayısı ise 0.94'tür (24). Ölçek anksiyete, depresyon, olumsuz benlik, somatizasyon ve hostile (öfke, düşmanlık) olmak üzere beş alt boyut ve 53 maddeden oluşmaktadır. Ölçekten alınan yüksek puan psikolojik belirtilerin varlığına işaret etmektedir. Bu çalışmada elde edilen Cronbach alpha değeri 0.968 olarak hesaplanmıştır.

Psikolojik Yardım Aramada Yakın Çevre Damgalaması Ölçeği: Vogel ve ark. (25) tarafından 2009 yılında geliştirilen Psikolojik Yardım Aramada Yakın Çevre Damgalaması Ölçeği Türk kültürüne Sezer ve Kezer (26) tarafından uyarlanmıştır. Yakın çevre damgalamasına ilişkin ölçek toplam 21 madde ve tek boyuttan oluşmaktadır. Ters kodlanan madde bulunmamaktadır. Tüm ifadeler damgalamanın olduğu yönünde oluşturulmuştur. Ölçekten alınan yüksek puan bireyin çevresi tarafından damgalandığı algısına sahip olduğunu göstermektedir. Puanın yüksek olması bu damgalanma algısının yüksek, düşük olması algının düşük olduğunu göstermektedir. Ölçeğe ilişkin Cronbach alfa katsayısı 0.93'tür (26). Bu çalışmada elde edilen Cronbach alpha değeri 0.963 olarak hesaplanmıştır.

Araştırmanın Sınırlılığı: Konunun hassas olması sebebiyle gönüllü öğrencilerin sayısı sınırlı düzeyde kalmıştır. Bu durumda araştırmacılar her sınıf bazında değerlendirme yapmak yerine ilk iki yıl ve son iki yıllık karşılaştırma yapmayı tercih etmemişlerdir.

Etik Kurul

Bu çalışmanın her aşamasında Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uyulmuştur. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'nun 20/12/2019 Tarih ve 56262 Sayılı kararıyla etik kurul izni alınmıştır. Etik kurul iznini takiben kurum izni alınmıştır. Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayalı olup; yalnızca çalışmaya katılmayı kabul edenler ile yürütülmüştür. Katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin analizi IBM SPSS 25.0 programı ile yapılmıştır. Normal dağılım analizi (Kol-

mogorov-Smirnov testi ve diklik- çarpıklık katsayıları doğrultusunda), sayı ve yüzdelik dağılımlar, t testi, varyans, Pearson korelasyon ve regresyon analizi ile veriler değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalamasının $20,34 \pm 2,22$, %85,8'inin kadın, %67,2'sinin hemşirelik eğitiminin ilk iki yılında, %30,8'inin şuan devlet yurdunda ve %56,7'sinin uzun süre il merkezinde yaşadığı belirlenmiştir. Ayrıca %67,2'sinin geliri giderine eşit, %71,6'sının burs ve %59,8'i kredi almadığı, %77,6'sının sosyal güvencesinin olduğu, %89,9'unun çalışmadığı ve çalışanların %70,5'inin yarı zamanlı işe devam ettiği saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Araştırmaya katılan öğrencilerin bazı tanımlayıcı özellikleri

Tanımlayıcı Özellik	OrtaSS	Min- Max	n	%
Yaş	20,34±2,22	18-34		
Cinsiyet	Kadın	145	85,8	
	Erkek	24	14,2	
Eğitim dönemi	1.ve 2.yıl	106	67,2	
	3.ve 4.yıl	63	37,3	
Şuan yaşanılan yer	Devlet yurdu	52	30,8	
	Özel yurt	49	29,0	
	Aile ile	40	23,7	
	Öğrenci evi	28	16,5	
Uzun süre yaşanılan yer	İl	95	56,2	
	İlçe	52	30,8	
Gelir durumu	Köy	22	13,0	
	Gelir giderine eşit	108	63,9	
	Gelir giderden az	37	21,9	
	Gelir giderden fazla	24	14,2	
Burs alma	Alıyor	48	28,4	
	Almıyor	121	71,6	
Kredi alma	Alıyor	68	40,2	
	Almıyor	101	59,8	
Sosyal güvence	SGK	131	77,6	
	Yok	19	11,2	
	Diğer (Yeşil kart, özel sigorta)	19	11,2	
Çalışma durumu	Evet	17	10,1	
	Hayır	152	89,9	
Çalışma zamanı	Yarı zamanlı	12	7,05	
	Tam zamanlı	5	2,95	
Toplam		169	100,0	

Katılımcıların %53,3'ü hemşireliği kendi isteği ile seçtiğini, %73,4'ü hemşireliği ilk sırada tercih ettiğini, %76,3'ü hemşirelik öğrencisi olmaktan mutlu olduğunu, %84'ü hemşirelik mesleğini sevdiğini, %53,3'ü uygulamada yeterli olmadığını, %64,5'i klinikte bulunmanın anksiyetelerini azalttığını ifade etmiştir. Bununla birlikte öğrencilerin %75,1'inin yanlış uygulama yapmaktan çekindiği, %89,9'unun hastadan, %94,7'sinin sınıftan, %75,6'sının öğretim elemanından çekinmediği, %88,2'sinin daha çok pratik yapmak istediği, %87'sinin uygulama sırasında öğretim elemanının yanında olmasını istemediği, %84'ünün hemşire ile birlikte uygulama yapmak istemediği, %88,2'sinin yalnız uygulama yapmak istemediği saptanmış olup öğrencilerin klinik uygulamada algıladıkları

anksiyete düzeyi ortalamasının $4,46 \pm 2,20$ (0-10) olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Araştırmaya katılan öğrencilerin hemşirelik mesleği ile ilişkili bazı özellikleri

Hemşirelik ile ilgili özellikler	Kendi isteği ile	n	%
Hemşireliği seçme	İş bulma olanağı nedeni ile	90	53,3
	Aile isteği ile	52	30,8
	Hayır	27	15,9
Hemşireliği ilk sırada tercih etme	Evet	124	73,4
	Hayır	45	26,6
Hemşirelik öğrencisi olmaktan mutlu olma	Evet	129	76,3
	Hayır	40	23,7
Hemşirelik mesleğini sevme	Evet	142	84,0
	Hayır	27	16,0
Uygulamada yeterli hissetme	Evet	79	46,7
	Hayır	90	53,3
Klinikte bulunmanın anksiyeteyi etkileme durumu	Azalttı	109	64,5
	Arttırdı	36	21,3
	Etkilemedi	24	14,2
Klinik anksiyete nedenleri	Yanlış uygulama yapma	127	75,1
	Hayır	42	25,9
Hastadan çekinme	Evet	17	10,1
	Hayır	152	89,9
Sınıftan çekinme	Evet	9	5,3
	Hayır	160	94,7
Öğretim elemanından çekinme	Evet	43	25,4
	Hayır	126	75,6
Hemşireden çekinme	Evet	40	23,7
	Hayır	129	76,3
Anksiyete düzeyini azaltıcı faktörler	Daha çok pratik yapma	149	88,2
	Hayır	20	11,8
Uygulama yaparken öğretim elemanının yanında olması	Evet	22	13,0
	Hayır	147	87,0
Uygulama yaparken hemşirenin yanında olması	Evet	27	16,0
	Hayır	142	84,0
Uygulamayı yalnız yapma	Evet	20	11,8
	Hayır	149	88,2
Toplam		169	100,0
Klinik anksiyete düzeyi		OrtaSS	Min- Max
		4,46±2,20	0-10

Katılımcıların psikolojik sorunlara ilişkin ruhsal belirtileri ve anksiyete, depresyon, olumsuz benlik, somatizasyon, hostilite alt boyutlarından alınan puan ortalamaları ile, psikolojik yardım aramada yakın çevresi tarafından damgalama algısı puan ortalamalarının orta düzeyde olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Öğrencilerin psikolojik sorunlara ilişkin ruhsal belirtileri ve psikolojik yardım aramada yakın çevreleri tarafından damgalanma algıları

	OrtaSS	Min- Max
Kısa Semptom Envanteri toplam puanı	98,15±32,65	53-205
Aksiyete	23,07±8,28	13-48
Depresyon	24,20±8,88	12-53
Olumsuz benlik	21,67±8,25	12-50
Somatizasyon	15,24±5,53	9-34
Hostilite (Düşmanlık, öfke)	13,95±4,75	7-29
Damgalama Algısı Ölçeği toplam puanı	37,35±16,26	21-87

Çalışmaya katılan öğrencilerin bazı özellikleri ile ilgili yapılan karşılaştırmalara bakıldığında ise; Kısa Semptom Envanteri'nin tüm alt boyutlarında ve toplamda alınan ortalama puanlarının erkek öğrencilerde daha fazla olduğu bununla birlikte hostilite (düşmanlık öfke) alt boyutu ile ilişkili olarak erkek ve kadın öğrenciler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0.015$). Erkek öğrencilerin kadın öğrencilere göre psikolojik yardım aramada çevreleri tarafından daha fazla damgalanmış hissettikleri ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.005$).

Çalışmayan öğrencilerin anksiyete ($p=0.02$) ve olumsuz benlik ($p=0.05$), hemşirelik öğrencisi olmaktan mutlu olmayan öğrencilerin ise anksiyete ($p=0.035$), depresyon ($p=0.011$), hostilite ($p=0.004$) alt boyutları ve KSE toplam puanlarının ($p=0.01$) yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Mesleği sevmeyenlerin her iki ölçek toplam puan ve KSE alt boyut puanlarının yüksek olduğu; depresyon ($p=0.034$) ve hostilite ($p=0.007$) alt boyut puanlarının ise mesleği sevenler ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı olarak farklı olduğu bulunmuştur. Birinci ve ikinci sınıflarda her iki ölçek toplam puan ve KSE alt boyut puanlarının yüksek olduğu; depresyon ($p=0.024$) ve olumsuz benlik ($p=0.034$) alt boyut puanlarının ise 3. ve 4. Sınıf öğrencileri ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizi sonuçlarına göre psikolojik sorunlara ilişkin ruhsal belirti puan ort. ile psikolojik yardım aramada yakın çevresi tarafından damgalanma algısı puan ortalaması arasında pozitif yönde, orta düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.001$, Pearson: 0.498). Regresyon analizine göre ise KSE toplam puanının damgalama ölçeği toplam puanını %24 oranında açıkladığı ve aradaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.00$), (Durbin Watson: 1,988 $R^2=0.248$ Beta=0.498) (**Tablo 4**).

Tablo 4: Öğrencilerin ruhsal belirtileri ve psikolojik yardım aramada yakın çevreleri tarafından damgalanma algıları arasındaki ilişki

	B	t	p	Beta	F	Model (p)	R ²	Durbin Watson
Klinik Symptom Envanteri	1.001	7.371	.000	.498	54.324	.000	.248	1.988

TARTIŞMA

Hemşirelik öğrencilerinin ruhsal belirtileri ile psikolojik yardım aramada yakın çevreleri tarafından damgalanmaya ilişkin tutumlarının incelendiği bu çalışmada elde edilen bulgular literatür doğrultusunda tartışılmıştır.

Toplum ruh sağlığını korumak ve geliştirmek adına gençlerin iyilik halini destekleyen sosyal ve duygusal etkenler belirlenmelidir. Ruh sağlığını koruma ve geliştirme müdahaleleri, bireylerin duygularını düzenleme kapasite-

lerini güçlendirmeyi, risk alma davranışlarını azaltmayı ve destekleyici sosyal ortamları teşvik etmeyi amaçlamaktadır (11). Üniversite yaşamı gençlerin bireysel baş etmelerini etkilemekte; bu bağlamda mesleki uyum süreci önem kazanmaktadır. Mesleki uyum sürecinin hemşirelik öğrencilerinin ruhsal belirtilerine ve ruhsal sorunları olan bireylere yönelik yaklaşımlarını ne düzeyde etkilediğini belirlemenin; hemşire adaylarına yönelik yapılacak bilimsel ve sosyal etkinliklerin planlanması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada katılımcıların cinsiyetlerinin psikolojik yardım aramada yakın çevresi tarafından damgalanma algısını etkilediği belirlenmiştir. Kadın öğrencilerin psikolojik yardım aramaya yönelik tutumlarının erkek öğrencilerin tutumlarından daha olumlu olduğu; erkeklerin çoğunun psikolojik yardıma ihtiyacı olduğunu dile getirmedikleri ifade edilmiştir (27). Literatürde benzer şekilde erkek üniversite öğrencilerinin içselleştirdikleri geleneksel kurallar nedeniyle depresif semptomlarının arttığı; kadınsı davranıştan kaçınma, duygusal ve fiziksel olarak sert görünme endişesi arttıkça psikolojik yardım arama tutumlarının azaldığı belirtilmiştir (27-29).

Çalışmanın bulgularına göre öğrencilerin çalışma durumunun psikolojik sağlığı etkilediği belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada ekonomik olarak iyi durumda olan öğrencilerin psikolojik dayanıklılıklarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (30). Haftada 1-5 gün çalışan öğrencilerin 6 ve üzerinde çalışanlara göre benlik saygısı düzeylerinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. Buna göre haftalık çalışma süresi arttıkça benlik saygısının azaldığı görülmektedir. Benlik saygısının artışı stresle baş etme ve kendine güvenli yaklaşım ile ilişkilendirilmekte, çalışan öğrencilerin iletişim becerilerinin geliştiği de ifade edilmektedir (31). Başka bir çalışmada ise çalışan üniversite öğrencilerinde benlik saygısı ile psikolojik dayanıklılık ile ilişkili durumlardan olumlu kendilik algısının ve sosyal yeterliliğin çalışmayan öğrencilere göre daha yüksek olduğu ortaya konmuş; benlik saygısı arttıkça psikolojik dayanıklılığın da arttığı gözlemlenmiştir (32). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak çalışan hemşirelik öğrencilerinin anksiyete düzeylerinin daha düşük ve olumlu benlik

algılarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Son yıllarda elde edilen sonuçlara göre hemşirelik bölümüne gelen öğrencilerin meslekle ilgili bilgi sahibi olduğu ve isteyerek geldikleri bu durumun da mesleki başarıyı etkilediği belirtilmektedir (33, 34). Hemşirelik öğrencileri klinik ve teorik eğitimleri sırasında, çoğu üniversite öğrencisinden daha fazla strese maruz kalmaktadırlar. Hemşirelik öğrencilerinin bir kısmının depresyon yönünden riskli olduğu, depresyon ile stresle başa çıkma tarzları arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (33, 35). Hemşirelik öğrencileriyle yapılan başka bir çalışmada bölümünü değiştirmek isteyen öğrencilerin depresyon ölçeği puan ortalamalarının daha fazla olduğu ifade edilmiştir (36). Başka bir çalışmada hemşirelik öğrencisi olup okuduğu bölümden memnun olanların psikolojik iyi oluş düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (37). Bu çalışma sonuçlarına göre mesleği sevmeyenlerin bireysel baş etme süreçlerinde sorunlar yaşadıkları ifade edilebilir. Literatürle uyumlu olarak çalışmanın sonuçlarına göre mesleği sevmenin ruhsal sağlık açısından önemli olduğu belirlenmiştir.

Hemşirelik öğrencisi olma ve psikolojik belirtilerin varlığı ile ilişkili yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, hemşirelik birinci sınıf ve dördüncü sınıf öğrencileri arasında psikolojik dayanıklılık yönünden fark bulunmaması psikolojik dayanıklılığı etkileyebileceği düşünüldüğünden sunulan hemşirelik eğitim sisteminin sorgulanması ihtiyacını ortaya koymuştur (30). Öte yandan hemşirelik son sınıf öğrencilerinde depresyon düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir (35, 38). Yapılan başka bir çalışmada hemşirelik öğrencilerinin yarısından fazlasının farklı düzeylerde depresyon belirtilerinin olduğu saptanmıştır (36). Hemşirelik öğrencilerinin %16.9'unun şiddetli depresif belirti gösterdiği ve sınıflara göre (3.sınıflarda en fazla) istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (39). Bununla birlikte literatürde sınıf düzeyi ve depresyon puanları arasında ilişki bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (40). Uluslararası literatür incelendiğinde öğrenci hemşirelerin %7-7.7'sinin şiddetli depresyon belirtisi gösterdiği, son sınıf öğrencilerinin depresyon düzeylerinin daha fazla olduğu ve akademik süreçlerin depresyon düzeyine etki ettiği saptanmıştır (38, 41). Bu durum öğrencilerin dersleri zor bul-

maları, klinik uygulamaya uyum, ödev/proje ve diğer beklentilerin yerine getirilememesi ya da meslek hayatına atılmaya daha yakın olma ile açıklanabilir (38). Literatürdeki sonuçlar ile çalışmanın bulguları karşılaştırıldığında sınıf düzeyinde farklılıklar olmasının incelenen grupların sosyodemografik ve kültürel yapılarıyla ilişkili olabileceği ve eğitimin ilk yıllarında olan öğrencilerin hemşirelik eğitimine uyum sürecinde olmaları ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Elde edilen bulguların literatürle paralel olduğu görülmekle birlikte farklı ülkelerden hemşirelik öğrencilerinin stres, dayanıklılık ve psikolojik iyi oluşlarını değerlendirmek amacıyla yapılan sistematik derlemede cinsiyet, duygusal tükenmişlik ve akademik başarıya odaklanılmış olup; dayanıklılık ve psikolojik iyi oluş arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir. Çinli öğrencilerin batıdaki öğrencilere göre stres düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış ancak daha fazla karşılaştırmalı çalışmaya gereksinim olduğu vurgulanmıştır. Lisans eğitimine devam eden hemşirelik öğrencilerinin esenlik ve dayanıklılıklarını arttırmak için sosyal destek sistemlerini geliştirme ve eğitim süreçlerinde iyileştirmeler yapılması önerilmektedir (42). Başka bir çalışmanın sonuçlarına göre; hemşirelik öğrencilerinde depresyon, kaygı, bilişsel ve psikolojik iyi oluş arasında bir ilişki olduğu; öğrencilerin akademik ve klinik stresörlerini azaltmaya yönelik girişimler yapılması gerekliliği belirtilmiştir (43). Ayrıca hemşirelik öğrencilerinin psikolojik dayanıklılıkları üzerinde sosyal desteğin önemli bir etken olduğunu gösterilmiştir (30). Sosyal destek ve sorunlara aktif çözüm üretebilme, hemşirelik öğrencilerinin stresle baş edebilme becerilerini ve iyi oluş hallerini etkilemektedir (44).

Hemşirelik öğrencilerinin % 67.8 'inin gereksinim duymaları halinde profesyonel psikolojik yardım alabileceklerini ifade ettikleri belirtilmiştir (19). Dayanıklılığı arttırmaya yönelik eğitim müdahalelerinin hem öğrencileri hem eğitim profesyonellerini etkilediği görülmüştür. Hemşirelik öğrencilerinin mesleki yaşamda sundukları sağlık hizmetinin kalitesini arttırmak için hemşirelik profesyonellerinin ihtiyaç duyduğu içsel dayanıklılığı geliştirme uygulamalarının bu grubun sağlığını geliştirmek adına yapılmasının toplumsal yararlılığı önemle vur-

gulanmaktadır (45). Evrensel boyutta bireysel ve toplumsal sorunlarla mücadele sürecine katkı sağlamak ve özellikle yeni mezun hemşireler olmak üzere hemşirelik öğrencilerinin baş etme becerilerini geliştirmek için müfredat çalışmaları yapılmasının ve son derece asil bir meslek olan hemşireliğin halen devam eden zorlu çalışma koşullarında olumlu başa çıkma stratejileri geliştirmelerinin gerekliliği vurgulanmıştır (46).

Sonuç olarak hemşirelik bölümünde okuyan öğrencilerin ruhsal belirtilerinin orta düzeyde ve psikolojik yardım aramada yakın çevreleri tarafından damgalanma algılarının düşük düzeyde olduğu görülmektedir. Ruhsal belirtiler arttıkça yakın çevre tarafından damgalanma algısı da artmaktadır. Hemşirelik öğrencilerinin profesyonel meslek yaşamlarını daha verimli geçirebilmeleri için kendilerini tanımaları ve varsa ruhsal sorunlarının erken aşamada fark edilmesi ve çözüm arayışına girmelerini engelleyebilecek sosyal damgalama süreçlerinin değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Bu parametrelerin bir arada değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmaması literatürdeki sınırlılığı ortaya koymaktadır. Öğrencilerin psikolojik yardım aramadaki engellerini belirlemek eğitim süreçlerinin daha verimli geçmesine katkı sağlayabilecektir. Hemşirelik eğitiminin bu sürece katkısını ortaya koymak için sınıflara göre farklılıkların ortaya konması ve elde edilen sonuçların müfredat çalışmalarına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda hemşirelik öğrencilerini psikolojik olarak olumlu etkileyen öğrenme ortamlarının oluşturulması ve ruhsal sorunları olan öğrencilerin uygun şekilde yönlendirilmesi/takip edilmesi önerilmektedir.

TEŞEKKÜR

Yazarlar, çalışmaya katılan tüm öğrencilere teşekkür etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Velioğlu P. Hemşirelikte Kavram ve Kuramlar. Akademi Basın ve Yayıncılık, 2.Baskı, İstanbul. 2012;3-15.
2. Koç M, Çolak TS, Düsünceli B. Anksiyete, duygudurum ve psikotik belirtilerin lisans eğitimi sürecindeki gidisi/ The progress of anxiety, mood, and psychotic symptoms during undergraduate education. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2013;14(3):260-6.
3. Sandal A, Yıldız AN. Çalışma Yaşamındaki Eşitsizlikler ve Sağlık. Türkiye Klinikleri Public Health-Special Topic. 2018;4(3):73-80.
4. Cerit B, Coşkun S. Hemşirelik Bölümü Öğrencilerinin Mesleki Güdülenme Düzeyi İle Meslek Algısı Arasındaki İlişki. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2018;11(4):283-9.
5. Al Jarrah IAT. Associate nursing students' perceptions toward nursing profession in Jordan. European Scientific Journal. 2013;9(6):147-66.
6. Civci H, Şener E. Hemşire adaylarının mesleki güdülenme düzeyleri ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi, Deuhyo Ed. 2012;5(4):142-9.
7. Ağaçdiken S, Mumcu-Boğa N, Özdelikara A. Hemşirelik öğrencilerinin hemşirelik eğitimine yönelik yaşadıkları stres düzeyinin belirlenmesi. Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016;1(1):1-19.
8. Arabacı LB, Korhan EA, Tokem Y, ve ark. Hemşirelik birinci sınıf öğrencilerinin ilk klinik deneyim öncesi-sırası ve sonrası anksiyete ve stres düzeyleri ve etkileyen faktörler. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2015;2(1):1-16.
9. Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2011;45(2):65-74.
10. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018, <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/31096,turkcesiydijiv1pdf.pdf?0>. Erişim Tarihi: 19.11.2019.
11. Adolescent Mental Health, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> ET. 19.11.2019.
12. Aydın D, Akay B, Baydemir S. Hemşirelik öğrencilerinde tükenmişlik ve etkileyen faktörler. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2017;7(1):19-23.
13. Özkal UÜ. Üniversite öğrencileri arasında zorbalık ve zorbalığın psikolojik sorunlarla ilişkisi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, 2011.
14. Çam O, Bilge A. Türkiye'de ruhsal hastalığa/hastaya yönelik inanç, tutum ve damgalama süreci: sistematik derleme. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi. 2013;4(2):91-101.
15. Şahin Tarım H, Yılmaz, M. Sağlık alanında öğrenim gören üniversite öğrencilerinin ruhsal bozukluklara yönelik inançlarının sosyo-demografik değişkenler açısından incelenmesi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018;11(2):134-46.
16. İnci F, Öz F. Ölüm eğitiminin hemşirelerin ölüm kaygısı, ölüme ilişkin depresyon ve ölümcül hastaya tutumlarına etkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2009;10(4):253-60.
17. Öztürk H, Candaş B, Babacan E. Devlet hastaneleri, toplum ve aile sağlığı merkezlerinde çalışan hemşirelerin yaşadıkları sorunların belirlenmesi. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi. 2015;1(2):25-36.
18. Demiray T, Dal Ü, Güleryüz İO. ve ark. Hemşirelik Öğrencilerinin Ruhsal Hastalıklara Yönelik İnançları. Hemşirelik Bilimi Dergisi. 2018;1(2):14-8.

- 19.** Daştan NB, Kaya F, Şık T. Hemşirelik Öğrencilerinin Psikolojik Yardım Almaya Yönelik Tutumları: Kendini Damgalama ve Sosyal Damgalanmanın Rolü. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*. 2019;2(2):24-30.
- 20.** Özlük B, Sur, H. Evaluation of nursing profession within the scope of professionalization in health services in turkey and the process of harmonization to the European Union: A qualitative study. *Journal of Health and Nursing Management*. 2017;3(4):98-106.
- 21.** Çam O, Büyükbayram A. Nurses' Resilience and Effective Factors. *Journal of Psychiatric Nursing/Psikiyatri Hemsireleri Dernegi*. 2017;8(2):118-26.
- 22.** Şahin ZA, Özdemir FK. Hemşirelerin iletişim ve empati beceri düzeylerinin belirlenmesi. *Jaren*. 2015;1(1):1-7.
- 23.** Derogatis LR. The Brief Symptom Inventory-BSI administration, scoring and procedures manual-II. USA, Clinical Psychometric Research Inc. Minneapolis, MN: National Computer Systems. 1992;1-10.
- 24.** Şahin NH, Batıgün AD, Uğurtaş S. Kısa Semptom Envanteri (KSE): Ergenler için kullanımının geçerlik, güvenilirlik ve faktör yapısı. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(2):125-35.
- 25.** Vogel DL, Wade NG, Ascherman PL. Measuring perceptions of stigmatization by others for seeking psychological help: Reliability and validity of a new stigma scale with college students. *Journal of counseling psychology*. 2009; 56(2):301-8.
- 26.** Sezer S, Kezer F. Psikolojik Yardım Aramada Yakın Çevre Damgalaması Ölçeği'nin Bir Türk Örneğinde Geçerlik ve Güvenirliği. *Ankara Üniversitesi Eğitim Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2013;46(1):181-202.
- 27.** Tarsuslu B, Durat, G. Erkeklerde depresyon, intihar, yardım arama ve iyi oluş. *Journal of Human Rhythm*. 2018;4(2):80-7.
- 28.** Topkaya N. Psikolojik yardım almaya ilişkin tutumu yordamada cinsiyet, psikolojik yardım alma nedeniyle kendini damgalama ve sosyal damgalanma. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri*. 2014;14(2):471-88.
- 29.** Seamark D, Gabriel L. Barriers to support: a qualitative exploration into the help-seeking and avoidance factors of young adults. *British Journal of Guidance & Counselling*. 2018;46(1):120-131.
- 30.** Güngörmüş K, Okanlı A, Kocabeyoğlu T. Hemşirelik öğrencilerinin psikolojik dayanıklılıkları ve etkileyen faktörler. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*. 2015;6(1):9-14.
- 31.** Razi GS, Kuzu A, Yıldız AN. ve ark. Çalışan gençlerde benlik saygısı, iletişim becerileri ve stresle baş etme. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2009;8(1):17-26.
- 32.** Söğütlü L, İmamoğlu AH, Çelik AR. ve ark. Çalışan üniversite öğrencilerinin benlik saygısı ve psikolojik dayanıklılık düzeylerinin incelenmesi. *Uluslararası Hukuk ve Sosyal Bilim Araştırmaları Dergisi*. 2021;3(1):36-46.
- 33.** Bulduk S, Ardiç E. Hemşirelik öğrencilerinde özduyarlılığın incelenmesi, *Hemşirelik Akademik Araştırma Dergisi*. 2015;1(2):60-5.
- 34.** Özveren H, Gülnar E, Özden D. Hemşirelik öğrencilerinin meslek seçimini etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2017;8(2):57-64.
- 35.** Temel E, Bahar A, Çuhadar D. Determination of coping attitude with stress and depression level of nursing students. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*. 2007;2(5):107-18.
- 36.** Önver BA, Dinçer NÜ. Klinik uygulama deneyimi yaşayan öğrenci hemşirelerin depresyon düzeyleri ve bakım davranışları arasındaki ilişki. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022;7(2):363-80.
- 37.** Yıldırım S, Yılmaz E, Yalçın D. ve ark. Hemşirelik öğrencilerinin psikolojik iyi oluşları ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Journal Of Education And Research in Nursing (Online)*. 2021;18(1):57-64.
- 38.** Kwak SY, Kim YS, Lee KJ, et al. Influence of nursing informatics competencies and problem-solving ability on nursing performance ability among clinical nurses. *The Journal of Korean Academic Society of Nursing Education*. 2017;23(2):146-55.
- 39.** Gümüş F, Zengin, L. Hemşirelik öğrencilerinde anksiyete, depresif belirti sıklığı ve ilişkili faktörler, *Van Tıp Derg*. 2018;25(4):527-34.
- 40.** Ulas B, Tatlibadem B, Nazik F, ve ark. Üniversite öğrencilerinde depresyon sıklığı ve ilişkili etmenler. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2015;2(3):71-5.
- 41.** Bresolin JZ, Dalmolin GDL, Vasconcellos SJL. et al. Depressive symptoms among healthcare undergraduate students. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2020;28:e3239.
- 42.** Li ZS, Hasson F. Resilience, stress, and psychological well-being in nursing students: A systematic review. *Nurse Education Today*. 2020;90:104440.
- 43.** Yüksel A, Bahadır-Yılmaz E. Relationship between depression, anxiety, cognitive distortions, and psychological well-being among nursing students. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2019;55(4):690-6.
- 44.** Kim EA. Convergence study on stress, stress of clinical practice, coping, and psychological well-being in nursing students. *Journal of the Korea Convergence Society*. 2018;9(3):91-9.

45. Ríos-Risquez MI, García-Izquierdo M, Sabuco-Tebar EDLÁ, et al. Connections between academic burnout, resilience, and psychological well-being in nursing students: A longitudinal study. *Journal of Advanced Nursing*, 2018;74(12):2777-84.

46. He FX, Turnbull B, Kirshbaum MN, et al. Assessing stress, protective factors and psychological well-being among undergraduate nursing students. *Nurse Education Today*. 2018;68:4-12.

SARS-COV-2, İNFLUENZA VE RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS PNÖMONİLERİ NEDENİYLE HASTANEDE YATAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS HOSPITALIZED DUE TO SARS-COV-2, INFLUENZA AND RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS PNEUMONIA

Gülbahar DARILMAZ YÜCE¹, Matin İSKANDAROV², Cemre GÜNDÜZ², Ozan SARAÇOĞLU², Buğra HATİPOĞLU²,
Cansu ALPEREN², Tuğba YANIK YALÇIN³, Tülin YILDIRIM⁴, Meriç YAVUZ ÇOLAK⁵, Gaye ULUBAY¹, Müşerref Şule AKÇAY¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

⁵Başkent Üniversitesi, Biyoistatistik Bölümü

ÖZET

AMAÇ: İnfluenza, respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu damlacıklar yoluyla yayılan, benzer semptom ve radyolojik bulguları olan ve solunum yetmezliğine neden olabilen etkenlerdir. Bu çalışma yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), influenza ve RSV pnömonisi olan hastaların klinik özelliklerini ve mortalite oranlarını karşılaştırmak için yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde COVID-19, influenza ve RSV pnömonisi nedeniyle yatırılan toplam 182 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar klinik durumlarına göre gruplandırıldı. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları, solunum destek tedavileri ve mortalite oranları kaydedildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR: Ortalama yaş COVID-19 grubunda (n:115) 69.4±7 yıl, influenza grubunda (n:33) 72.9±17.1 yıl ve RSV grubunda (n:34) 66.5±22.4 yıl idi. Gruplar arasında yaş farkı yoktu (p=0.305). COVID-19 grubunda erkek hastaların hastane yatış oranı daha fazlaydı (p=0.036). Komorbiditeler açısından gruplar arasında fark yoktu (p>0.05). COVID-19, RSV ve influenza hasta grupları arasında mortalite oranları açısından fark yoktu (p=0.260).

SONUÇ: Pulmoner tutulumlu viral enfeksiyonlar kötü klinik seyir gösterebildikleri için özel dikkat gerektirirler. İçinde bulunduğumuz yüzyılda ölümlere neden olan COVID-19 pnömonisinin klinik seyirinin şiddeti, influenza ve RSV gibi viral enfeksiyonların klinik seyirinden farklıdır.

ANAHTAR KELİMELE: COVID-19, İnfluenza, Pnömoni, Solunum sinsityal virüsü.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Influenza, respiratory syncytial virus (RSV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection are agents that spread through droplets, have similar symptoms and radiological findings, and can cause respiratory failure. This study was conducted to compare the clinical features and mortality rates of patients with novel coronavirus disease (COVID-19), influenza, and respiratory syncytial virus pneumonia.

MATERIAL AND METHODS: A total of 182 patients who were hospitalized at Baskent University Medical Faculty Hospital due to COVID-19, influenza, and RSV were included in the study. Patients were grouped according to their clinical status. Demographic characteristics, comorbidities, laboratory and radiological findings, respiratory support treatments and mortality rates of the patients were recorded and compared between the groups.

RESULTS: The mean age was 69.4±7 years in the COVID-19 group (n:115), 72.9±17.1 years in the influenza group (n:33), and 66.5±22.4 years in the RSV group (n:34). There was no difference in age between the groups (p=0.305). The hospitalization rate was higher for male patients in the COVID-19 group (p=0.036). There was no difference between the groups in terms of comorbidities (p>0.05). There was no difference in mortality rates between the COVID-19, RSV, and influenza patient groups (p=0.260).

CONCLUSIONS: Viral infections with pulmonary involvement require special attention because they can have a poor clinical course. The severity of the clinical course of COVID-19 pneumonia, which causes deaths in the current century, is not different from the clinical course of viral infections such as influenza and RSV.

KEYWORDS: COVID-19, Influenza, Pneumonia, Respiratory syncytial virus.

Geliş Tarihi / Received: 21.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 01.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar DARILMAZ YÜCE

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: yucegulbahar@yahoo.com.tr

Orcid No (Sirasıyla): 0000-0002-1134-404X, 0000-0002-2427-3738, 0000-0002-7095-0197, 0000-0003-4699-2861, 0000-0002-0168-2993, 0000-0001-9227-0953, 0000-0001-5996-8639, 0000-0001-7788-9416, 0000-0002-0294-6874, 0000-0003-2478-9985, 0000-0002-8360-6459

Etik Kurul / Ethical Committee: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu (15.12.2020/KA20/452).

INTRODUCTION

Community-acquired pneumonia (CAP) is an important cause of mortality and morbidity. Respiratory tract viruses have been identified in approximately 25% of patients with CAP (1). In previous studies, it was reported that Respiratory syncytial virus (RSV) was responsible for 4.1% of hospitalizations due to pneumonia and influenza was responsible for 3.5% (2).

Since the beginning of the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic, the newly identified severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has been compared with other respiratory viruses in daily clinical practice. Due to similar clinical features, it is difficult to diagnose according to symptoms in the early period. Studies have revealed that symptoms such as fever, cough, myalgia, headache, and wheezing are seen in all of these respiratory tract viral infections, however there are differences in symptom frequency (3). This study aimed to compare seasonal influenza RSV infections and with, with the yet unfamiliar SARS-CoV-2 infection in hospitalized patients clinically, laboratory, and radiologically, and to determine their similar and different features.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

The study was designed as a retrospective observational study. Patients aged 18 years and older who were hospitalized in Baskent University Medical Faculty Hospital due to influenza and RSV pneumonia (between January 2015-January 2020) and COVID-19 pneumonia (between March 2020-September 2021) were included in the study. The electronic and medical records of the patients were reviewed. Age groups were divided into groups as 20-49, 50-69, 70 and over. The patients' demographic characteristics, comorbidities, vital signs, laboratory and radiological findings, respiratory support treatments, corticosteroid requirements, length of hospital stay, hemodialysis requirements, and mortality rates were recorded. Patients were divided into three groups as influenza patients, RSV patients, and COVID-19 patients. Patients were divided into groups according to their clinical status as mild-moderate pneumonia and severe pneumonia (pneu-

monia requiring intensive care admission). Grouping was based on national COVID-19 guidelines (4). Radiological evaluations were performed by a double-blind independent radiologist and pulmonologist. Comparisons were made between groups. Comparisons were also made between deceased and living patients.

Virus Identification

RSV Nucleic Acid Detection Kit (Quidel, Sofia RSV FIA, SanDiego, CA92121 USA) and FA/FB Virus Nucleic Acid Detection Kit (Quidel, Sofia Strep A+ FIA, SanDiego, CA92121) were used for the diagnosis of RSV and influenza infection. Nucleic acid kit (Bioeksan, Turkey) was used for polymerase chain reaction (PCR) analysis of nasopharyngeal swab samples for the diagnosis of SARS-CoV-2.

Ethical Committee

This study was approved by Baskent University Medical and Health Sciences Research Board (Project no: KA20/452 date: 15.12.2020) and funded by Baskent University Research Fund.

Statistical Analysis

The suitability of numerical variables to normal distribution was examined with the Kolmogorov-Smirnov test of normality and mean \pm standard deviation for normally distributed variables and median (minimum-maximum) values for non-normally distributed variables were given as descriptive statistics. Categorical variables are shown as frequency (n) and percentage (%). Kruskal-Wallis analysis of variance was used to analyze the differences in the measurement variables according to the groups. Post-Hoc Tukey test was performed to define which group or groups are significant from each of them. Chi-square and Fisher Exact Tests were used to test the mortality rates in each group according to the age group and gender and also according to the existence of comorbidities and cancer in each group of patients. In testing the significance of categorical variables between groups, the Pearson Chi-Square test was used in case of assumptions were met and the Fisher Exact Chi-Square test was used if not. Type I error probability was determined as $\alpha=0.05$ in all hypothesis tests and statistical evaluations were made using the SPSS v25.0 software package.

RESULTS

A total of 182 patients were included in the study. The mean age was 69.4 ± 7 years in the COVID-19 group (n:115), 72.9 ± 17.1 years in the influenza group (n:33), and 66.5 ± 22.4 years in the RSV group (n:34). There was no difference in terms of age between the groups ($p=0.305$). The hospitalization rate was higher for male patients in the COVID-19 group ($p=0.036$) (Table 1).

Table 1: Demographic characteristics

	COVID-19(n=115)	Influenza(n=33)	RSV(n=34)	p
Age (Mean±sd)	69.4±7	72.9±17.1	66.5±22.4	0.305
Female (n,%)	40(34.8)	19(57.6)	17(50.0)	
Male (n,%)	75(65.2)	14(42.4)	17(50.0)	0.036
COPD (n,%)	23(20.0)	8(24.2)	9(26.5)	0.683
Asthma (n,%)	4(3.5)	2(6.1)	3(8.8)	0.385
HT (n,%)	78(67.8)	22(66.7)	23(6.6)	0.992
CAD (n,%)	63(55.8)	13(39.4)	21(6.8)	0.150
Cancer (n,%)	14(12.2)	8(24.2)	2(5.9)	0.083
CRF-CKD (n,%)	27(25.2)	6(18.2)	8(23.5)	0.706
Liver disease (n,%)	8(7.0)	2(6.1)	2(5.9)	0.967
DM (n,%)	39(33.9)	11(33.3)	16(47.1)	0.348

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, HT: hypertension, CAD: coronary artery disease, CRF-CKD: chronic kidney disease, chronic kidney failure, DM: diabetes mellitus

p<0.05, significant

The most common comorbidities were a chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, coronary artery disease, congestive heart failure, solid organ and hematological malignancies, diabetes mellitus, chronic kidney failure, and chronic liver disease. There was no difference between the groups in terms of comorbidities ($p>0.05$), (Table 1). Fever was more common in COVID-19; dyspnea was more common in influenza and RSV; cough was more common in COVID-19 and RSV patients ($p=0.007$, $p<0.00$, $p=0.018$, respectively) (Table 2).

Table 2: Distribution of symptoms

	COVID-19 (n=115)	Influenza (n=33)	RSV (n=34)	p
Fever (n,%)	58(50.4)	7(21.2)	12(35.3)	0.007
Cough (n,%)	52(45.6)	6(18.2)	14(41.2)	0.018
Dyspnea (n,%)	56(49.1)	28(84.8)	27(79.4)	0.001
Fatigue (n,%)	58(52.3)	3(60.0)	6(17.6)	0.062
Joint pain (n,%)	18(16.4)	1(3.0)	-	0.171
Nausea (n,%)	5(4.4)	2(66.7)	2(5.8)	0.001
Diarrhea (n,%)	10(8.8)	-	2(66.7)	0.036

*p<0.05, significant

In our study, dyspnea was a notable symptom in patients who died due to COVID-19 infection ($p=0.033$). Laboratory findings of COVID-19, influenza, and RSV groups are presented in (Table

3). Radiological findings of COVID-19, influenza, and RSV groups are presented in (Table 4).

Table 3: Laboratory findings

	COVID-19 (n=115) Mean±sd	Influenza (n=33) Mean±sd	RSV (n=34) Mean±sd	p
WBC	9.4±5.9	15.6±9	12.2±5.8	0.001
Plt	213.7±91.5	224.4±135.8	213.3±98	0.942
Neutrophil	7.3±5.6	13.4±8.5	10.3±5.6	0.001
N/L	7.9±7.7	20.6±20.2	15±16.2	0.079
Lymphocyte	1.2±0.6	1.3±1.5	1.1±0.9	0.447
AST	28.4±36.1	103.3±377.4	37±73.1	0.369
AST	36.3±39.9	124.2±345	46.2±62.6	0.335
BUN	32.9±23.7	36.9±26.3	33.4±15.4	0.397
Creatine	1.8±1.7	1.6±1.3	1.5±1.2	0.002
Procalcitonin	2.7±9.7	3.8±9.1	5.2±18.6	0.094
CRP	97.3±94.9	120.6±77.4	91.9±75.3	0.164
Ck-MB	2.3±3.3	2.9±2.9	2.9±3.4	0.001
Troponin	230.2±901.9	0.2±0.3	0.5±1.2	0.362
Ferritin	553.7±556.9	175±132.3	578.5±714.9	0.178
D-dimer	3.1±5.4	2.5±1.8	4.0±4.3	

WBC: White blood cell, Plt: Platelet, N/L: Neutrophil/lymphocyte ratio, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, BUN: Blood urea nitrogen, CRP: C-reactive protein, Ck-MB: Creatine kinase myocardial band. p<0.05, significant

Table 4: Radiological findings

	COVID-19 (n=115) n (%)	Influenza(n=33) n (%)	RSV(n=34) n (%)	p
Right lung involvement	91 (79.1)	27 (87.1)	22 (66.7)	0.130
Left lung involvement	83 (72.2)	24 (77.4)	20 (60.6)	0.297
Bilateral involvement	77 (67.0)	21 (67.7)	18 (54.5)	0.392
Upper lobe involvement	62 (54.4)	12 (38.7)	8 (25.0)	0.008
Middle lobe involvement	41 (35.7)	10 (32.3)	6 (18.8)	0.193
Lower lobe involvement	79 (69.3)	28 (90.3)	24 (75.0)	0.060
Central involvement	37 (33.9)	-	-	0.129
Peripheral involvement	92 (84.4)	-	-	0.001
Unifocal	20 (17.4)	10 (32.3)	7 (21.9)	0.192
Multifocal	84 (73.0)	18 (58.1)	15 (46.9)	0.014
Ground glass	88 (76.5)	6 (19.4)	9 (28.1)	0.001
Consolidation	38 (33.0)	11 (35.5)	8 (25.0)	0.622
Nodule	17 (14.8)	12 (38.7)	8 (25.0)	0.012
Cavity	4 (3.5)	2 (6.5)	2 (6.3)	0.651
Pleural effusion	37 (32.2)	20 (64.5)	17 (51.5)	0.002

p<0.05, significant

While consolidation including middle lobe involvement and air bronchogram was more common in deceased COVID-19 patients ($p=0.028$, $p=0.037$, respectively), no significant radiological finding was observed in deceased influenza and RSV patients. Clinical status and respiratory support treatments of COVID-19, influenza, and RSV groups are presented in Table 5.

Table 5: Clinical status and respiratory support treatments

	COVID-19 (n=115)	Influenza (n=33)	RSV (n=34)	p
Clinic status (n,%)				
mild-moderate	75 (65.2)	9 (27.3)	8 (23.5)	0.001
severe	40 (34.8)	24 (72.7)	26 (76.5)	
SpO ₂ at hospitalization (mean±SD)	90.28±7.5	79.5±7.8	83.2±8.4	0.001
SpO ₂ at discharge (mean±SD)	94.4±2.7	91.4±4.2	94.5±3.5	0.001
Length of hospital stay (days) (mean±SD)	7.3±9.4	4.1±4.5	8.1±11.6	0.001
Length of ICU stay (days) (mean±SD)	2.7±4.9	8.2±8.8	9.2±11.5	0.006
Nasal O ₂ (n,%)	75 (66.4)	30 (90.9)	30 (88.2)	0.002
HD (n,%)	22 (19.6)	5 (15.2)	9 (26.5)	0.502
HFOT (n,%)	19 (16.8)	12 (36.4)	6 (17.6)	0.045
NIMV (n,%)	9 (8.0)	17 (51.5)	14 (41.2)	0.01
IMV (n,%)	19 (17.0)	15 (45.5)	15 (44.1)	0.01
ECMO (n,%)	1 (0.9)	-	-	0.999
Mortality (n,%)	26 (22.6)	12 (36.4)	10 (29.4)	0.260
Antibiotic use (n,%)	106 (96.4)	32 (97.0)	31 (91.2)	0.520
Steroid (n,%)	66 (58.4)	23 (69.7)	24 (70.6)	0.288
Peripheral or central thrombosis (n,%)	26 (23.9)	5 (15.2)	2 (5.9)	0.054

SpO₂: mean oxygen saturation. O₂: oxygen. HD: hemodialysis. HFOT: High flow oxygen therapy. NIMV: Noninvasive mechanical ventilation. IMV: Invasive mechanical ventilation. ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation.

p<0.05, significant

There was no difference in mortality rates according to age groups among the COVID-19, influenza, and RSV groups ($p=0.051$, $p=0.255$, $p=0.263$, respectively). There was no difference in mortality rates by gender between the COVID-19, influenza, and RSV groups ($p=0.625$, $p=0.506$, $p=0.452$, respectively). Mortality rates were higher in cancer patients in the influenza group ($p=0.009$). There was no difference in mortality rates between the groups according to other comorbidities ($p>0.05$). Corticosteroid ($p=0.008$), broad-spectrum antibiotic use ($p<0.05$), and the need for Invasive mechanical ventilation (IMV) were found to be higher in patients in the deceased COVID-19 group ($p<0.05$). It was observed that the need for IMV was higher in patients who died due to influenza and RSV ($p<0.001$ and $p<0.001$). Favipiravir was used in all COVID-19 patients and Oseltamivir was used in all influenza patients. Oseltamivir was used until diagnosis in 38% of RSV patients. No specific antiviral therapy was given for RSV.

In the COVID-19 group, mean neutrophil count ($p=0.036$), Neutrophil/lymphocyte ratio (N/L) ($p=0.040$), creatine ($p=0.042$), D-dimer ($p=0.042$), lactate dehydrogenase (LDH)

($p=0.014$), troponin ($p=0.004$), creatine kinase (CK-MB) ($p=0.046$), and blood urea nitrogen (BUN) were elevated in patients who died ($p=0.01$). Alanine aminotransferase (ALT) ($p=0.01$), aspartate aminotransferase (AST) ($p=0.01$), sodium ($p=0.007$), prothrombin time (PT) ($p=0.036$) and LDH in patients who died due to influenza infection ($p=0.043$) values were found to be higher. N/L ratio and D-dimer values were found to be higher in patients who died from RSV infection ($p=0.034$ and $p=0.016$, respectively). Peripheral or central thrombosis was significantly more frequent in the COVID-19 group (23.9%) than in influenza (15.2%) and RSV (5.9%) groups ($p=0.054$) table 5. Of the COVID-19 patients with thrombosis, 43.5% died ($p=0.013$).

DISCUSSION

In COVID-19, influenza and RSV pneumonia, patients with chronic disease, diabetes, malignancy, obesity, and immunosuppressive diseases, living in nursing homes, and patients over 65 years of age are in the high-risk group for hospitalization and mortality (5 - 13). In our study, in which we compared three viral infection groups with similar clinical courses and lung involvement, no difference was observed in terms of hospitalization rates according to age in all three groups. No difference was found for comorbid diseases. Bradley et al. showed that adults hospitalized for RSV compared to influenza were slightly older and had more comorbidities (14). COVID-19, influenza, and RSV have similar symptoms. Early diagnosis is difficult based on symptoms. However, some symptoms may be more prominent (3). In our study, fever was a more remarkable symptom in patients with COVID-19. Dyspnea was more prominent in influenza and RSV patients. Cough was more common in COVID-19 and RSV patients than in influenza patients.

It has been reported that the most common symptom of influenza in hospitalized patients is cough (96%), followed by fever (64%) (15). Cough, wheezing and shortness of breath are prominent in RSV pneumonia (8). In a study comparing hospitalized patients with a diagnosis of RSV and influenza, it was reported that wheezing was more common in patients with RSV and fever was more com-

mon in patients with influenza (16). It has been reported that the most common symptoms of COVID-19 disease are fever (98.6%), fatigue (69.6%) and dry cough (59.4%) (17).

The high D-dimer, CRP and ferritin values measured during hospitalization in patients with COVID-19, influenza and RSV in our study showed that the changes in these laboratory parameters were not specific to COVID-19. All these findings indicate that laboratory values will not be a distinguishing feature between the three viral infection groups in the initial stage of the disease. In the study of Cobb et al., D-dimer was elevated in both influenza and COVID-19 groups (18). In our study, troponin level was higher in the COVID-19 group. At hospital admission, there was no other early symptomatic laboratory parameter that could be distinguishable for COVID-19, except troponin. In our study, it was observed that the rate of leukocytosis, neutrophilia, and N/L was significantly higher in the RSV and influenza groups than COVID-19 group. Similarly, in the study of Torun et al., leukocyte and neutrophil levels were found to be higher in influenza patients compared to patients with COVID-19 (19). In the study by Cobb et al., consistent with our study, leukocytes were found to be higher in the influenza group than in the COVID-19 group, lymphocyte counts were similar, and D-dimer was higher in both groups (18). Gao et al. reported that lymphopenia is an important laboratory finding in patients hospitalized with the diagnosis of influenza (20). Wang et al also reported that lymphopenia is an important laboratory finding that may also have prognostic potential in COVID-19 (17).

In our study, there was no difference in lymphocyte count between the groups. In our study, high neutrophil, N/L ratio, BUN, creatine, D-dimer, LDH, troponin, Ck-MB values were associated with mortality in COVID-19. In studies, high troponin levels have also been associated with adverse aspects of COVID-19 disease, such as myocardial damage and death (21). High ALT, AST, sodium, PT, LDH values were associated with mortality in influenza. Gao et al also showed in univariate analysis that higher than normal AST level is a risk factor for ARDS in influenza (20). High N/L and D-dimer values were associated with mortality in RSV.

Thoracic computed tomography has been a frequently used imaging method in the COVID-19 pandemic in patients presenting with low oxygen saturation and dyspnea symptoms. We observed that there are more and predominantly peripheral and multifocal ground glass infiltrations in COVID-19 compared to influenza and RSV. In the study by Tang et al., ground glass opacities were observed more commonly in COVID-19 patients than in influenza patients (22). Onigbinde et al. analyzed 17 studies on COVID-19 and influenza. They reported that in COVID-19, ground-glass opacities are usually located in the lower lobes and peripherally, whereas in influenza they show a central, peripheral, or random distribution, usually affecting the five lobes (23). Although the radiological findings of most viral pneumonia are similar, the distinguishing radiological findings in COVID-19 were helpful in the diagnosis. As the disease progresses in COVID-19, consolidation becomes the dominant CT finding (24). We observed more frequent consolidations involving air bronchograms in deceased COVID-19 patients.

We found that in our study, hospitalization and discharge oxygen saturations were higher, and nasal oxygen, HFOT, and MV requirements were lower in COVID-19 patients. This situation has been attributed to the fact that patients with a diagnosis of COVID-19 were hospitalized in the early stages, without desaturation, by generalizing the indications for hospitalization. In the study of Cobb et al., the IMV requirement and ARDS rates of influenza and COVID-19 patients were found to be similar. However, they found that critically ill patients with COVID-19 had twice the risk of hospital mortality compared to influenza patients (18). In our study, there was no difference between the COVID-19, influenza, and RSV groups in terms of death rates according to age group and gender. Mortality rates were higher in cancer patients in the influenza group. In the study of Tang et al., the mortality of influenza patients was found to be significantly higher than that of COVID-19 patients (22). The study of Cobb et al. was conducted in the early stages of the pandemic, and corticosteroids, which were shown to improve outcomes in subsequent studies, were not routinely used (18). However, corticosteroid treatment, which was shown to improve outcomes in CO-

VID-19 patients was included in our study and was routinely used in selected cases (25, 26). In our study, the longest intensive care unit (ICU) length of stay was in the RSV group, followed by the influenza group, and the length of ICU stay of COVID-19 patients was considerably shorter than these two groups. These results should not suggest that COVID-19 patients have a shorter need for ICU length of stay and should not create unnecessary optimism, because, in the context of the COVID-19 infection, which caused a pandemic, some severely but stabilized patients were transferred from the ICU to the normal ward to continue their NIMV and HFOT just to quickly make room for new patients in ICU.

Escherichia coli, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida species* were isolated in sputum as coinfection and superinfection, in deep tracheal aspirate and bronchial lavage in all three groups. There was no difference in the distribution of agents. Studies with more participants are needed on this subject. Broad-spectrum antibiotics and antifungal treatments were used in all three groups. Although the clinical process and results are similar, causative isolation should be performed in viral pneumonia, so that viral infections with specific treatment are determined and unnecessary antibiotic treatment is avoided by distinguishing between virus and bacterial infection.

Our study has some limitations. Our data involves hospitalized patients only. Laboratory and radiological findings are values obtained only on the first day of hospitalization and may have changed in the course of the disease. The fact that the number of patients hospitalized due to influenza and RSV pneumonia was insufficient in the data set caused the participant difference. Some of the COVID-19 and influenza patients were not vaccinated. Due to the absence of an FDA-approved vaccine for RSV, an evaluation for vaccination could not be made in our study.

Viral infections with pulmonary involvement require special attention because they can have a poor clinical course. The severity of the clinical course of COVID-19 pneumonia, which causes deaths in the current cen-

tury, is not different from the clinical course of viral infections such as influenza and RSV.

REFERENCES

1. Cavallazzi R, Ramirez JA. Influenza and viral pneumonia. *Clin Chest Med*. 2018;39(4):703-21.
2. Kim HJ, Choi SM, Lee J, et al. Respiratory virus of severe pneumonia in South Korea: Prevalence and clinical implications. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198902.
3. Czubak J, Stolarczyk K, Orzeł A, et al. Comparison of the clinical differences between COVID-19, SARS, influenza, and the common cold: A systematic literature review. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(1):109-14.
4. T.C. Ministry of Health, General Directorate of Public Health, COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) Adult Patient Treatment. April 12, 2022, Ankara. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid19rehberi_eriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf, Accessed date:08.03.2023.
5. Auvinen R, Nohynek H, Syrjänen R, et al. Comparison of the clinical characteristics and outcomes of hospitalized adult COVID-19 and influenza patients—a prospective observational study. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(2):111-21.
6. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):29.
7. Ursin RL, Klein SL. Sex differences in respiratory viral pathogenesis and treatments. *Annu Rev Virol*. 2021;8(1):393-414.
8. Haber N. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Med Mal Infect*. 2018;48(6):377-82.
9. Vos LM, Oosterheert JJ, Hoepelman AIM, et al. External validation and update of a prognostic model to predict mortality in hospitalized adults with RSV: A retrospective Dutch cohort study. *J Med Virol*. 2019;91(12):2117-24.
10. Derksen-Lazet ND, Parmentier CEJ, Wildenbeest JG, et al; RESCEU Investigators. Patient involvement in RSV research: Towards patients setting the research agenda. *J Infect Dis*. 2022;226(1):130-34.
11. Colosia AD, Yang J, Hillson E, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182321.
12. Garg S, Jain S, Dawood FS, et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection—United States, 2005-2008. *BMC Infect Dis*. 2015 ;15:369.
13. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55.

- 14.** Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, et al. Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults. *Clin Infect Dis.* 2019;69(2):197-203.
- 15.** Talbot HK. Influenza in older adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):757-66.
- 16.** Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Is clinical recognition of respiratory syncytial virus infection in hospitalized elderly and high-risk adults possible? *J Infect Dis.* 2007;195(7):1046-51.
- 17.** Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-69.
- 18.** Cobb NL, Sathe NA, Duan KI, et al. Comparison of clinical features and outcomes in critically ill patients hospitalized with COVID-19 versus influenza. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(4):632-40.
- 19.** Torun Ş, Kesim Ç, Süner A, et al. Influenza viruses and SARS-CoV-2 in adult: 'Similarities and differences'. *Tuberk Toraks.* 2021;69(4):458-68.
- 20.** Gao HN, Lu HZ, Cao B, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med.* 2013;368(24):2277-85.
- 21.** Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-47.
- 22.** Tang X, Du RH, Wang R, et al. Comparison of hospitalized patients with ARDS caused by COVID-19 and H1N1. *Chest.* 2020;158(1):195-205.
- 23.** Onigbinde SO, Ojo AS, Fleary L, Hage R. Chest Computed tomography findings in COVID-19 and influenza: A Narrative Review. *Biomed Res Int.* 2020; (5): 6928368.
- 24.** Kanne JP, Little BP, Chung JH, et al. Essentials for radiologists on COVID-19: An update-radiology scientific expert panel. *Radiology.* 2020;296(2):113-14.
- 25.** Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. RECOVERY Collaborative Group Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
- 26.** Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential risks and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur J Pharmacol.* 2021; 894:173854.

SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİNİN TUBAL EKTOPIK GEBELİKTEKİ ROLÜ

THE ROLE OF THE SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN TUBAL ECTOPIC PREGNANCY

Özlem ULAŞ, Cenk SOYSAL

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda, ektopik gebelik tanısı konan gebeler ile sağlıklı gebeler arasında hematolojik inflamasyon parametrelerinden sistemik immün inflamasyon indeksinin (SII) karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif vaka kontrol çalışması Temmuz 2021 – Ekim 2022 tarihleri arasında üçüncü basamak Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. 55 tubal toplam ektopik gebeliği olan gebeler ve 106 sağlıklı gebe olmak üzere 161 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastalar tubal ektopik gebelik ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılıp SII, monosit lenfosit oranı (MLR), nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR) inflamasyon markerları açısından karşılaştırıldı. SII değeri şu şekilde hesaplandı: trombosit sayısı x (nötrofil/lenfosit).

BULGULAR: Sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında SII, NLR, PLR ve MLR açısından ektopik gebelik grubunda anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.308$, $p=0.216$, $p=0.124$ ve $p=0.071$). Tubal ektopik gebelik grubu incelendiğinde rüptüre ektopik gebeliklerde rüptüre olmayan tubal ektopik gebeliklere göre SII, NLR ve PLR'de anlamlı değişim olmazken ($p=0.706$, 0.354 , 0.071) ve MLR düzeyinde azalma bulundu ($p=0.018$).

SONUÇ: Ektopik gebelikteki inflamatuvar süreç literatürde sınırlı sayıda çalışma ile halen tartışılmakla birlikte çalışmamızın sonucu olarak tubal ektopik gebelikte SII, NLR, PLR düzeyleri sağlıklı gebeliklere göre değişmezken rüptüre ektopik gebeliklerde MLR düzeyinin azaldığını ortaya koyduk.

ANAHTAR KELİMELER: Ektopik gebelik, Tam kan sayımı, İnflamasyon.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, it was aimed to compare the systemic immune-inflammation index (SII), one of the inflammation parameters, between pregnant women diagnosed with ectopic pregnancy and healthy pregnant women.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective case-control study was conducted at a tertiary education and research hospital between July 2021 and October 2022. A total of 161 patients, which 55 pregnant women with tubal ectopic pregnancies and 106 healthy pregnant women were included. Demographic information and laboratory parameters of the patients were recorded. The patients were divided into two groups as tubal ectopic pregnancy and control group and compared in terms of SII, monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) inflammation markers. The SII value was calculated as: platelet count x (neutrophil/lymphocyte).

RESULTS: No significant difference was found in the ectopic pregnancy group in terms of SII, NLR, PLR and MLR when compared with healthy pregnant women ($p=0.308$, $p=0.216$, $p=0.124$ and $p=0.071$). When the tubal ectopic pregnancy group was examined, there was no significant change in SII, NLR and PLR in ruptured ectopic pregnancies compared to non-ruptured tubal ectopic pregnancies ($p=0.706$, 0.354 , 0.071) and a decrease in MLR levels was found ($p=0.018$).

CONCLUSIONS: Although the inflammatory process in ectopic pregnancy is still being discussed with a limited number of studies in the literature, as a result of our study, we revealed that SII, NLR, PLR levels did not change in tubal ectopic pregnancy compared to healthy pregnancies, while MLR levels decreased in ruptured ectopic pregnancies.

KEYWORDS: Ectopic pregnancy, Complete blood count, Inflammation.

Geliş Tarihi / Received: 20.11.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 01.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Cenk SOYSAL

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

E-mail: drsoysalcenk@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1904-7282, 0000-0002-3178-8297

Etik Kurul / Ethical Committee: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (08.07.2021/12-09).

GİRİŞ

Ektopik gebelik, bir embriyonun intrauterin kavitedeki endometrial doku dışında bir yere yerleşmesi ile ortaya çıkan ve özellikle 1. trimesterde hayatı tehdit edebilecek ciddi bir durumdur. İlk trimester kanaması, karın ağrısı veya her ikisi ile acil servise başvuran kadınlarda ektopik gebelik prevalansı yüzde altı ile on altı arasında değişmektedir (1). Dünya genelinde yardımcı üreme teknikleri ve pelvik inflamatuvar hastalıkların artması nedeni ile ektopik gebelik insidansı artmaktadır (2). Seri beta human koryonik gonadotropin (β -hCG) ölçümü ve transvajinal ultrasonografi klinik olarak şu an kullanılan en sık tanı yöntemidir. Ancak bu yöntemin duyarlılığının zayıf olması, hastaların sık klinik ziyareti ve kliniğe finansal yükü nedeni ile farklı yöntemlerin erken tanı için kullanılması gündeme gelmiştir (3). Tuba düz kası ve tubal epitel arasındaki sitokin iletişim tubal motiliteyi regüle eder (4). Bu iletişimdeki sitokin salımını bozan inflamatuvar patolojiler, tubal hasar gibi durumlar tubal transportu etkilediği için ektopik gebeliğe sebep olduğu düşünülmektedir (5, 6). Yeni bir inflamatuvar biyobelirteç olarak, sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), koroner arter hastalığı ve kanser dahil olmak üzere birçok farklı klinik ortamda prognostik bir gösterge olarak önerilmiştir (7 - 9). SII, tam kan sayımı ile bakılabilecek kolay ve ucuz bir markerdir. Ek olarak, bu parametrelerin birbirleri ile oranları ayrıca inflamasyon indeksleri olarak kullanılır ve inflamatuvar hastalıkların teşhisine, ilerlemesine ve risk sınıflandırmasına yardımcı olmak için biyobelirteçler olarak önerilmiştir (10, 11). Bu çalışmada özellikle ektopik gebeliğin inflamatuvar temelinin anlaşılmasına katkıda bulunmayı umduk. Bu nedenle ektopik gebelikte hastalığın inflamatuvar durumunu ve tubal rüptür gelişimini öngörmek için SII'nin yanı sıra nötrofil lenfosit oranı (NLR), monosit lenfosit oranı (MLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR) düzeylerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışması Temmuz 2021 ile Ekim 2022 arasında Eğitim Araştırma hastanesinde 55 ektopik gebelik tanısı almış hasta ve 106 sağlıklı gebe olmak üzere kişi dahil edilerek yapılmıştır. Çalışma popülasyonu tubal ektopik gebelik ve sağlıklı gebeler olarak iki

gruba ayrıldı. Tubal ektopik tanısı; serum β -hCG düzeyleri takibi ile ektopik gebelikten şüphelenildikten sonra transvajinal ultrasonografide tubal ektopik gebelik kesesi görülenler veya cerrahi olarak tubal ektopik gebeliği (Rüptüre ya da intakt lümen) doğrulananlar olarak belirlendi. Sağlık gebeler ise β -hCG pozitif olduğu saptanan ve takibinde intrauterin gebelik olarak devam edenlerden seçildi. Sağlıklı gebeler grubunda hemogram parametresinin bakıldığı günde tam idrar tetkiki ve beyaz küre sayımı normal olan hastalardan seçildi. Çalışmaya, tam idrar tetkikinde lökosit esteraz ya da nitrit pozitifliği, diyabet ya da hipertansiyon gibi kronik hastalığı olanlar dahil edilmedi. Beyaz küre sayımı (WBC), nötrofil sayımı (NEU), lenfosit sayımı (LYM), hemoglobin (Hb), monosit sayımı (MON) platelet sayımı (PLT), ortalama platelet volümü (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW), plateletcrit (PCT), eritrosit dağılım genişliği (RDW) sonuçları hasta dosyalarından toplandı. SII değeri şu şekilde hesaplandı: trombosit sayısı x (nötrofil/lenfosit).

Etik Kurul

Çalışmamız (Kurumsal Etik Kurul) Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından 2021/12-09 karar numarası ile 08.07.2021 tarihinde onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örnek T testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ alındı.

BULGULAR

Gruplara göre yaş ortalama değerleri arasında bir farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). Sağlıklı olanlarda ortalama değer 31,98 iken hasta olanlarda ortalama değer 27,7 olarak bulunmuştur. Gruplara göre WBC ortanca değerleri arasında bir farklılık elde edilmemiştir ($p = 0,800$). Gruplara göre HGB ortalama değer-

leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). Sağlıklı olanlarda ortalama değer 11,43 iken hasta olanlarda ortalama değer 12,95 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre HCT ortalama değerleri arasında bir farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). Sağlıklı olanlarda ortalama değer 35,7 iken hasta olanlarda ortalama değer 38,95 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre PLT, NEU, LYM, MON, RDW-CV, PCT, PDW, NLR, PLR, MLR, SII ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p = 0,299, p = 0,887, 0,146, 0,966, 0,480, 0,877, 0,529, 0,216, 0,124, 0,071, 0,308$) (Tablo 1).

Tablo 1: Sağlıklı ve ektojik gebelik gruplarına göre parametrelerin karşılaştırılması

	Sağlıklı		Ektojik Gebelik		Test İst.	p
	Ortalama \pm S. Sapma	Ortanca (Min. - Maks.)	Ortalama \pm S. Sapma	Ortanca (Min. - Maks.)		
Yaş	31,98 \pm 5,68	33 (20 - 42)	27,70 \pm 5,09	27 (17 - 42)	4,866	<0,001*
WBC	10,23 \pm 5,01	8,3 (4,17 - 23,41)	8,84 \pm 2,09	8,81 (4,23 - 17,77)	2844,00	0,800**
HGB	11,43 \pm 2,08	11,7 (4,4 - 14,9)	12,95 \pm 1,04	13 (9,9 - 15,9)	-5,120	<0,001*
HCT	34,28 \pm 6,84	35,7 (9,6 - 44,9)	38,60 \pm 2,70	38,95 (31,8 - 45,7)	1692,00	<0,001**
PLT	251,02 \pm 82,86	238 (29,3 - 563)	257,94 \pm 60,54	247 (147 - 457)	2623,50	0,299**
NEU	12,35 \pm 36,26	5,44 (2,45 - 27,4)	6,12 \pm 1,84	6 (2,42 - 14,95)	2875,00	0,887**
LYM	2,27 \pm 1,07	2,21 (0,57 - 7,48)	2,05 \pm 0,70	2,01 (0,68 - 5,79)	2507,00	0,146**
MON	0,55 \pm 0,55	0,47 (0,05 - 4,25)	0,59 \pm 0,92	0,46 (0,18 - 9)	2903,00	0,966**
RDW-CV	13,22 \pm 2,70	13,5 (0,23 - 16,6)	13,66 \pm 1,38	13,3 (11,8 - 19,4)	2717,00	0,480**
PCT	1,04 \pm 3,37	0,23 (0,14 - 16,7)	0,24 \pm 0,05	0,24 (0,14 - 0,39)	2871,50	0,877**
PDW	15,71 \pm 2,17	16 (0,22 - 16,8)	16,27 \pm 2,80	15,9 (15,2 - 44,5)	2739,00	0,529**
NLR	5,99 \pm 11,62	2,39 (1,03 - 79,42)	3,32 \pm 1,74	2,85 (1,15 - 14,34)	2568,00	0,216**
PLR	132,40 \pm 81,54	117,56 (8,49 - 538,6)	137,73 \pm 53,80	125,72 (36,61 - 342,65)	2483,00	0,124**
MLR	0,27 \pm 0,23	0,21 (0,07 - 1,39)	0,31 \pm 0,55	0,23 (0,05 - 5,66)	2408,00	0,071**
SII	1201,04 \pm 1500,35	585,09 (217,28 - 7416,47)	863,05 \pm 525,54	722,48 (244,59 - 3340,81)	2629,00	0,308**

WBC, White Blood Cells; HGB, Hemoglobin; HCT, Hematokrit; LT, Platelet; NEU, Nötrofil; LYM, Lenfosit; MON, Monosit; RDW-CV, Red Cell Distribution Width; PCT, prokalsitonin; PDW, Platelet Distribution Width; NLR, Nötrofil Lenfosit Oranı; PLR, Platelet Lenfosit Oranı; MLR, Monosit Lenfosit Oranı; SII, Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi. Veriler mean \pm standard deviasyon, median [minimum-maksimum] veya sayı (%) olarak ifade edilmiştir. *Bağımsız İki Örnek t testi; **Mann Whitney U testi

Non-rüptüre ektojik gebelik ile rüptüre olmuş ektojik gebelik grupları karşılaştırıldığında WBC ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiştir ($p = 0,105$). Gruplara göre HGB ortalama değerleri arasında bir farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). Ektojik gebelik olanların ortalama değeri 10,98 g/dL iken rüptür olanların ortalama değeri 13,03 g/dL olarak elde edilmiştir. Gruplara göre HCT ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). Ektojik gebeliklerin olanların ortalama değeri %32,9 iken rüptür olanların ortalama değeri %39,21 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre PLT, NEU, LYM ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiştir ($p = 0,114, 0,124, 0,403$). Gruplara göre MON ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p = 0,003$). Ektojik gebelik olanların ortalama değeri 0,48 10^3 /uL iken rüptür olanların ortalama değeri 0,34 10^3 /uL olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre MLR ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p = 0,018$). Rüptüre olmuş ektojik gebelik grubunun ortalama değeri 0,22 iken Non-rüptüre ektojik grubunun ortalama değeri 0,15 olarak elde edilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında SII ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir ($p = 0,706$) (Tablo 2).

Tablo 2: Ektojik gebelik ve rüptüre ektojik gebelik gruplarına göre parametrelerin karşılaştırılması

	Non-Rüptüre Ektojik Gebelik		Rüptüre Ektojik Gebelik		Test İst.	P
	Ortalama \pm S. Sapma	Ortanca (Min. - Maks.)	Ortalama \pm S. Sapma	Ortanca (Min. - Maks.)		
Yaş	32,16 \pm 5,80	33 (20 - 42)	31,33 \pm 5,43	32,5 (24 - 40)	0,444	0,659*
WBC	10,88 \pm 5,32	8,8 (4,17 - 23,41)	7,91 \pm 2,74	8,27 (4,59 - 14,45)	178,50	0,105**
HGB	10,98 \pm 2,08	11,4 (4,4 - 14,6)	13,03 \pm 1,02	13,05 (11,6 - 14,9)	-4,727	<0,001*
HCT	32,90 \pm 7,07	34,6 (9,6 - 44,9)	39,21 \pm 2,23	39,1 (35 - 42,9)	-5,023	<0,001*
PLT	244,33 \pm 87,25	223 (29,3 - 563)	275 \pm 61,93	252,5 (202 - 380)	180,50	0,114**
NEU	14,28 \pm 40,88	5,67 (2,45 - 27,4)	5,46 \pm 3,04	5,09 (2,48 - 13,77)	182,50	0,124**
LYM	2,35 \pm 1,14	2,39 (0,66 - 7,48)	1,99 \pm 0,73	2,02 (0,57 - 2,97)	217,00	0,403**
MON	0,61 \pm 0,60	0,48 (0,1 - 4,25)	0,35 \pm 0,14	0,34 (0,05 - 0,62)	112,50	0,003*
RDW-CV	13,11 \pm 3,00	13,5 (0,23 - 16,6)	13,61 \pm 1,08	13,3 (11,7 - 15,4)	257,00	0,984**
PCT	1,26 \pm 3,79	0,23 (0,14 - 16,7)	0,26 \pm 0,07	0,24 (0,17 - 0,4)	227,00	0,527**
PDW	15,63 \pm 2,45	16 (0,22 - 16,8)	15,98 \pm 0,29	16 (15,5 - 16,3)	252,50	0,910**
NLR	6,50 \pm 12,71	2,61 (1,03 - 79,42)	4,17 \pm 6,39	2,14 (1,44 - 24,16)	212,50	0,354**
PLR	122,67 \pm 65,42	111,87 (8,49 - 348)	167,30 \pm 120,82	129,98 (103,1 - 538,6)	169,50	0,071**
MLR	0,18 \pm 0,07	0,15 (0,09 - 0,37)	0,29 \pm 0,25	0,22 (0,07 - 1,39)	141,50	0,018*
SII	1201,84 \pm 1365,49	585,09 (217,28 - 7266,67)	1198,20 \pm 1982,77	567,82 (315,33 - 7416,47)	239,50	0,706**

WBC, White Blood Cells; HGB, Hemoglobin; HCT, Hematokrit; LT, Platelet; NEU, Nötrofil; LYM, Lenfosit; MON, Monosit; RDW-CV, Red Cell Distribution Width; PCT, prokalsitonin; PDW, Platelet Distribution Width; NLR, Nötrofil Lenfosit Oranı; PLR, Platelet Lenfosit Oranı; MLR, Monosit Lenfosit Oranı; SII, Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi. Veriler mean \pm standard deviasyon, median [minimum-maksimum] veya sayı (%) olarak ifade edilmiştir. *Bağımsız İki Örnek t testi; **Mann Whitney U testi

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda ektojik gebeliğin herhangi bir inflamatuvar sürece yol açmadığını ancak tubal ektojik gebeliğin rüptür olduğunda ise doku bütünlüğünün bozulmasına ve patolojik durumun periton ile ilişkili hale gelmesine bağlı olarak inflamatuvar süreçlerin değişebileceğini bulduk. Tubal ektojik gebelikteki inflamatuvar süreçleri SII, MLR, NLR ve PLR ile ortaya koymak isteyen literatürdeki ilk çalışmadır.

Yardımcı üreme tekniklerinin, pelvik inflamatuvar hastalıkların artması ve kadınların gebelik yaşlarının ilerlemesi ile ektojik gebelik ilk trimester anne ölümlerinin en yaygın sebebi haline gelmiştir (12). Ektojik gebelik tanı ve tedavisinin gecikmesi, fallop tüp epiteline hasar oluşturup mevcut gebelik sürecini olumsuz yönde etkileyerek morbiditeye, rüptür ve kanama ile mortaliteye sebebiyet verebilir (13). Ektojik gebeliğin tanısını koymak bazen güç olabilmektedir. Asemptomatik bir hastadan, hemodinamik şoka kadar kadar değişkenlik gösterebilir (14). 48 saatte gerçekleşen β -hCG değerindeki en az %66'lık bir artış intrauterin gebelik yönünde değerlendirilmektedir (15).

Teknolojinin gelişmesi ile çözünürlüğü yüksek ultrasonografi cihazlarına rağmen vakaların %40'ında tubal ektopik gebelik görüntüsü halen net olamayıp yanlış tanı alınabilmesi söz konusudur ve acil hasta değerlendirmesinde pratik değildir. Bu nedenle ektopik gebeliğin erken tanısında ultrasonografinin yanı sıra, biyokimyasal parametreler son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır (16).

Literatür taramasında tubal ektopik gebelik vakalarında inflamatuvar belirteçlerin rolünün fazla araştırılmadığı görülmektedir. Mevcut çalışmalarda tubal ektopik gebelikte, fallopian tüpte mikroçevresel değişiklikler meydana getirdiğini göstermiştir (17). Kopuk ve ark. yapmış olduğu çalışmada tubal ektopik gebelikte serum thiol ve thiol/disülfid oranının arttığını ve pro-oksidan/antioksidan dengede bozulma sonucunda oksidatif stress oluştuğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada tubal ektopik gebelikte oluşabilecek inflamasyon sonucunda oksidatif stresin arttığını düşünmüşlerdir (18). Rajendiran ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmada ise rüptüre tubal ektopik gebelikte IL-6 ve IL-8 serum düzeylerinin intrauterin abort veya sağlıklı gebe grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (19). Çalışmamızla paralel olarak rüptüre ektopik gebelikte inflamatuvar süreçlerin artmasına rağmen rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde SII, MLR, NLR gibi inflamatuvar belirteçlerin yükselmemesi, IL-6'nın erken dönemde anti-inflamatuvar etki göstermesi nedeni ile olabilir (20). Ma ve ark. yaptığı çalışmada ise rüptüre tubal ektopik gebeliklerde proinflamatuvar süreçlerde rol oynayan PROKR1 (Prokinetik Reseptör 1) gen ekspresyonu ve IL-8 düzeylerinin rüptüre ektopik gebeliklerde arttığını bulmuşlardır (21). İnflamatuvar sitokinlerin arttığını gösteren çalışmaların yanı sıra anti-inflamatuvar süreçlerin de inflamasyonu dengede tuttuğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Zakizadeh ve ark. yapmış olduğu çalışmada normal fallopian tüp ile ektopik gebeliklerden elde edilen fallopian tüpün immüno-histokimyasal karşılaştırmasında anti-inflamatuvar bir medyatör olan elafinin ektopik gebelik bulunan tubada sekresyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir (22).

Literatürde son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni inflamasyon markerları sıkça araştırılmıştır.

Bu inflamasyon belirteçlerinden en güncel olanları çalışmamızda da incelediğimiz SII, NLR, MLR ve PLR'dir. Çalışmamızda inflamasyon markerlarından MLR düzeyleri rüptüre ektopik gebeliklerde, rüptüre olmayan ektopik gebeliklere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Tam kan sayımı değerlerine dayanan bu belirteçler inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. NLR, mutlak nötrofil sayısı/mutlak lenfosit sayısı olarak tanımlanır (23). Çok sayıda çalışma, yüksek bir NLR'nin maligniteler, kardiyovasküler hastalık, akut respiratuvar distress sendromu ve fibrotik karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda prognozun bağımsız bir göstergesi olabileceğini göstermiştir (24-26). SII ilk olarak 2014 yılında Hu ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve hepatosellüler karsinomda hastaların prognozu için yararlı bir indeks olarak tanımlanmıştır (27). Turgut ve ark. 2022 yılında yapmış oldukları çalışmada 20. gebelik haftası altında abort gerçekleşen gebelikler ile sağlıklı 20. gebelik haftası üzerine ulaşan gebeliklerde NLR ve SII seviyeleri karşılaştırılmış olup abort grubunda inflamasyon markerları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (28). SII seviyesindeki artış, esas olarak inflamatuvar bir bağışıklık tepkisinin neden olduğu trombositoz ve lenfositopeni ile birlikte nötrofillerdeki artıştan kaynaklanmaktadır. SII, vücuttaki farklı inflamatuvar ve bağışıklık yollarını temsil edebilir. Çalışmamızdaki SII, NLR, PLR ve MLR inflamatuvar belirteçlerden sadece MLR'de farklılık bulduk ki MLR'deki bu farklılık sağlıklı hastalarda daha yüksek düzeydeydi.

NLR, PLR ve MLR yaygın olarak bulunabilen belirteçler oldukları için son zamanlarda ilgi kazanan sistemik inflamasyonu tahmin edebilen üç biyobelirteçtir. Basit kan sayımlarından hesaplanabilen ve çeşitli hastalıklar ve sonuçlar için prognostik önemi gösteren MLR'nin prognostik ya da özellikle kanserde klinik tanıda kullanıldığı birçok çalışma vardır (29, 30). Çalışmamızda inflamasyon markerlarından MLR düzeyleri rüptüre ektopik gebeliklerde yüksek olarak bulunmuştur. Abortuslarda SII, NLR ve MLR gibi inflamatuvar belirteçlerin aynı anda, aynı düzeyde yükselmemesi farklı yollardan ya da farklı mekanizmalar ile oluşuyor olabilir. Bu markerların tam olarak düzeyleri, eşik değerleri oluşabilmesi ve rutin uygulamaya girebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

MLR seviyelerini tubal ektopik gebelikte karşılaştıran literatürde herhangi bir çalışma yoktur. Ektopik gebelik çeşitlerinden birisi olan sezaryen skar gebeliğinde inflamasyon markerlerini inceleyen bir çalışmada MLR sezaryen skar gebeliklerinde sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (31). Erken gebelik kayıplarının MLR ile ilişkisini araştıran çalışmalar, inflamasyon ve immün yanıtın gebelik kayıplarıyla ilişkisini değerlendirmiştir. Öncü bir çalışma olan Wang ve ark. yapmış olduğu çalışmada MLR değerlerinin benzer gestasyonel haftalarda missed abort grubu ile sağlık gebeliklerde karşılaştırıldığında kullanışlı bir marker olmadığını göstermiştir, bu da MLR'nin düşük riskini değerlendirmede potansiyel bir araç olmadığını düşündürmektedir (32). Onat ve ark. 203 gebe ile yaptığı çalışmada abortus grubu ile sağlıklı gebelikler karşılaştırıldığında NLR, PLR anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın MLR ise, abortus grubunda anlamlı olarak düşük seviyede bulunmuştur (33). Literatürde MLR ile ilgili sonuçları birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, bu konudaki çalışmalar sınırlıdır ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. MLR'nin ektopik gebelik rüptürü ve gebelik kaybı olasılığını öngörmede kullanılabilmesi için, bu tür çalışmaların daha geniş örneklem gruplarında ve farklı popülasyonlarda doğrulanması gerekmektedir.

Mevcut çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Ektopik gebelik grubundaki hastaların sayıca az olması çalışmanın ana limitasyonudur. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan gebelerin seçiminde tam idrar tetkiki, beyaz küre sayısı gibi retrospektif verilere bakıldığı için kontrol grubunda inflamasyonun olmadığını ortaya koyabilecek C-reaktif protein (CRP) ya da prokalsitonin gibi daha spesifik markerlara bakılamamıştır. Dolayısıyla ile kontrol grubu homojenize edilememiştir.

Çalışmanın güçlü yanları ise literatürde ektopik gebelik ve inflamasyon ilişkisini araştıran çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Nispeten yeni ve ucuz inflamatuvar belirteçlerin çalışmamızda araştırılması ve rüptüre ektopik gebeliklerle non-rüptüre ektopik gebeliklerin inflamasyon açısından karşılaştırılması literatürde yeni bir bakış açısidir. İnflamatuvar belirteçlerden SII, NLR, MLR PLR düzeyleri ektopik gebelik ve sağlıklı gebeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak non-rüptüre ektopik gebelik ile rüptüre ektopik

gebelik grubunda MLR düzeyleri açısından rüptüre ektopik gebelik lehine yüksek olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Literatürde ektopik gebelikteki inflamatuvar süreçler halen tartışılmakta olup çalışmamızda tubal ektopik gebelik durumunda inflamatuvar durumun etkilenmediğini bulduk. Tubal ektopik gebelikte inflamatuvar durumun ortaya konulması için geniş hasta popülasyonu olan randomize çalışmaların varlığına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ*. 2005;173(8):905-12.
2. Weström L, Bengtsson LP, Mårdh PA. Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1981;282(6257):15-8.
3. Segal S, Mercado R, Rivnay B. Ectopic pregnancy early diagnosis markers. *Minerva Ginecologica*. 2010;62(1):49-62.
4. Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Human Reproduction Update*. 2006;12(4):363-72.
5. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9109):1115-20.
6. Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction Update*. 2010;16(4):432-44.
7. Fest J, Ruitter R, Mulder M, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer-A population-based cohort study. *International Journal of Cancer*. 2020;146(3):692-8.
8. Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(3):610-8.
9. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(5):13230.
10. Paliogiannis P, Satta R, Deligia G, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2019;19(1):37-45.
11. Zinella A, Paliogiannis P, Sotgiu E, et al. Blood Cell Count Derived Inflammation Indexes in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 2020;198(5):821-7.

- 12.** Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *American Journal of Epidemiology*. 2003;157(3):185-94.
- 13.** Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(4):379-87.
- 14.** Cartwright J, Duncan WC, Critchley HO, Horne AW. Serum biomarkers of tubal ectopic pregnancy: current candidates and future possibilities. *Reproduction (Camb-ridge, England)*. 2009;138(1):9-22.
- 15.** Artunc Ulkumen B, Pala HG, Calik E, et al. Can Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width be Possible Markers for Ectopic Pregnancy and Tubal Rupture? (MPV and PDW in Ectopic Pregnancy). *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2014;30(2):352-5.
- 16.** Cabar FR, Fettback PB, Pereira PP, Zugaib M. Serum markers in the diagnosis of tubal pregnancy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(5):701-8.
- 17.** Guérin P, El Mouatassim S, Ménéz Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Human Reproduction Update*. 2001;7(2):175-89.
- 18.** Yıldırım Köpük Ş, Özer N, Çekmez Y, Erel Ö, Kıran G. The relationship between serum thiol levels and thiol/disulfide homeostasis in women with tubal ectopic pregnancy. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021;50(9):102175.
- 19.** Rajendiran S, Senthil Kumar GP, Nimesh A, Dhiman P, Shivaraman K, Soundararaghavan S. Diagnostic significance of IL-6 and IL-8 in tubal ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(7):909-11.
- 20.** Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *The Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(2):311-20.
- 21.** Ma L, Li Z, Xi S, et al. Tubal ectopic pregnancy occurrence is associated with high expressions of prokineticin receptors and aberrant secretion of inflammatory cytokines. *American Journal of Translational Research*. 2020;12(9):5741-51.
- 22.** Zakizadeh F, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Asemi-Rad A, et al. Upregulation of elafin expression in the fallopian tube of ectopic tubal pregnancies compared to the normal tubes. *Journal of Reproductive Immunology*. 2020;141:103136.
- 23.** Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1169-74.
- 24.** Peng Y, Li Y, He Y, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(5):503-13.
- 25.** Wang Y, Ju M, Chen C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(1):273-82.
- 26.** Zhou M, Li L, Wang X, Wang C, Wang D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet Count Predict Long-Term Outcome of Stage III C Epithelial Ovarian Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(1):178-86.
- 27.** Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22.
- 28.** Turgut E, Yildirim M, Sakcak B, et al. Predicting miscarriage using systemic immune-inflammation index. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(3):587-92.
- 29.** He B, Wu J. Clinical Value of PLR, MLR, and NWR in Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer. *Comput Math Methods Med*. 2022(26);2022:8005975.
- 30.** Chen H, Wu X, Wen Z, et al. The Clinicopathological and Prognostic Value of NLR, PLR and MLR in Non-Muscular Invasive Bladder Cancer. *Arch Esp Urol*. 2022;75(5):467-471.
- 31.** Dogru, S, Atci A, Akkus F, Erdogan A, Acar A. Predictability of Hematological Parameters in the Diagnosis of Cesarean Scar Pregnancy. *Journal of Laboratory Physicians*. 2023;38(8):168-172.
- 32.** Wang Q, Liu F, Zhao Y, Cui B, Ban Y. Can neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratios be useful markers for predicting missed abortion in the first trimester of pregnancy?. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(9):1702-1710.
- 33.** Onat T, Aydoğan Kırmızı D, Demir Çaltekin M, et al. Hematologic inflammation markers be the indicator of early pregnancy loss?. *J Surg Med*. 2020; 4(11): 952-55.

DÜŞÜK VE YÜKSEK JAK2V617F ALLEL YÜKÜ OLAN MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ ÖN TANILI HASTALARIN KLİNİK VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF PATIENTS WITH PRE-DIAGNOSIS OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM
PATIENTS WITH LOW AND HIGH JAK2V617F ALLELE BURDEN IN TERMS OF
CLINICAL AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS

Özgür ERKAL¹, Barış PAKSOY¹, Püsem PATİR²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: JAK2^{V617F} mutasyonu pozitifliği kronik miyeloproliferatif neoplazilerin (KMPN) tanısı için ana kriterdir. Mutasyon yükünün belirlenmesi çoğu moleküler laboratuvarında standart bir tanı prosedürü haline gelmiştir, ancak KMPN tanısı için bir sınır değer belirtilmemektedir. Burada, JAK2^{V617F} mutasyon yükü düşük ve yüksek olan miyeloproliferatif neoplazi ön tanılı hastaların klinik ve hematolojik parametreler açısından karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi genetik kliniğinde 2019 - 2021 yılları arasında JAK2^{V617F} mutasyonu pozitif olan 95 hasta retrospektif olarak analiz edildi.

BULGULAR: Allel yükü düşük ($\leq 3\%$) olan 46 hastanın %64'ü KMPN fenotipine sahipken, yüksek allel yükü ($> 3\%$) olan 49 hastanın %100'ü KMPN fenotipine sahipti. Her iki grup arasında eritrosit sayısı, hemoglobin düzeyi, ortalama eritrosit hacimleri arasında istatistiksel bir fark bulunmazken; lökosit, nötrofil ve trombosit yüksekliği JAK2^{V617F} allel yükü $> 3\%$ olan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$; $p<0.001$; $p<0.001$).

SONUÇ: Düşük allel yüklü JAK2^{V617F} mutasyonunun günlük klinik uygulamada yorumlanması zor olmakla birlikte tüm pozitif hastalara hematolojik tanı konmamıştır. Allel yükü $> 3\%$ olan tüm hastalara KMPN tanısı konulmuştur; bu nedenle, bu sınırın üzerindeki bir mutasyon yükü, miyeloproliferatif bir hastalığın varlığın göstergesi olarak kabul edilebilir. Düşük allel yüklü JAK2^{V617F} mutasyonuna yaklaşımı tanımlamak için standardize edilmiş moleküler yöntemlerle prospektif olarak incelenen daha büyük hasta gruplarına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: Miyeloproliferatif bozukluklar, JAK2 protein, Alleller.

ABSTRACT

OBJECTIVE: JAK2^{V617F} mutation positivity is the main criterion for the diagnosis of chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN). Determination of allele burden has become a standard diagnostic procedure in most molecular laboratories, but no cutoff value is specified for the diagnosis of CMPN. Herein, comparison of myeloproliferative neoplasia prediagnosed patients with low and high JAK2^{V617F} allele burden in terms of clinical and hematological parameters were aimed.

MATERIAL AND METHODS: Ninety-five patients with positive JAK2^{V617F} mutation in the Medical Genetics Clinic of Health Sciences University Antalya Training and Research Hospital between 2019-2021 were analyzed retrospectively.

RESULTS: Sixty four percent of 46 patients with low allele burden ($\leq 3\%$) had the CMPN phenotype, while 100% of 49 patients with high allele burden ($> 3\%$) had the CMPN phenotype. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of erythrocyte count, hemoglobin level, and mean erythrocyte volumes, however leukocyte, neutrophil and platelet elevations were found to be statistically significant in favor of the group with JAK2^{V617F} allele burden $> 3\%$ ($p=0.007$; $p<0.001$; $p<0.001$).

CONCLUSIONS: Although the low allele burden JAK2^{V617F} mutation is difficult to interpret in daily clinical practice, not all positive patients have a hematological diagnosis. All patients with an allele burden $> 3\%$ were diagnosed with CMPN; therefore, an allele burden above this limit can be considered as an indicator of the presence of a myeloproliferative disease. Studies with larger patient cohorts prospectively examined using standardized molecular methods are needed to define the approach to the low allele burden JAK2^{V617F} mutation.

KEYWORDS: Myeloproliferative disorders, JAK2 protein, Alleles.

Geliş Tarihi / Received: 21.02.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 10.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Püsem PATİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

E-mail: pusemp@yahoo.com

Orcid No (Sirasıyla): 0000-0003-1059-8774, 0000-0002-5101-2939, 0000-0001-5201-4680

Etik Kurul / Ethical Committee: Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (26.01.2023/2-15).

GİRİŞ

2008 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması, JAK2^{V617F} mutasyonunun pozitifliğini kronik miyeloproliferatif neoplazilerin (KMPN), özellikle Esansiyel Trombositemi (ET), Polisitemi Vera (PV) ve Miyelofibrozun (MF) tanısı için ana kriter olarak göstermiştir (1 - 7). JAK2^{V617F} mutasyonu, ET ve MF hastalarının yaklaşık %50-60'ında ve PV'li hastaların çoğunda (%95) saptanır (8, 9). Ayrıca JAK2^{V617F} mutasyonu diğer hematolojik malignitelerde de bulunabilir. Bu benzersiz JAK2^{V617F} mutasyonunun varlığı nadiren de olsa kronik miyelomonositik lösemide, atipik veya sınıflandırılmamış miyeloproliferatif hastalıklarda, miyelodisplastik sendromda, sistemik mastositozda ve kronik nötrofilik lösemide bildirilmiştir (10 - 15). JAK2^{V617F} allel yükünün %50'nin üzerinde olması hem ET'de hem de PV'de daha yüksek trombotik riske sahip hastaları tanımlamaktadır (16 - 21). Aksine, düşük bir allel yük, MF'de önemli ölçüde kısalmış sağkalım ve lösemiden bağımsız sağkalım ile ilişkili görünmektedir (22 - 24). Sonuç olarak, mutasyon yükünün belirlenmesi çoğu moleküler laboratuvar standart bir tanı prosedürü haline gelmiştir, ancak DSÖ kriterleri KMPN tanısı için bir sınır değer belirtmemektedir. Son yıllarda, yüksek duyarlılığa sahip moleküler tekniklerin [özellikle allele özgü "Gerçek Zamanlı Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu" (RT-qPCR)] yaygın kullanımı, allel yükü %1'in altında olan mutasyona uğramış küçük klonları saptama yeteneğini önemli ölçüde arttırmıştır (25 - 31). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, küçük bir klonal hematopoezin, sağlıklı bireylerde de düşük seviyede (%0.03-1) mevcut olabileceğini göstermiştir (32 - 37). Buna göre, JAK2^{V617F} mutasyonlu küçük bir klonun saptanmasının, malign miyeloproliferasyon oluşturmak için yeterli bir kanıt teşkil edemeyeceği ileri sürülmüştür (38). Sonuç olarak, JAK2^{V617F} mutasyonunun düşük allel yükünün klinik yorumu zor olabilmektedir. Burada, JAK2^{V617F} mutasyonları pozitif olan KMPN ön tanılı hastalar, düşük ($\leq 3\%$) ve yüksek allel yük olarak gruplandırılarak, klinik ve laboratuvar verileri incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar: Bu tek merkez retrospektif klinik çalışmaya 2019 - 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştır-

ma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği'ne KMPN ön tanısı ile JAK2^{V617F} mutasyon analizi yapılması için gönderilen kan örneklerinden allel yük tespit edilen 95 hasta dahil edildi. Tüm mutasyon çalışmaları uluslararası önerilere göre yapıldı ve hastalar tek bir merkezde takip edildi.

JAK2^{V617F} Allel Yükünün Belirlenmesi: Laboratuvarımıza gelen EDTA'lı tam kan numunelerinden spin kolon DNA ekstraksiyon yöntemiyle DNA izole edildi. İzole edilen DNA örneğinden allel, spesifik RT-(qPCR) (Applied Biosystems™) StepOnePlus™ RT-PCR cihazı ile kantitatif olarak çalışıldı. Daha önceki literatür bilgileri doğrultusunda ve kullanılan ticari kit eşik değeri %0.1 olarak alındığından, biz de çalışmamızda %0.1 değerini eşik değer olarak kabul ettik (26 - 28).

Etik Kurul

Çalışmanın etik izni T.C. Sağlık Bakanlığı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26/01/2023 tarihinde onaylandı ve 2/15 sayı numarası verildi.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler normal dağılım varsayımı sağlandığında ortalama \pm standart sapma (SS) ve sağlanmadığında medyan (IQR: 25-75. Persentil) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. İki grubun sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Mann-Whitney U test, parametrik karşılaştırılmasında Independent t-test kullanılmıştır. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı. 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 95 hastanın 57'si erkek 38'i kadın olup ortalama yaş 54,41 \pm 15,8 idi. JAK2^{V617F} allel yükü $\leq 3\%$ olan hastalardan 32'si erkek 14'ü kadın olup ortalama yaş 49.28 \pm 15.78 iken JAK2^{V617F} allel yükü $> 3\%$ olan hastaların 25'i erkek 24'ü kadın olup ortalama yaş 59.22 \pm 14.37'yd. KMPN ön tanılı hastalardan JAK2^{V617F} allel yükü $\leq 3\%$ olan 46 hastanın 12'sinde PV, 11'inde ET, 10'ununda idiyopatik eritrositoz (İE), 6'sında MF, 2'sinde akut myeloid lösemi, 1'inde hi-

reozinofilik sendrom, 2'sinde trombositopeni, 1'inde nötrojeni, 1'inde lökositöz tespit edildi. JAK2^{V617F} allel yükü >%3 olan 49 hastanın 24'üne PV, 18'ine ET, 7'sine MF tanısı konuldu. İki grup hastalık tanılarına göre kıyaslandığında PV görülme sıklığı JAK2^{V617F} allel yükü >%3 olan grupta daha fazla tespit edildi ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0.022). İE ise JAK2^{V617F} allel yükü ≤%3 olan grupta, diğer gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla tespit edildi (p<0.001). **Tablo 1**'de hastaların çalışma gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir. Her iki grup arasında eritrosit sayısı, hemogloblin düzeyi, ortalama eritrosit hacimleri (MCV) arasında istatistiksel bir fark bulunmazken; lökosit, nötrofil ve trombosit yüksekliği JAK2^{V617F} allel yükü >%3 olan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.007; p<0.001; p<0.001) (**Tablo 2**).

Tablo 1: Hastaların çalışma gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri

JAK2 ^{V617F}	≥%0.1 (n:95)	≤%3 (n:46)	>%3 (n:49)	P
Yaş (yıl), ort±SS	54.41±15.8	49.28±15.78	59.22±14.37	0.002
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	57(60)	32(69.6)	25(51)	0.065
Kadın	38(40)	14(30.4)	24(49)	
Tanı, n (%)				
Polistemia vera	36(37.9)	12(26.1)	24(49)	0.022
Esansiyel trombositöz	29(30.5)	11(23.9)	18(36.7)	0.175
Myelofibrozu	13(13.7)	6(13)	7(14.3)	0.860
İdiopatik eritrositöz	10(10.5)	10(21.7)	0(0)	<0.001
Akut myeloid lösemi	2(2.1)	2(4.3)	0(0)	0.232
Hipereozinofilik sendrom	1(1.1)	1(2.2)	0(0)	0.484
Trombositopeni	2(2.1)	2(4.3)	0(0)	0.232
Nötrojeni	1(1.1)	1(2.2)	0(0)	0.484
Lökositöz	1(1.1)	1(2.2)	0(0)	0.484

Independent t-test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 2: Hastaların çalışma gruplarına göre laboratuvar bulguları

JAK2 ^{V617F}	≥%0.1 (n:95)	≤%3 (n:46)	>%3 (n:49)	P
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	
Eritrosit (x10 ⁶ /mm ³)	5.5 (4.8-6.0)	5.3 (4.7-5.8)	5.8 (4.9-6.5)	0.074
Hemogloblin (g/dL)	15.5 (12.6-16.9)	15.9 (12.8-17)	15.3 (12.2-16.8)	0.430
MCV (um ³)	84 (80-89)	85 (83-89)	83 (75-89)	0.069
Lökosit (/mm ³)	9600 (7400-12400)	8700 (6400-11900)	11000 (9000-12900)	0.007
Nötrofil (/mm ³)	6040 (4260-8590)	4685 (3410-6310)	7650 (5740-9790)	<0.001
Nötrofil yüzdesi (%)	63±13	55±12	70±8	<0.001
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	518 (266-747)	272 (202-471)	726 (544-936)	<0.001

Ort±SS ile verildi. Independent t-test, Mann-Whitney U test.

TARTIŞMA

KMPN, hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanan heterojen bir hastalık grubudur.

Aynı zamanda, nispeten olgun kemik iliği hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize edilen bir grup neoplastik hastalık için ortak bir terimdir. KMPN vakalarının >%95'inde, bir KMPN fenotipinin gelişimini sağlayan 3 somatik gen mutasyonu mevcuttur: JAK2^{V617F}, CALR veya MPL (8). JAK2^{V617F}, belirsiz potansiyele sahip klonal hematopoez gelişimi ile ilişkili en yaygın mutasyonlardan biridir (39).

Bu kesitsel çalışmada KMPN ön tanısı ile moleküler test uygulanan hastalarda düşük ve yüksek JAK2^{V617F} allel yükünün klinik ve hematolojik parametreler açısından rolünü araştırdık. Hastanemizde JAK2^{V617F} mutasyonu pozitif KMPN'lerin ortalama görülme yaşı 54 ve erkeklerde görülme oranı kadınların 1.5 katı olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda, düşük allel yükü olan hastalarda hematolojik tanı alma olasılığının yüksek olduğu görülürken, allel yükü >%3 olan hastaların tümünün bir KMPN fenotipe karşılık geldiği görülmüştür. JAK2^{V617F} mutasyonu; atipik veya sınıflandırılmayan miyeloproliferatif hastalıklarda "non-driver" ve alt klonal bir durumu temsil eder ve sıklıkla düşük mutasyon yükü oluşturur (7). Çalışmamızda tek başına düşük JAK2^{V617F} allel yükü saptanmasının KMPN tanısını belirlemek için yeterli olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte zaman içinde moleküler izlem yapılması bunun geçici (sağlıklı deneklerde ortaya çıkması muhtemel) bir durum mu yoksa genişleyip hastalığa neden olabilecek bir klon olup olmayacağını bilmeye izin verebilir.

Miyeloproliferatif neoplazileri olan hastalar tipik olarak başlangıçta periferik kanda tek seride veya çoklu seride kan hücresi artışı ile fark edilir. Yapılan çalışmalarda, JAK2^{V617F} mutasyonlu PV'de daha yüksek lökosit ve trombosit değerleri (40); JAK2^{V617F} mutasyonlu ET'de daha yüksek lökosit ve hemogloblin ve daha düşük trombosit değerleri; JAK2^{V617F} mutasyonlu primer MF'de daha yüksek lökosit ve daha düşük trombosit değerleri (41, 42) gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmamız düşük ve yüksek allel yüke sahip hastalarda hemogloblin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, yüksek allel yüke sahip grupta ise lökosit, nötrofil ve trombosit değerlerinin düşük allel yüke sahip gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Nötrofillerin yüzdesi gibi ayrıntılı indekslerin ilk tanıya rehberlik edecek önemli bilgiler sağlayabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, düşük allel yüklü JAK2^{V617F} mutasyonunun günlük klinik uygulamada yorumlanması zor olmakla birlikte tüm pozitif hastalara hematolojik tanı konmamıştır. Allel yükü >%3 olan tüm hastalara KMPN tanısı konulmuştur; bu nedenle, bu sınırın üzerindeki bir mutasyon yükü, miyeloproliferatif bir hastalığın varlığın göstergesi olarak kabul edilebilir. Düşük allel yüklü JAK2^{V617F} mutasyonuna yaklaşımı tanımlamak için standardize edilmiş moleküler yöntemlerle prospektif olarak incelenen daha büyük hasta gruplarına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22:14–22.
2. Wang YL, Vandris K, Jones A, et al. JAK2 Mutations are present in all cases of polycythemia vera. *Leukemia*. 2008;22:1289.
3. Lippert E, Boissinot M, Kralovics R, et al. The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood*. 2006;108:1865–7.
4. Tiedt R, Hao-Shen H, Sobas MA, et al. Ratio of mutant JAK2-V617F to wild-type Jak2 determines the MPD phenotypes in transgenic mice. *Blood*. 2008;111:3931–40.
5. Levine RL. JAK2V617F: you can't have too much. *Blood*. 2008;111(8):3913.
6. Scott LM, Campbell PJ, Baxter EJ, et al. The V617F JAK2 mutation is uncommon in cancers and in myeloid malignancies other than the classic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005;106:2920–1.
7. Steensma DP, Dewald GW, Lasho TL, et al. The JAK2 V617F activating tyrosine kinase mutation is an infrequent event in both "atypical" myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2005;106:1207–9.
8. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369:2391–405.
9. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369:2379–90.
10. Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, et al. JAK2 mutation 1849G > T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood*. 2005;106:3370–3.
11. Jones AV, Kreil S, Zoi K, et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005;106:2162–8.
12. Boissinot M, Garand R, Hamidou M, et al. The JAK2-V617F mutation and essential thrombocythemia features in a subset of patients with refractory anemia with ring sideroblasts (RARS). *Blood*. 2006;108:1781–2.
13. Ohyashiki K, Aota Y, Akahane D, et al. The JAK2 V617F tyrosine kinase mutation in myelodysplastic syndromes (MDS) developing myelofibrosis indicates the myeloproliferative nature in a subset of MDS patients. *Leukemia*. 2005;19:2359–60.
14. Boissinot M, Lippert E, Girodon F, et al. Latent myeloproliferative disorder revealed by the JAK2-V617F mutation and endogenous megakaryocytic colonies in patients with splanchnic vein thrombosis. *Blood*. 2006;108:3223–4.
15. Wang SA, Hasserjian RP, Loew JM, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis harbors JAK2 mutation and shows overlapping myeloproliferative and myelodysplastic features. *Leukemia*. 2006;20:1641–4.
16. Zhao S, Zhang X, Xu Y, et al. Impact of JAK2V617F Mutation Burden on Disease Phenotype in Chinese Patients with JAK2V617F-positive Polycythemia Vera (PV) and Essential thrombocythemia (ET) *Int J Med Sci*. 2016;13:85–91.
17. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110:840–6.
18. Antonioli E, Guglielmelli P, Poli G, et al. Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC). Influence of JAK2V617F allele burden on phenotype in essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2008;93:41–8.
19. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, et al. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thrombosis research*. 2009;124:409–17.
20. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. 2008;93:372–80.
21. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) *Blood*. 2012;120:5128–33.

- 22.** Tefferi A, Lasho TL, Huang J, et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia*. 2008;22:756–61.
- 23.** Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood*. 2009;114:1477–83.
- 24.** Campbell PJ, Baxter EJ, Beer PA, et al. Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: timing, clonality studies, cytogenetic associations, and role in leukemic transformation. *Blood*. 2006;108:3548–55.
- 25.** Bench AJ, White HE, Foroni L, et al. British Committee for Standards in Haematology. Molecular diagnosis of the myeloproliferative neoplasms: UK guidelines for the detection of JAK2 V617F and other relevant mutations. *Br J Haematol*. 2013;160:25–34.
- 26.** Jovanovic JV, Ivey A, Vannucchi AM, et al. Establishing optimal quantitative-polymerase chain reaction assays for routine diagnosis and tracking of minimal residual disease in JAK2-V617F-associated myeloproliferative neoplasms: a joint European LeukemiaNet/MPN&MP-Nr-EuroNet (COST action BM0902) study. *Leukemia*. 2013;27:2032–9.
- 27.** Lippert E, Girodon F, Hammond E, et al. Concordance of assays designed for the quantification of JAK2V617F: a multicenter study. *Haematologica*. 2009;94:38–45.
- 28.** Mason J, Akiki S, Griffiths MJ. Pitfalls in molecular diagnosis in haemato-oncology. *J Clin Pathol*. 2011;64:275–8.
- 29.** McClure R, Mai M, Lasho T. Validation of two clinically useful assays for evaluation of JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Leukemia*. 2006;20:168–71.
- 30.** Campbell PJ, Scott LM, Baxter EJ, et al. Methods for the detection of the JAK2 V617F mutation in human myeloproliferative disorders. *Methods Mol Med*. 2006;125:253–64.
- 31.** Cankovic M, Whiteley L, Hawley RC, et al. Clinical performance of JAK2 V617F mutation detection assays in a molecular diagnostics laboratory: evaluation of screening and quantitation methods. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:713–21.
- 32.** Martinaud C, Brisou P, Mozziconacci MJ. Is the JAK2(V617F) mutation detectable in healthy volunteers?. *Am J Hematol*. 2010;85:287–8.
- 33.** Sidon P, Housni H El, Dessars B, et al. The JAK2V617F mutation is detectable at very low level in peripheral blood of healthy donors. *Leukemia*. 2006;20:1622.
- 34.** Xu X, Zhang Q, Luo J, et al. Prevalence in a large Chinese hospital population. *Blood*. 2007;109:339–42.
- 35.** Nielsen C, Birgens HS, Nordestgaard BG, et al. Diagnostic value of JAK2 V617F somatic mutation for myeloproliferative cancer in 49 488 individuals from the general population. *Br J Haematol*. 2013;160(1):70–9.
- 36.** Rapado I, Albizua E, Ayala R, et al. Validity test study of JAK2 V617F and allele burden quantification in the diagnosis of myeloproliferative diseases. *Ann Hematol*. 2008;87:741–9.
- 37.** Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. JAK2 (V617F) mutation in healthy individuals. *Br J Haematol*. 2007;136:678–9.
- 38.** Lippert E, Mansier O, Migeon M, et al. Clinical and biological characterization of patients with low (0.1-2%) JAK2V617F allele burden at diagnosis. *Haematologica*. 2014;99:e98–101.
- 39.** Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9–16.
- 40.** He ZP, Tian HY, Tan M, et al. Clinical Analysis of Driver Mutation in Patients with Ph Negative Myeloproliferative Neoplasms. *J Exp Hematol*. 2018;26(3):842–8.
- 41.** Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507–13.
- 42.** Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(7):1062–9.

HBSAG POZİTİFLİĞİ OLAN ERİŞKİN HASTALARDA HEPATİT A SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF HEPATITIS A SEROPREVALENCE IN ADULT PATIENTS WITH HBSAG POSITIVITY

Filiz BAYAR¹, Oktay DEMİRTAŞ²

¹Onyediy Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
²Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Hepatit A genel olarak kendini sınırlayan bir enfeksiyon olmakla birlikte fulminan hepatit nadir görülen en ciddi komplikasyonudur. Kronik hepatit B gibi kronik karaciğer hastalıklarının varlığında fulminan hepatit riski artmaktadır. Bu nedenle hastalarda Hepatit A Virüsüne (HAV) karşı bağışıklık durumunun araştırılması önem kazanmaktadır. Bu çalışmada HBsAg pozitif olan erişkin hastalarda HAV seroprevalansının değerlendirilmesi, seronegatif erişkinlerin saptanması ve bu bireylerin immünizasyonunun sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine 1 Ocak 2020 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran HBsAg pozitif, 18 yaş ve üzeri hastaların tümünde anti-HAV antikoru (Anti-HAV IgG) sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinde HBsAg ve anti-HAV IgG kemilüminesans esasına dayanan "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya 286 hasta dahil edilmiş olup bunların 113 (%39,5)'ünde Anti-HAV IgG araştırılmadığı tespit edilmiştir. HBsAg pozitifliği olan ve Anti-HAV IgG serolojisi araştırılan, yaş aralığı 24-88 arasında değişen 173 hasta (88 kadın, 85 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 155 (%89,6) hastada Anti-HAV IgG pozitif olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde iki grup arasında bir fark saptanmamıştır (p= 0.938). Yaş grupları incelendiğinde Anti-HAV IgG pozitifliği en düşük (%45,5) 18-29 yaş grubunda gözlenmiştir. 60 ve üzeri yaş grubunda anti-HAV IgG pozitifliği %100 olarak belirlenmiştir.

SONUÇ: HBsAg pozitif hastalarda HAV virüs enfeksiyonunun mortalite ve morbiditeyi arttırması sebebi ile, anti-HAV IgG taramasının yapılması ve seronegatif bireylerin immünizasyonunun sağlanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: HBsAg, Hepatit A enfeksiyonu, Seroprevalans, İmmünizasyon.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Although Hepatitis A is generally a self-limiting infection, fulminant hepatitis is the rare and most critical complication. The risk of fulminant hepatitis increases in the presence of chronic liver diseases such as chronic hepatitis B. Therefore, it is important to investigate the immune status of patients against Hepatitis A Virus (HAV). This study targets to evaluate the HAV seroprevalence in HBsAg positive adult patients, to determine the seronegative adults and to provide immunisation of these individuals.

MATERIAL AND METHODS: The results of anti-HAV antibody (Anti-HAV IgG) were evaluated in all HBsAg positive patients aged 18 years and over who applied to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic between 01.01.2020 and 01.01.2021. Blood samples of the patients were studied through enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method based on HBsAg and anti-HAV IgG chemiluminescence.

RESULTS: The research comprised of 286 participants, of which 113 (39.5%) were not screened for anti-HAV IgG. A total of 173 patients (88 females, 85 males) with HBsAg positivity and anti-HAV IgG serology aged between 24-88 years were included in the study. Anti-HAV IgG positivity was detected in total of 155 (89.6%) patients. When statistically evaluated in terms of gender, no difference was found between the two groups (p= 0.938). When the age groups were examined, anti-HAV IgG positivity was specified at the lowest rate (45.5%) in the 18-29 age group. Anti-HAV IgG positivity was detected as 100% in the 60 and over age group.

CONCLUSIONS: Since HAV virus infection increases mortality and morbidity in HBsAg positive patients, it is thought that anti-HAV IgG screening and immunisation of seronegative individuals is necessary.

KEYWORDS: HBsAg, Hepatitis A infection, Seroprevalence, Immunization.

Geliş Tarihi / Received: 27.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 10.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Filiz BAYAR

Onyediy Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: drfilizsurucu@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-0182-244X, 0000-0002-2376-2580

Etik Kurul / Ethical Committee: Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi Etik Kurulu (24.01.2022/37495).

GİRİŞ

Hepatit A, Hepatit A virüsünün (HAV) neden olduğu karaciğerin akut ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyonudur. Dünyada önemli halk sağlığı sorunlarından birisi olma-ya devam etmektedir (1). Hepatit A insidansı, sosyo-ekonomik göstergelerle güçlü bir ko-relasyon içindedir. Gelirin artması, temiz su ve yeterli sanitasyon koşullarına erişim, HAV enfeksiyonu insidansını azaltmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2016 yılında dünya çapında 7134 kişinin hepatit A'dan öldüğünü tahmin etmektedir. Bu, viral hepatite bağlı ölümlerin yaklaşık %0,5'ini oluşturmaktadır (3). Hepatit A virüsü picornaviridae ailesinden, 27 nm çapında, zarfsız, pozitif polariteli tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Tek bir serotipi vardır (4). Bulaş, primer fekal-oral yolla, HAV ile kontamine yiyecek veya su ile veya HAV ile enfekte bireyle doğrudan temas yoluyla gerçekleşir (3, 5). Nadiren kan transfüzyonuyla bulaş bildirilmiştir (5). Hepatit A virüsü enfeksiyonu kronikleşmez bununla birlikte uzamış veya relaps hepatit A olguları raporlanmıştır (6). Hepatit A'nın kliniği asemptomatik ve anikterik hastalıktan fulminan hepatite kadar değişiklik göstermektedir. Çocuklar genellikle asemptomatiktir ve ikter %10 oranında görülmektedir. Yetişkinler ise %76-97 semptomatik olup, ikter %40-70 arasındadır (7). Fulminan hepatit, nadir görülen ve %80'e varan ölüm oranıyla hepatit A'nın en ciddi komplikasyonudur (8). Fulminan hepatit A için kronik hepatit B, hepatit C gibi altta yatan kronik karaciğer hastalığının varlığı ve ileri yaş önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (6, 8). Bu sebeple, HBsAg pozitif hastalarının hepatit A virüsü yönünden taranması ve hepatit A süperenfeksiyonun önlenmesi büyük bir öneme sahiptir (9).

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) kronik hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu ve diğer sebeplere bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda HAV aşısını tavsiye etmektedir (6). Hepatit A virüsü enfeksiyonlarının önlenmesi için yeterli sanitasyonun sağlanması ile birlikte, korunmanın en etkili ve güvenli yolu hepatit A aşısıdır (5). Bu çalışmada HBsAg pozitif olan erişkin hastalarda HAV seropozitiflik oranlarının değerlendirilmesi ve HAV'a karşı immünizasyon ihtiyacı olan bireylerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, 1 Ocak 2020 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran HBsAg pozitif, 18 yaş ve üzeri hastaların HAV antikoru (Anti-HAV IgG) değerlendirilmiştir. Hastaların polikliniğe ilk başvuru anındaki Anti-HAV IgG test sonuçları ve hastalara ait demografik verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalarda Anti-HAV IgG bakılıp bakılmadığı değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinde HBsAg ve anti-HAV IgG kemilüminesans esasına dayanan "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemi kullanılarak çalışılmıştır (Elecys HBsAg II, Cobas E 601, Roche Diagnostics, Germany).

Etik Kurul

Çalışma için Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 24.01.2022 tarih, 37495 sayı ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Analizler için IBM SPSS Statistics 26.0 yazılımı kullanılmış ve anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alınmıştır. İlk aşamada hastaların demografik özellikleri ile ilgili tanımlayıcı istatistiksel bilgiler sunulmuştur. Normal dağılım belirlenmesi için Kolmogrov-Simirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulanmıştır. Normal dağılım belirlenmediği için ($p < 0.05$), grup farklılığı analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 286 hasta dahil edilmiş olup bunların 113 (%39,5)'ünde Anti-HAV IgG araştırılmadığı tespit edilmiştir. HBsAg pozitifliği olan ve Anti-HAV IgG serolojisi araştırılan 173 (%60,5) hastanın 88 (%51)'i kadın ve 85 (%49)'i erkek olup yaş ortalaması 50,70 (yaş aralığı 24-88) idi. Hastaların 91'i (%52,6) (46 kadın, 45 erkek) inaktif HbsAg taşıyıcılığı, 82'si (%47,4) (42 kadın, 40 erkek) kronik hepatit B tanısı ile takip edilmekteydi. Kronik hepatit B tanısı ile tedavi gören hastaların 42'si (%51,2) tenofovir disoproksil fumarat, 38'si (%46,4) entekavir, 2'si (%2,4) tenofovir alafenamid fumarat almakta idi. Toplam 155 (%89,6) hastada Anti-HAV IgG pozitif olarak sap-

tanmış olup yaş ortalaması 52.81 ± 12.04 idi. Anti-HAV IgG kadınların 79 (%51)'unda, erkeklerin ise 76 (%49)'sında pozitif olarak tespit edilmiştir. Anti-HAV IgG negatif bulunan 18 hastanın 9'u (%50) kadın, 9'u (%50) erkek olup yaş ortalaması 33.11 ± 7.01 idi. İstatistiksel olarak cinsiyet yönünden iki grup arasında bir fark saptanmamıştır ($p=0.938$). Yaş gruplarına göre incelendiğinde Anti-HAV IgG pozitifliği en düşük oranda %45,5 ile 18-29 yaş grubunda gözlenmiş olup, 60 yaş ve üzeri yaş grubunda %100 anti-HAV IgG pozitifliği tespit edilmiştir (**Tablo 1**). Çalışma retrospektif olduğu için aşılama öyküsü sorgulanamamıştır. Anti-HAV IgG negatif olduğu tespit edilen hastalara konu hakkında bilgi verilerek HAV aşılama programı başlatılmıştır.

Tablo 1: HBsAg pozitif olgularda yaş gruplarına göre anti-HAV IgG sonuçları

Yaş grubu	Anti-HAV IgG pozitif n (%)	Anti-HAV Ig G negatif n (%)	Toplam
18-29	5 (%45,5)	6 (%54,5)	11
30-39	17 (%65,4)	9 (%34,6)	26
40-49	34 (%94,4)	2 (%5,6)	36
50-59	59 (%98,3)	1 (%1,7)	60
> 60	40 (%100)	-	40
Toplam n(%)	155 (%89,6)	18 (%10,4)	173

Anti-HAV IgG: HAV antikor

TARTIŞMA

Hepatit A virüs enfeksiyonları, dünya çapında yılda yaklaşık 200 milyon enfeksiyona, 30 milyon semptomatik hastalığa ve 30.000 ölüme neden olan önemli bir sağlık sorunudur (10). Yüksek endemik ülkelerde bebekler maternal anti-HAV antikorları tarafından korunurken, çocuklar çoğunlukla 5 yaşına kadar enfekte olmakta ve %100 anti-HAV seroprevalansına yetişkinlikten önce ulaşmaktadır. Hepatit A endemisitesi seviyeleri yüksek (10 yaşına kadar >%90); orta (15 yaşına kadar \geq %50, 10 yaşına kadar <%90 ile); düşük (30 yaşına kadar \geq %50, 15 yaşına kadar <%50 ile); ve çok düşük (30 yaşına kadar <%50) olarak tanımlanmaktadır (2, 10). Türkiye, HAV seroprevalansı yönünden orta derecede endemik kategoride olup coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik duruma göre seropozitiflik değişmektedir (11). Bununla birlikte Hepatit A görülme sıklığı azalmakta olup virüsle karşılaşma adolesan ve genç erişkin yaş dönemine doğru kaymaktadır (12). Bu durum klinik belirtilerin daha şiddetli olmasına ve hastalık yükünün artmasına sebep olmaktadır (13).

Hepatit A'ya bağlı salgınlar sırasında yaşlı veya ko-morbiditesi olan bireylerde mortalite oranları önemli ölçüde daha yüksek olabilmektedir.

Mortalite, tüm yaşlar için %0,3-0,6 arasındayken, bu oran 50 yaş ve üstü yetişkinler için %1,8'e ulaşabilmektedir. Bununla birlikte Hepatit A tıbbi bakım ve iş kaybıyla ilişkili maliyetleriyle birlikte önemli bir morbidite sebebi olabilmektedir (8). Hepatit A virüs enfeksiyonu, HBV enfeksiyonundan sonra masif hepatosit nekrozu ve inflamasyonu ile karakterize fulminan viral hepatitin ikinci en büyük nedenidir. Hepatit B virüs ile süperenfeksiyon, hem HAV hem de HBV yönünden yüksek endemisite düzeylerine sahip olan bölgelerde sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (14). Pramoolsinsap tarafından Tayland'da yapılan çalışmada, HBsAg taşıyıcılarında akut hepatit A süperenfeksiyonu vakalarında fulminan karaciğer yetmezliği insidansının %55 ve mortalitesinin %25 olduğu bildirilmiştir (15). Chu ve ark. tarafından Tayvan'da yapılan çalışmada, HBsAg taşıyıcılarında fulminan karaciğer yetmezliği gelişme riskinin, taşıyıcı olmayanlara göre yaklaşık dokuz kat daha yüksek olduğu raporlanmıştır (16). Çin'in Şanghay kentinde 1988'de meydana gelen hepatit A epidemisinde 300.000'den fazla vaka rapor edilmiş olup fatalite oranı %0,015 olarak bildirilmiştir. Bu salgında altta yatan hepatit B virüs enfeksiyonu olan hepatit A vakalarında ölüm oranı (%0,05), olmayanlara göre (%0,009) 5,6 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (13).

Türkiye'de tüm yaş gruplarını kapsayan bir çalışmada 25.007 hastada anti-HAV IgG seropozitifliği 21.842 (%87,3) olarak bulunmuştur (17). Çeşitli yaş gruplarından oluşan bir çalışmada 3450 hastada anti-HAV IgG seropozitifliği 2368 (%68,6) olarak saptanmıştır. Erişkin ve çocuk hastaların bulunduğu bu çalışmada yaş arttıkça anti HAV IgG pozitifliğinin arttığı tespit edilmiştir (18). Türkiye'de HBV enfeksiyonu olan hastalarda HAV seroprevalansının araştırıldığı çalışmalarda anti HAV IgG pozitifliği %69,9- 94,1 arasında raporlanmıştır (19-24). Yapılan çok merkezli bir çalışmada, HBV enfeksiyonu olan 4793 hastada anti-HAV IgG pozitiflik oranı %93,5 olarak bildirilmiştir (9). Çalışmamızda anti-HAV IgG pozitiflik oranı %89,6 olarak tespit edilmiştir. Aşılama programı ve altyapı geliştirme çalışmaları sonucuna bağlı olarak insidans oranının düşmesi beklense de, artan mülteci nüfusu ve uluslararası ticaretle bağlantılı olarak yeni salgınların ortaya çıkması olasılığı da bulunmaktadır (25).

Hepatit A virüs seroprevalansının cinsiyet yönünden değerlendirildiği çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Kronik viral hepatit hastalarında anti-HAV pozitifliğini araştıran çalışmaların bazılarında kadınlarda HAV seropozitifliğinin erkeklere göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır (26, 27). Bu sonuçlar, gelişmekte olan ülkelerde kadınların çoğunlukla ev hanımı olması ve sosyo-kültürel düzeyinin düşük olan bu kadınların sosyal ve ev içi temasının fazla olması sebebi ile HAV' a daha fazla maruz kalması olasılığına bağlanmıştır. Bu çalışmada, HBsAg pozitif olan hastalarda anti-HAV IgG seropozitifliği cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde, kadın ve erkek hastalarda istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç Türkiye' de yapılan çalışmalarla uyumludur (19, 22).

Lee ve ark. tarafından Kore'de yapılan bir çalışmada kronik hepatit B'li hastalarda anti-HAV IgG prevalansı 20'li yaş aralığında %9,8, 30'lu yaş aralığında %46,3, 40'lı yaş aralığında %91,1 ve 50'li yaş aralığında %97,7 ve >50 yaş grubunda %100 olarak bulunmuştur (28). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda, hepatit A seroprevalansının 20'li yaş aralığında ve 30'lu yaş aralığında daha yüksek olması sosyoekonomik düzeydeki değişiklikler ve yetersiz sanitasyon koşulları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 1996 yılında, akut HAV süperenfeksiyonundan kaynaklanabilecek olası fulminan karaciğer yetmezliği ve ölüm riski sebebi ile kronik karaciğer hastalığı olan tüm hastalar için HAV aşısını tavsiye etmiştir (29). Türkiye'de 2012 yılından bu yana çocuk aşı takviminde HAV aşısı yer almakta olup çocuklarda 18. ve 24. aylarda olmak üzere 2 doz hepatit A aşısı yapılmaktadır. Bununla beraber serolojik değerlendirme yapılarak, risk grubundaki kronik HBV enfeksiyonu olan hastalara 2 doz hepatit A aşısı en az 6 ay ara ile önerilmektedir (12). Yapılan iki doz hepatit A aşısı; hepatitin yayılımı ve hepatit kliniğinin oluşmasını önlemede yüksek etkili olup, koruyuculuğunun yaklaşık 20 yıl olduğu varsayılmaktadır (30).

Sonuç olarak, HBsAg pozitif hastalarda HAV süperenfeksiyonunun klinik olarak daha ağır seyretme riskinin olması sebebi ile bu hastalarda HAV seroprevalansının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada, seronegatif erişkin-

lerin saptanması ve bu bireylerin immünizasyonunun sağlanmasının önemine bir kez daha dikkat çekilmek istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Zheng B, Wen Z, Pan J, Wang W. Epidemiologic trends of hepatitis A in different age groups and regions of China from 1990 to 2018: observational population based study. *Epidemiol. Infect.* 2021;149:e186.
2. WHO. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241938/WER8728_29_261-276.PDF?sequence=1, Erişim Tarihi : 20.08.2022.
3. WHO. Hepatitis A- Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>, Erişim Tarihi: 20.08.2022.
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Evolve Resources for Medical Microbiology*. 9 th Edition, Amsterdam: Elsevier Health Sciences, 2021;551-54.
5. Castaneda D, Gonzalez AJ, Alomari M, Tandon K, Zervos XB. From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2021;27(16):1691-1715.
6. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6905a1.htm>, Erişim Tarihi: 23.08.2022.
7. Fiore AE. Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis.* 2004;38(5):705-15.
8. Foster MA, Haber P, Nelson NP. Hepatitis A (Edited by). Centers for Disease Control and Prevention. In: Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, et al. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th Edition, Washington: Public Health Foundation.
9. Celen MK, Kamuran Turker K, Nefise Oztoprak N, Alper Sener A. The evaluation of exposure to hepatitis A virus in HBsAg-positive persons: A multicentre study from Turkey. *JPAM.* 2014; 8(4):3063-68.
10. Herzoga C, Herckc KV, Damme PV, Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects – a review of the evidence. *Hum. Vaccines Immunother.* 2021;17(5):1496–1519.
11. Düzenli T, Köseoğlu H, Üçer Ş, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus according to age groups in Northern Anatolia of Turkey. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology.* 2021;20:136-42.
12. Coalition for Global Hepatitis Elimination. Turkish viral hepatitis prevention and control program 2018-2023. <https://www.globalhep.org/evidence-base/turkish-viral-hepatitis-prevention-and-control-program-2018-2023>, Erişim Tarihi: 10.09.2022.

- 13.** Shin EC, Jeong SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(9):a031708.
- 14.** Cao G, Jing W, Liu J, Liu M. The global trends and regional differences in incidence and mortality of hepatitis A from 1990 to 2019 and implications for its prevention. *Hepatol. Int.* 2021;15:1068–82.
- 15.** Pramoolsinsap C. Acute hepatitis A and acquired immunity to hepatitis A virus in hepatitis B virus (HBV) carriers and in HBV- or hepatitis C virus-related chronic liver diseases in Thailand. *J Viral Hepat.* 2000;7(1):11–12.
- 16.** Chu CM, Liaw YF. Increased incidence of fulminant hepatic failure in previously unrecognized HBsAg carriers with acute hepatitis independent of etiology. *Infection.* 2005;33:136–39.
- 17.** Yılmaz, A. Hepatitis A seroprevalence in Erzurum, Turkey. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2020;27: 481-84.
- 18.** Kula Atik T, Çetin Duran A , Avcu G. Balıkesir ilinde çeşitli yaş gruplarında hepatit A seropozitifliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi.* 2021;11:7-14.
- 19.** Çeviker SA, Günal Ö, Kılıç SS, Tahmaz A. Erişkin HBsAg pozitif hastalarda Hepatit A seroprevansı. *Genel Tıp Derg.* 2020;30(3):157-161.
- 20.** Bekçibaşı M. Hepatitis A seroprevalence in chronic hepatitis B patients in Diyarbakir. Turkey. *Klimik Derg.* 2020;33(1):36-38.
- 21.** Alpay Y. Evaluation of seroprevalence of hepatitis A virus infection among patients with chronic hepatitis B virus infection. *Klimik Derg.* 2019;32(1):19-21.
- 22.** Özden HT, Hepatitis A seroprevalence in patients with chronic viral hepatitis in Konya, Turkey. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;28:333–37.
- 23.** Öner SZ, Türkoğlu E. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olan hastalarda hepatit A virüs seroprevalansı. *KSÜ Tıp Fak Der.* 2020;15(3): 37-39.
- 24.** Türkoğlu E, Demirtürk N. Hepatit B virusu ile infekte hastalarda hepatit A serolojisinin araştırılması. *Bakırköy Tıp Der.* 2015;11(3):116-19.
- 25.** Öden Akman A, Yalçın Burhan B, Uzun AK, Taş D. Hepatitis A virus age-specific seroprevalence after the implementation of a Toddlers' Vaccination in Turkey: Shifting susceptibility to adolescents. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(4):370–75.
- 26.** Cho HC, Paik SW, Kim YJ et al. Seroprevalence of anti-HAV among patients with chronic viral liver disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(2):236-41.
- 27.** Sagnelli E, Stroffolini T, Almasio P et al. Exposure to HAV infection in patients with chronic liver disease in Italy, a multicentre study. *J Viral Hepat.* 2006;13: 67–71.
- 28.** Lee SH, Kim HS, Park KO et al. Prevalence of IgG anti-HAV in patients with chronic hepatitis B and in the general healthy population in Korea. *Korean J Hepatol.* 2010;16:362-68.
- 29.** Cho HC, Kim YJ, Choi MS, Lee JH et al. The seroconversion rate of hepatitis A virus vaccination among patients with hepatitis B virus-related chronic liver disease in Korea. *Gut and Liver.* 2011;5(2):217-20.
- 30.** Türker K, Balcı E, Batı S, Hasçuhadar M, Savaş E. Ülkemizde hepatit A enfeksiyonunun değişen epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2011;41(4):143-48.

COVID-19 ÖNCESİ DÖNEMDE VE COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA YOĞUN BAKIMDA YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN BAKTERİYEL VE FUNGAL ETKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

EVALUATION OF BACTERIAL AND FUNGAL AGENTS ISOLATED FROM PATIENTS ADMITTED TO
INTENSIVE CARE UNITS BEFORE AND DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND
COMPARISON OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITIES

Melihat GÜRBÜZ¹, Emek TÜRKEKUL ŞEN², Berrin ESEN¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
²Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: COVID-19 salgını, küresel bir halk sağlığı krizi yarattı. COVID-19'lu yoğun bakım hastaları, çeşitli risk faktörleri nedeniyle bakteriyel ve mantar kaynaklı enfeksiyonlara daha yatkındır. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrasında antibiyotik kullanım profili ve mikrobiyolojik izolatlardaki eğilimleri karşılaştırarak Yoğun Bakım Ünitesindeki (YBÜ) antibiyotik tüketimini izole edilen etkenleri analiz etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mart 2020 - Şubat 2021 tarihleri arasında COVID-19 döneminde ve Mart 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında COVID-19 dönemi öncesinde hastaneye yatırılan YBÜ hastalarından laboratuvara gönderilen çeşitli klinik örnekler retrospektif olarak incelendi. Kültürde saptanan bakteriyel ve fungal etkenler Vitek 2 tanımlama yöntemi kullanılarak tanımlandı.

BULGULAR: Bu çalışmaya COVID-19 öncesi 1 yıllık süre içerisindeki 666 ve SARS-CoV-2 pandemisi sırasındaki COVID-19 ile uyumlu semptomları olan ve PCR testi pozitif çıkan 67 hasta örneği olmak üzere toplamda 733 örnek dahil edilmiştir. Pandemi öncesindeki bir yıllık dönemde en sık izole edilen etken %23,5 ile *Klebsiella pneumoniae* iken bunu %17,7 ile *Pseudomonas aeruginosa* ve %16,8 ile *Acinetobacter baumannii* izlediği görülmüştür. Pandeminin ilk bir yıllık dönemi boyunca en sık izole edilen etken, COVID-19 öncesi dönemin aksine, %35,8 ile *Acinetobacter baumannii* olmuştur. Bunu sırasıyla % 16,4 ile *Klebsiella pneumoniae* ve büyük oranda Gram pozitif etkenler takip etmiştir.

SONUÇ: COVID 19 hastalarında eşlik eden bakteriyel/fungal enfeksiyonların prevalansı ve etkenlerin çeşitliliği bilinmemektedir. Bu hasta grubunda saptanan etkenlerin ve duyarlılıklarının önceki yıllarda saptananlarla karşılaştırılmasının ampirik tedaviyi yönlendirmekte fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: COVID-19, Koenfeksiyon, Antimikrobiyal direnç, SARS-CoV-2, Yoğun bakım ünitesi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The COVID-19 pandemic has created a global public health crisis. Intensive Care Unit (ICU) patients with COVID-19 are more prone to bacterial and fungal infections due to various risk factors. We aimed to analyze the isolated factors of antibiotic consumption in the ICU by comparing the antibiotic use profile and trends in microbiological isolates before and after the COVID-19 pandemic.

MATERIAL AND METHODS: Various clinical samples sent to the laboratory from ICU patients hospitalized during the COVID-19 period between March 2020 - February 2021 and before the COVID-19 period between March 2019-February 2020 were retrospectively analyzed. Etiological agents of bacterial and fungal infections were identified using the Vitek 2 identification method.

RESULTS: A total of 733 samples were included in this study, comprising 666 samples from the 1-year period before COVID-19 and 67 samples of patients with symptoms consistent with COVID-19 during the SARS-CoV-2 pandemic and positive PCR test. In the one-year period before the pandemic, the most frequently isolated agent was *Klebsiella pneumoniae* with 23.5%, followed by *Pseudomonas aeruginosa* at 17.7% and *Acinetobacter baumannii* at 16.8%. During the first one-year period of the pandemic, the most frequently isolated agent was *Acinetobacter baumannii* at 35.8%, unlike the pre-COVID-19 period. This was followed respectively by *Klebsiella pneumoniae* at 16.4% and predominantly Gram-positive agents.

CONCLUSIONS: The prevalence of concomitant bacterial/fungal infections and the diversity of agents in COVID 19 patients are unknown. We think that the comparison of the agents and their susceptibilities detected in this patient group with those detected in previous years will be useful in guiding empirical treatment.

KEYWORDS: COVID-19, Coinfection, Antimicrobial resistance, SARS-CoV-2, Intensive care unit.

Geliş Tarihi / Received: 22.01.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 10.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Melihat GÜRBÜZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: drmelahatgrbz@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-6290-1216, 0000-0002-4328-7190, 0000-0003-1590-7150

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (02.04.2021/4).

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç önemli bir halk sağlığı sorunu olarak günümüzün en önemli problemlerindedir (1). Hastanelerde antibiyotiklerin yanlış ve gereksiz kullanımı direnç gelişiminde önde gelen faktörlerdendir. Yapılan çalışmalara göre antimikrobialların %25-50 oranında gereksiz veya uygunsuz kullanıldığı tahmin edilmektedir ve bu durumun antimikrobiyal direnci doğrudan etkilediği bildirilmiştir (2). Ayrıca her geçen gün, mikroorganizmaların önceden duyarlı olan ilaçlara karşı dirençli hale gelmesi, ilaç endüstrisinin piyasaya yeni antimikrobialları sunma kapasitesinin üstüne çıkmaktadır (3).

Daha önceki viral salgınlardan elde edilen deneyimler, gelişebilecek bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskini ortaya koymakla beraber, araştırmacılar COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren gereksiz antibiyotik kullanımının riskleri konusunda uyarıda bulunmaktadırlar (4). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ciddi immünolojik işlev bozuklukları olan, uygulanan girişimsel işlemlerin de etkisiyle doğal bariyerleri bozulmuş kritik hastalara bakılması nedeni enfeksiyon prevalansı daha yüksek olmaktadır. Bu da hastanelerdeki diğer servislere oranla daha yüksek oranda antimikrobiyal kullanımına yol açmaktadır (2). Bu nedenle, pandemi sürecinde antimikrobiyal kullanımının takip altına alınması, yanlış kullanım veya aşırı kullanımın önlenmesi çok önemlidir. Birçok ülkede yürütülen çalışmalarda, pandemi sırasında yoğun bakım ünitelerinde antimikrobiyal kullanımında artış olduğu bildirilmiştir (5).

COVID-19 hastalarının prognozunu ve mortalitesini etkileyen önemli faktörlerden biri de viral enfeksiyonla eş zamanlı saptanan koenfeksiyon veya enfeksiyonun devam ettiği süreçte gelişen ikincil bakteriyel ve/veya fungal kaynaklı enfeksiyonlardır (6). COVID-19 hastalarında eşlik eden enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan patojen *Streptococcus pneumoniae*'dir, bunu *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Aspergillus spp.* izlemektedir. Mevcut enfeksiyon kontrol protokollerinin çoğu ikincil bakteriyel veya mantar enfeksiyonlarının önlenmesinde yeterli olmazken genellikle COVID-19 virüsünün bulaşmasını önlemeyi amaçlar. Ancak ölen COVID-19 hastalarının yarısında ikincil enfeksiyonlar bulunduğu bildirilmiştir (7). Bununla birlikte, bildirilen ampirik antimikrobiyal tedavi (%72-100) uygulamaları ile ikincil enfeksiyon insidansı

(%8-15) arasında bir tutarsızlık tespit edilmiştir (8). Bu uyumsuzluk göz önüne alındığında, yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü kılavuzları, antibiyotik seçimini yönlendirmek için konakçı faktörleri ve yerel epidemiyolojik verileri kullanarak yalnızca ağır seyreden COVID-19 hastalarında ampirik antibiyotik tedavisi önermektedir (9).

Saptanacak bakteriyel ve fungal enfeksiyon etkenlerine ait veriler, COVID-19'un kanıta dayalı tedavisine rehberlik etmesi açısından değerlidir. Hastanemizde doğrulanmış SARS-CoV-2 pozitifliği olan yoğun bakım hastalarına ait verilerin ve COVID-19 öncesi bir yıllık dönemdeki YBÜ'sindeki hastalara ait verilerin kesitsel bir analizini yaptık. Her iki dönemde hastalardan gönderilen klinik örneklerde tespit edilen mikrobiyolojik üremelerin sıklığını ve üreyen etkenlerin duyarlılık profillerini ortaya koymayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Mart 2019 - Şubat 2020 ve Mart 2020 - Şubat 2021 tarihleri arasında yoğun bakım ünitelerinden gönderilen çeşitli klinik örneklerden (kan, trakeal aspirat, balgam, idrar vb.) üreme saptanan ve duyarlılık testi çalışılanlar retrospektif olarak incelenmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler çalışmaya dahil edilmemiştir. COVID-19 öncesi döneme ait 666 kültür pozitifliği, COVID-19 döneminde ise SARS-CoV-2 pozitifliği olduğu sürede kültür pozitifliği saptanan 67 hastaya ait veri değerlendirmeye alınmıştır. Laboratuvara gelen örneklerin kanlı agar, eozin metilen blue agar (EMB) ve çukulata agarda kültürleri yapılmıştır. Özellikle mantar incelemesi için gönderilen örnekler Sabouraud Dekstroz Agara (SDA) ekilmiştir. Bakterilerin, mantarların tanımlaması ve antibiyotik, antifungal duyarlılık testleri otomatize VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) sistemi ile çalışılmış ve sonuçlar The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, 2021) önerilerine göre değerlendirilmiştir (10).

Etik Kurul

Çalışmamıza Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 02.04.2021 tarih ve 2011/KAEK-2 kod numaralı, 2021/4 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi "IBM SPSS Statistics 20" programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak değerlendirilmiş, kategorik değişkenler bakımından etkenler arasındaki farklılıklar ki-kare testi ile incelenmiştir. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya COVID-19 öncesi 1 yıllık süre içerisindeki 666 ve SARS-CoV-2 pandemisi sırasındaki COVID-19 ile uyumlu semptomları olan ve PCR (RT-PCR) testi pozitif çıkan 67 hastada tespit edilen üremeler olmak üzere toplamda 733 kültür pozitifliği dahil edilmiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakılmıştır. Saptanan üremelerin 312 (%42,6)'si kadın, 421 (%57,4)'i erkek hastalara aitti. Üreme saptanan hastalar beş farklı yaş grubunda incelenmiş olup hem kadın hem de erkek hastalardan izole edilen etkenlerin 65 yaş ve üzeri grupta daha fazla olduğu görülmüştür (**Tablo 1**).

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Bölüm	Cinsiyet		Yaş				
	Kadın n (%)	Erkek n (%)	0-18	19-34	35-54	55-64	65+
COVID-19 Öncesi	282 (42,3)	384 (57,7)	78	36	80	77	395
COVID-19 Dönemi	30 (44,8)	37 (55,2)	2	0	4	9	52
Toplam	312 (42,6)	421 (57,4)	80	36	84	86	447

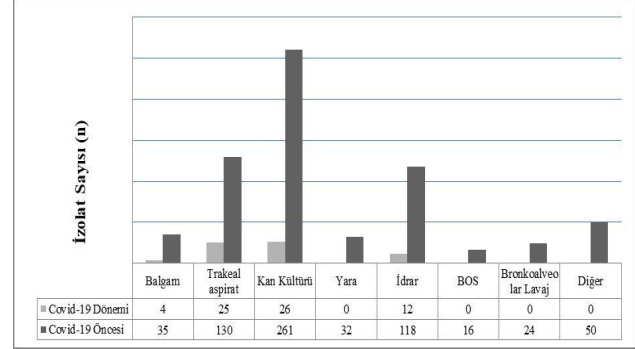
Hem pandemi öncesi dönemde hem de pandemi döneminde bakteriyel ve fungal etkenler en sık kan kültürü (%39,1), trakeal aspirat (%21,1) ve idrar (%17,8) örneklerinden izole edilmiştir (**Tablo 2**). Pandemi öncesi ve pandemi döneminde gönderilen klinik numuneler karşılaştırıldığında trakeal aspirat örneklerinden izole edilen etkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (p= 0,0006), (Tablo 2).

Tablo 2: Yoğun bakım ünitesinden izole edilen etkenlerin klinik örnekler göre dağılımı

Örnek	COVID-19 Öncesi n (%)	COVID-19 Dönemi n (%)	Toplam n (%)	p*
Balgam	35 (5,3)	4 (6)	39 (5,3)	0,8037
Trakeal aspirat	130 (19,5)	25 (37,3)	155 (21,1)	0,0006
Kan Kültürü	261 (39,2)	26 (38,8)	287 (39,1)	0,9511
Yara	32 (4,8)	0	32 (4,4)	0,2126
İdrar	118 (17,7)	12 (17,9)	130 (17,8)	0,9685
BOS	16 (2,4)	0	16 (2,2)	0,6371
Bronkoalveolar Lavaj	24 (3,6)	0	24 (3,3)	0,3641
Diğer	50 (7,5)	0	50 (6,8)	0,0651
Toplam	666	67	733	

*p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gönderilen klinik örneklerin dağılımı **Şekil 1**'de verilmiştir. **Tablo 3** de COVID dönemine ait saptanan üremelerde etkenlerin izole edildiği bölgelere göre dağılımı verilmiştir. Solunum yolu örneklerinde baskın olarak saptanan *Acinetobacter baumannii* üremeleri dikkat çekmektedir.



Şekil 1: Yoğun bakım ünitesinden gönderilen çeşitli klinik örneklerin dağılımları

Tablo 3: COVID-19 pozitif hastalardan izole edilen etkenlerin dağılımı

	KDI	SYE	IYE	TOPLAM
<i>Escherichia coli</i>	1		4	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	5	4	11
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1			1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	23		24
<i>Enterococcus faecalis</i>	4		4	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1		2
KNS	13			13
<i>Candida albicans</i>	3			3
Toplam	26	29	12	67

KDI Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, SYE Solunum Yolu Enfeksiyonu, IYE İdrar Yolu Enfeksiyonu

COVID-19 öncesi ve sonrası klinik örneklerdeki bakteriyel ve fungal üremelerin değerlendirildiği bu çalışmada saptanan üremelerin hastane enfeksiyonu veya toplum kaynaklı enfeksiyon etkeni olma durumu veya hastalarda saptanan üremelerin koenfeksiyon veya sekonder enfeksiyon olduğu ayırımı yapılmamıştır. Tüm üremeler anlamlı kabul edilerek her iki dönem için saptanan üremelere ait mikrobiyolojik veriler karşılaştırılmıştır. Pandemi öncesindeki bir yıllık dönemde en sık izole edilen etken %23,5 ile *Klebsiella pneumoniae* iken bunu %17,7 ile *Pseudomonas aeruginosa* ve %16,8 ile *Acinetobacter baumannii*'nin izlediği görülmüştür.

Pandeminin ilk bir yıllık dönemi boyunca en sık izole edilen etken, COVID-19 öncesi dönemin aksine, %35,8 ile *Acinetobacter baumannii* olmuştur. Bunu sırasıyla % 16,4 ile *Klebsiella pneumoniae* ve büyük oranda Gram pozitif etkenler takip etmiştir. Gram pozitif etkenler arasında özellikle *Enterococcus faecalis*'in öne çıktığı görülmüştür (**Tablo 4**).

Tablo 4: COVID-19 öncesi ve sonrası bir yıllık dönemde izole edilen etkenlerin dağılımı

Etken	COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		Toplam		p*
	n	%	n	%	n	%	
<i>Escherichia coli</i>	72	10,8	5	7,5	77	10,5	0,3942
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	156	23,5	11	16,4	167	22,8	0,1925
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	-	1	1,5	1	0,1	-
<i>Proteus mirabilis</i>	9	1,3	-	-	9	1,2	-
<i>Serratia marcescens</i>	7	1,1	-	-	7	1	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	118	17,7	-	-	118	16,1	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	112	16,8	24	35,8	136	18,6	0,0001
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11	1,7	-	-	11	1,5	-
<i>Enterococcus faecium</i>	30	4,5	-	-	30	4,1	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	1,3	8	11,9	17	2,3	0,0001
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	3	2	3	22	3	0,7040
KNS	67	10	13	19,4	80	10,9	0,0193
<i>Candida albicans</i>	20	3	3	4,5	23	3,1	0,5092
Diğer	35	5,3	-	-	35	4,8	-
Toplam	666	100	67	100	733	100	

*p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

COVID-19 öncesi ve sonrası bir yıllık sürede izole edilen etkenler incelendiğine *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* ve Koagülaz Negatif Stafilokok (KNS) üremeleri açısından iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark hesaplanmıştır ($p < 0.05$). Aynı zamanda pandemi öncesinde 20 (%3) izolat ve pandeminin ilk yılında ise 3 (%4,5) izolat olmak üzere toplamda 23 izolat ile örneklerin tamamının %3,1'inden de *Candida albicans* tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, Gram pozitif bakteriler arasında KNS'lerden sonra en sık izole edilen etkenler sırasıyla *Enterococcus faecium* (%4,1) ve *Staphylococcus aureus* (%3) olmuştur. Hem COVID-19 öncesi dönemde hem de pandemi döneminde izole edilen *S. aureus* ve enterokok türlerinde en etkili antibiyotikler vankomisin, tigesiklin, teikoplanin ve linezolid olmuştur (**Tablo 5**).

Tablo 5: Gram pozitif bakterilerde antimikrobiyal duyarlılık sonuçları (n)

Antibiyotik	<i>Staphylococcus aureus</i>				<i>Enterococcus faecalis</i>				<i>Enterococcus faecium</i>			
	COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi**	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Benzil Penisilin	1	14	0	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Eritromisin	10	4	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Klindamisin	10	4	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Tetrasiklin	10	5	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Fusidik Asit	13	1	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Siprofloksasin	11	4	2	0	2	7	3	4	1	29	-	-
Trimetoprim/Sulfametoksazol	14	0	2	0	0	9	1	5	0	27	-	-
Gentamisin	13	2	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Tigesiklin	14	0	2	0	9	0	6	0	26	1	-	-
Daptomisin	13	1	1	0	*	-	-	-	-	-	-	-
Vankomisin	15	0	2	0	9	0	8	0	29	1	-	-
Teikoplanin	13	0	2	0	8	0	7	0	26	1	-	-
Linezolid	15	0	2	0	8	1	7	0	28	1	-	-

*: Test edilmeyen antibiyotik

** : COVID-19 döneminde üreme saptanmamıştır

Pandemi öncesi ve pandemi sırasındaki bir yıllık sürede, Gram negatif bakterilerin tamamı incelendiğinde, etkenler arasında toplamda

en sık izole edilen türün *Klebsiella pneumoniae* (%22,8) olduğu görülmüştür. Ancak pandemi öncesi dönemde izolatlar arasında en sık izole edilen etken yine *Klebsiella pneumoniae* (%23,5) iken pandemi esnasında *Acinetobacter baumannii*'nin %35,8 gibi yüksek bir oranda en çok izole edilen bakteri olduğu belirlenmiştir. COVID-19 öncesi dönemde %17,7 oranında *Pseudomonas aeruginosa* etkeni izole edilmişken pandeminin ilk yılında hiç izole edilmemiştir. Yine COVID-19 öncesi dönemde Gram negatif bakterilerden *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* sırasıyla %1,3, %1,1 ve %1,7 oranlarında izole edilirken pandemi döneminde bu etkenler de izole edilmemiştir Tablo 4.

Bu çalışmaya dahil edilen ve sıklıkla izole edilen gram negatif bakterilere ait antibiyotik duyarlılık sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. COVID-19 öncesi dönemde toplam izolatların %10,8'ini oluşturan *E.coli*'ye karşı en etkili antibiyotiklerin sırasıyla nitrofurantoin (%96,2), amikasin (%95,5) olduğu görülürken karbapenem grubu antibiyotiklerde de %85'in üzerinde bir duyarlılık oranı tespit edilmiştir, sefalosporin grubu ve kinolon grubu antibiyotiklerin ise en etkisiz ajanlar oldukları görülmüştür. COVID-19 döneminde ise *E.coli*'ye karşı en etkili antibiyotikler genel olarak karbapenem grubu antibiyotikler (%100), sefoksitin (%100), tigesiklin (%100) ve nitrofurantoin (%100) olurken siprofloksasin (%20), ampicilin (%20) ve trimetoprim/sulfametoksazol (%20)'ün bu bakteriye karşı etkili olmadığı görülmüştür (**Tablo 6**).

Tablo 6: Gram negatif bakterilerde antimikrobiyal duyarlılık sonuçları (n)

Antibiyotik	<i>Escherichia coli</i>				<i>Klebsiella pneumoniae</i>				<i>Acinetobacter baumannii</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi		COVID-19 Öncesi		COVID-19 Dönemi	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Ampisilin	7	40	1	4	0	83	0	11	-	-	-	-	-	-	-	-
Amoksisilin/ Klavulanik Asit	8	35	2	2	7	61	0	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperasilin	3	19	-	-	0	64	0	3	-	-	-	-	-	15	60	-
Piperasilin/ Tazobaktam	39	27	4	1	23	121	1	10	-	-	-	-	-	40	72	-
Sefepim	9	36	*	-	24	97	0	7	-	-	-	-	-	58	53	-
Sefiksım	7	12	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sefoksitin	30	12	4	0	24	57	1	6	-	-	-	-	-	-	-	-
Seftazimid	5	18	3	2	27	124	0	11	-	-	-	-	-	52	65	-
Seftriakson	2	11	2	2	7	75	0	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Sefuroksim	8	37	1	3	7	73	0	7	-	-	-	-	-	-	-	-
İmipenem	45	4	5	0	51	42	4	5	1	76	0	17	46	34	-	-
Meropenem	62	8	5	0	64	88	3	8	1	110	0	24	56	61	-	-
Ertapenem	43	3	4	0	33	56	1	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Gentamisin	42	28	4	1	52	95	4	7	17	94	2	22	94	19	-	-
Tobramisin	9	14	-	-	18	41	0	3	24	46	2	14	64	9	-	-
Netilmisin	11	11	-	-	19	39	0	3	9	64	2	14	35	40	-	-
Amikasin	63	3	4	1	88	65	3	8	45	67	8	16	95	20	-	-
Siprofloksasin	13	57	1	4	30	121	1	10	1	109	0	24	69	47	-	-
Levofloksasin	4	22	-	-	16	58	0	3	0	73	0	15	36	43	-	-
Nitrofurantoin	25	1	4	0	12	11	0	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Tigesiklin	45	0	1	0	34	86	4	4	71	35	17	6	-	-	-	-
Trimetoprim/ Sulfametoksazol	25	45	1	4	56	97	3	8	18	92	4	20	-	-	-	-

*: Test edilmeyen antibiyotik

K.pneumoniae COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde en çok izole edilen etkenlerin başında gelmektedir. İzole edilen *K.pneumoniae* suşlarının tamamı incelendiğinde bunların genellikle çoklu ilaça dirençli oldukları tespit edilmiştir. Pandemi öncesi dönemde en etkili antibiyotikler amikasin (%57,5), imipenem (%54,8) ve nitrofurantoin (%52,2) iken pandemi döneminde tigesiklin (%50) ve imipenem (%44,4) olduğu görülmüştür (Tablo 6). *A.baumannii* suşlarının da genel olarak çoklu ilaca dirençli oldukları görülmüştür. Pandemi öncesi ve pandemi döneminde *A.baumannii*'ye karşı en etkili antibiyotığın tigesiklin olduğu görülmüş ve duyarlılık oranı sırasıyla %67 ve %73,9 olarak bulunmuştur. *A.baumannii*'de karbapenem direnci ise neredeyse %100'e yakın tespit edilmiştir (Tablo 6).

TARTIŞMA

Solunum yolu virüsleri ile enfekte olan bireylerde çok çeşitli patogenez mekanizmaları ile ikincil bakteriyel enfeksiyonların oluşumuna zemin hazırlanmaktadır. Hakkında sıklıkla araştırmaların yapıldığı 1918 influenza salgını (11) ve 2009 H1N1 salgını (12) da dahil olmak üzere diğer pek çok solunum yolu viral enfeksiyonunda olduğu gibi, mevcut pandemi sırasında da SARS-CoV-2 ile ilişkili olası ikincil bakteriyel enfeksiyonlar bildirilmektedir (13). SARS-CoV, MERS-CoV ve yoğun bakım ünitelerinde yatan influenza hastalarında eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar daha önce de farklı araştırmacılar tarafından rapor edilmişti (14). Hatta yapılan bazı retrospektif çalışmalar, 1918 İspanyol gribi sırasında bakteriyel pnömoninin morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olduğunu göstermiştir (15). MacIntyre ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, 2009 ve 2012 yılları arasında influenza A (H1N1) pandemisi sırasında bakteriyel koenfeksiyonların prevalansının %23 olduğu bildirilmiştir (12). Bir başka çalışmada ise laboratuvarca doğrulanmış influenza enfeksiyonu vakalarının yaklaşık %65'inin bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olduğu yayınlanmıştır (16).

Enfeksiyöz bir ajan tarafından başlatılan birincil enfeksiyon sırasında veya sonrasında hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar gelişebilmektedir. COVID-19 sırasında da eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar önemli bir rol oynamıştır ve artan hastalık şiddeti, vaka

ölüm oranı ile de ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki göz önüne alındığında, SARS-CoV-2'nin solunum yollarındaki konak mikrobiyomu ile etkileşmesini açıklayan mekanizmanın anlaşılmasına acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır (17).

Hastanede yatan kritik COVID-19 hastalarında gelişen bakteriyel enfeksiyonların prevalansı bir meta-analiz ile ortaya konulmuş ve yaklaşık %14 olduğu bildirilmiştir (17). Lehmann ve ark.'larının Kuzey Amerika'da yaptıkları çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastaları arasında bakteriyel enfeksiyon prevalansının %41 olduğu bildirilmiştir (18). Solunum virüsleri ile enfekte olan hastalarda bakteriyel pnömoni insidansının %11 ile %35 arasında değiştiği yayınlanmıştır (16). Yakın zamanda Fu ve ark.'larının yaptıkları çalışmada YBÜ'ne kabul edilen COVID-19 hastalarının %13,9'unun bakteriyel enfeksiyondan muzdarip olduğu bildirilmiştir. COVID-19 hastaları arasında değişen oranlarda bakteriyel enfeksiyon olmasına rağmen, mortal seyreden vakalarda prevalansın %50 kadar yüksek olabildiği bildirilmiştir (19). SARS-CoV-2 ile ilgili bir dizi retrospektif vaka çalışmasında, ciddi ve ağır olmayan hastalarda sırasıyla %7,7 ve %3,2 oranlarında bakteriyel ve fungal enfeksiyon olduğu doğrulanmıştır (20). İtalya'da, durumu kritik olan ve SARS-CoV-2 enfeksiyonundan ölen 16.654 hasta arasında yürütülen bir çalışmada bu vakaların %11'inin bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (21).

Langford ve ark. tarafından yayınlanan meta-analizde, COVID-19 ile enfekte YBÜ hastalarında bakteriyel enfeksiyonun, diğer yoğun bakımlardaki hastalardan, çok daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Çalışmamıza paralel olarak bu analizde de Gram negatif bakterilerden *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* izole edilen en yaygın bakteriler iken bu bakteriler arasındaki antimikrobiyal direnç oranları bizim çalışmamızda da olduğu gibi çok yüksek bulunmuştur (22).

Russell ve ark. tarafından 2021 yılında yürütülen çalışmada, Gram negatif bakteriler arasında, Enterobacterales familyasına ait etkenlerin genellikle kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edildiği bildirilmiştir (23). Bir diğer çalışmada ise COVID-19'dan etkilenen hastaların genellikle kan örneklerinden *Escherichia coli* ve *Klebsiella*

türlerinin sıklıkla izole edildiği gösterilmiştir (24). Bizim çalışmamızda ise en sık izole edilen etkenler solunum yoluna ait örneklerden olup bunu kan kültürü örnekleri takip etmektedir (Tablo 2). Kan kültürü örneklerinde ise bu çalışmanın aksine baskın bir Gram negatif üremesi saptanmamıştır. Çalışmamızda kan kültürlerinde baskın olarak KNS üremesi saptanmıştır ancak rutin uygulamada set kavramına uyulmadığından bu üremelerin enfeksiyon veya kontaminasyon olarak değerlendirilmesi klinik karara bırakılmıştır.

Sathyakamala ve ark.'nın yaptıkları çalışmada *Acinetobacter spp*'de direnç oranı %81,5 oranında tespit edilmiş olup bunun %63,6'sı COVID YBÜ'den izole edilirken %36,3'ü diğer yoğun bakım hastalarından elde edilmiştir (24). Yayımlanan birçok çalışmada daha, *A.baumannii*'de yüksek oranda dirençten söz edilirken bunu *K.pneumoniae* izolatlarındaki direncin takip ettiği bildirilmiştir (25, 26). Bizim çalışmamızda da *A.baumannii* suşlarının çoklu ilaca dirençli oldukları tespit edilmiş olup karbapenem direncinin nerdeyse %100'e yakın olduğu görülmüştür.

Sreenath ve ark.'ları tarafından yapılan araştırmada, *Klebsiella* türlerinin, yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19'dan etkilenen hastalarda tedavi seçeneklerini genellikle karmaşıktır en yaygın organizma olduğu belirtilmektedir (27). Arcari ve ark.'ları çoklu ilaca dirençli *Klebsiella* türlerinin kritik durumdaki COVID-19 hastalarında yaygın olarak görülen bir patojen olduğunu göstermişlerdir (28). Çalışmamızda COVID-19 öncesi ve sonrasındaki süreçte, Gram negatif bakteriler arasında, toplamda en çok izole edilen türün *Klebsiella pneumoniae* (%22,8) olduğu görülmüştür. Ancak yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak COVID-19 dışı YBÜ'lerindeki izolatlar arasında en sık izole edilen etken *Klebsiella pneumoniae* (%23,5) iken pandemi esnasında *Acinetobacter baumannii*'nin %35,8 gibi daha yüksek bir oranda en çok izole edilen etken olduğu görülmüştür. COVID-19 döneminde solunum yolu örneklerinden baskın olarak *Acinetobacter baumannii* üretilmiştir. Mahmoudi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Covid-19 hastalarından izole edilen *Escherichia coli* suşlarında en sık sefalosporinlere, ko-trimoksazole ve piperasilin-tazobaktamada direnç bildirilmiştir (26).

Bir diğer çalışmada *Escherichia coli*'de %49 oranında direnç bildirilmiş ve izolatların %57,7'si COVID YBÜ hastalarından, %42,3'ü ise COVID olmayan hastalardan elde edildiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada birçok izolat sefalosporinlere dirençli bulunmuşken çok azında imipenem ve meropenem direnci bildirilmiştir (24). Çalışmamızda COVID-19 öncesi ve pandemi döneminde toplam izolatların %10,5'ini oluşturan *E.coli*'ye karşı her iki dönemde de sınırlı oranda meropenem direnci bildirilmişse de %85'in üzerinde bir duyarlılık oranı tespit edilmiştir.

Qu ve ark. kritik durumdaki COVID-19 hastalarındaki *Pseudomonas aeruginosa*'nın antibiyotik direnci kazandıran biyofilm üretme kapasitesinin daha yüksek olduğunu ve böylece bu etkenin önemli bir patojen olarak kalabileceğini belirtmişlerdir (29). Çalışmamızda pandemi öncesi dönemde %17,7 oranında *Pseudomonas aeruginosa* etkeni izole edilmişken COVID-19 pandemisinin ilk yılında hiç izole edilmemiştir.

İnvaziv mantar enfeksiyonları (İME) genellikle yatan hastalarda ve YBÜ ortamında görülür ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda özellikle küflerden kaynaklanan toplum kökenli İME riski daha yüksektir. Nozokomiyal risk faktörlerinin immün paralizye yol açtığı ileri COVID-19 evrelerindeki hastalarda İME bildirilmiştir (30).

White ve ark.'ları İngiltere'de yaptıkları çok merkezli prospektif bir kohort çalışmasında, mekanik ventilasyon uygulanan COVID-19 hastalarında invaziv mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisini açıklamışlardır. Bu çalışmada, İME'nin genel insidansı %26,7 olup, COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergilloz İME'nin büyük kısmını (%14,1) oluştururken, bunu %12,6 oranında maya enfeksiyonu izlemiştir (30). Bizim çalışmamızda COVID-19 öncesi dönemde %3 oranında *C.albicans* izole edilirken pandeminin ilk bir yıllık sürecinde ise bu oran %4,5 olmuştur (Tablo 3).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hastaların klinik durumları ve mortalite oranları karşılaştırmamış olup sadece YB'da yatan COVID-19 pozitif hastalarda saptanan kültür pozitiflikleri olası enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilmiş ve pandeminin olmadığı dönemdeki kültür üremeleriyle etken ve duyarlılık profili açısından aralarındaki farklılıkların değerlendirilmiş olmasıdır.

Pandeminin ilk dalgasından bu yana, COVID-19 hastalarında gelişen bakteriyel ve fungal enfeksiyonların hastalığın seyri üzerindeki etkisini araştıran çok sayıda araştırma olmasına rağmen klinik uygulamalar bir standarda kavuşabilmiş değildir. Mevcut literatürler, SARS-CoV-2'li hastalarda eşlik eden enfeksiyonlar ile ilgili birbirinden çok farklı oranları önümüze sermiştir ama yine de bu hasta grubunda enfeksiyon gelişme riski önemlidir ve hastanede yatan SARS-CoV-2 hastaları için tedavi protokolleri düzenlenirken göz önünde bulundurulması elzemdir. Özellikle gelişebilecek bakteriyel ve fungal enfeksiyonların COVID-19 hastaları üzerinde yıkıcı etkileri olduğu ve mortaliteyi önemli ölçüde artırdığı görülmektedir.

COVID-19 tanısı esnasında ve takip eden süreçte, antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce enfeksiyon varlığı titizlikle araştırılmalıdır. Bakteriyel ve fungal enfeksiyon varlığının gösterilmesinin mümkün olmadığı durumlarda ancak kuvvetli klinik şüphe varlığında ampirik antibiyotik tedavisi düşünülebilir fakat yine de antibiyotik yönetim protokollerine sıkı sıkıya bağlı kalınarak uygulanmalıdır. COVID-19 hastalarında eşlik eden enfeksiyonun yaygınlığını ve etkisini araştırmak için daha fazla örneğin dahil edildiği ve iyi tasarlanmış çalışmaların daha çok yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention (2021). Antibiotic Resistance Threatens. <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>, Erişim Tarihi: 20.12.2022.
2. Da Silva RMR, de Mendonça SCB, Leão IN et al. Use of monitoring indicators in hospital management of antimicrobials. *BMC infectious diseases*. 2021;21(1):1-8.
3. Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. *Perspect. Medicin Chem*. 2014;6:25-64.
4. Chung DR, Huh K. Novel pandemic influenza A (H1N1) and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(2):197-207.
5. Ng TM, Tan SH, Heng ST, et al. Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on antimicrobial prevalence and prescribing in a tertiary hospital in Singapore. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):1-8.
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(5):846-8.

7. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Research*. 2020;285:198005.
8. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-68.
9. World Health Organization. World Health Organization; 2020. Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance, 27 May 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, Erişim Tarihi: 15.12.2022.
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021, Erişim Tarihi: 15.10.2022.
11. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, et al. Origin and evolution of the 1918 "Spanish" influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am*. 1999;96:1651-6.
12. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a (H1N1) pdm09. *BMC Infect Dis*. 2018;18:637.
13. Manna S, Baidara P, Mandal SM. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(10):1397-1404.
14. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020;395(10229):1063-77.
15. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis*. 2008;198:962-70.
16. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta analysis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2016;10:394-403.
17. Kaul D, Rathnasinghe R, Ferres M, et al. Microbiome disturbance and resilience dynamics of the upper respiratory tract during influenza A virus infection. *Nat. Commun*. 2020;11:1-12.
18. Lehmann CJ, Pho MT, Pitrak D, et al. Community acquired co-infection in COVID-19: a retrospective observational experience. *Clin Infect Dis*. 2020;72(8):1450-2.
19. Fu Y, Yang Q, Xu M, et al. Secondary bacterial infections in critical ill patients of COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(6): ofaa220.
20. Zhang G, Hu C, Luo L, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020:104364.

- 21.** Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020;53(4):505–12.
- 22.** Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:1622-9.
- 23.** Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2021;2:354-65.
- 24.** Sathyakamala R, Peace AR, Shanmugam P. A Comparative Study on Bacterial Co-Infections and Prevalence of Multidrug Resistant Organisms among Patients in COVID and Non-COVID Intensive Care Units. *J Prev Med Hyg.* 2022;26:63(1):19-26.
- 25.** Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9:153.
- 26.** Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control.* 2020;15:Doc35.
- 27.** Sreenath K, Batra P, Vinayaraj EV, et al. Coinfections with other respiratory pathogens among patients with COVID-19. *Microbiol Spectr.* 2021;9:e0016321.
- 28.** Arcari G, Raponi G, Sacco F, et al. Klebsiella pneumoniae infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57:106245.
- 29.** Qu J, Cai Z, Liu Y, et al. Persistent Bacterial Coinfection of a COVID-19 Patient Caused by a Genetically Adapted *Pseudomonas aeruginosa* Chronic Colonizer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:641920.
- 30.** White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A national strategy to diagnose coronavirus disease 2019-associated invasive fungal disease in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases.* 2021;73(7):1634-44.

COVID-19 HASTALARINDA PSİKİYATRİK BELİRTİLER VE BU BELİRTİLERLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER: PERİFERİK İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ BUNLARDAN BİRİ OLABİLİR Mİ ?

PSYCHIATRIC SYMPTOMS IN COVID-19 PATIENTS AND FACTORS ASSOCIATED WITH THESE SYMPTOMS: COULD PERIPHERAL INFLAMMATION MARKERS BE ONE OF THEM ?

Onur GÖKÇEN¹, Merve AKKUŞ¹, Selman ERTURHAN², Erkal ERZİNCAN³, Muhammed Alperen BARDAKÇI⁴

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı

²TC. Sağlık Bakanlığı Yıldızeli Aile Sağlığı Merkezi

³İstanbul Gelişim Üniversitesi, Psikoloji Bölümü

⁴Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Solunum semptomlarına ek olarak, COVID-19 hastalarında psikiyatrik semptomların da arttığına dair veriler bildirilmiştir. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında görülen psikiyatrik belirtilerin ortaya konması amaçlanmıştır. Ayrıca bu psikiyatrik semptomlar ile periferik inflammatuar belirteçler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastalar çalışma için araştırmacılar tarafından özel oluşturulmuş "Görüşme Formları" ile değerlendirildi. Hastaların akut ve algılanan stres düzeylerini, depresyon ve anksiyete belirtilerini, durumsal ve genelleştirilmiş kaygı düzeylerini ve bu psikiyatrik belirtilerin farklı sosyal koşullardan nasıl etkilendiğini belirlemek için DSM-V Akut Stres Bozukluğu Ölçeği (ASBÖ); Algılanan Stres Ölçeği-10 (PSS-10); Durumluk-Süreklilik Kaygı Envanteri (STAI-T/S); ve son olarak Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) kullanıldı. İnflammatuar belirteçlerden D-dimer, fibrinojen, lenfositler, CRP (C-reaktif protein) ve ferritin seviyeleri dikkate alındı.

BULGULAR: Araştırmamıza 108 yatan, 31 ayaktan izlemi devam eden COVID 19 hastası dahil edilmiştir. Yatan hastaların ASBÖ, STAI Süreklilik Ölçeği ve HADS (Hastane Anksiyete Depresyon Skalası) puanları, ayaktan hastalara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Kan testlerinde artmış fibrinojen seviyelerinin daha yüksek akut stres bozukluğu skorlarını öngördüğü bulunmuştur. HADS-Depresyon alt ölçeği ve fibrinojen düzeyleri de birbiriyle pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

SONUÇ: Stres, depresyon ve anksiyete belirtileri COVID-19'a eşlik etmektedir. Ayrıca yüksek fibrinojen düzeyleri psikiyatrik belirtilerle ilişkili olabilir. Psikiyatrik belirtiler fiziksel hastalıklardan dolayı olarak etkilenir. Tüm dünyada korku ve endişeye neden olan bir salgının bireylerde bağışıklık sistemini baskılayabileceğini ve baskılanan bağışıklık sisteminin dolayı olarak enfeksiyonu daha da karmaşık hale getirebileceğini söyleyebiliriz.

ANAHTAR KELİMELER: COVID-19, Anksiyete, Depresyon İnflamasyon.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In addition to respiratory symptoms, there have been reports of increased psychiatric symptoms in COVID-19 patients. In this study, it is aimed to reveal the psychiatric symptoms seen in COVID-19 patients. We also investigated the relationship between these psychiatric symptoms and peripheral inflammatory markers.

MATERIAL AND METHODS: The patients were evaluated with "Interview Forms" specially created by the researchers for the study. DSM-V Acute Stress Disorder Scale (ASDS); Perceived Stress Scale-10 (PSS-10); State-Trait Anxiety Inventory (STAI-T/S); and finally Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were used to determine patients' acute and perceived stress levels, depression and anxiety symptoms, state and generalized anxiety levels, and how these psychiatric symptoms were affected by different social conditions. D-dimer, fibrinogen, lymphocytes, CRP (C-reactive protein) and ferritin levels were taken into account as inflammatory markers.

RESULTS: Our study included 108 inpatients and 31 outpatients with COVID-19. The ASDS, STAI State Scale, and HADS depression scale scores of inpatients patients were found to be higher compared to outpatient patients. Increased fibrinogen levels in blood tests were found to predict higher acute stress disorder scores. HAD-Depression subscale and fibrinogen levels were also found to be positively correlated with each other.

CONCLUSIONS: Stress, depression and anxiety symptoms accompany COVID-19. In addition, high fibrinogen levels may be associated with psychiatric symptoms. Psychiatric symptoms are indirectly affected by physical illnesses. We can say that a pandemic that causes fear and anxiety all over the world may suppress the immune system in individuals and the suppressed immune system may indirectly make the infection more complicated.

KEYWORDS: COVID-19, Anxiety, Depression , Inflammation.

Geliş Tarihi / Received:30.01.2023

Kabul Tarihi / Accepted:10.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Merve AKKUŞ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı

E-mail: merveorhanakkus@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9543-4239, 0000-0003-3046-2815, 0000-0001-5040-2639, 0000-0001-6586-4430, 0000-0002-9051-4181

Etik Kurul / Ethical Committee: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (2020/15-11).

INTRODUCTION

The virus known as the New Coronavirus affected social life in an unprecedented way and was later named as COVID-19 infection (1-3). Besides the respiratory symptoms of COVID-19, neurological and psychiatric symptoms caused a concern among physicians (1, 2, 4).

Former studies on viral respiratory infectious diseases such as severe acute respiratory syndrome (SARS) have shown that survivors of these ailments had experienced both acute and chronic psychopathological symptoms afterwards (3, 5, 6). In 2003, a study on the psychiatric problems after one month from the recovery of SARS infection showed that most patients had symptoms of anxiety, depression and post-traumatic stress disorder (PTSD) (3, 7). After a different prospective study on SARS survivors, it had been reported that patients had symptoms of PTSD, depression, panic disorder and obsessive-compulsive disorder (OCD) (5, 8, 9).

There is also accumulating evidence that psychiatric symptoms increase in COVID-19 patients (1). A cross-sectional study conducted on 112 patients with COVID-19, indicated that compared to the healthy population, COVID patients showed higher levels of somatization, depression, anxiety, phobias, eating disorders and sleeping disorders (10). A study in which 103 COVID-19 patients were evaluated using online methods, demonstrated that patients showed more symptoms of depression, anxiety, and PTSD compared to non-COVID controls (11). In another study in which COVID-19 patients were evaluated by self-report at a one-month follow-up after treatment; symptoms were found to be 28% for PTSD, 31% for depression, 42% for anxiety, 20% for OCD symptoms, and 40% for insomnia. In general, 56% of the patients scored in the pathological interval in at least one psychiatric clinical diagnosis (12, 13).

In Wuhan, China, a study done with clinically stable patients who stayed in gyms and exhibition centers that had been converted to temporary quarantine hospitals, patients' self-reports showed that the prevalence of COVID-19-related PTSD symptoms were 96.2%. The authors reported that this high rate may be due to the collection of data through self-reporting as well as social discrimination

against COVID-19 patients, and the rapid transmission of negative news via social media (14).

With COVID-19 spreading actively worldwide, it is getting more evident that psychiatric symptoms are increasing in COVID patients (1). The psychiatric symptoms detected in COVID-19 patients can be caused by fear of the disease, worries about the deterioration of the general health of the individual as a result of infection, as well as economic and domestic concerns and social isolation. Therefore, it is very important to determine the impact of psychological stress on individuals with COVID-19. The psychological stress also has a biological component that may be related to the pathophysiological changes associated with COVID-19 (15). Individuals with mood (16) and anxiety-related disorders (17, 18) have high levels of pro-inflammatory cytokines compared to their healthy controls.

Although viral infections are associated with psychiatric symptoms as a direct result of the virus infection in the brain, they are often caused by the activation of a strong immune-inflammatory response (19, 20). Coronaviruses too, can cause psychopathological damage through an indirect immune response (8). The "cytokine storm" involved in the immune response to coronaviruses can cause psychiatric symptoms by accelerating neuroinflammation (21). In a study carried out with quarantined COVID-19 patients (mild cases) in China, it has been detected that CRP (C-reactive protein) levels -which is a peripheral inflammatory indicator- showed positive correlation with Patient Health Questionnaire total scores in patients who exhibit symptoms of depression. Moreover, the change from the onset CRP levels and Patient Health Questionnaire total scores were found negatively correlated. It has been reported that this is an indicator of improvement in depression symptoms (11). In another study executed with COVID-19 patients; Systemic Immune-Inflammation Index-which shows immune response and systemic inflammation based off peripheral lymphocyte, neutrophil, and platelet counts- was found positively related with depression and anxiety scores in follow-ups (12). In both studies, it was emphasized that there is a significant psychological distress in COVID-19 patients and that these symptoms may be related to the markers of inflammation

in patients, underlining the current views on the relationship between psychiatric diseases and inflammation. Considering the available data, psychiatric symptoms-especially stress symptoms (14, 22) have been found to be high in COVID-19 patients in previous studies, and it has been stated that these symptoms may be related to inflammation markers in patients.

The hypothesis of this study is that psychiatric symptoms in COVID-19 patients are associated with some peripheral inflammatory markers that show the severity of the disease. In our study, we aimed to investigate the psychiatric symptoms in COVID-19 patients who were hospitalized and in home-quarantine (mild cases). We identified clinical and social variables that may be associated with psychiatric symptoms. We also tried to detect the relationship between psychiatric symptoms and the levels of peripheral inflammatory markers found in blood tests of COVID-19 patients.

MATERIAL AND METHODS

In this study, patients with positive COVID-19 tests who are hospitalized or home-quarantined from Kutahya Health Sciences University Evliya Celebi State Hospital, Afyonkarahisar State Hospital and Sivas Yıldızeli Family Medicine Center were analyzed. The purpose of this study is to determine the levels of acute and perceived stress, the symptoms of depression and anxiety, the levels of situational and generalized anxiety, as well as to determine how these psychiatric symptoms are affected by different social conditions. In addition, it was aimed to decide whether there is a relationship between psychiatric symptoms, patients' other symptoms and the latest levels of inflammatory markers.

The study was conducted on voluntary patients who filled out the consent form, who were also literate and above 18-year-old. The patients who applied to the mentioned centers in the period of 30.09.20 - 30.12.20 were accepted to the study. The "Interview Form" prepared for this study was applied to the patients by the researchers, which investigated the socio-demographic information and the COVID-19 associated symptoms of the patients. In addition, "Severity of Acute Stress Symptoms-Adult" (Acute Stress Symptoms Scale) -which is a self-assessment

scale- were applied to the patient. This scale was published by DSM-5 to assess the severity of acute stress symptoms. The Turkish validity and reliability study of Acute Stress Symptoms Scale was conducted (23). The Perceived Stress Scale-10 (PSS-10), a self-assessment scale developed to measure the degree of stress an individual perceives from certain situations in their life, was also used (24). The Turkish adaptation of PSS-10 was made in 2013 (25). Spielberg's forms of STAI-S (situational anxiety) and STAI-T (general anxiety), which measure the situational and continuing values of anxiety, were also given to patients (26). STAI-S and STAI-T were translated into Turkish by Öner and Le Compte (27) and used in research. The Hospital Anxiety Depression Scale (HADS), which is a self-report scale, was used to detect the symptoms of depression and anxiety of patients. HADS was developed by Zigmond and Snaith (28) to determine the risk of anxiety and depression in the patient, to measure the level of depression and anxiety, and to measure the change of the severity of these symptoms. The validity and reliability study of HADS in Turkey was conducted by Aydemir 1997. HADS is used to diagnose anxiety and depression in a short time and determine the risk group, not for diagnosing patients with physical illness and not on those who apply for primary health care. The D-Dimer, fibrinogen, lymphocyte, CRP and ferritin onset levels of the patients from the centers they were first admitted were also evaluated. These levels were significant in prognostic value for COVID-19 (29 - 31).

Ethical Committee

The study was approved by the Ethics Committee of Kutahya Health Sciences University (IRB:2020/15-11) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics version 23. For continuous variables that did not show a normal distribution, the differences between the groups were evaluated with the Mann Whitney U test. Spearman's correlation analysis was used to determine the relationship between numerical variables. In order to detect the factors which can cause much more symptoms of Acute Stress, a logistic reg-

ression model was created with independent variables that were found to have a significant relationship in univariate analyses. In our study, those who scored higher than the Acute Stress Symptoms Scale average score were defined as having a High Level of Acute Stress Disorder. Also, $p < 0.05$ was taken as the significance level.

RESULTS

108 inpatient and 31 outpatient COVID-19 patients were included in our study. When HADS threshold values were evaluated, 30 (20.5%) of the patients received scores above the threshold in terms of anxiety and 63 (43.2%) in terms of depression (**Table 1**).

Table 1: Comparison of groups according to scale scores

	Group	n	Mean	Median	SD	p value
Acute Stress Symptoms Scale	Hospital-admitted inpatients	108	7.80	7.00	5.573	0,046
	Home-quarantined patients	31	5.419	6.00	4.319	
PSS Total	Hospital-admitted inpatients	108	15.49	16.00	7.760	0,59
	Home-quarantined patients	31	14.806	15.00	7.901	
STAI-S	Hospital-admitted inpatients	108	43.14	42.00	14.881	0,067
	Home-quarantined patients	31	37.516	36.00	12.355	
STAI-T	Hospital-admitted inpatients	108	46.09	43.00	11.519	<0,001
	Home-quarantined patients	31	36.194	34.00	9.382	
HADS Anxiety	Hospital-admitted inpatients	108	6.88	6.50	4.840	0,083
	Home-quarantined patients	31	5.00	4.00	3.941	
HADS Depression	Hospital-admitted inpatients	108	7.07	7.00	4.400	0,006
	Home-quarantined patients	31	4.742	3.00	4.434	

* $p < 0.05$, PSS-10 : Perceived Stress Scale-10, STAI- S: State-Trait Anxiety Inventory- State , STAI-T: State-Trait Anxiety Inventory-Trait, HADS: Hospital Anxiety Depression Scale

It was found that the scores of Acute Stress Symptoms Scale, STAI-T and HADS-Depression subscale of hospitalized patients were statistically higher than those of home-treated patients ($p=0.046$, $p=0.001$, $p=0.006$, respectively). However, there was no statistically significant difference between the groups in terms of PSS, STAI-S and HADS-Anxiety subscale scores ($p=0.59$, $p=0.067$, $p=0.083$, respectively). Out of the 108 inpatients, 66 (61.11%) were male and 76 (70.37%) were married (**Table 2**). The mean age of the inpatients was 43.3 ± 14.7 .

Table 2: Comparison of Acute Stress Symptoms Scale according to sex and marital status of the groups

		Acute Stress Symptoms Scale				p value
		n	Mean	Median	SD	
Sex	Male	66	6.95	6.000	05.59	0,027
	Female	42	9.12	8.00	5.343	
Marital Status	Married	76	7.80	7.00	05.29	0,627
	Single	32	7.78	6.000	6.293	

* $p < 0.05$

It was found that the Acute Stress Symptoms Scale levels of women showed statistically higher significance than men ($p=0.027$) whereas there was no statistically significant difference between the groups according to the marital status variable ($p=0.6279$). In **Table 3**, Acute Stress Symptoms Scale scores are observed according to the current symptoms of patients hospitalized with a COVID-19 diagnosis.

Table 3: Evaluation of Acute Stress Symptoms Scale Scores According to The Symptoms of Patients Hospitalized with the Diagnosis of COVID-19

	Group	n	Mean	Median	SD	p value
Fever	No	93	7.67	7.00	5.551	0,487
	Yes	15	08.60	8.00	5.841	
General body pain	No	82	7.04	6.000	5.201	0,017
	Yes	26	10.19	08.50	6.12	
Cough	No	58	6.638	6.000	4.941	0,025
	Yes	50	09.14	07.50	6.00	
Dyspnea	No	84	07.36	6.000	05.56	0,055
	Yes	24	09.33	9.00	5.467	
Headache	No	85	07.25	6.000	5.226	0,059
	Yes	23	09.83	9.00	06.43	
Fatigue	No	80	07.31	6.000	5.483	0,093
	Yes	28	09.18	8.00	05.70	
Sore throat	No	89	07.31	6.000	5.147	0,133
	Yes	19	10.05	8.00	6.972	
Diarrhea	No	102	07.73	7.00	5.647	0,386
	Yes	6	9.00	08.50	4.336	
Chest pain	No	93	07.33	6.000	5.440	0,025
	Yes	15	10.67	10.00	5.715	
Other symptoms	No	106	07.75	7.00	5.610	0,288
	Yes	2	10.50	10.50	2.121	
The presence of at least one symptom	No symptom/complaint	39	6.359	6.000	5.183	0,022
	At least one symptom present	69	08.61	8.00	05.66	

* $p < 0.05$

It was found that the Acute Stress Disorder Scale levels of the patients who complained of body pain, cough and chest pain showed statistically higher significance compared to the

patients who did not describe these symptoms (respectively $p=0.017$ for $p=0.025$; $p=0.025$). In our study, it was found that Acute Stress Symptoms Scale scores were higher in patients with at least one symptom than in those without any ($p=0.022$). There was no significant statistical difference of Acute Stress Symptoms Scale scores between those with or without the symptoms of fever, shortness of breath, headache, fatigue, sore throat and diarrhea ($p=0.487$, $p=0.055$, $p=0.059$, $p=0.093$, $p=0.133$, $p=0.386$, respectively). Inpatient patients were divided into two groups as High Acute Stress Disorder Scale or Low Acute Stress Symptoms Scale according to whether they scored higher or lower than the average Acute Stress Symptoms Scale score determined in our study. The findings of the Logistic Regression Analysis which was applied in order to identify the predictors of obtaining a high Acute Stress Symptoms Scale are shown in the **Table 4**.

Table 4: Analysis of the predictors of obtaining the High Acute Stress Symptoms Scale by Logistic Regression

Variant	Regression Coefficient	Standard Error	p	Odds Ratio	95% Confidence Interval	
					Lower Limit	Upper Limit
Constant	231.636	145.858	0.112	10.139	0.5813	176.821
D-Dimer	1.06e-4	3.50e-4	0.763	1.000	0.9994	1.001
Fibrinogen	-0.00737	0.00367	0.044	0.993	0.9855	1.000
Ferritin	-0.00653	0.00443	0.140	0.993	0.9849	1.002
Lymphocyte	0.05199	0.27231	0.849	1.053	0.6177	1.796
Fever	-0.04954	141.349	0.972	0.952	0.0596	15.193
Cough	0.12292	0.74200	0.868	1.131	0.2641	4.841
Dyspnea	107.379	122.309	0.380	2.926	0.2662	32.169
Chest Pain	211.808	139.582	0.129	8.315	0.5392	128.231

Nagelkerke $r^2 = 0.192$, * $p < 0.05$

As a result of the logistic regression analysis; from the d-dimer, fibrinogen, ferritin, lymphocyte level, fever, cough, shortness of breath, chest pain variables, only the fibrinogen variable was found to be related with being included in the High Acute Stress Symptoms Scale group. Corresponding model was found to explain %19.2 of the variants.

In **Table 5**, the correlation analysis findings of the scale scores of the inpatient patients, acute phase reactants and age variables are shown. It has been found that there is a positive significant relationship between D-dimer scores and STAI-S and STAI-T scores ($Rho=0.247$,

$Rho=0.377$). It was also found that there is a positive correlation between the HADS-Depression subscale and levels of Fibrinogen ($Rho=0.386$). There is a relationship between Acute Stress Symptoms Scale and the following PSS, STAI-S, STAI-T, HADS anxiety and HADS depression scores ($Rho=0.334$, $Rho=0.388$, $Rho=0.327$, $Rho=0.718$, $Rho=0.487$, respectively).

Table 5: Correlation analysis of scale scores, acute phase reactants and age variables of inpatients

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1 Age	—										
2 CRP	0.223*	—									
3 D-Dimer	0.337**	0.316**	—								
4 Fibrinogen	0.448**	0.632**	0.380**	—							
5 Ferritin	0.392**	0.424**	0.188	0.324**	—						
6 Lymphocyte	-0.100	0.491**	-0.241*	0.385**	0.199*	—					
7 Acute Stress Symptoms Scale	0.087	0.012	0.009	-0.240	-0.064	0.08	—				
8 PSS	-0.036	0.038	-0.044	-0.116	0.108	0.02	0.334**	—			
9 STAI-S	0.324**	-0.138	0.247*	-0.182	-0.040	0.01	0.388**	-0.047	—		
10 STAI-T	0.297**	-0.017	0.377**	0.098	0.103	0.02	0.327**	0.155	0.694**	—	
11 HADS Anxiety	0.018	0.024	0.033	-0.221	-0.028	0.10	0.718**	0.455**	0.425**	0.467**	—
12 HADS Depression	0.002	-0.010	-0.017	0.386**	0.026	0.06	0.586**	0.487**	0.389**	0.476**	0.770**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, CRP: C Reactive Protein, PSS-10 : Perceived Stress Scale-10, STAI- S: State-Trait Anxiety Inventory- State ,STAI-T: State-Trait Anxiety Inventory-Trait, HADS: Hospital Anxiety Depression Scale

DISCUSSION

In this study, it was intended to determine whether there is a relationship between psychiatric symptoms and levels of inflammatory markers. Inpatient patients were divided into two groups as High Acute Stress Symptoms Scale or Low Acute Stress Symptoms Scale according to whether they scored higher or lower than the average Acute Stress Symptoms Scale score discovered in our study. In order to determine the predictors of obtaining a high Acute Stress Symptoms Scale score, a logistic regression analysis was performed. It was also determined that the fibrinogen variable predicted inclusion in the High Acute Stress Symptoms Scale group. It was found that there was a positive significant relationship between D-dimer scores and STAI-S scale scores and STAI-T scale scores ($Rho=0.247$, $Rho=0.377$). It was also found that there was a positive correlation between the HADS-Depression subscale sco-

re and Fibrinogen levels ($Rho=0.386$). Patients with COVID-19 have hyper-coagulability caused by an immune response to coronavirus-2 infection and they also often experience severe acute respiratory syndrome. Fibrinogen elevation and concomitant D-dimer elevation occur in many patients. D-dimer has become a part of routine laboratory tests for COVID-19 patients with critical illness and has been accepted as an indicator of disease severity (30). D-dimer elevation has been reported as a predictor of death in Chinese patients with COVID-19 (32). In addition, there are studies that have previously reported an association between D-dimer and hyper-coagulability factors and symptoms of depression, anxiety and stress (33). The relationship of fibrinogen and D-dimer with psychiatric symptoms may be related to the severity of the disease and inflammation.

Both the relationship of fibrinogen and D-dimer with psychiatric symptoms and the presence of physical symptoms require consideration of the psychoneuroimmunological framework of COVID-19. In addition, the presence of depression and anxiety symptoms can be highly correlated with the severity of the physiological condition, as reflected in the levels of peripheral inflammation markers in the blood of the patients having these psychological symptoms during a COVID-19 infection (34). In the study of Guo et al., symptom severity levels and CRP levels were found to be related with depression symptoms (11). A study conducted by Mazza and colleagues conducted that the fundamental systemic inflammation index (SII) -which is a reflection of systemic inflammation and immune response based on peripheral lymphocyte, neutrophil, and platelet counts- was found to be positively associated with depression and anxiety scores in patient follow-ups (12). The immune response to coronaviruses induces local and systemic production of cytokines, chemokines and other inflammatory mediators (35). It is known that coronaviruses can indirectly cause psychopathological symptoms through immune response (8). It has been proven that COVID-19 infection triggers the excessive production of pro-inflammatory cytokines that may be associated with neuropsychiatric symptoms, including IL-6(interleukin-6), IL-8 (interleukin-8), IL-10 (interleu-

kin-10), IL-2R (interleukin-2 receptor), and tumor necrosis factor TNF-alpha (4). It is known that the irregularity of cytokines may cause depression symptoms (36 - 38) and anxiety symptoms (39). It makes sense to consider viral infections and subsequent immune activation as a form of stress. The irregularity of stress can interact with the pathogenesis of psychiatric symptoms. This situation can also be affected by other variables such as anti-inflammatory treatments (34).

Due to different factors such as social isolation, perceived fear of the illness being dangerous, uncertainty, physical discomfort, drug side effects, fear of infecting others, and negative news on social media; COVID-19 patients may experience symptoms of anxiety, depression, and post-traumatic stress. In our study, mean Acute Stress Symptoms Scale score was found to be 7.2 (7.8 in inpatients/5.419 in outpatients). In the validity and reliability study of Acute Stress Symptoms Scale conducted in Turkey, the average healthy group score was found to score 3.13 (23). Our findings indicate that patients who have tested positive for COVID-19, have symptoms of acute stress that are much more in quantity compared to healthy population (23). Stress symptoms were found to be high both in previous studies conducted with COVID patients and in studies conducted during the SARS epidemic (11, 12, 14). When HADS was evaluated according to the threshold values, 30 (20.5%) of the patients received scores above the threshold in terms of anxiety and 63 (43.2%) of the patients were above the threshold in terms of depression. In previous coronavirus outbreaks depression levels were %24.7–40.9, while anxiety levels were % 27.6–44.2 among patients (40). In a study conducted by Mazza et al., in which COVID-19 patients were evaluated by self-assessment at one month's follow-up after treatment, depression symptoms were found to be 31% and anxiety symptoms were 42% (12). In a study in which 103 COVID-19 patients were evaluated by online methods, depression symptoms were reported by 60.2% and anxiety symptoms were reported by 55.3% (11). Although the numbers may vary depending on the scale and method chosen, the symptoms of depression and anxiety were generally found to be high in this group of patients.

In our study, it was found that the scores of Acute Stress Symptoms Scale, STAI-T and HADS-Depression subscale of hospitalized patients were statistically higher than those of home-treated patients ($p=0.046$, $p=0.001$, $p=0.006$, respectively). In addition, it was found that there was a statistically significant positive relationship between age and STAI-S scale scores and STAI-T scale scores ($Rho=0.324$, $Rho=0.297$, respectively). One of the main consequences of the pandemic is the increase of social isolation, which is a significant risk factor strongly associated with depression, self-harm and suicide (41 - 43). The increase in social isolation in hospital conditions and the inability to find adequate social support in those conditions may have led to these results. Older adults are known to be quite vulnerable to the mental health consequences of social isolation, especially those in residential care (44). It was found that the Acute Stress Disorder Scale levels of women showed statistically higher significance than men. It has also been stated in various previous studies that women are psychopathologically more affected from the Covid-19 pandemic (11, 12, 45 - 47).

In this study, it was found that the Acute Stress Symptoms Scale levels of patients suffering from body pain, cough and chest pain were statistically significantly higher than those who did not describe any of these symptoms ($p=0.017$, $p=0.025$, $p=0.025$, respectively). Also in our study, it was found that Acute Stress Symptoms Scale scores were higher in patients with at least one symptom than in those without any ($p=0.022$). In a study made in China with 1738 participants, physical symptoms such as cough, body aches, chills and fever were found significantly associated with followed scale scores of High Impact of events Scale (IES-R), stress, anxiety or depression sub-scales of Depression Anxiety Stress Scale (DASS) (48).

In this study, we revealed the presence of comorbid stress, depression and anxiety symptoms in COVID-19 patients, and it was concordant to the literature. Given the alarming impact of COVID-19 on mental health, we think that these patients should also be evaluated from a psychiatric point of view starting from the time they are first diagnosed.

We have also shown that fibrinogen elevation and D-dimer elevation may be associated with psychiatric symptoms in Covid-19 patients.

Our study has some limitations. First of all, psychiatric symptoms were collected with self-report scales. No clinical interviews were conducted with the patients to make an additional psychiatric diagnosis. In addition, our study is cross-sectional in nature. There is a need for follow-up studies that can give a cause-effect relationship on the subject. In future studies, the relationship between Covid-19, inflammation and psychiatric symptoms needs to be investigated further. This will also contribute to decipher the relationship between inflammation and psychiatric symptoms and improve our knowledge of the etiopathogenesis of these psychiatric disorders.

REFERENCES

1. AlSamman M, Caggiula A, Ganguli S, Misak M, Pourmand AJTJoem. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(11):2444-54.
2. Sinanović O, Muftić M, Sinanović SJP. COVID-19 pandemic: neuropsychiatric comorbidity and consequences. *Psychiatria Danubina*. 2020;32(2):236-44.
3. Cheng SK, Wong C, Tsang J, Wong KJP. Psychological distress and negative appraisals in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Psychological Medicine*. 2004;34(7):1187-95.
4. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:34-9.
5. Mak IWC, Chu CM, Pan PC, et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *General Hospital Psychiatry*. 2009;31(4):318-26.
6. Bohmwald K, Galvez N, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:386.
7. Wu KK, Chan SK, Ma TM. Posttraumatic stress, anxiety, and depression in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Trauma Stress*. 2005;18(1):39-42.
8. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behavior and Immunity*. 2020;87:18-22.
9. Lam MH-B, Wing Y-K, Yu MW-M, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(22):2142-7.

- 10.** Qin X, Shu K, Wang M, et al. Mental health status of patients with coronavirus disease 2019 in Changsha. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;657-64.
- 11.** Guo Q, Zheng Y, Shi J, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study. *Brain Behavior and Immunity*. 2020;88:17-27.
- 12.** Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behavior and Immunity*. 2020;89:594-600.
- 13.** Kurhan F, Kamis GZ, Çim EFA, Atli A, Dinc D. Relationship between Obsessive-Compulsive Symptoms and Anxiety Levels during the COVID-19 Pandemic in Healthcare Professionals vs. Non-Healthcare Professionals. *International Journal of Mental Health Promotion*. 2022;24(3):399-413.
- 14.** Bo H-X, Li W, Yang Y, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychological Medicine*. 2021;51(6):1052-3.
- 15.** Van Vuren EJ, Steyn SF, Brink CB, et al. The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021:111200.
- 16.** Yuan N, Chen Y, Xia Y, Dai J, Liu C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Translational Psychiatry*. 2019;9(1):1-13.
- 17.** Hou R, Garner M, Holmes C, et al. Peripheral inflammatory cytokines and immune balance in Generalised Anxiety Disorder: Case-controlled study. *Brain Behavior and Immunity*. 2017;62:212-8.
- 18.** Wang W, Wang L, Xu H, et al. Characteristics of pro-and anti-inflammatory cytokines alteration in PTSD patients exposed to a deadly earthquake. *Journal of Affective Disorders*. 2019;248:52-8.
- 19.** Cheng SK-W, Tsang JS-K, Ku K-H, Wong C-W, Ng Y-K. Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. *The British Journal of Psychiatry*. 2004;184(4):359-60.
- 20.** Brietzke E, Magee T, Freire RC, Gomes FA, Milev R. Three insights on psychoneuroimmunology of mood disorders to be taken from the COVID-19 pandemic. *Brain Behavior & Immunity-Health*. 2020;5:100076.
- 21.** Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiological Reviews*. 2018;98(1):477-504.
- 22.** Kahve AC, Kaya H, Okuyucu M, et al. Do anxiety and depression levels affect the inflammation response in patients hospitalized for COVID-19. *Psychiatry Investigation*. 2021;18(6):505.
- 23.** Aşçıbası K, Çökmüş FP, Aydemir Ö. DSM-5 Akut Stres Belirti Şiddeti Ölçeği Türkçe Formunun geçerliliği ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2017;18:38-44.
- 24.** Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*. 1983;385-96.
- 25.** Eskin M, Harlak H, Demirkıran F, Dereboy Ç, editors. Algılanan stres ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: güvenilirlik ve geçerlik analizi. *New/Yeni Symposium Journal*. 2013;51(3):32-140.
- 26.** Spielberger, CD, Gonzalez-Reigosa, F, Martinez-Urrutia, A et al. The state-trait anxiety inventory. *Revista Interamericana de Psicologia/Interamerican journal of psychology*. 1971;5:3-4.
- 27.** Oner N, Lecompte A. *Sureksiz durumluk/surekli kaygi envanteri el kitabı*. Bogazici Universitesi, Istanbul. 1985.
- 28.** Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-70.
- 29.** Gabbai-Armelin PR, de Oliveira AB, Ferrisse TM, et al. COVID-19 (SARS-CoV-2) infection and thrombotic conditions: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;21(6):e13559.
- 30.** Mazzeffi MA, Chow JH, Tanaka K. COVID-19 associated hypercoagulability: manifestations, mechanisms, and management. *Shock*. 2021;55(4):465.
- 31.** Alkhatip AAAMM, Kamel MG, Hamza MK, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2021:1-10.
- 32.** Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1324-9.
- 33.** Von Känel R, Dimsdale JE, Adler KA, et al. Effects of depressive symptoms and anxiety on hemostatic responses to acute mental stress and recovery in the elderly. *Psychiatry Research*. 2004;126(3):253-64.
- 34.** Ji X, Lu Y, Tian H, et al. Chemoresistance mechanisms of breast cancer and their countermeasures. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;114:108800.
- 35.** Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Research*. 2008;133(1):13-9.

- 36.** Liu Y, Ho RC-M, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*. 2012;139(3):230-9.
- 37.** Ng A, Tam WW, Zhang MW, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1-12.
- 38.** Köhler CA, Freitas TH, Maes Md, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;135(5):373-87.
- 39.** Renna ME, O'Toole MS, Spaeth PE, Lekander M, Mennin DS. The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive-compulsive disorders and chronic inflammation: A systematic Review and Meta-analysis. *Depression and Anxiety*. 2018;35(11):1081-94.
- 40.** Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27.
- 41.** Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(6):547-60.
- 42.** Elovainio M, Hakulinen C, Pulkki-Råback L, et al. Contribution of risk factors to excess mortality in isolated and lonely individuals: an analysis of data from the UK Biobank cohort study. *The Lancet Public Health*. 2017;2(6):e260-e6.
- 43.** Matthews T, Danese A, Caspi A, et al. Lonely young adults in modern Britain: findings from an epidemiological cohort study. *Psychological Medicine*. 2019;49(2):268-77.
- 44.** Wand APF, Zhong B-L, Chiu HFK, et al. COVID-19: the implications for suicide in older adults. *International Psychogeriatrics*. 2020;32(10):1225-30.
- 45.** Pappa S, Ntella V, Giannakas T, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behavior and Immunity*. 2020;88:901-7.
- 46.** Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *International Journal of Social Psychiatry*. 2020;66(5):504-11.
- 47.** Qiu J, Shen B, Zhao M, et al. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *General Psychiatry*. 2020;33(2): e100213.
- 48.** Wang C, Pan R, Wan X, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behavior and Immunity*. 2020;87:40-8.

OBEZ HASTALARDA LAPAROSKOPİK CERRAHİLERDE FARKLI PEEP UYGULAMALARININ OPTİK SİNİR KILIF ÇAPINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE EFFECT OF DIFFERENT PEEP APPLICATIONS ON OPTIC NERVE
SHEATH DIAMETER IN OBESE PATIENTS UNDERGOING LAPAROSCOPIC SURGERY

Ömer SERT¹, Elif DOĞAN BAKI², Murat AKICI³, Çiğdem ÖZER GÖKASLAN⁴,
Elif BÜYÜKERKEMEN², Remziye Gül SIVACI¹, Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT¹

¹Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Alveollerin açık kalmasını sağlayarak oksijenasyonu düzeltmek amacıyla kullanılan positive end-expiratory pressure (PEEP) uygulaması obez hastalarda pnömoperitonyum sırasında intrakranyal basınçta (İKB) ek bir artışa neden olabilir. Bu çalışmada laparoskopik cerrahi yapılacak obez hastalarda farklı PEEP uygulamalarının optik sinir kılıf çapına (OSKÇ) etkisi değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya ters trendelenburg pozisyonunda laparoskopik cerrahi uygulanacak Amerikan Anesteziyologlar Derneği Fiziksel Statü Sınıflandırmaları (ASA) 1-2 grubunda 18- 65 yaş arası Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 30 ve üzeri obez hasta dahil edildi. Anestezi induksiyonu sonrası hastalar PEEP 5 grubu ve PEEP 8 grubuna randomize edilerek ayrıldı. Hastaların cinsiyet, yaş, VKİ'leri, ASA sınıflaması, vaka sırasında belirli aralıklarla kaydedilen hemodinamik verileri ve OSKÇ değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmayı 22 hasta tamamladı. Cinsiyet dışında ($p=0,020$), gruplar arası demografik ve hemodinamik verilerde farklılık yoktu. Hastaların OSKÇ'lerinde ölçülen tüm zamanlarda iki grup arasında farklılık gözlenmemiştir. OSKÇ'lerini grup içi karşılaştırdığımızda, PEEP 5 grubunda grup içi farklılık gözlenmezken PEEP 8 grubunda pnömoperitonyum sonrası 5.dk (T2), 30.dk (T3) ve cerrahi bitişteki (T4) ölçümler bazal ölçümlerinden (T1) anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,010$, $p=0,003$, $p=0,012$).

SONUÇ: PEEP 8 ve PEEP 5 uygulamasının İKB artışına benzer etkileri olsa da PEEP artışlarının ultrasonografi ile OSKÇ ölçülerek yapılmasının daha güvenli olacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Obezite, Laparoskopi, OSKÇ, PEEP, Ultrasonografi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Positive end-expiratory pressure (PEEP) application, which is used to improve oxygenation by keeping the alveoli open, may cause an additional increase in intracranial pressure (ICP) during pneumoperitoneum in obese patients. In this study, the effect of different PEEP applications on the optic nerve sheath diameter (ONSD) in obese patients undergoing laparoscopic surgery was evaluated.

MATERIAL AND METHODS: The study included 26 patients with a Body Mass Index (BMI) of ≥ 30 and the American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II status undergoing laparoscopic surgery in the reverse Trendelenburg position. After anesthesia induction, the patients were randomly allocated to either the PEEP 5 group or the PEEP 8 group. The patients were compared with respect to age, gender, BMI, ASA status, operations performed, and the hemodynamic data and ONSD values recorded intraoperatively at regular intervals.

RESULTS: 22 patients completed the study. Except for gender ($p=0.020$), there was no difference in demographic and hemodynamic data between the groups. No difference was observed between the groups in respect of ONSD measurements at all times. In the intra-group comparisons, there was no difference in the ONSD values within the PEEP 5 group, whereas in the PEEP 8 group, the measurements at 5 minutes (T2) and 30 minutes (T3) after pneumoperitoneum, and at the end of surgery (T4) were significantly higher than the basal measurements (T1) ($p=0.010$, $p=0.003$, $p=0.012$).

CONCLUSIONS: Although PEEP 8 and PEEP 5 applications have similar effects to ICP increase, we thought that it would be safer to apply PEEP increments by measuring ONSD via ultrasonography.

KEYWORDS: Obesity, Laparoscopy, ONSD, PEEP, Ultrasonography.

Geliş Tarihi / Received: 05.10.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 22.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof. Dr. Elif DOĞAN BAKI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

E-mail: elifbaki1973@gmail.com

Orcid No(Sırasıyla):0000-0002-5189-0029, 0000-0002-3861-8442, 0000-0001-6739-0670, 0000-0001-5345-1735, 0000-0001-9644-2185, 0000-0002-7303-6034, 0000-0002-7994-7816

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (17.06.2019/ 2011-KAEK-2/2019-224).

INTRODUCTION

Obesity, which is now a global epidemic, is accepted as a complex and multifactorial disease that negatively affects health. An increase in intra-abdominal pressure (IAP) is associated with obesity, and it has been reported that IAP increases as waist circumference increases in obese patients (1).

Laparoscopic surgery, as an alternative to open surgery, is widely applied because of advantages such as decreased bleeding and postoperative pain, less hospital stay, and enhanced cosmetic results. However, using carbon dioxide (CO₂) pneumoperitoneum (PNP) is necessary for laparoscopy to improve the operator's visual area, which can cause undesirable effects affecting many systems, including the respiratory and central nervous systems (2). Atelectasis and a reduction in functional residual capacity (FRC) caused by general anesthesia are further increased by abdominal CO₂ insufflation, and increased IAP and atelectasis reduce lung compliance. Partial arterial oxygen pressure (PaO₂) also decreases due to atelectasis, decreased FRC, ventilation/perfusion disorder, and pulmonary shunts. In obese patients, the decrease in FRC is greater during anesthesia, and there is a linear relationship between Body Mass Index (BMI) and FRC. Obese patients are more vulnerable to atelectasis (3). A lung protective ventilation strategy consisting of low tidal volume and positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation is known to evolve postoperative respiratory outcomes in patients at high surgical risk, including patients undergoing laparoscopic surgery (4).

Evaluation of optic nerve sheath diameter (ONSD) with non-invasive ultrasonography has been shown to be proper in defining raised intracranial pressure (ICP) as it reflects pressure changes in the subarachnoid space and variations in cerebrospinal fluid in the optic nerve sheath (5). While consensus has not yet been reached in the literature regarding ONSD baseline for increased ICP, in one recent study, ONSD of 5mm was defined as an indicator of high ICP, while ONSD >5.5 mm was considered significant in obese patients (6).

Although there are studies investigating the relationship between obesity and ICD in lapa-

roscopic bariatric surgery in the literature, the number of studies comparing PEEP is limited (6). The purpose of this study was to interpret the effect of different PEEP applications on optic nerve sheath diameter in obese patients who were planning to undergo laparoscopic surgery under general anesthesia.

MATERIAL AND METHODS

This randomized clinical study prospectively enrolled 26 patients, aged 18-65 years, with American Society of Anesthesiologists physical status (ASA) I-II and a Body Mass Index (BMI) of ≥ 30 , who were undergoing laparoscopic general surgery (obesity, cholecystectomy, hiatal hernia repair). Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), severe heart failure, hypertension, seizures, glaucoma, eye and eyelid infection, patients with a history of disease that may cause increased intracranial pressure (intracranial mass, edema, hematoma, abscess, presence of cyst, hydrocephalus), and pregnant patients were not included in the study. Cases which were converted from laparoscopy to open surgery and those who were hypertensive intraoperatively were excluded from the study.

Entering the operation room, standard anesthesia monitoring (peripheral oxygen saturation (SPO₂), electrocardiogram (ECG), non-invasive arterial blood pressure (BP), and end-tidal carbon dioxide (ET-CO₂)) was applied to all patients. After preoxygenation, the patients were intubated by applying standard general anesthesia induction (Aritmal 1mg/kg, Propofol 2mg/kg, Fentanyl 2mcg/kg, Rocuronium 0.6 mg/kg). Anesthesia was continued with 1 MAC Desflurane in a 50% oxygen/air mixture, 1 mcg/kg fentanyl, and 0.1 mg/kg rocuronium at 30 min intervals. All patients were ventilated with an Avance anesthesia machine (GE Healthcare, Madison, WI, USA) (Datex-Ohmeda, Inc, Madison WI 53707-7550 USA9). Using numbered sealed envelopes, the patients were randomly separated into two groups: the PEEP 5 group (n=13) and the PEEP 8 group (n=13). In both groups, the inspiratory to expiratory time ratio was 1:2, and the inspired oxygen fraction (FIO₂) was 0.5 (balanced with air).

Ventilator settings in Group PEEP 5 were a tidal volume of 6 ml/kg according to Ide-

al Body Weight (IBW) and PEEP set at 5 cm H₂O. In Group PEEP 8, tidal volume was 6 ml/kg (IBW) and PEEP was set to 8 cm H₂O. The respiratory rate was corrected to keep ETCO₂ between 30-40 mmHg in both groups.

At the end of the surgical operation, suggamadex (2mg/kg, iv) was administered to reverse neuromuscular blockade and patients were extubated and taken to the recovery room. (*Propofol, Fentanyl, and Rocuronium* were administered according to lean body weight (LBW), and *Sugammadex* was administered according to IBW (7). IBW was calculated using the formula " $45.5 + 0.91 \times (\text{Height (cm)} - 152.4)$ " for females, and " $50 + 0.91 \times (\text{Height (cm)} - 152.4)$ " for males and $LBW = IBW \times 1.2$)

Age, gender, weight, BMI, ASA classification, type of surgery, and operation time were recorded for each patient. Hemodynamic parameters of non-invasive mean arterial pressure, heart rate, peripheral O₂ saturation, and ETCO₂ were recorded at regular intervals intraoperatively.

Optic Nerve Sheath Diameter (ONSD) Measurement

In the ONSD measurements, a thick layer of sterile water-soluble gel was applied to the closed upper eyelid, and then a linear 12 MHz ultrasound probe (Philips Xperius Ultrasound HC795101, 4-12 MHz) was carefully placed on the upper eyelid over the gel. Without applying excessive pressure, the entrance of the optic nerve to the orbital globe was viewed on the monitor in 2D mode.

ONSD measurements were taken from the area between the hyperechoic dural sheaths located at the edge of the hypoechoic subarachnoid area surrounding the optic nerve. The image with the most suitable contrast was identified, then the image was frozen and the diameter of the ONSD was measured 3 mm behind the optic disc using an electronic caliper in both eyes and the mean value was used in the analysis (**Image 1**). After the measurement was finished, the gel applied to the eyelid was wiped with a clean napkin. The ONSD measurements were taken by a single anesthesiologist, 4 times in total throughout the surgery; prior to PNP (baseline, T1), during insufflation at 5 minutes (supine, T2) and 30 minutes (reverse-Trendelenburg, T3), and after deflation of PNP (supine, T4). The pneumoperitoneum was main-

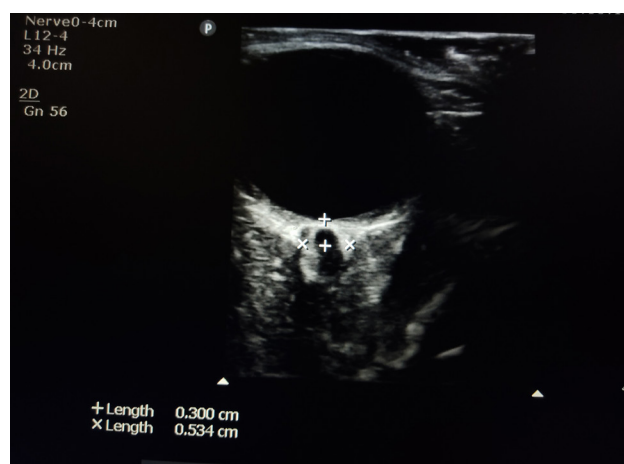


Image 1: The diameter of the ONSD was measured 3 mm behind the optic disc using an electronic caliper

Ethical Committee

Ethics committee approval was obtained from the Ethics Committee of Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine (June 17, 2019 with a codenumber 2011-KAEK-2/2019-224).

Statistical Analysis

The sample size was determined regarding original research articles in the literature (6). The primary end-point of the study was defined as an increase in ONSD values of 10% (ONSD in obese patients was mean 5.5 mm, the standard deviation was 0.5 mm (6). Using G-Power 3.1.9.2 software, the sample size was determined to be 22 patients to produce a significant difference with an effect size of 0.5, $\alpha = 0.05$, and power =80%. Considering a drop-out rate of 15%, it was planned to include 26 patients. Statistical analyses were performed using SPSS software (SPSS version 20; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive analyses were assessed as mean and standard deviation values for normally distributed variables, and median and (minimum–maximum) values for non-normally distributed variables. The Mann-Whitney U-test and Student's t-test were used to compare continuous variables, and the Chi-square test was used to compare categorical variables. The Paired Samples test was used to compare preoperative and postoperative variables. A value of $p < 0.5$ was considered statistically significant.

RESULTS

Initially 26 patients aged 18-65 years with a BMI of ≥ 30 , in the ASA 1-2 group who underwent laparoscopic surgery in the reverse

Trendelenburg position were enrolled. The study was completed with 12 patients in the PEEP 5 group and 10 patients in the PEEP 8 group; one patient from each group was hypertensive during the surgery and two patients in the PEEP 8 group were converted from laparoscopic surgery to open surgery. So these 4 patients were not included for study. There was no difference in demographic data between the groups in terms of age, BMI, comorbidity and ASA (**Table 1**).

Table 1: Demographic data of patients, and distribution of surgeries according to the groups

	Group PEEP 5 (n=12)	Group PEEP 8 (n=10)	Total (n=22)	p
Gender, F/M, n (%)	7 (58.3) / 5 (41.7)	10 (100) / 0	17 (77.3) / 5 (22.7)	0.020*
Age (years)	39.75 ± 13.72	46.10 ± 11.79		0.264*
BMI, kg/m ²	36.82 (30.42 - 46.67)	34.18 (30.20 - 48.40)		0.895*
ASA, I/II, n (%)	7 (58.3) / 5 (41.7)	2 (20) / (80) 8	9 (40.9) / 13 (59.1)	0.069*
Additional disease, none/yes, n (%)	8 (66.7) / 4 (33.3)	4 (40) / 6 (60)	12 (54.5) / 10 (45.5)	0.211*
Type of surgery				
Laparoscopic cholecystectomy/ Bariatric surgery/ Hiatal hernia	6 (50) / 3 (25) / 3 (25)	7 (70) / 3 (30) / 0	13 (59.1) / 6 (27.3) / 3 (13.6)	0.232*
Duration of Surgery (minutes)	75 (49-155)	65.5 (51-130)	68 (49-155)	0.923*

*Student's t-test, *Mann Whitney U-test, *Chi-Square test
BMI, Body mass index, F/M; female/male
Data are defined as number of patients (percentage), mean ± standard deviation, and median (minimum-maximum) values.

The gender difference between the groups was significant with a total of 17 female (77.3 %) and 5 male (22.7 %) patients (p=0.020). There was no significant difference between the groups in terms of the type of operations performed and their duration (p=0.232; p=0.923, (Table 1). Non-invasive mean arterial pressure (MAP) and heart rate of the patients were similar in both groups intraoperatively (**Figure 1a-1b**).

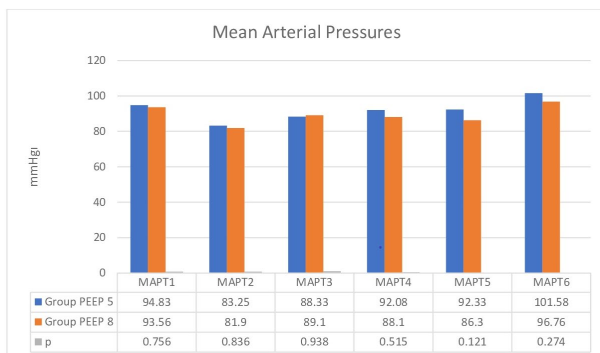


Figure 1a: Mean arterial pressures of patients
T1; prior to induction (baseline),
T2; 5 minutes after induction
T3; during insufflation at 5minutes (supine) ,
T4; 30 min (reverse-Trendelenburg),
T5; after deflation of PNP (supine)
T6; post extubation

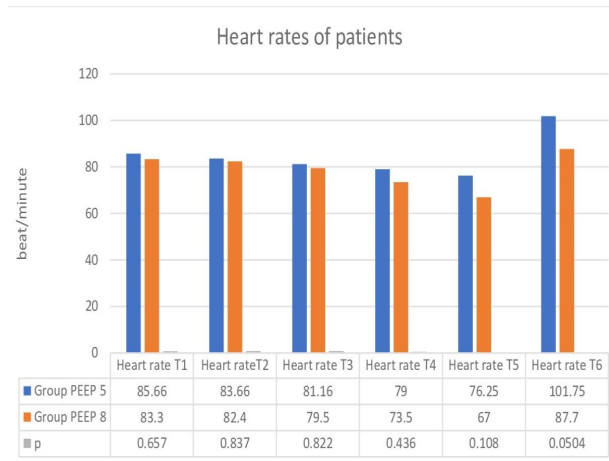


Figure 1b: Heart rates of patients
T1; prior to induction (baseline),
T2; 5 minutes after induction
T3; during insufflation at 5minutes (supine) ,
T4; 30 min (reverse-Trendelenburg),
T5; after deflation of PNP (supine)
T6; post extubation

The ETCO₂ and P peak levels of the patients were similar in both groups intraoperatively (**Table 2**).

Table 2: Comparisons of intraoperative ETCO₂ and P peak levels of the patients

	Group PEEP 5 (n=12)	Group PEEP 8 (n=10)	p
ETCO ₂ T1, mmHg	34.66 ± 2.34	35.00 ± 3.43	0.790*
ETCO ₂ T2, mmHg	35.83 ± 2.36	37.30 ± 2.26	0.156*
ETCO ₂ T3, mmHg	36.25 ± 2.52	35.80 ± 1.93	0.650*
ETCO ₂ T4, mmHg	34.33 ± 2.30	33.40 ± 1.57	0.292*
P peak T1, cmH ₂ O	19.50 (15-30)	19 (15-30)	0.894*
P peak T2, cmH ₂ O	25.25 ± 4.80	27.10 ± 3.72	0.333*
P peak T3, cmH ₂ O	26.00 ± 4.43	25.00 ± 4.66	0.612*
P peak T4, cmH ₂ O	22.00 ± 2.89	22.20 ± 4.13	0.895*

*Student's T-test, *Mann Whitney U-test, ETCO₂; end tidal carbon dioxide
T1; 5 minutes after anesthesia induction, T2; 5th minute of pneumoperitoneum, T3; 30th minute of pneumoperitoneum, T4; end of surgery,
Data are defined as mean ± standard deviation, and median (minimum-maximum) values.

The ONSD values were compared between and within the groups (**Table 3, Table 4a - 4b**).

Table 3: Comparisons of ONSD values between the groups

	Group PEEP 5 (n=12)	Group PEEP 8 (n=10)	p*
ONSD, mm T1	5.55 ± 0.54	5.46 ± 0.48	0.705
ONSD, mm T2	5.64 ± 0.34	5.84 ± 0.68	0.417
ONSD, mm T3	5.60 ± 0.39	5.86 ± 0.63	0.258
ONSD, mm T4	5.44 ± 0.45	5.88 ± 0.73	0.101

*Student -T test,
T1; prior to PNP (baseline),
T2; during insufflation at 5 (supine) ,
T3; 30 min (reverse-Trendelenburg),
T4; after deflation of PNP (supine)
Data are defined as mean ± standard deviation values.

Table 4a: Comparisons of ONSD values in Group PEEP 8

Group PEEP 8, n=10	p*
T1 (5.46 ± 0.48) / T2 (5.84 ± 0.68)	0.010
T1 (5.46 ± 0.48) / T3 (5.86 ± 0.63)	0.003
T1 (5.46 ± 0.48) / T4 (5.88 ± 0.73)	0.012
T2 (5.84 ± 0.68) / T1 (5.46 ± 0.48)	0.010
T2 (5.84 ± 0.68) / T3 (5.86 ± 0.63)	0.841
T2 (5.84 ± 0.68) / T4 (5.88 ± 0.73)	0.776
T3 (5.86 ± 0.63) / T1 (5.46 ± 0.48)	0.003
T3 (5.86 ± 0.63) / T2 (5.84 ± 0.68)	0.841
T3 (5.86 ± 0.63) / T4 (5.88 ± 0.73)	0.843
T4 (5.88 ± 0.73) / T1 (5.46 ± 0.48)	0.012
T4 (5.88 ± 0.73) / T2 (5.84 ± 0.68)	0.776
T4 (5.88 ± 0.73) / T3 (5.86 ± 0.63)	0.843

*Paired Samples test
T1; prior to PNP (baseline),
T2; during insufflation at 5 (supine) ,
T3; 30 min (reverse-Trendelenburg),
T4; after deflation of PNP (supine)
Data are defined as mean ± standard deviation values.

Table 4b: Comparisons of ONSD values in Group PEEP 5

Group PEEP 5, n=12	P*
T1 (5.55 ± 0.54) / T2 (5.64 ± 0.34)	0.396
T1 (5.55 ± 0.54) / T3 (5.60 ± 0.39)	0.585
T1 (5.55 ± 0.54) / T4 (5.44 ± 0.45)	0.313
T2 (5.64 ± 0.34) / T1 (5.55 ± 0.54)	0.396
T2 (5.64 ± 0.34) / T3 (5.60 ± 0.39)	0.722
T2 (5.64 ± 0.34) / T4 (5.44 ± 0.45)	0.056
T3 (5.60 ± 0.39) / T1 (5.55 ± 0.54)	0.585
T3 (5.60 ± 0.39) / T2 (5.64 ± 0.34)	0.722
T3 (5.60 ± 0.39) / T4 (5.44 ± 0.45)	0.069
T4 (5.44 ± 0.45) / T1 (5.55 ± 0.54)	0.313
T4 (5.44 ± 0.45) / T2 (5.64 ± 0.34)	0.056
T4 (5.44 ± 0.45) / T3 (5.60 ± 0.39)	0.069

* Paired Samples test

T1: prior to PNP (baseline).

T2: during insufflation at 5 (supine).

T3: 30 min (reverse-Trendelenburg).

T4: after deflation of PNP (supine)

Data are defined as mean ± standard deviation values.

No significant difference was found between the two groups in respect of the ONSD measurements at all times (Table 3). In the intra-group comparisons, the measurements of the patients in Group PEEP 8 during insufflation at 5 min (supine, T2) and at 30 mins (reverse-Trendelenburg, T3), and immediately after deflation of PNP (supine, T4) were found to be significantly higher than the baseline ONSD measurements ($p=0.010$, $p=0.003$, and $p=0.012$, respectively) (Table 4a). The ONSD measurements of the Group PEEP 5 patients did not differ significantly at any of the time points (Table 4b).

The ONSD values were then evaluated by separating the patients into 3 groups according to BMI (Group 1: BMI=30-30.4, Group 2: BMI = 35-39.9, Group 3: BMI \geq 40), and no statistically significant difference was observed between the groups. In Group 1 and Group 2, the increases at T2 and T3 almost returned to baseline values at T4, and in Group 3, the increase at T2 and T3 remained high at T4 (Table 5a).

Then we compared the mean ONSD values of group of patients with BMI \geq 40 at Table 5b. The mean ONSD values were similar between the groups.

Table 5a: Comparisons of ONSD values according to patient BMI values

	BMI=30- 34.9 (n=10)	BMI=35-39.9 (n=5)	BMI \geq 40 (n=7)	p*
T1	5.46 ± 0.41	5.65 ± 0.70	5.48 ± 0.53	0.796
T2	5.76 ± 0.45	5.68 ± 0.50	5.74 ± 0.68	0.964
T3	5.66 ± 0.46	5.70 ± 0.43	5.82 ± 0.68	0.824
T4	5.56 ± 0.48	5.54 ± 0.42	5.82 ± 0.91	0.670

*ANOVA, BMI; body mass index

T1: prior to PNP (baseline).

T2: during insufflation at 5 (supine).

T3: 30 min (reverse-Trendelenburg).

T4: after deflation of PNP (supine)

Data are defined as mean ± standard deviation values.

Table 5b: Comparisons of ONSD values of patients' with BMI \geq 40 between two groups

	Group PEEP 5 (n=3)	Group PEEP 8 (n=4)	p*
T1	5.23 ± 0.58	5.67 ± 0.47	0.319
T2	5.30 ± 0.21	6.07 ± 0.75	0.153
T3	5.43 ± 0.37	6.12 ± 0.75	0.212
T4	5.23 ± 0.27	6.26 ± 1.01	0.151

*Student T test, BMI; body mass index

T1: prior to PNP (baseline).

T2: during insufflation at 5 (supine).

T3: 30 min (reverse-Trendelenburg).

T4: after deflation of PNP (supine)

Data are defined as mean ± standard deviation values

DISCUSSION

PEEP application, which is used to improve oxygenation by keeping alveoli open, may cause an additional increase in intracranial pressure ICP by compressing cerebrospinal flow outflow and cerebral venous drainage during pneumoperitoneum in obese patients undergoing laparoscopic surgery (6, 8). There are studies in literature investigating whether PEEP application increases or does not affect ICP (6, 9, 10). However, no study could be found investigating the effect of different PEEP applications on ONSD in obese patients who underwent laparoscopic surgery in reverse Trendelenburg position. The most important findings of this study were, 1) no significant difference was found between the two groups in the measurements performed at the 5th minute after PNP in the supine position (T2) or at the 30th minute in the reverse Trendelenburg position (T3) ($p=0.417$, $p=0.258$), 2) in the within group comparisons, all measurements (T2, T3, T4) during PNP in the group applied with 8 cmH₂O PEEP were significantly higher than the baseline ONSD measurements (T1) whereas the ONSD measurements of Group PEEP 5 patients did not differ significantly in all positions, 3). When the patients were compared according to BMI, it was observed that the increases in ONSD after PNP continued, was terminated in patients with BMI \geq 40.

Morbidly obese patients are more prone to improve atelectasis due to decreased lung compliance and FRC. A minimal level of PEEP (3-5 cm H₂O) is applied to help patients maintain their normal FRC, while not stretching the normally

ventilated alveoli. There are three clinically applicable levels of PEEP: Minimum or physiological PEEP: Minimum levels of PEEP (3 – 5 cm H₂O) are administered to help maintain the patient's normal FRC. It does not cause complications as a very small amount of pressure is applied with minimum PEEP. Moderate PEEP: Its limits are 5 – 15 cm H₂O. It is the most commonly used therapeutic PEEP range. Maximum PEEP: Values above 15 cm H₂O are considered high PEEP acceptable. It is useful in some special diseases (ARDS etc.). We used 5 cm H₂O minimal PEEP and 8 cm H₂O moderate PEEP as in the study done by Chin et al. (10). Fahry et al. showed a decrease in thorax and lung compliance during laparoscopic surgery and reported that this may be important, especially in obese or pulmonary pathology patients (11). Muench et al. examined the effects of different PEEP levels on ICP, cerebral oxygenation, regional cerebral blood flow, and systemic hemodynamic variables, and examined the effects of PEEP levels ranging from 0 to 20 cm H₂O, and found that increased PEEP pressures caused a significant decrease in MAP and cerebral blood flow (12). However, the change in cerebral blood flow was stated to be mainly due to the change in MAP, and that cerebral perfusion was not impaired when stable MAP was maintained. In the current study, the mean arterial pressures of the patients were within normal ranges in both groups, and there was no statistically significant difference between the groups. During the operation, the patients were followed up with EtCO₂ monitoring, which was attempted to be kept within a certain range. In this way, it was tried to prevent the increase in CO₂ that would cause an increase in ICP.

Although invasive methods are the gold standard for ICP measurement, non-invasive imaging methods such as CT and MR are also used. However, real-time measurements cannot be made precisely with these imaging methods, and they take time to perform and repeat (13). The method of determining increased ICP by measuring the ONSD with the help of ocular ultrasonography is becoming widespread and when it is compared with pressure measurements using intraparenchymal or intraventricular devices, results with ultrasound have been shown to have high consistency and

correctness (14, 15). As yet, there is no definitive consensus on the normal values of ONSD, but it has been stated that changes in ICP are strongly correlated with changes in ONSD and any increase in ONSD can be used to determine increased ICP. Ultrasonographic measurement requires experience and there is a risk of operator-related subjective data measurement. However, compared to other complex ultrasonographic measurements of ONSD, it is adequately and well standardized, and the results can be easily reproduced. In previous studies comparing the gold standard methods of ICP measurement with ONSD, it was shown that ONSD values > 6.3 mm were associated with 96 % increased ICP (20 mmHg) (14). In a study of patients who underwent laparoscopic prostatectomy, Chin et al. compared the change in ONSD diameter in a group not applied with PEEP and in a group applied with 8 cmH₂O PEEP (10). The measurements at T1 time (post-anesthesia induction-pre-PNP) were found to be significantly increased in the PEEP group compared to T0 (pre-anesthesia induction, basal values) ($p=0.021$). After PNP, both groups showed an increase in their measurements following the baseline and PEEP application of ONSD, but no significant difference was observed between the two groups ($p=0.618$) (10). In the current study, no significant difference was found between the two groups in the measurements performed at the 5th minute after PNP in the supine position (T2) and at the 30th minute in the reverse Trendelenburg position (T3) ($p=0.417$, $p=0.258$). However, when compared within the groups, there was no significant difference between the measurements taken at 5 and 30 minutes after PNP application and the baseline value in the PEEP 5 group ($p=0.396$, $p=0.583$), whereas a significant difference was found in the PEEP 8 group ($p=0.010$, 0.003). In addition, when PNP was terminated, no difference was observed between T4 values and baseline (T1) ONSD values in the PEEP 5 group ($p=0.313$), while a significant difference was observed in the PEEP 8 group ($p=0.012$). Although we used moderate PEEP of 8 cm H₂O, mean ONSD values increased during PNP. If we consider that the BMIs, operation times, and types of patients were similar in both groups, we can think that the high ONSD values may

be due to high PEEP. When the patients were grouped according to BMI, it was observed that the high ONSD values persisted after PNP was terminated in patients with BMI ≥ 40 . Considering the surgery and its duration, this difference may be more pronounced in patients with higher BMI in long-lasting laparoscopic cases. In the current study, although the mean ONSD values in the PEEP 8 group were higher than the PEEP 5 group, no statistical difference was found between the two groups. We thought that this similarity might be due to the small number of patients in the groups. Similarly, in a meta-analysis by Kim et al., a significant increase was seen in ONSD measurements performed in prolonged laparoscopic surgeries (16).

As there is no definite consensus about the normal breakpoints of ONSD, the effects of PNP, position and PEEP application have been examined in most studies to date by comparing the baseline values of all patients and comparing the groups. Maude et al. found a mean baseline ONSD diameter of 4.41 mm (4.25-4.7) in 136 normal subjects (17). In a study by Dip et al., the mean initial ONSD value was found to be 4.81 mm (6). In the present study, the mean initial ONSD values measured in both groups were determined as 5.55 ± 0.54 and 5.46 ± 0.48 mm, respectively.

One of the indispensable components of laparoscopic surgeries is position. Head down (Trendelenburg) and head up (reverse Trendelenburg) positions are used to provide adequate vision. The effects of increased ICP due to PNP applied in both positions on cerebral perfusion have not been clearly demonstrated (18, 19). In animal experiments, it has been reported that the PNP and head-up position increase by approximately 10 mmHg (20). However, in laparoscopic surgeries performed in the head-down position, CVP and ICP have been shown to significantly increase with increasing pressure in the right atrium, and ICP has been shown to increase with the increase in MAP (21). Awad et al. examined patients who underwent laparoscopic radical prostatectomy and reported that intraocular pressure increased by approximately 13.3 mmHg in relation to the duration of surgery (19).

In laparoscopic cholecystectomy, hiatal hernia repair, and sleeve gastrectomy operations, the head-up position (reverse Trendelenburg) is used. In this position, the decreased venous return due to PNP may deepen, and the cardiac index may decrease with preload. Afterload may increase with increasing MAP, systemic, and pulmonary vascular resistance (22). In the current study, it was attempted to provide safe cerebral perfusion pressure by giving a position of 30°-45°. No significant increase after PNP was observed in the PEEP 5 group but in the PEEP 8 group a significant increase was observed in the measurements after PNP.

Limitations of this study could be considered to be the absence of a patient group who did not receive PEEP and the fact that the PEEP 8 group consisted of only females despite randomization. Also not excluding morbidly obese patients was one of the limitations of our study too. Although we did not exclude morbidly obese patients from the study, the median BMI of patients in our study group was 36.82 in the PEEP 5 group and 34.18 in the PEEP 8 group.

Obese patients are associated with more increased IAP and ICP compared to non-obese patients, necessitating more careful PEEP applications when PNP is applied in laparoscopic surgery. In this study, PEEP 8 and PEEP 5 applications were observed to have similar effects on ICP increase in cases of laparoscopic surgery performed in the reverse Trendelenburg position. However, as the duration of PNP increased, the ICP increase in the PEEP 8 group increased significantly. The measurement of ONSD with USG could be considered for more widespread use in laparoscopic surgeries, especially in morbidly obese patients with BMI ≥ 40 , since non-invasive USG measurements may make PEEP increases safer.

REFERENCES

1. Willenberg T, Clemens R, Haegeli LM, Amann-Vesti B, Baumgartner I, Husmann M. The influence of abdominal pressure on lower extremity venous pressure and hemodynamics: a human in-vivo model simulating the effect of abdominal obesity. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(6):84-5.
2. Gainsburg DM. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(5):596-604.

3. Çelebioğlu B. What is the Effect of Positive End-expiratory Pressure (PEEP) on Postoperative Pulmonary Complications and Mortality During General Anaesthesia? *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2011;39(3):106-14.
4. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology.* 2013;118(6):1307-21.
5. Geeraerts T, Merceron S, Benhamou D, Vigue´ B, Duranteau J. Non-invasive assessment of intracranial pressure using ocular sonography in neurocritical care patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34(11):2062-7.
6. Dip F, Nguyen D, Sasson M, Menzo E Lo, Szomstein S, Rosenthal R. The relationship between intracranial pressure and obesity: an ultrasonographic evaluation of the optic nerve. *Surg Endosc.* 2016;30(6):2321-5.
7. Krishnan S (Yalçın Ş). Obezite, karaciğer hastalığı ve diğer gastrointestinal sorunları olan hastalarda anestezi yaklaşım lar. In: Barash PG, Gullen BF, Stoelting RK, eds. (Çeviri editörü; Yıldız K). *Klinik Anestezi Temelleri.* Güneş Tıp Kitabevi; Ankara; 2017:521-2.
8. McGuire G, Crossley D, Richards J, Wong D. Effects of varying levels of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Crit Care Med.* 1997; 25(6): 1059-62.
9. Georgiadis D, Schwarz S, Baumgartner RW, Veltkamp R, Schwab S. Influence of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients with acute stroke. *Stroke.* 2001;32(9): 2088-92.
10. Chin JH, Kim WJ, Lee J, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on the sonographic optic nerve sheath diameter as a surrogate for intracranial pressure during robot-assisted laparoscopic prostatectomy: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(1):1-11.
11. Fahry BG, Barnas GM, Flowers JL, Nagle SE, Njoku MJ. The effects of increased abdominal pressure on lung and chest wall mechanics during laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 1995;81(4):744-50.
12. Muench E, Bauhuf C, Roth H, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2367-72.
13. Hiler M, Czosnyka M, Hutchinson P, et al. Predictive value of initial computerized tomography scan, intracranial pressure, and state of autoregulation in patients with traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2006;104(5):731-7.
14. Kimberly HH, Shah S, Marill K, Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Acad Emerg Med.* 2008;15(2):201-4.
15. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37(7):1059-68.
16. Kim EJ, Koo BN, Choi SH, Park K, Kim MS. Ultrasonographic optic nerve sheath diameter for predicting elevated intracranial pressure during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2018;32(1):175-82.
17. Maude RR, Hossain A, Hassan MU, et al. Transorbital Sonographic Evaluation of Normal Optic Nerve Sheath Diameter in Healthy Volunteers in Bangladesh. *Plos One.* 2013;8(12):e81013.
18. Closhen D, Treiber A-H, Berres M, et al. Robotic assisted prostatic surgery in the Trendelenburg position does not impair cerebral oxygenation measured using two different monitors: A clinical observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(2):104-9.
19. Awad H, Santilli S, Ohr M, et al. The effects of steep trendelenburg positioning on intraocular pressure during robotic radical prostatectomy. *Anesth Analg.* 2009;109(2):473-8.
20. Halverson A, Buchanan R, Jacobs L, et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. *Surg Endosc.* 1998;12(3):266-9.
21. Hansen HC, Helmke K. Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. *J Neurosurg.* 1997;87(1):34-40.
22. Porchet F, Bruder N, Boulard G, Archer DP, Ravussin P. The effect of position on intracranial pressure. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1998;17(2):149-56.

LENFÖDEM TANILI HASTALARDA GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TEDAVİ KULLANIMI

THE USE OF COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE IN PATIENTS WITH LYMPHEDEMA

Hilal YEŞİL¹, Sibel EYİĞÖR², Nuran EYVAZ¹, Menekşe İNBAT²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı
²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Lenfödem (LÖ) tanısı ile takip edilen hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) kullanım sıklığının, türünün, bilgi kaynağının, kullanma nedeninin, algılanan yararın ve kullanan grubun özelliklerinin belirlenmesi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya meme kanseri ile ilişkili LÖ tanısı ile takip edilmekte olan, 20-90 yaşları arasında 100 hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, kemoterapi ve radyoterapi seans sayıları ve kullanılan medikal tedavileri yüz yüze görüşme yöntemi ile sorgulandı. Ayrıca hastalardan 'Meme Kanserine Bağlı Lenfödem Tanılı Hastalarda TAT Kullanım Sıklığı' başlıklı soru formunu doldurmaları istendi.

BULGULAR: Ortalama yaşları 54.6± 9.3 yıl olan hastaların en az bir TAT yöntemi kullanma oranı %77.0 olarak saptandı. TAT yöntemi olarak en çok masajın (n=40) ve dua etmenin (n=38) tercih edildiği saptandı. Bitki kullanan hasta sayısı 12 idi. Hastaların %48.2'si kullanmaya kendisinin karar verdiğini, %19.2'sinin ise doktor tavsiyesi ile TAT kullanmaya başladığını ifade etti. Doktor tavsiyesi ile TAT kullanan hastalarda tercih edilen yöntemler sırasıyla; kinesiyo taping uygulaması (n=24), düşük güçlü lazer uygulaması (n=19) ve yoga (n=7) idi. Çalışmamızda TAT kullanan hastaların sadece %35'inin bu konuda doktoruna bilgi verdiği görüldü.

SONUÇ: LÖ hastalarının yaklaşık yarısının TAT kullanımı ile ilgili sağlık çalışanlarına bilgi vermediği, bir çok hastanın tanı almaz veya tedavileri halen devam etmekte iken bu yöntemleri kullandığı belirlenmiştir. Özellikle LÖ ile ilgilenen klinisyenlerin rutin değerlendirme içinde yer alarak TAT yöntemlerini dökümente etmeleri ve TAT yöntemlerinin potansiyel zararları hakkında bilgi sahibi olup hastaları doğru yönlendirmeleri gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Lenfödem, Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi, Meme kanseri.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Determining the frequency, type, source of information, reason for use, perceived benefit, and characteristics of the user group of complementary and alternative therapy (CAM) in patients with lymphedema (LE).

MATERIAL AND METHODS: A total of 100 patients aged 20-90 years, who were being followed up with the diagnosis of breast cancer-related LE, were included in the study. Sociodemographic characteristics of the patients, number of chemotherapy and radiotherapy sessions and medical treatments were questioned by face-to-face interview method. In addition, patients were asked to fill out the question form titled 'Frequency of CAM Use in Patients Diagnosed with Lymphedema Due to Breast Cancer'.

RESULTS: In patients with the mean age of 54.6± 9.3 years, 77.0% used at least one CAM method. It was determined that massage (n=40) and praying (n=38) were mostly preferred as CAM methods. The utilization rate of the plant was 12. It was discovered that 48.2% of the patients chose to use it on their own, while 19.2% began using it on the advice of a doctor. The preferred methods in patients using CAM with the advice of a doctor are respectively; kinesiyo taping application (n=24), low level laser application (n=19) and yoga (n=7). In our study, it was observed that only 35% of the patients using CAM inform their doctor about this issue.

CONCLUSIONS: It has been determined that about half of LE patients do not inform health professionals about the use of CAM, and many patients use these methods as soon as they receive a diagnosis or while their treatment is still ongoing. Clinicians, especially those interested in LE, should document CAM methods by taking part in routine evaluation and have information about the potential harms of CAM methods and guide patients correctly.

KEYWORDS: Lymphedema, Complementary and alternative therapy, Breast cancer.

Geliş Tarihi / Received: 05.04.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 20.06.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Hilal YEŞİL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

E-mail: dradanur@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8291-1515, 0000-0002-9781-2712, 0000-0001-7810-9004, 0000-0003-3080-1389

Etik Kurul / Ethical Committee: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (19-6/26).

GİRİŞ

Lenfödem (LÖ), bozulmuş lenf taşınması nedeniyle vücudun bir veya daha fazla bölümünün kalıcı şişmesi ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir durumdur (1). Mevcut literatürde kompleks dekonjestif tedavi (KDT), LÖ tedavisinde uluslararası standart konservatif tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (2). Bunun yanısıra pnömatik kompresyon pompaları, düşük güçlü lazer tedavisi veya kinesiotaping gibi uygulamalarından bir veya daha fazlası da hastaların mevcut klinik durumlarına göre kullanılabilir (3).

Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Merkezi tarafından tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) yöntemleri 5 başlıkta sınıflandırılmaktadır (4). Bu yöntemler; homeopati, ayurveda gibi alternatif medikal sistemler, müzik tedavisi, dua gibi vücut-zihin tıbbi tedavileri, bitkiler, hayvansal ürünler gibi biyolojik temelli tedaviler, masaj, manüplasyon gibi manipülatif ve vücuda yönelik sistemler ve manyetik alan, gigong gibi enerji terapileri şeklinde başlıklar altında toplanmıştır. TAT yöntemleri hem genel popülasyonda, hem de kanserli hasta popülasyonunda gittikçe artan bir sıklıkta kullanılmaktadır. Bu tedavilerin kullanım nedenlerine bakıldığında; bakımı ve tedavisi güç hastalıklarda artış olması, maliyetlerinin nisbeten yüksek olması ve bu olanaklara ulaşmanın daha güç olması, sağlık çalışanlarının hastalarına yeterli süreyi ayıramaması, tedavi yöntemlerinin yan etkilerinden kaçınma sayılabilir. Meme kanseri ya da jinekolojik kanserlerden sonra lenfödem gelişen hastaların yaklaşık %50'sinin TAT yöntemlerine başvurdukları ve bunların da yarısından fazlasının en az iki TAT yöntemini kullandığı bildirilmekle birlikte bu hasta grubunda yapılan çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir (5). Komplasyonların engellenmesi, tedaviye uyumun artırılması ve başarılı bir tedavi yönetimi için, sağlık profesyonelleri, hastaların kullandıkları TAT yöntemlerini, kullanım sürelerini, kullanım sebeplerini, TAT kullanımını etkileyen faktörlerin neler olduğunu bilmek durumundadır.

Biz bu çalışmamızda lenfödem tanısı ile takip ettiğimiz hastalarımızda TAT kullanım sıklığını, türünü, bilgi kaynağını, kullanma nedenini, algılanan yararı ve kullanan grubun özelliklerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerinde meme kanseri ile ilişkili lenfödem tanısı ile takip edilmekte olan, 20 - 90 yaşları arasında, herhangi bir kognitif problemi olmayan 100 hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve uygulanmış olan tedavileri yüz yüze görüşme yöntemi ile sorulandı. Ayrıca hastalardan 'Meme Kanseriine Bağlı Lenfödem Tanılı Hastalarda TAT Kullanım Sıklığı' başlıklı soru formunu doldurmaları istendi. Bu form hastaların TAT yöntemlerine başvurup başvurmadığı, başvuruldu ise bu yöntemlerin neler olduğu, kullanma kararının nasıl verildiği ve fayda veya zarar görüp görmediği gibi sorularından oluşmakta idi.

Etik Kurul

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19-6/26 numaralı karar ile onay alınmıştır. Tüm katılımcılardan yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 22.0 programı ile yapıldı. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (aritmetik ortalama, standart sapma) ile değerlendirildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Bağımsız Grup T Testi parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Mann Withney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya meme kanseri ile ilişkili lenfödem tanılı 100 hasta dahil edildi. Ortalama yaşları 54.6 ± 9.3 yıl olan hastaların en az bir TAT yöntemi kullanma oranı %77.0 olarak saptandı. TAT kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yaş ($p=0.052$), öğrenim durumu ($p=0.648$), mesleki durum ($p=0.456$), kemoterapi kür ($p=0.453$) ve radyoterapi seans sayılarına ($p=0.699$) göre anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 1**).

TAT yöntemi olarak en çok masajın ($n=40$) ve dua etmenin ($n=38$) tercih edildiği saptandı. Bitki kullanan hasta sayısı 12 idi. Bitkiler içerisinde ise en fazla maydanoz ($n=3$) ve kantaron otunun ($n=2$) kullanıldığı görüldü (**Tablo 2**).

Tablo 1: TAT kullanan ve TAT kullanmayan lenfödemli hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

	TAT (+) (n:77)	TAT (-) (n:23)	p
Yaş (yıl) (Ortalama ± standard sapma)	53.6±9.5	57.9±7.8	0.052
Öğrenim durumu (n)			0.648
İlköğretim	18	6	
Ortaöğretim	34	7	
Yükseköğretim	25	10	
Meslek (n)			0.456
Ev hanımı	47	10	
Emekli	19	11	
Memur	7	1	
İşçi	4	0	
Serbest meslek	0	1	
Kemoterapi kür sayısı (Ortalama ± SS)	7.2 ± 3.8	6.5 ± 2.8	0.453
Radyoterapi seans sayısı (Ortalama ± SS)	25.5 ± 11.7	25.1 ± 11.1	0.699

Tablo 2: Kullanılan TAT yöntemleri (n:77)*

Masaj	40
Dua	38
Kinezyotaping	24
Düşük güçlü lazer tedavisi	19
Bitki	12
Maydanoz	3
Kantaron yağı	2
Kuru soğan	2
Isırgan	1
Lahana	1
Papatya	1
Yeşil çay	1
Kiraz sapı	1
Sıfalsu su içimi	12
Kolu zeytinyağı ile ovma	10
Vitamin	9
Türbe ziyareti	7
Yoga	7
Bitkisel ilaç kullanımı	3
Meditasyon	2

* Birden fazla yöntem kullanılmıştır

TAT yöntemi kullanan hastaların bu yöntemini kullanmaya nasıl karar verdikleri sorgulandığında; hastaların %48.2'si kendisinin karar verdiğini, %19.2'sinin ise doktor tavsiyesi ile TAT kullanmaya başladığı belirlendi. Doktor tavsiyesi ile TAT kullanan hastalarda tercih edilen yöntemler ise sırasıyla; kinesiotaping uygulaması (n=24), düşük güçlü lazer uygulaması (n=19) ve yoga (n=7) idi (Tablo 2). TAT kullanan 64 hasta çok fayda gördüğünü belirtirken, hiç faydasını görmedim ve fayda görmediğim gibi hatta zararı bile oldu diyen bir hasta olmamıştır (**Tablo 3**).

Tablo 3: Hastaların TAT yöntemlerinden fayda görme düzeyleri (n:77)

	Hasta sayısı
Çok fayda gördüm	64
Fayda gördüm	11
Biraz fayda gördüm	2
Hiç fayda görmedim	0
Zarar gördüm	0

Hastaların TAT yöntemlerine başvurma nedenleri sorgulandığında; 34 hasta kolundaki ödemin azalması için bu yöntemlere başvurduğunu belirtmiştir (**Şekil 1**). TAT kullanan 26 hasta lenfödem tedavisi başlamadan önce, 42 hasta ise lenfödem tedavisi devam ederken bu yöntemlere başvurduğunu belirtmemiştir (**Tablo 4**). Çalışmamızda TAT kullanan hastaların sadece %35'inin bu konuda doktoruna bilgi verdiği de görülmüştür.

**Şekil 1:** Lenfödem için tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerine başvurma nedeni**Tablo 4:** Hastaların TAT yöntemlerini deneme zamanı (n:77)

	Hasta sayısı
Lenfödem tedavisi başlamadan hemen önce	26
Lenfödem tedavisi devam ederken	42
Lenfödem tedavisi bittikten hemen sonra	3
Lenfödem tedavisi bittikten 1 ay-2yıl içerisinde	6

TARTIŞMA

Bu çalışmada, hastalarımızın TAT yöntemlerini sık olarak kullandıkları, çoğunlukla da masaj ve dua yöntemlerini tercih ettikleri saptanmıştır. Ayrıca meme kanseri ile ilgili lenfödem tanılı kadınların TAT kullanımı ile ilgili yöntem kendisinin karar verdiği ve sağlık çalışanlarına bilgi vermediği, özellikle çoğu hastanın tedavisi devam ederken ve tanı aldıktan hemen sonra TAT yöntemlerini kullanmayı tercih ettiği belirlenmiştir. Doktor tavsiyesi ile TAT kullanan hastalarda en çok tercih edilen yöntemin kinesiotaping uygulaması olduğu da görülmüştür. Meme kanseri ile ilişkili lenfödem tedavisinde altın standart yöntem KDT'dir (6). Bu tedavi etkin olmasına rağmen, zaman gerektirmesi, deneyimli eleman gerektirmesi, pahalı olması ve hasta uyumunun güç olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bu durumlar da hastaların alternatif tedavi yöntemlerine başvurmalarına neden olabilmektedir. Bölgeden bölgeye tedaviler farklılık göstermekle birlikte pek çok TAT yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Lenfödem hastaları da semptomlarını hafifletmek, lenfödem progresyonunu önlemek enfeksiyon riskini azaltmak için bu yöntemleri kullanabilmektedirler (7). Ancak meme kanserine bağlı lenfödem tedavisinde veya önlenmesinde TAT'ın etkinliğini destekleyen bugüne kadar sınırlı kanıt vardır (7, 8).

Literatüre baktığımızda lenfödemli hastalarda TAT kullanım sıklığının araştırıldığı yalnızca birkaç çalışma olduğu görülmektedir. Finne ve ark.'nın (8) meme ve jinekolojik malignite ile ilişkili lenfödemli 95 hasta ile yaptıkları

bir çalışmada lenfödemli hastalarda son 1 yıl içerisinde TAT kullanma oranı %45 olarak bulunmuş ve yarısından fazlasının iki veya daha fazla TAT yöntemi kullandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki oran ise bu orana göre daha yüksek bir orandır. Bunun sebebi çalışmaya alınan hasta popülasyonunun eş zamanlı olarak %98'inin konvansiyonel tedavi alıyor olması ve sınıflandırma oluşturulurken masaj ve laser tedavilerinin bu grup tedaviler olarak nitelendirilmiş olması ile ilişkilendirilebilir.

Bizim çalışmamızda en az iki TAT yöntemini kullanan hasta sayısı %50 idi Bunların çoğu da masaj, dua ve düşük güçlü lazer yöntemlerini kullanan hastalardı. Kanserli hastalarda kullanılan TAT yöntemlerine bakılıcak olursa; Boon ve ark'nın (9) meme kanseri tanılı hastaların TAT kullanımını değerlendirdikleri bir çalışmada katılımcıların %66.7'sinin TAT kullandığı belirtilirken, %62'sinin vitaminler/mineraller olmak üzere, bitkisel ilaçlar, yeşil çay, ve özel gıdalar kullandığı bildirilmiştir. Kanser tedavisi alan hastalarda geleneksel tedavilerin yanında yüksek oranda vitamin ve mineral desteklerinin TAT yöntemi olarak tercih ediliyor olması bu ürünlerin immun sistemi güçlendireceğine inanıyor olmaları ile ilişkilendirilebilir. 453 kanser tanılı katılımcının değerlendirildiği Richardson ve ark'nın çalışmasında ise, hastaların %83,3'ünün en az bir TAT yaklaşımı kullandığı ifade edilmiştir. TAT yöntemi olarak en yüksek oranda ruhsal uygulamaların (%80,5) tercih edildiği, bunun yanı sıra vitaminler ve şifalı bitkiler (%62,6), egzersiz ve fizik tedavi yöntemlerinin (%59,2) diğer sıklıkla uygulanan yöntemler olduğu saptanmıştır (10).

Bizim çalışmamızda en fazla tercih edilen TAT yöntemin masaj ve dua etmek olduğu saptanmıştır. Meme ve jinekolojik kanser ilişkili lenfödemli hastalarla yapılan çalışmada en sık tercih edilen TAT yöntemlerinin başında ise Chi makinesi, T'ai chi, E vitamini takviyeleri, meditasyon ve/veya yoga olmak üzere, TAT bildirenlerin %21 - %35'i tarafından kullanıldığı ifade edilmiştir (8). Bu farklılığın sebebi kültürel farklılıklar nedeni ile Uzakdoğu ülkelerinde bu yöntemlerin daha çok tercih edilmesi olabilir. Meme kanserli hastalar da sıkça tercih edilen bir yöntem olan beden-zihin uygulamaları içinde yer alan dua son yıllarda literatürde sorgulan-

maya başlanmıştır. Bizim çalışmamızla benzer şekilde ileri evre meme kanserli hastalarının TAT kullanımını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada en sık uygulanan TAT yönteminin dua etmek olduğu gözlemlendi (11). Çalışmamızda batı ülkelerinde yaygın olarak kullanılan homeopati, gevşeme tedavileri, refleksoloji, zihin-beden yaklaşımlarının oranının %7 olduğu saptanmıştır. Bunun sebebinin, ülkemizde bu yöntemlerin çok düşük oranlarda kullanılması; bu tekniklerle ilgili yeterli bilginin olmaması, erişimlerinin nispeten zor olması, ve toplumda kullanımının yaygın olmaması ile açıklanabilir.

Meme kanserli hastalarda eğitim düzeyi ile TAT kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde TAT tercih edenlerin etmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek okuldan mezun olma oranının arttığı gözlemlenmiştir (9). Kişilerin eğitim düzeyi arttıkça TAT yöntemlerini araştırma ve doğru bilgiye ulaşmaları kolay olabilir. Meme kanseri ilişkili lenfödemli hastalarda Ashikaga ve ark.nın yaptığı çalışmada eğitim düzeyi yükseldikçe kullanılan TAT yöntemlerinin bir arada kullanımında artış gözlemlendiği tespit edilmiştir. Bu etkinin eğitim düzeyi arttıkça gelir düzeyinin de artmasıyla ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir (12). Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda TAT kullanımıyla eğitim düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır, çalışmamıza alınan hastaların gelir düzeyinin sorgulanmamış olması bu sonuçta etkili olabilir.

Çalışmamızda hastaların büyük kısmı ödemi azaltmak ve daha etkin tedavi olabilme isteği ile TAT yöntemine başvurdukları saptanmıştır. Hastalar genellikle arkadaş veya doktor önerisi ile ya da sosyal medyadan etkilenerek TAT kullanımına başlamaya karar verilebilmektedir. Bizim çalışmamızda ise; hastaların yaklaşık yarısı TAT yöntemine kendi isteği ile başvurduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde Boon ve ark. TAT kullananların yarısının (%50,6) TAT hakkında bilgiyi ilk kez bir arkadaş veya aile üyesinden öğrendiklerini bildirdi (9). Aslında meme kanserli hastalar TAT yöntemleri en doğru bilgiyi takip edildikleri onkologlarından almayı beklemektedir (13). Bunun aksine, uygulayıcı onkologların sadece %50'si TAT ile ilgilendiği ve %77'sinin ise, kendi bilgi ve beceri düzeylerini yetersiz olarak değerlendirdiği görülmektedir (14).

Son veriler, hastaların %70'inin onkologlarının TAT tartışmak için zaman ayırmadığını düşündüklerini bildirmektedir (12). Schofield ve ark.nın önerilerine göre onkologlar hastalarının kişinin kültürel ve etnik yapısına saygı duyarak, duygusal ve ruhsal durumunu da göz önünde bulundurarak, kanıta dayalı belgelerle yol göstererek TAT kullanımını izlemeli ve takip etmelidir (15).

Bizim çalışmamızda doktor tavsiyesi ile başvuran hastalarında sırasıyla en fazla kinesiotaping, düşük güçlü lazer tedavisi ve yoga yöntemlerini tercih ettikleri belirlenmiştir. Amerikan Fizik Tedavi Derneği Onkolojik Fizik Tedavi Akademisi meme kanseri ile ilişkili lenfödemli kişiler için klinik uygulama kılavuzu önerilerine göre; evre II ve III meme kanseri ilişkili lenfödem tedavisinde kinezyolojik bantlama ile lenfödem hacminin azaltabileceğini ifade edilmektedir (6). Düşük güçlü lazer tedavisi, üst ekstremitede yerleşik lenfödemli hastalarda kompresyon veya KDT ile kombinasyon halinde düşünülebilirdiği, akupunkturun etkinliği ile ilgili ise yeterli kanıt bulunmadığını belirtmektedir (6). Kasawara ve ark.nın yaptığı meta-analiz sonuçlarına göre; meme kanseri ilişkili lenfödemli hastalarda kinezyolojik bantlamanın tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında hacim olarak üst ekstremitede lenfödemini azaltan olumlu bir etkiye sahip olduğu, kontrol grupları veya diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında ise önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (16). Düşük güçlü lazer tedavisinin meme kanserine bağlı lenfödemli kadınlarda ağrı ve şişlik üzerine etkisinin incelendiği sistematik derleme ve meta-analizde ele alınan literatürde bu tedavinin tek başına veya diğer tedavilerle kullanımında şişlik açısından anlamlı klinik oranda azalma izlendiği belirtilmiştir (17).

Yoganın meme kanseri ilişkili lenfödemli hastalar için güvenli ve etkili bir yöntem olduğu, limbo -pelvik postürün geliştirilmesi ve omuz abduksiyonunun güçlenmesi ile ağrının azalmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (18). Yoga ile lenfödemli ekstremitedeki volümün azaltılması ile ilgili olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kanıt mevcut olmasa da hem çalışma hem de kontrol gruplarında kol hacminde öncesi ve sonrası değerlendirmelerde değişiklikler gözlenmiştir (19). Meme kanseri ilişkili lenfödemli

hastalarda yoganın etkinliğinin inceleyen bir derlemede ise rutin bakımı ile karşılaştırıldığında, yoga müdahalesinin disabiliteyi, lenfödem, eklem ve kasın fibrotik değişimini azaltabileceği, eklem hareket açıklığını arttırabileceği ve yaşam kalitesini iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır (20). Meme kanseri ilişkili lenfödemli hastalarda uygulanan yoga programlarının çeşitliliği ve egzersiz sürelerinin standardize olmaması farklı sonuçlar elde edilmesinde etkili olabilmektedir. Doktor tavsiyesi ile başvuru olan bu yöntemlerin etkinliğinin net belirlenebilmesi için iyi metodolojik alt yapıya sahip randomize kontrollü çalışmaların sayısında artışa ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda 64 hasta kullandıkları TAT yöntemlerinden çok fayda gördüklerini belirtmiştir, hiç fayda görmedim diyen bir hasta ise olmamıştır. Hastaların büyük bir kısmı tedavileri devam ederken ve tanı aldıktan hemen sonra bu yöntemlere başvurduklarını belirtmişlerdir. Bunun sebebi hastaların geleneksel tedavi yöntemleri ile birleştiğinde klinik seyirde additif etki ile daha etkili bir yanıt oluşturacağını düşünmeleri olabilir. Finnane ve ark.nın yaptığı çalışmada TAT ve geleneksel tedavilerin etkinliği katılımcı algısı olarak değerlendirildiğinde TAT yöntemlerinin katılımcı algısının, ana akım tedaviler kadar yüksek derecelendirildiği bildirilmiştir (8). Lenfödemli hastalarda TAT etkinlik düzeyini inceleyen oldukça az yayın söz konusu olsa da çalışmamızda olduğu gibi algılanan etkinlik düzeyi yüksek seviyededir. Diğer yandan kullanılan TAT yöntemlerinin çoğu geleneksel tedavilerle eşzamanlı kullanılması sebebiyle etkinliğin tam olarak ayırt edebilmek mümkün değildir.

Sonuç olarak lenfödem tedavisinde kür sağlayan bir tedavi yönteminin henüz olmaması bu hastaların fayda görme beklentisi ile alternatif tıp yöntemlerine başvuru sıklığını giderek artırmaktadır. Lenfödem tanılı meme kanserli bireylerin yaklaşık yarısının tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı ile ilgili sağlık çalışanlarına bilgi vermediği, bir çok hastanın tanı alır almaz veya tedavileri halen devam etmekte iken bu yöntemleri kullandığı belirlenmiştir. Özellikle lenfödem ilgilenen klinisyenlerin bu hastaların TAT yöntemi kullanabileceğini göz önünde bulundurmaları, rutin değerlendirme içinde yer alarak TAT yöntemlerini dökümen-

te etmeleri ve TAT yöntemlerinin potansiyel zararları hakkında bilgi sahibi olmaları ve hastaları doğru yönlendirmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Morris C, Wonders KY. Concise review on the safety of exercise on symptoms of lymphedema. *World J Clin Oncol*. 2015;6(4):43–4.
2. Rodrick JR, Poage E, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Complementary, alternative, and other noncomplete decongestive therapy treatment methods in the management of lymphedema: A systematic search and review. *PMR*. 2014;6(3):250–74.
3. Vignes S, Blanchard M, Arrault M, Porcher R. Intensive complete decongestive physiotherapy for cancer-related upper-limb lymphedema: 11 days achieved greater volume reduction than 4. *Gynecol Oncol*. 2013;131(1):127–30.
4. Koithan M. Introducing Complementary and Alternative Therapies. *J Nurse Pract*. 2010; 5(1): 18–20.
5. Wanchai A, Armer JM, Stewart BR. Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer: A systematic review. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(4):45–55.
6. Davies C, Levenhagen K, Ryans K, Perdomo M, Gilchrist L. Interventions for breast cancer-related lymphedema: Clinical practice guideline from the academy of oncologic physical therapy of APTA. *Phys Ther*. 2020;100(7):1163–79.
7. Wanchai A, Armer JM, Stewart BR. Complementary and Alternative Medicine and Lymphedema. *Semin Oncol Nurs*. 2013;29(1):41–9.
8. Finnane A, Liu Y, Battistutta D, Janda M, Hayes SC. Lymphedema after breast or gynecological cancer: Use and effectiveness of mainstream and complementary therapies. *J Altern Complement Med*. 2011;17(9):867–9.
9. Boon H, Stewart M, Kennard MA, et al. Use of complementary/alternative medicine by breast cancer survivors in Ontario: Prevalence and perceptions. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2515–21.
10. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2505–14.
11. Fremd C, Hack CC, Schneeweiss A, et al. Use of complementary and integrative medicine among German breast cancer patients: predictors and implications for patient care within the PRAEGNANT study network. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1239–45.
12. Ashikaga T, Bosompra K, O'Brien P, Nelson L. Use of complimentary and alternative medicine by breast cancer patients: Prevalence, patterns and communication with physicians. *Support Care Cancer*. 2002;10(7):542–8.
13. Münstedt K, Vogt T, Rabanus ME, Hübner J. Wishes and beliefs of cancer patients regarding counseling on integrative medicine. *Breast Care*. 2014;9(6):416–20.
14. Trimborn A, Senf B, Muenstedt K, et al. Attitude of employees of a university clinic to complementary and alternative medicine in oncology. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2641–5.
15. Schofield P, Diggins J, Charleson C, Marigliani R, Jefford M. Effectively discussing complementary and alternative medicine in a conventional oncology setting: Communication recommendations for clinicians. *Patient Educ Couns*. 2010;79(2):143–51.
16. Kasawara KT, Mapa JMR, Ferreira V, et al. Effects of Kinesio Taping on breast cancer-related lymphedema: A meta-analysis in clinical trials. *Physiother Theory Pract*. 2018;34(5):337–45.
17. Smoot B, Chiavola-Larson L, Lee J, Manibusan H, Allen DD. Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2015;9(2):287–304.
18. Loudon A, Barnett T, Piller N, Immink MA, Visentin D, Williams AD. The effects of yoga on shoulder and spinal actions for women with breast cancer-related lymphoedema of the arm: A randomised controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16 (1).
19. Pasyar N, Barshan Tashnizi N, Mansouri P, Tahmasebi S. Effect of yoga exercise on the quality of life and upper extremity volume among women with breast cancer related lymphedema: A pilot study. *Eur J Oncol Nurs*. 2019;42:103–9.
20. Wei CW, Wu YC, Chen PY, Chen PE, Chi CC, Tung TH. Effectiveness of Yoga Interventions in Breast Cancer-Related lymphedema: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. 2019;36:49–55.

ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT KORONER SENDROM OLAN HASTALARDA KAPI BALON ZAMANININ ANALİZİ

ANALYSIS OF DOOR TO BALLOON TIME IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME ADMITTED TO THE EMERGENCY DEPARTMENT

Mustafa ALPASLAN

Nevşehir Devlet Hastanesi Acil Tıp Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Acil serviste akut koroner sendrom teşhisi konularak hastaneye yatış yapılan hastaların acil serviste teşhis konulma, konsültasyon süreci ve primer perkütan girişim yapılma süreçlerinin analizini yaparak daha başarılı sonuçlar elde edebilmek adına veriler elde etmek ve literatüre katkı sağlayabilecek öneriler sunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: İkinci basamak bir hastanede retrospektif olarak 01.01.2021 - 31.12.2021 tarihleri arasında acil servisten akut koroner sendrom tanısı ile hastaneye yatırılan ve bu süre içerisinde koroner anjiyografi ünitesinde işlem yapılan hastaların incelenmesi ile yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmada 694 hasta değerlendirildi. Hastaların %67,4'ü erkekti. Genel yaş ortalaması $65,59 \pm 13,59$ 'du. Vakaların %23,5'ü ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, %76,5'i ise ST segment elevasyonu olmayan, kararsız anjina olarak değerlendirilmiştir. Toplam 515 hastada perkütan koroner girişim işlemi yapılmıştır. Ortalama konsültasyon süresi $195,98 \pm 140$ dakika olurken, akut ST elevasyonlu vakalarda ortalama $21,90 \pm 28,3$ dakika ve ST elevasyonu olmayan vakalarda ise $174,44 \pm 142,7$ dakika olmuştur. Akut ST elevasyonu olan vakalarda perkütan koroner girişim ortalama $28,89 \pm 23,14$ dakika, ST elevasyonu olmayan vakalarda ise ortalama $285,44 \pm 265,79$ dakika içerisinde yapılmıştır.

SONUÇ: Araştırmalara göre akut koroner sendromda erken dönemde yapılan primer perkütan girişim işlemi mortaliteyi önemli derecede azaltmaktadır. Bu yüzden kapı balon zamanının oldukça kısa tutulması gerekir.

ANAHTAR KELİMELE: Miyokardiyal infarktüs, Akut koroner sendrom, Perkütan koroner girişim.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze the processes of diagnosis, consultation process and primary percutaneous intervention of patients hospitalized with acute coronary syndrome in the emergency department in order to obtain data to achieve more successful results and to provide suggestions that can contribute to the literature.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective study was conducted in a secondary care hospital between 01.01.2021 and 31.12.2021 by examining the patients who were hospitalized from the emergency department with a diagnosis of acute coronary syndrome and who underwent procedures in the coronary angiography unit during this period.

RESULTS: 694 patients were evaluated in the study. 67.4% of the patients were male. The overall mean age was 65.59 ± 13.59 years. 23.5% of the cases were ST segment elevation myocardial infarction and 76.5% were unstable angina without ST segment elevation. Percutaneous coronary intervention was performed in 515 patients. The mean consultation time was 195.98 ± 140 minutes, 21.90 ± 28.3 minutes in cases with acute ST elevation and 174.44 ± 142.7 minutes in cases without ST elevation. Percutaneous coronary intervention was performed in a mean of 28.89 ± 23.14 minutes in patients with acute ST elevation and 285.44 ± 265.79 minutes in patients without ST elevation.

CONCLUSIONS: Studies have shown that early primary percutaneous intervention in acute coronary syndrome significantly reduces mortality. Therefore, the door balloon time should be kept very short.

KEYWORDS: Myocardial infarction, Acute coronary syndrome, Percutaneous coronary intervention.

Geliş Tarihi / Received: 06.01.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 08.07.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Mustafa ALPASLAN

Nevşehir Devlet Hastanesi Acil Tıp Kliniği

E-mail: mustafalpaslan@gmail.com

Orcid No: 0000-0003-3170-0125

Etik Kurul / Ethical Committee: Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Etik Kurulu (12.12.2022/2022/113).

GİRİŞ

Günümüzde koroner arter hastalıkları dünyada ve ülkemizde görülen en sık ölüm nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır (1). Koroner arter hastalıklarının en acil ve en kritik olarak müdahale edilmesi gereken durumu akut koroner sendromdur (2). Koroner plakların yırtılması suretiyle oluşan trombus ve erozyonlar, kalbin beslenmesini bozarak akut iskemik durumlara neden olmaktadır. Bu durum klinikte akut koroner sendrom olarak tanımlanır (2, 3). Klinik olarak ise iki farklı durumda görülmektedir. Elektrokardiyografide (EKG) ST segment elevasyonu olan akut miyokart enfarktüsü (STEMI), kararsız (unstabil) angina pectoris (USAP) veya ST segment elevasyonu olmayan akut miyokart enfarktüsü (NONSTEMI) olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Bu tarz hastaların tedavisinde asıl hedef erken müdahale ile kalbin beslenmesini bir an önce düzeltmek ve iskemiden kurtararak oluşabilecek komplikasyonların ve hatta ölümün engellenmesidir (2). Klinik tanıda en önemli 3 belirteç; semptomlar, EKG bulguları ve biyokimyasal değerlerdir (1 - 3). Günümüzde en sık kullanılan tedavi yöntemleri ise, antiplatelet, antitrombin, fibrinolitik kullanımı ve perkütan koroner girişim (PKG) ile kalp ve damar cerrahisidir (1, 2, 5). Perkütan koroner girişim işlemi tedavide en önemli basamaklardan birisi olup klinik risk sınıflamasına göre 2 saat, 24 saat ve 72 saat içerisinde yapılması durumunda hastalarda akut ve kronik dönemde gelişebilecek komplikasyonları engellemektedir (5). Bu çalışmanın amacı acil serviste akut koroner sendrom tanısı konularak STEMI ve NSTEMI olan hasta grubunun PKG yapılma sürelerinin analizini yaparak erken dönemde mortalite değerlendirmesinin yapılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma ikinci basamak bir hastanede retrospektif olarak 01.01.2021 - 31.12.2021 tarihleri arasında acil servisten akut koroner sendrom tanısı ile hastaneye yatırılan ve bu süre içerisinde koroner anjiyografi ünitesinde işlem yapılan hastaların incelenmesi ile yapılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, acil servise başvuru zamanları, EKG'de ST elevasyon durumları, konsültasyon süreleri ve perkütan koroner girişim süreleri değerlendirmeye alınmıştır.

Etik Kurul

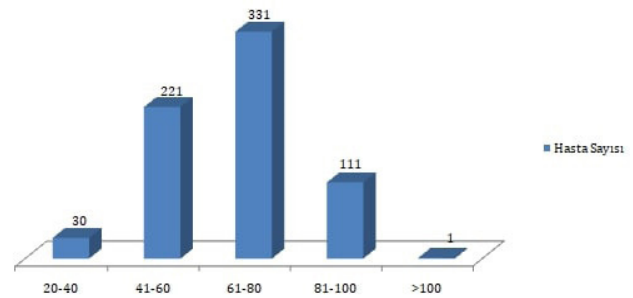
Çalışma öncesinde Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi 12.12.2022 tarihli ve 2022/113 sayılı etik kurul kararı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verileri analiz etmekte Statistical Package for Social Sciences for Windows 21.0 (SPSS 21.0) programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistikler (frekans, yüzde dağılımı) kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm SS, veya frekans (yüzde) şeklinde verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada, 1 yıl içerisinde akut koroner sendrom ön tanısıyla 694 hastanın acil servisten yatırılarak tedavi altına alındığı görülmüştür. Hastaların 468 hasta ile %67,4'ünün erkek, 226 hasta ile %32,6'sının kadın olduğu görüldü. Yaş ortalamasına bakıldığında ise genel olarak yaş ortalamasının $65,59 \pm 13,59$ yıl olduğu görülmüştür. Erkeklerde yaş ortalaması $62,5 \pm 13,4$ yıl olurken, kadınlarda yaş ortalaması $71,8 \pm 12,3$ yıl olarak görülmüştür. En genç hasta 20 yaşında erkek hasta iken, en yaşlı hasta ise 102 yaşında kadın olmuştur. Yaş aralığı değerlendirildiğinde ise en sık %47,7 ile 61-80 yaş aralığı, ikinci sıklıkta ise %31,8 ile 41-60 yaş aralığında akut sendrom görülmüştür. 40 yaş altında ise oran %4,3 olarak görülmüştür (**Grafik 1**).

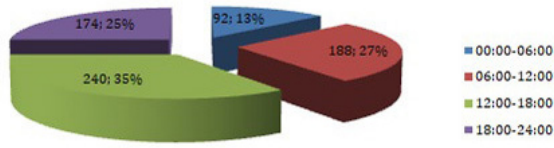


Grafik 1: Yaş Gruplarına Göre Hasta Sayıları

Grafikte alt satırda yaş aralıkları yıl olarak verilmiştir. Hasta sayıları ise sütunlar şeklinde dağılım göstermekte ve hasta sayıları sütunlar üzerinde rakamlarla belirtilmiştir.

Acil servise hasta başvuruları ay olarak değerlendirildiğinde en fazla vaka %11,4 oranıyla ekim ayında görülürken, en az vaka ise %7,2 oranıyla nisan ve aralık aylarında görülmüştür. Koroner anjiyografi ünitesinde en fazla işlem %10,4 ile haziran ve en az işlem ise %6 ile mayıs ayında yapılmıştır.

Hastaların acil servise başvuru saatleri değerlendirildiğinde ise en fazla başvuru %34,5 ile 12:00-18:00 saatleri arasında olmakla beraber en az başvuru ise %13,2 ile 00:00-06:00 saatleri arasında olmuştur (**Grafik 2**).



Grafik 2: Hastaların Acil Servise Başvuru Saatlerinin Analizi

Grafikte hastaların acile servise başvuru saatleri pasta dilimleri şeklinde ve renkli olarak belirtilmiştir. Şeklin yan bölümünde başvuru saatlerinin renk dağılımı detaylı şekilde verilmiş olup hasta sayıları ve yüzde oranları grafik üzerinde rakamlarla belirtilmiştir.

Vakaların %23,5'ü STEMI, %76,5'i ise (NONSTEMI) ve kararsız anjina olarak değerlendirilmiştir. STEMI olan 163 vakanın tamamına perkütan koroner girişim yapılmış olup, NONSTEMI 531 vakadan 352'sine PKG yapılmıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1: STEMI ve NONSTEMI vakaların dağılımı

VAKA GRUBU	HASTA		CİNSİYET		YAŞ ORTALAMASI (yıl)	PKG İŞLEM YAPILAN HASTA SAYISI
	SAYI(n)	ORAN (%)	KADIN (n)	ERKEK (n)		
STEMI	163	23,5	35	128	62,97±13,80	163
NONSTEMI	531	76,5	192	339	66,48±17,74	352
TOPLAM	694	100	227	467	65,59±13,58	515

STEMI: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, NONSTEMI: ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü, PKG: Perkütan koroner girişim, n: Hasta sayısı

Hastaların konsültasyon değerlendirme süreçleri incelendiğinde en kısa konsültasyon süresi 1 dakika, en uzun konsültasyon süresi ise 1060 dakika olmuştur. Ortalama konsültasyon süresi 195,98±140 dakika olurken, akut STEMI vakalarda ortalama 21,90±28,3 dakika ve NONSTEMI vakalarda ise, 174,44±142,7 dakika olmuştur. Akut STEMI vakalarda perkütan koroner girişim; en erken 5 dakika, en geç 120 dakika içerisinde yapılmış olup ortalama 28,89±23,14 dakika içerisinde yapılmıştır (**Tablo 2**).

Başvurudan sonra 90 dakika içerisinde işlem yapılan hasta oranı %95 olmuştur. Akut olmayan NONSTEMI ve USAP olan vakalarda ise PKG; en erken 5 dakika, en geç 1440 dakika ve ortalama 285,44±265,79 dakika içerisinde yapılmıştır. Başvurudan sonra 90 dakika içerisinde işlem yapılan hasta oranı %27,5 olmuştur. Koroner anjiyografi ünitesinde 1 yıl içerisinde toplam 1689 işlem yapılmış olup 539 hasta acil servisten yatırılan hasta grubudur.

Hastane genelinde PKG yapılan hastaların %31,9'u acil servisten yatırılmıştır. 9 vaka işlem sırasında ve/veya daha sonra yoğun bakım takibinde ölümlü sonuçlanmıştır. Ölümlü sonuçlanan hastaların 7'si erkek 2'si kadındır. Çalışmada ölümlü sonuçlanan hastalarda erkeklerde ortalama ölüm yaşının 58,5 ve kadınlarda ise 64 olduğu görüldü.

Tablo 2: STEMI ve NONSTEMI vakaların konsültasyon ve kapı balon süre analizi

VAKA GRUBU	Konsültasyon Süresi			Kapı Balon Zamanı		
	En erken (dakika)	En geç (dakika)	Ortalama (dakika)	En erken (dakika)	En geç (dakika)	Ortalama (dakika)
STEMI	1	185	21,90±28,3	5	120	28,89±23,14
NONSTEMI	3	1060	174,44±142,7	5	1440	285,44±265,79

STEMI: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, NONSTEMI: ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü

TARTIŞMA

Akut koroner sendrom tüm dünyada ölümlü sonlanma riski son derece yüksek bir klinik olup günümüzde geliştirilen tedavi yöntemleri ile morbidite ve mortalite oranının düşmesi hedeflenmektedir. Akut miyokard infarktüsünde amaç en erken sürede kalbin beslenmesini sağlayan damarlarda reperfüzyonun sağlanmasıdır. Böylelikle akut dönemde gelişebilecek komplikasyon oranı en aza indirilebilir. Son yıllarda trombolitik tedavilerden daha güçlü ve etkin bir yöntem olan PKG sık uygulanmaya başlanmıştır. Primer perkütan girişim işleminin trombolitik tedaviye göre reinfarkt gelişmesinde daha üstün olduğu görülmüştür (6). Her ne kadar özellikle akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü vakalarında erken dönemde PKG mortaliteyi etkili derecede azaltsa da etkin süre içerisinde yapılmadığı takdirde fayda sağlamamaktadır (7). Tüm dünyada kabul gören ve kapı balon zamanı olarak belirlenen süre son derece etkili olup erken reperfüzyonun mortaliteyi düşürme anlamında olumlu olduğunu göstermektedir (8). Kapı-balon süresi ST segment eleve olan hastanın acil kliniğe gelmesi ile koroner anjiyografi ünitesinde işlem yapılarak oklüde olmuş koroner arterin balon anjiyoplastisi yapılması arasında geçen süredir. Amerikan Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından yayınlanan ve tüm dünyada kabul gören kılavuzlara göre kapı-balon süresi 90 da-

kika ve altında bir süre zarfında olmalıdır (9). Bu çalışmada acil serviste akut koroner sendrom tanısı alan vakaların retrospektif değerlendirilmesi yapılarak konsültasyon ve PKG yapılma sürelerinin analizi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $65,59 \pm 13,58$ yıl olup erkeklerde %67,4 oranla daha fazla oranla akut koroner sendrom görüldüğü tespit edilmiştir. Kadınlarda hastalığın görülme yaş ortalaması $71,8 \pm 12,3$ yıl olup erkeklere göre daha ileri yaşlarda olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda yaş ortalamaları benzer seviyelerde bulunmuş olup kadınlarda hastalığın erkeklere oranla daha az ve ileri yaşlarda görüldüğü tespit edilmiştir. (1, 10 - 13). Akut koroner sendromun soğuk havalarda daha sık görüldüğü öngörülse de çalışmada elde edilen verilere göre mevsimsel olarak anlamlı farklar görülmemiştir. Acil servise hastaların en sık %34,5 oranla 12:00-18:00 saatleri arasında başvurduğu görülmüştür. Çalışmada STEMI vaka oranı %23,5, NONSTEMI vaka grubu ise %76,5 olarak görülmüştür. Benzer bir çalışmada ise STEMI olan vaka oranı %74,5, NONSTEMI vaka grubu ise %24,5 olarak sonuçlanmıştır (1). Çalışma grupları ve yerlerinin farklı olmasından dolayı böyle bir fark ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çalışmada hastaların en kısa konsültasyon değerlendirme süreci 1 dakika olurken en uzun sürenin 1060 dakikaya kadar uzadığı görülmüştür. Akut STEMI vakalarda ise ortalama konsültasyon değerlendirme süresi $21,90 \pm 28,3$ dakika olarak görülmüştür. Genel olarak değerlendirildiğinde ise akut STEMI vakaların EKG bulgusu ile hemen konsültan hekim ile iletişime geçilmesi sonucu daha kısa sürede değerlendirildiği düşünülmektedir. Ancak NONSTEMI vaka grubunda laboratuvar kardiyak marker çalışma süresi, kontrol amaçlı kardiyak marker çalışma süresi, hastanın komorbid hastalık durumları, acil servis hekimi ve konsültan hekimin çalışma yoğunluğu sürenin uzamasına neden olan faktörler olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hasta grubunun büyük çoğunluğunu %76,5 oranıyla NONSTEMI ve USAP kliniği olan grup oluşturmaktadır. Bu oran ortalama konsültasyon değerlendirme süresini başlıca artıran neden olarak görülmüştür. Laboratuvarda kardiyak belirteç olarak kanda total kreatin kinaz (CK), kreatin fosfokinaz (CK-MB), Troponin I ve T seviyeleri değerlendirilmiştir.

Semptomların başlamasından sonra total CK düzeyi 12-24 saat, CK-MB 10-18 saat ve serum troponin I ve T seviyeleri 3-12 saat sonra artar (3). Bu süreler göz önüne alındığında vakaların acil serviste teşhis konulması süresinin 24 saate kadar uzayabileceği öngörülmektedir. Çalışmada hastaların acil servise giriş saat ile PKG süresi değerlendirildiğinde akut STEMI vakaların ortalama kapı balon zamanı $28,89 \pm 23,4$ dakika olarak tespit edilmiş olup %95 oranıyla 90 dakika içerisinde işlem yapıldığı görülmüştür. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada akut STEMI vakalarda ayaktan başvuru süresi ile kapı balon zamanı $68,27 \pm 57,15$ dakika, başka bir çalışmada ise $68,8 \pm 28,8$ dakika olarak görülmüştür (10, 11). Gecikme yaşanan vakalarda, hastanın EKG bulgularının bir süre sonra ortaya çıkması, çalışmanın yapıldığı hastanede PKG yapılan cihazın tek olması ve işlem süresi uzayan vakalar olması etkili faktörler olarak değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada hastane öncesi EKG ile teşhis koyma, mesai saatlerinde başvuru, 24 saat çalışan laboratuvar ve PKG ekibinin hazır olmasının kapı balon zamanını önemli derecede azalttığını ortaya koymuştur (14). Bu çalışmanın yapıldığı hastanede şartların çoğunluğu sağlandığı için diğer bazı çalışmalara göre kapı balon zamanı oldukça kısa sürede gerçekleşmiştir (10, 11). Tekrarlayan göğüs ağrısı ve anti anjinal tedavi verilmesine rağmen EKG'de ST çökmesi (2 mm) veya derin negatif T dalgaları olan, hemodinamisi bozuk olan ve ventriküler fibrilasyon (VF), ventriüler taşikardi (VT) gibi yaşamsal tehlike arz eden ritim bozukluğu gelişen hastalarda 2 saat içerisinde acil girişimsel strateji; semptom olan ya da olmayan EKG çekimlerinde ST segment veya T dalga değişiklikleri ya da kardiyak belirteç düzeyleri artan hastalarda 24 saat içinde erken girişimsel strateji; kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, geçirilmiş bypass cerrahisi, son 6 ay içerisinde perkütan koroner anjiyografi olan ve kalp ejeksiyon fraksiyonu %40 altında olan ve tekrarlayan göğüs ağrısı olan hastalar için 72 saat içinde girişimsel strateji önerilmektedir (5, 15). Çalışmada değerlendirilen vakalarda en geç 1060 dakika içinde girişimsel işlem yapılmıştır. Kapı balon süresinin mortalite üzerine önemli derecede etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada kapı balon zamanının azaltılması adına alınan önlemlerin ve agresif çalışmanın sonu-

cunda sürede kısalma ve mortalitede azalma olduğu görülmüştür (16). Başka bir araştırmada ise kapı-balon süresi 2 saatten daha fazla olan vakalarda ölüm oranlarının %41 ila %62 oranında önemli ölçüde arttığı görülmüştür (17).

Araştırmanın bir diğerine göre ise kapı-balon zamanının etkili olduğu hasta grubunda bir ay içerisindeki mortalite oranının düştüğü görülmüştür (12). Bu çalışmada toplam 9 hasta ölümle sonlanmış olup çalışma grubunun %1,2'sini oluşturmaktadır. Ölümle sonlanan hastalardan 4'ü acil serviste kardiyopulmoner resüsitasyon sonrasında anjiyografi işlemine alınmış ve 1 hastada masif pulmoner emboli saptanmıştır. Diğer hastalarda koroner arterlerde açılma sağlanmasına rağmen kardiyak arrest süresinin uzun olmasından dolayı kalpte meydana gelen iskemik değişikliklerden dolayı fayda görülmemiştir. İki hastada koronavirüs pozitifliği şüphesi olması ve NONSTMI olarak değerlendirilmesinden dolayı kapı-balon süresi uzamıştır. Primer PKG yapılan diğer hastalarda ise ölüm nedeninin kardiyak nedeni olmadığı ve mevcut ek hastalıklardan dolayı olduğu düşünülmüştür. Akut ST eleve olup erken başvuru olan ve kardiyak arrest gelişmeyen hastalarda PKG işlemi sonrasında fayda görülmüş olup ölümle sonlanan vaka olmamıştır. Akut STEMI vakalarda kapı balon zamanı ortalamasının $21,90 \pm 28,3$ dakika olmasının başarılı olduğu düşünülmektedir.

Araştırmalara göre akut koroner sendromda erken dönemde yapılan primer perkütan girişim işlemi mortaliteyi önemli derecede azaltmaktadır. Bu yüzden kapı-balon zamanının oldukça kısa tutulması gerekir. Geciken EKG çekimi ve laboratuvar süreçleri, cihaz sayısının ve işlem ekibinin yetersiz olması, hekimin yoğun çalışma şartları gibi faktörlerin düzeltilmesi olumlu sonuçlara ulaşmayı sağlayacaktır. Hastane öncesi hastanın ambulans ile naklinde erken teşhis ve haberleşme sistemi kapı-balon süresini daha kısaltacaktır. Özellikle kardiyak belirteçlerin laboratuvar sürecinde daha hızlı çalışılması ve daha spesifik belirteçlerin oluşturulması erken teşhis sürecinde önemli bir konudur ve yeni çalışmalar yapılmalıdır.

TEŞEKKÜR

Çalışmaya olan katkılarından dolayı Doç. Dr. Necmi BAYKAN'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Öztürk S, Durmuş İ, Kandış H, Çelik Ş, Baltacı D. Akut Koroner Sendrom Hastalarında Klinik Özelliklerin ve Transport Zamanının Akut Koroner Sendrom Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması. *Duzce Medical Journal*. 2011;13(2):23-9.
2. Yüksel S, Şahin M. ST yükselmeli akut miyokard infarktüsü tedavisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013;29(3):127-31.
3. Meriç M. ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlar. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013;29(3):133-9.
4. Rogers FJ. The Clinical spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Osteopath Assoc*. 2000;100(11):1-7.
5. Doğan V, Başaran Ö, Biteker M. NonST Elevasyonlu Akut Koroner Sendromlarda Risk Sınıflaması ve Girişim Zamanı. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2015;2(3): 55-8.
6. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
7. Giugliano RP, Braunwald E; TIMI Study Group. Selecting the best reperfusion strategy in ST elevation myocardial infarction: it's all a matter of time. *Circulation* 2003;108(23):2828-30.
8. Kobayashi A, Misumida N, Aoi S, et al. STEMI notification by EMS predicts shorter door to balloon time and smaller infarct size. *American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34:1610-3.
9. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2008;117(2):296-329.
10. Erkek A, Halhalli HC, Çelik E, Avcı S. Acil Servise Başvuran ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü Hastaların Primer Perkütan Koroner Girişime Ulaşma Sürelerinin Değerlendirilmesi. *Kafkas Journal of Medical Sciences*. 2021;11(3):417-24.
11. Zorbozan O. Acil servise başvuran akut ST segment yükselmeli miyokardinfarktüsü hastalarında birincil perkütan koroner girişim zamanının değerlendirilmesi. *Uzmanlık tezi*. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, 2013.
12. Nakahashi T, Sakata K, Masuda J, et al. Comparison of Door to Balloon Time and 30-Day Mortality According to Symptom Presentation in Patients With Acute Myocardial Infarction. *CircRep*. 2021;3(4):194-200.
13. Wenger NK. You've come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. *Circulation*. 2004;109:558-60.

14. Peterson MC, Syndergaard T, Bowler J, Doxey R. "A systematic review of factors predicting door to balloon time in ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous intervention." *International Journal of Cardiology*. 2012;157(1): 8-23.

15. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of The European Society of Cardiology (ESC) and The European Association for Cardio Thoracic-Surgery (EACTS). *EurHeart J*. 2014;31:2501-55.

16. Fanari Z, Abraham N, Kolm P, et al. Aggressive Measures to Decrease "Door to Balloon" Time and Incidence of Unnecessary Cardiac Catheterization: Potential Risks and Role of Quality Improvement. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(12):1614-22.

17. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, et al. Effect of door to balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(11):2180-6.

TRAVMA SONRASI ALT EKSTREMİTE PARALİZİSİNE YOL AÇAN ZONA ZOSTER OLGUSU

ZONA ZOSTER CASE CAUSING POSTTRAUMATIC LOWER LIMB PARALYSIS

Miruna Florentina ATEŞ¹, Fatih Öner KAYA², Sibel KARŞIDAĞ¹

¹Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
²Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

Zona zoster genellikle tek taraflı dermatomal alanda vesiküller ve duysal semptomlarla seyreder. Nadiren motor paralizlere yol açar. Tip II diyabet hastası olan bu olguda, alçı ile stabilize edilen fibula kırığından altı hafta sonra L4-L5 dermatomunda vesiküller, peroneal, tibial ve femoral sinirleri içeren distalde daha belirgin motor paralizisi gelişmiştir. Lomber MR görüntülemesinde sol lomber bölgede lomber pleksitis ile uyumlu kontrast tutulumu saptanmıştır. Zona zosterin travma sonrası tetiklenebilmesi ve pleksus tutulumuna yol açabilmesini hatırlatması açısından sunulmaya değer bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELER: Zona zoster, Motor paralizisi, Travma.

ABSTRACT

Zona zoster usually progresses with vesicles and sensory symptoms in the unilateral dermatomal area. It rarely causes motor paralysis. In the present case, a type II diabetes patient had developed distal motor paralysis accompanied by vesicles on the L4-L5 dermatome including peroneal, tibial and femoral nerves six weeks after the fibula bone fracture stabilized with a cast. Lumbar MR imaging showed contrast enhancement consistent in left lumbar area that points out lumbar plexitis. Zona zoster was found to be worth presenting as it can be triggered after trauma and can lead to plexus involvement.

KEYWORDS: Zona zoster, Motor paralysis, Trauma.

Geliş Tarihi / Received: 06.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 26.05.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Miruna Florentina ATEŞ

Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

E-mail: miruna.ates@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-5953-4240, 0000-0002-3507-5083, 0000-0002-2887-9235

GİRİŞ

Zona zoster (ZZ), dorsal kök gangliyonlarında bulunan varicella zoster virüsünün yeniden aktive olması sonucu ortaya çıkar. Duyu sinirinin inerve ettiği dermatom alanında tek taraflı ağrılı veziküller ile kendini gösteren hastalıktır (1). En sık ZZ komplikasyonu, post herpetik nevralji olmasına rağmen, nadiren motor paralizilere de yol açabilmektedir (2). Burada kemik kırığından altı hafta sonra kırık bölgesinde motor paraliziye yol açan ZZ gelişen olgu, travmanın tetikleyici etkisini vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

OLGU

Yetmiş dört yaşında Tip 2 diabetes mellitusu olan erkek hastada yürürken takılarak düşme sonucu sol naviküler kemik ve fibula alt ucunda kırık gelişmiştir. Kırık hattında ayrılma olmadığı için sadece alçı ile stabilize edilmiştir. Bir ay sonrasında alçı çıkarıldığında muayenede, sol alt ekstremitte kaslarında hipotoni ile birlikte proksimal kaslarda 3/5, distal kaslarda 1/5 kas gücü defisiti saptanmış, aşil ve patella refleksi alınamamıştır. İmmobilizasyona bağlı güçsüzlük düşünülen hastaya fizik tedavi ve rehabilitasyon başlanmıştır. Hastada L4-L5-S1 dermatomlarında eritemli, büllöz döküntüler izlenmiştir (**Resim 1**).



Resim 1: L4 trasesinde eritemli-büllöz, Zona Zoster ile uyumlu lezyonlar

Yapılan elektronöromyografi (EMG) incelemesinde, solda tibial ve peroneal motor sinirlerde distal latanslar ve ileti hızları normal sınırlarda, F latansları uzun, aksiyon potansiyeli amplitüdlerinde karşı tarafa kıyasla belirgin azalma izlenmiştir. Sol sural ve peroneal superfisial sinirler uyarılamamış, iğne EMG'inde solda tüm siyatik ve femoral sinir innervasyonlu kaslarda akut denervasyon potansiyelleri izlenmiştir (**Tablo 1, Tablo 2**).

Tablo 1: Alt ekstremitte motor ve duysal elektrofizyolojik bulguları

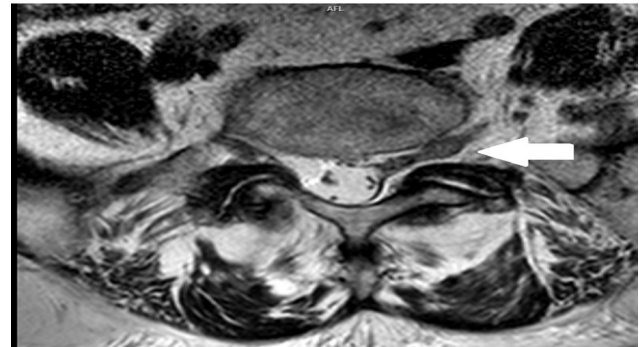
Sinir	Lat (ms)	Amplitüd (mV)	Hız (m/s)	F latansı (ms)
Sol Peroneal	2.9	0.54 0.74 0.81	45.2 47	66.8
Sol Tibial	4.9	0.47 0.21	41.6	66.3
Sağ Peroneal	2.8	1.05 1.17 1.51	47 52	69.2
Sağ Tibial	4.2	1.58 1.25	42.4	59.5
Sol Sural	Ø	Ø	Ø	
Sağ Sural	3	2.3µV	40	
Lat:latans				

Tablo 2: Alt ekstremitte iğne EMG bulguları

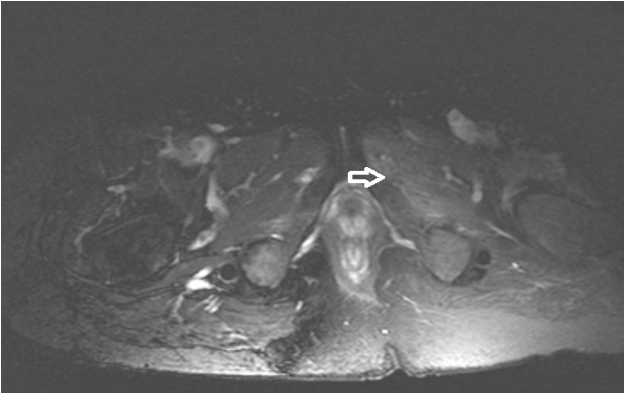
	Fib.	Pozitif diken dalga	Normal MUP	Polfazi	Amp.	Süre	Rekrüt.
Sol TA	+3	+3	+2	+++	N, 1	11	111
Sol Gastrokn.	+2	+2	+2	+++	N, 1	11	11
Sol Kuad.	+2	+3	+1	+++	N, 1	11	111
Sol ten. fascia lata	+3	+3	+2	+++	N, 1	11	111
Sol iliop.	+3	+3	+3	+++	N, 1	11	11

Fib: fibrilasyon MUP: motor ünit potansiyel Amp: amplitüd Rekrüt: rekrütman TA: tibialis anterior Gastrokn: gastroknemius Ten fascia lata: tensor fascia lata İliop: iliopsoas

Hastanın lomber manyetik rezonans (MR) tetkikinde solda lomber pleksusta, iliopsoas kası düzeyinde belirgin, kontrast tutulumu izlenmiştir (**Resim 2, Resim 3**). Hastaya ZZ enfeksiyonuna bağlı "lumbosakral pleksitis" tanısı ile valasiklovir 1000mg 3x1 (14 gün) tedavisi başlanılmıştır. Tedavinin on beşinci gününde döküntülerde solma ve motor defisitte %50'ye yakın düzelme saptanmıştır. Bu dönemde enflamasyonu azaltmak için, sıkı glukoz takibi altında oral prednizolon 16 mg 1x4, tedricen azaltılarak on beş gün süre ile verilmiştir. Rehabilitasyonuna devam edilen hastada kas gücü altı ay sonrasında tama yakın düzelme göstermiştir. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.



Resim 2: T2 MR görüntülemesinde solda radikste genişleme



Resim 3: Solda iliopsoas kasında kontrast tutulumu

TARTIŞMA

Zona zosterle bağlı motor etkilenim %0.5-5 oranında bildirilmektedir, ayrıca %30 olguda zoster reaktivasyonu öncesi santral veya periferik sinir sisteminin travma öyküsü olduğu rapor edilmiştir. Olgumuz travma sonrası hem pleksitise yol açması hem de motor paralizi ile sonuçlanması açısından, zoster enfeksiyonunun nadir bir örneğidir. Prevalansı %0.8 olarak bildirilen ZZ genellikle yaşlı popülasyonda daha sık görülmektedir (1). Hücrel immünitenin rol aldığı bu tabloda travma, immünsüpresan durumlar tetikleyici faktörler olarak bildirilmektedir (3). Diyabette risk faktörü olup Herpes Zoster (HZ) gelişme riski 1.8-8.4 kat artmıştır (4). Hastamızda, HZ enfeksiyonu Tip 2 diyabet (immün sistem zayıflığı) ve kırık yaşaması sonrası gelişmiştir.

Vesiküllerin başlangıcından iyileşmesine kadar olan süre yaklaşık 4 haftadır. Nörolojik komplikasyonlar olarak, postherpetik nevralkji, nadiren motor nöropati, kranial sinir felci, transvers miyelit, ensefalit, herpes zoster oftalmikus bildirilmiştir (2). Motor etkilenimin mekanizması kan sinir bariyerinin bozularak inflamasyonun ön boynuzdaki motor nöronlara ilerlemesidir (4 - 6). Sıklık sırasına göre kranial motor nöropati en sık görülüp bunu, segmental üst ekstremité ve daha nadiren alt ekstremité motor parezileri izler (7 - 11). Proksimal kas grupları daha çok etkilenmekle birlikte nadiren distal kas gruplarının etkilendiği bildirilmiştir (12). Motor parozinin döküntüler ortaya çıktıktan birkaç gün ile haftalar sonra geliştiği bildirilmektedir (6, 12). Bizim hastamızda MR görüntülerde inflamasyonun iliopsoas kasına yayılması ve EMG'de L2 den S1 e kadar tüm köklerden inerve olan kaslarda akut denervasyon bulgularının saptanması ne-

deniyle lomber pleksitis düşünölmüştür. Herpes zoster sonucu gelişen motor parozinin iyileşmesinin haftalar ve aylar sürdüğü çeşitli yayınlarda raporlanmıştır (13, 14). Hastamızda iyileşme 6 ay sürmüştür. Antiviral tedavilerin yanısıra segmenter motor parozinin geliştiği olgularda kortikosteroidlerde önerilmektedir (13, 14).

Sonuç olarak duyuşal gangliyonlarda virüsün tekrar aktivasyonu ile gelişen ZZ yaşlı, diyabetik ve travma öyküsü olan hastalarda daha sık görölmekte olup, inflamasyonun yayılması ile ön boynuzdaki motor nöronları, radiksleri, pleksusları etkileyerek disabilite yaratan motor defisitlere yol açabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wareham DW, Breuer J. Herpes zoster. *BMJ*. 2007;334(7605):1211-5.
2. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002;347(5):340-6.
3. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(3):361-81.
4. Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y. Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection*. 2011;39(6):537-44.
5. Hanakawa T, Hashimoto S, Kawamura J, Nakamura M, Suenaga T, Matsuo M. Magnetic resonance imaging in a patient with segmental zoster paresis. *Neurology*. 1997;49(2):631-632.
6. Yoleri Ö, Ölmez N, Öztura İ, Şengöl İ, Günaydın R, Memiş A. Segmental zoster paresis of the upper extremity: a case report. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005;86(7):1492-94.
7. Gupta SK, Helal BH, Kiely P. The prognosis in zoster paralysis. *J Bone Joint Surg Br*. 1969;51:593-603.
8. Yaszay B, Jablecki CK, Safran MR. Zoster paresis of the shoulder. Case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;(377):112-8.
9. Fabian VA, Wood B, Crowley P, Kakulas BA. Herpes zoster brachial plexus neuritis. *Clin Neuropathol*. 1997;16:61-4.
10. Eyigor S, Durmaz B, Karapolat H. Monoparesis with complex regional pain syndrome-like symptoms due to brachial plexopathy caused by the varicella zoster virus: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:1653-5.
11. Economou PG. Hemiparesis and Bell's palsy following brachial plexus herpes zoster. *JAMA*. 1984;252(8):1012.
12. Leo AM, Kasper DA, Saxena A. Atypical herpes zoster infection preceded by sciatica and foot drop. *Archives of Dermatology*. 2009;145(8):954-55.

13. Ece Ü, Ulaş ÜH, Odabaşı Z, Yılmaz Ö, Çalçı A. Herpes zoster radiculopathy: report of two cases. *Journal of Neurological Sciences*. 2005;22(3):319–24.

14. Shin MK, Choi CP, Lee MH. A case of herpes zoster with abducens palsy. *Journal of Korean Medical Science*. 2007;22(5):905–907.

VÜCUT YÜZEY ALANI VE KULLANIM ALANLARI

BODY SURFACE AREA AND USAGE AREAS

Merve İNCE PALAMUTOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZET

Vücut yüzey alanı, ilaç doz ayarlamasından yanık tedavisine, sıvı ihtiyacının belirlenmesinden bazal metabolizma hızının hesaplanmasına kadar birçok alanda kullanılan antropometrik bir parametredir. Kemoterapi, transplantoloji, yanık tedavisi ve toksikoloji dahil olmak üzere birçok tıbbi alanda önemli bir rol oynamaktadır. On dokuzuncu yüzyıla kadar araştırmacılar vücut yüzey alanını hesaplamanın kolay yollarını aradılar ve çeşitli formüller geliştirdiler. Vücut yüzey alanını tahmin etmek için boy ve ağırlık ölçümlerinden türetilmiş farklı denklemler bulunmaktadır. Tarihsel olarak, DuBois & DuBois formülü en yaygın kullanılanıdır, ancak Mosteller'in formülü basitliği nedeniyle daha popülerdir. Günümüzde halen kullanılmakta olan vücut yüzey alanı formüllerinin doğruluğu, az sayıda örnek çalışma ile belirlendiği ve örnek seçiminde çocuk, yetişkin gibi farklı büyüklükler dikkate alınmadığı için halen tartışılmaktadır. Yeni ve pratik hesaplama yöntemleri belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu derleme, vücut yüzey alanının ortaya çıkışını ve kullanım alanlarını incelemeyi amaçlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Vücut Yüzey Alanı, Dubois & Dubois, Mosteller

ABSTRACT

Body surface area is an anthropometric parameter used in many areas like drug dose adjustment, burn treatment, and determination of fluid requirement, as well as to calculate the basal metabolic rate. It is critical for many medical specialties, such as chemotherapy, transplantology, burn therapy, and toxicology. Until the 19th century, researchers looked for easy ways to calculate body surface area and developed various formulas. There were several different formulas derived from height and weight measurements to predict body surface area. Historically, the DuBois & DuBois formula is the most used, but Mosteller's formula is more popular due to its simplicity. The accuracy of the body surface area formulas, which are still in use today, is still being debated because they are determined by a few sample studies, and different sizes such as children and adults are not taken into consideration in sample selection. New and practical calculation methods are tried to be determined. This review aims to investigate the emergence of the body surface area and where it is used.

KEYWORDS: Body Surface Area, Dubois & Dubois, Nutrition.

Geliş Tarihi / Received: 11.11.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 16.06.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Öğr. Grv. Merve İNCE PALAMUTOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

E-mail: merve.palamutoglu@afsu.edu.tr

Orcid No: 0000-0002-7953-742X

INTRODUCTION

Body surface area (BSA) is an essential anthropometric parameter with wide clinical use (1). Body surface area is important in the application of drug doses, calculating burned skin percentage and body heat transfer (2). It also determines the basal metabolic rate, blood volume, cardiac output, and renal clearance and is often used to calculate parenteral fluid requirements (3). It is believed that BSA is a better indicator of body weight and less affected by abnormal adipose tissue (4). Therefore, BSA measurement studies have attracted the attention of researchers for two centuries (2).

HISTORY OF BODY SURFACE AREA FORMULAS

With the law of Rubner, published in 1883, there were beliefs among physiologists in the late 19th century that, regardless of species, an individual's heat production was proportional to BSA. Although it was possible to measure the metabolic rate by indirect calorimetry, this method is not widely available. Measurement of BSA is considered an alternative if the metabolic rate cannot be measured in the clinical setting (5).

From the beginning of the 19th century, researchers have tried to measure or predict BSA using various methods (2, 5). Historically, creative methods such as covering the surface of the body with paper, plaster, or lead, wrapping man in silk pantyhose like a Leyden jar, and calculating the surface area by applying a metal sheet known for the area have been used (2, 6).

These methods include direct measurements and indirect measurements such as formula estimation (2). For exponential operations of these formulas, a scientific calculator or computer is needed (3, 6). Although there were several different formulas derived from height and weight measurements to predict BSA, the first published formula was in 1879 (5, 7) (**Table 1**).

Coefficient changes in the formulas change the results significantly, which led to the questioning of whether the formula is valid and safe for patients. In some cases, differences in calculations with formulas were large enough to affect mortality in patients, especially people with abnormal physical structure and children (7).

Meeh (1879), who developed the first BSA formula, worked on 16 people (6 adults, 10 children) and his formula emerged because of body wrapping the cylindrical areas with millimeter strips of paper. In the formula, the weight was incorrectly considered to be proportional to the volume measured in m^3 , and therefore the BSA formula, which has a dimensionless constant calculated by $2/3$ of the weight, gave results in m^2 . The Fixed value was used as 11.9 in the BSA measurement of babies (8). Variable body density has become a problem due to neglecting body fats and other components in different proportions. Despite these inconsistencies, Meeh's formula remained standard until the DuBois & DuBois formula developed for predicting BSA was published in their articles in 1916 (6, 9).

DuBois & DuBois reported BSA measurement results with only five limited subjects and claimed that Meeh's formula was flawed. These five samples were removed from the glued silk paper and photographed, and since the weight of $1 m^2$ of the photo paper was known, BSA could be calculated by cutting the exposed and unexposed photo papers (10). Although the researchers unanimously agreed that each body shape requires its own constant and it was unreasonable to expect any formula on a height and weight basis to overcome the variability of the body shape in determining BSA. The DuBois & DuBois formula also had ignored the claim that changes in body shape could be considered when calculating BSA. This formula is still used as a standard for the calculation of BSA (6, 9).

Using various methods over time, the accuracy of the DuBois & DuBois formula has been investigated (6, 9). Boyd (1935) has listed 401 direct surface area measurements obtained from the coating, triangulation, or surface integrator methods. He made direct BSA measurements on 197 subjects and proposed two formulas to calculate the surface area (11). Gehan & George (1970) proposed his formulas by re-evaluating Boyd's data. Although the studies found that this formula failed in young children and obese people, they did not make any other attempt to evaluate other models relating to height and weight to BSA (12). Haycock et al. (1978) began calculating BSA using a ge-

ometric method with the schematic reduction of body segments to cylinders and spheres (13). Compared with the DuBois & DuBois formula for adults and the Faber & Melcher (1921) formula for infants, they had obtained a very similar formula based on direct measurement of 81 people from premature babies to adults (8, 14).

Mosteller (1987), similar to the Gehan & George formula, which is akin to the DuBois & DuBois formula and easier to remember, used size analysis to derive its formula. This simple formula is widely adopted as it can be easily used in a pocket calculator (8,15).

It was explained by Slone (1993) that all BSA formulas were made on the assumption that the skin is flat and not considered in terms of contributing to the surface area of pores and follicles on the skin. These skin structures were reported to contribute extensively to the surface area, and as a result, the surface area of a person was never accurately measured. The variation in the density of pore and follicle in the unit area indicated that it could override BSA calculations, as it could vary widely between different human races, children, and adults (16).

Table 1: Body Surface Area formulas

Authors	Reference Formulas
Meeh (1879) (8)	$0.1053 \times W^{2/3}$
DuBois & DuBois (1916) (10)	$0.007184 \times W^{0.425} \times H^{0.725}$
Faber & Melcher (1921) (14)	$0.00785 \times W^{0.425} \times H^{0.725}$
Boyd (1935) (11)	$0.0003207 \times (W \cdot 1000)^{0.7285 - 0.0188 \cdot \log_{10}(W \cdot 1000)} \times H^{0.3}$ $0.01788 \times W^{0.484} \times H^{0.5}$
Gehan & George (1970) (12)	$0.0235 \times W^{0.51456} \times H^{0.42246}$
Haycock <i>et al.</i> (1978) (13)	$0.024265 \times W^{0.5378} \times H^{0.3964}$
Mosteller (1987) (15)	$(W^{1/2} \times H^{1/2})/60$

(W:weight in kilograms and H: indicates the height in centimeters)

BODY SURFACE AREA USAGE IN CALCULATING BASAL METABOLIC RATE

Basal Metabolic Rate (BMR) is the amount of energy that a person spends 12 hours after eating at full rest in a comfortable lie-in position and at normal room temperature all day long (17). BMR is the energy spent on processes that continue at the moment of the body's rest. It can be indirectly determined by measuring oxygen uptake in solid laboratory conditions without consuming any food. No food should be eaten at least 12 hours before the measurement, thereby ensuring that the energy required for digestion and absorption of food in the

digestive system is not increased. In addition, heavy muscle effort must not have been exerted at least 12 hours before BMR measurement. Achieving the right conditions for the accurate measure of BMR is often impossible (18). The Resting Energy Expenditure (REE) is expressed in calories per kilogram per hour. Digestion and absorption energy are included in REE. Unlike BMR, which is measured after twelve hours of fasting, REE is measured at normal fasting, but measurement should be taken 2 hours after a light meal and resting in the supine position for more than 30 minutes on the back supine. Since digestive and absorption energy is included, it is 10% more than BMR (17).

Since Galileo's time, scientists have believed that BMR and REE are related to BSA. Regarding BSA, BMR is highest in early childhood and then decreases with age. As seen in Table 2, BMR values are about 5% lower in women than in men. This is largely due to the difference in body composition. Generally, women have a higher percentage of body fat than men of the same age, and stored fat essentially does not affect metabolic rate. If BMR values are expressed per unit of lean body mass, gender differences can be neglected. Differences in body composition are explained by the 2% reduction in BMR observed in a decade in adulthood (18) (**Table 2**).

Table 2: Relationship Of Basal Metabolic Rate With Age And Gender (kJ m²/s)

Age	Man	Woman
5	205.1	196.5
10	183.3	178.0
15	177.9	163.2
20	165.8	152.4
25	162.0	151.5
30	157.4	151.1
35	155.7	151.1
40	156.1	151.1
45	155.3	150.3
50	154.5	146.5
55	152.4	142.7
60	149.4	139.4
65	146.5	136.9
70	144.0	135.6
75	141.5	134.8
80	139.0	133.5

(18)

Using the average BMR values for age and gender in Table 2, it is possible to find a person's daily BMR with BSA. After calculating BSA with the DuBois & DuBois formula, which is commonly used for BSA calculation, the basal metabolic rate appropriate for the person's age and gender is selected from the table. BMR can be determined by multiplying this value by 24 for the daily energy requirement. It should not be overlooked that the result found is value in

kilojoule (kJ). For example, a 20-year-old man with a weight of 70 kg and a height of 177 cm has been calculated by using BSA, DuBois & DuBois formula, and the average BMR of a 20-year-old man is 165.8 kJ m²/s (± 10) according to Table 2. Accordingly, the energy requirement is 165.8 kJ m²/sx1.86 m² = 308.4 kJ. The energy requirement in the 24-hour period; 308.4 kJ m²sx24s =7401 kJ (1762 kcal). BSA: Calculated in the form (18) in another study; To calculate a daily energy requirement, BSA, again calculated with the DuBois & DuBois formula, is found by multiplying 24 by the standard calories selected according to the gender and age group given in **Table 3** (19). For example, a male with a weight of 70 kg and a height of 177 cm, who is 20 years old, has been calculated using BSA, DuBois & DuBois formula, and the average BMR for 20 years is 39.5 kcal m²/s (± 10). Accordingly, BSA energy requirement is 39.5 kcal m²x1.86 m² = 73.47 kJ. The energy requirement in 24-hours; BMD can be found by calculating 73,47 kcal m²/sx24 s= 1763.28 kcal (19) (Table 3).

Table 3: Standard Calorie Values According To Body Surface Area Per Hour (According To Height-Weight Formula)

Age	Man	Woman
14-16	46.0	43.0
16-18	43.0	40.0
18-20	41.0	38.0
20-30	39.5	37.0
30-40	39.5	36.5
40-50	38.5	36.0
50-60	37.5	35.0
60-70	36.5	34.0
70-80	35.5	33.0

(19)

BURN AND BODY SURFACE AREA RELATIONSHIP

The skin, which has functions such as regulation of body temperature, sense of touch, protection of the body from the external environment, and maintaining the functions of the immune system, is the largest organ of the body, and it is one of the most important (20). The energy requirement of burn increases significantly due to basal REE, but this increase varies over time and is proportional to the burned body surface area (BBSA). In burn patients with more than 40% of BBSA, REE increased by 180% in the acute period, 150% after healing of burns, 120% after 9 months of injury, and 110% 1 year after injury (21). It plays an important role in increasing metabolic rate after the loss of heat

and insufficient burns in thermoregulation. The correct assessment of the energy requirement is necessary for effective nutritional support. Because both excessive feeding and malnutrition prolong hospital stay and increase the risk of morbidity and mortality (22). Although an indirect calorimeter is superior to all hand-held devices and equations in estimating energy requirements, it is an impractical and expensive method since it requires experienced personnel and devices for routine use in burn patients (23). The 46 estimation equations used to calculate the REE of burn patients were compared with the indirect calorimeter results, and it was found that the energy expenditures were not fully estimated, but the equations developed by Zawacki (1970), Xie (1993), and Milner (1994) were the most sensitive formulas (24 - 26) (**Table 4**). Milner concluded that estimation equations could be used within the first month after injury, but 30 days later, estimation equations were not suitable, indirect calorimeter measurements were required, and to improve the equation the number of days after burn adapted the Carlson equation by adding factors (26) (Table 4).

Table 4: Formulas Used In Calculating Energy Expenditure In Burn Patients And Some Energy Intake Suggestions

Zawacki(1970) (24)	REE= 1440 x BSA
Xie (1993) (25)	REE= (1000 x BSA) + (25 x TBSA)
Milner (1994) (26)	REE= (BMR** x (0.274 + 0.0079 x BBSA - 0.004 x PBD) + BMR**) x 24 x BSA x activity factor
Curreri (1974) (28)	REE= (25 x Weight) + (40 x BBSA)
Carlson (1992) (29)	REE= BMR** x (0.89142 + (0.01335 x BBSA)) x BSA x 24 x activity factor
BBSA, (%) x 100 (Body surface area affected by burn - real start burn size, use cut-off for big burns)	
BSA, (m ²) [(height x weight) / 3600] ^{0.75}	
PBD, Days after burn	
BMR** Man: 54.337821 - (1.19961 x age) + (0.02548 x age ²) - (0.00018 x age ³)	
Woman: 54.74942 - (1.54884 x age) + (0.03580 x age ²) - (0.00026 x age ³)	

Xie et al. found that, although the energy consumption estimation formulas they developed in 1993 were simple and practical, about twenty years after the formula was used, patients with a wide burn percentage calculated high energy consumption. BBSA was evaluated for 66 burn patients ranging from 4% to 96% at different times after injury and developed two new linear and nonlinear formulas for energy expenditure estimation (25) (**Table 5**). It compared indirect calorimeter measurement and commonly used formulas such as Curreri (1974), Carlson (1992), Xie (1993), and Milner (1994) to evaluate the validity and reliability of new formulas (25, 26, 28, 29).

Comparative analysis has revealed that the new formulas provide energy consumption estimates with significantly higher accuracy and reliability compared to the widely used Milner formula, which is commonly believed to be accurate (23, 30) (Table 5).

Table 5: Results Of Multiple Linear Regression For Energy Consumption Estimation

Nonlinear formula: REE=(1094.2477 + 7.3670 x BBSA + 22.3935 x PBD - 0.0766 x BBSA ² - 1.3496 x PBD ² + 0.4568 x BBSA x PBD) x BSA
Linear formula: REE= (1122,4345 + 6,8634 x BBSA + 9, 1156 x PBD) x BSA, if BBSA ≤70 and PBD ≤14 REE= (1346,1578 - 0,4040 x BBSA + 32,1819 x PBD) x BSA, if BBSA > 70 and PBD ≤14 REE= (1326,4286 + 9,8823 x BBSA - 13,8294 x PBD) x BSA, if BBSA ≤70 and PBD > 14 REE= (1460,5689 + 1,3440 x BBSA + 11,9390 x PBD) x BSA, if BBSA >70 and PBD >14
REE: Resting energy expenditure BBSA: Burned body surface area PBD: Days after burn BSA: Body Surface Area (30)

RELATIONSHIP BETWEEN GLOMERULAR FILTRATION RATE AND BODY SURFACE AREA

Evaluation of the individual's kidney function is an essential part of routine medical practices. Various kidney function tests are used to assess individuals' overall health, determine the appropriate dose for drugs administered through the kidney, to prepare for invasive diagnosis or treatment procedures, and to diagnose and monitor acute and chronic renal failure (31, 32). The amount of glomerular filtrate formed in one minute (unit time) in all nephrons of both kidneys is called Glomerular Filtration Rate (GFR) (33). The glomerular filtration rate is one of the frequently used tests that is accepted as the best indicator among kidney function tests (34, 35).

McIntosh et al. (1928) proposed kidney function indexed to BSA in their studies describing the concept of kidney clearance, and the average BSA of Americans at the age of 25 was calculated, and the index value was proposed as 1.73 m² (36). In many countries, GFR's indexing by BSA overrides, as BSA, calculated from the height-weight formulas of adults, changes over time, and the index value is arbitrarily selected. However, it is crucial to fix the index value to facilitate historical comparison studies (8, 37).

Although the BSA index value was taken as 1.73 m² in the studies, they stated that this value does not represent the patients currently receiving treatment in the UK due to not considering the gender-specific differences or the recent increase in obesity. In a study conducted on 2838 patients who received chemotherapy between 1996 and 2000 in Australia,

their mean BSA was reported as 1.80 m² (female 1.70 m², male 1.89 m²), while Baker et al. (2002) reported that BSA was 1.86 m² in an international retrospective study that included 1650 patients between 1991 and 2001. This study represents a group of patients with higher BSA than the general population (38, 39).

GFR is commonly multiplied by 25-year-old adults with a value of 1.73 m² representing the average BSA, and correction can be applied by dividing the BSA of the person (40). However, this application may cause GFR to appear more than small in individuals with small structures. It is recommended to use the actual GFR instead of corrected when adjusting the chemotherapy dose (41). Although there are nearly 500 formulas used in the calculation of GFR today, the most frequently used and accepted ones are; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease-2000) and Cockcroft-Gault (1976) formulas (42, 43). The Cockcroft-Gault formula provides 24-hour creatinine clearance; Serum creatinine is calculated in ml/min using age, sex, and weight variables. The results of the Cockcroft-Gault formula are uncorrected according to BSA (43). The MDRD formula is expressed as GFR ml/min/1.73 m², as opposed to the Cockcroft-Gault formula, since its validation was made against the GFR corrected according to BSA (44). The average GFR value was developed by measuring patients in the hospital due to CRF of 40 ml/min/1.73 m² (33).

Drug dosing is based on kidney function measurements or estimates not adjusted for BSA, and GFR estimates adjusted for BSA are generally sufficient except for patients whose body size differs significantly from the mean (31). Therefore, the National Kidney Foundation recommended using absolute GFR instead of BSA for drug dose adjustments in clinical practice. Thus, large population samples with different body sizes should be studied to determine what the best method can be in GFR indexing (45). Despite this, BSA continues to be used to index GFR (37).

STUDIES TO EVALUATE THE RELATIONSHIP BETWEEN BSA FORMULAS

Chhapola et al. (2013) conducted a study to determine the best equation among the current BSA equations and to design a new equation for calculating BSA in non-edematous acutely

undernourished (NE-SAM) children in the hospital. He decided that the current BSA equations were derived from healthy children and that children with acute non-edematous acute malnutrition could not truly predict BSA. The study was conducted on 471 NE-SAM children, and BSA calculations were made with seven existing equations. These equations are preferred in the study because they contain pediatric calculations and are derived in independent studies using direct BSA measurement methods. A new equation created to calculate BSA was designed using linear regression with the formula of Mosteller modified $164.551 \times [H \times W]^{0.5}$ (cm²), constant (a0) 164.551 ($p < 0.0001$), considering that it is easy to calculate. On 66 children with NE-SAM, Mosteller, Boyd, and the new equation were compared and calculated. As a result of the study, it was concluded that the equation of the Mosteller was more accurate among the seven equations used. As a result, in the study, the newly derived SAM Mosteller equation has given minor error and has been updated to serve as an accurate measure in these children until an equation was invented based on direct BSA measurement (1).

There are several cross-sectional studies conducted to compare BSA formulas. In a study conducted on 2745 healthy children (1229 boys, 1246 girls) aged 1-11 years in Ibadan North Local Government Area (IBNLGA), Oyo State, Nigeria. Estimated average BSA values were found for each child's age with different formulas (DuBois & DuBois, Boyd, Gehan & George, Haycock et al., and Mosteller). It was concluded that the formulas of Mosteller and Boyd are more accurate than other formulas for BSA estimation. It was concluded that the formula of DuBois & DuBois showed a clinically unacceptably low estimate of BSA in children under 6 years of age. As a result of this study, it is concluded that Mosteller's formula will show the most useful, reliable, and accurate BSA for Nigeria when standardization of physiological parameters is needed (46).

Villa et al. (2017), in their study, adult male cadavers used computed tomography (CT) to calculate BSA and aimed to evaluate whether the new formula was needed by comparing the results with the nine formulas in the literature. The sample was scanned within three days

from the date of death of 55 male cadavers with a different body mass index, aged between 20 and 87, and the average BSA of the cadavers was determined to be between 1.84 - 1.87 m². BSA values calculated from CT scans were found very close to the 9 formulas in the literature. When calculating BSA, CT scans have advantages over surface scanners. The CT scanner, on the other hand, cannot scan every surface of the body. Some crucial parts of 3D models have gaps that need to be filled. As a result, the study strongly supported the need for modified formulas for small and large BMI values (47).

BSA formulas of DuBois & DuBois and Mosteller are considered largely equivalent in clinical practice. The mathematical relationship between the formulas is high, and there are subtle differences between them (5).

Rapid and accurate determination of BSA and BBSA is very important during the treatment of burns, and BSA is used to determine the drug dose and to evaluate the surface of the skin required for transplantation, as well as to estimate the chance of survival of patients. BSA, which is used to evaluate the degree of kidney function, can be questioned because of its poor correlation with GFR, especially in children, obese and anorexic individuals, since GFR is widely multiplied by 1.73 m², which represents the average body surface area of 25-year-old adults. However, BSA remains a major variable in the treatment of the nephrotic syndrome (7).

Recent studies mostly used three dimensions (3D) laser-scanning techniques to determine BSA (7). The 3D body scanner can measure many objects with great precision. It is considered that the accuracy of BSA measurement by scanning is within 1% and better than past direct measurement methods. It can be used with BSA surface integration software to calculate with great accuracy after 3D measurement of the body. However, despite the excellent abilities of the 3D scanners, unresolved details in the hands, feet, and face areas and numerous holes in the shadow areas such as the armpits, groin areas, and toes are observed. These unresolved details and gaps should not be overlooked in assessing the potential problems that using 3D body scanners may introduce in BSA measurement (2).

REFERENCES

1. Chhapola V, Sandeep KK, Shafi OM, Kumar P. Accurate estimation of body surface area in under-5 children with non-edematous severe acute malnutrition summary. *J Trop Pediatr* Vol. 2013;59(6):515-17.
2. Yu CY, Lin CH, Yang YH. Human body surface area database and estimation formula. *Burns*. 2010;36(5):616-629.
3. Furqan M, Haque A. Surface area in children: a simple formula. *Indian Pediatr*. 2009; 46(12):1085-87.
4. Fancher KM, Sacco AJ, Gwin RC, Gormley LK, Mitchell, CB. Comparison of two different formulas for body surface area in adults at extremes of height and weight. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(5):690-95.
5. Gibson S, Numa A. The importance of metabolic rate and folly of body surface area calculations. *Anaesthesia*. 2003;58:50-83.
6. Lack JA, Stuart-Taylor ME. Calculation of drug dosage and body surface area of children. *Br J Anaesth*. 1997;78(5):601-605.
7. Redlarski G, Palkowski A, Krawczuk M. Body surface area formulae: an alarming ambiguity. *Sci Rep*. 2016;6:1-8.
8. Meeh K. Oberflächenmessungen des menschlichen Körpers. *Z Biol*. 1879;15:425-85.
9. Sahay M. (Edited by). Basic nephrology and acute kidney injury. In: Hoste L, Pottel H. Is body surface area the appropriate index for glomerular is body surface area the appropriate index for glomerular filtration rate?. *InTech*, 2012:4-20.
10. DuBois D, DuBois EF. Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17:863-71.
11. Boyd E. Growth of surface area in human body. In: Issue 10 of Monograph Series, University of Minnesota Institute of Child Development and Welfare. University of Minnesota Press, Minneapolis, MN. 1935.
12. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep*. 1970;54:225-35.
13. Haycock G, Schwartz G, Wisotsky D. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr*. 1978;93(1):62-66.
14. Faber HK, Melcher MS. A modification of the DuBois height-weight formula for surface areas of newborn infants. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1921;19(1):53.
15. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317:1098.
16. Slone TH. Body surface area misconceptions. *Risk Analis*. 1993;13(4):375-77.
17. Aksoy M. (Editör) Ansiklopedik beslenme, diyet ve gıda sözlüğü. 1nci Baskı, Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 1978;733.
18. Eston R, Reilly T. (Edited by) Kinantropometry and exercise physiology laboratory manual: Volume 2. In: Cooke C. Metabolic rate and energy balance. 2nd Edition, London: Routledge, 2008:147-74.
19. Curtis BY. Basal Metabolism Nomogram. *J Biol Chem*. 1929;135(2):607-609.
20. Tabel Y. Association of voiding dysfunction and urinary tract infection in children; a nephrological perspective. *Turkish Assoc Pediatr Surg*. 2016;30(2): 106-109.
21. Hart DW, Wolf SE, Mlcak R, Chinkes DL, Ramzy PI, Obeng MK, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery*. 2000;128(2):312-19.
22. Sabuncular G, Acar-Tek N. Energy metabolism in burn injury and current approaches to determine the energy requirements. *Turkiye Klin J Heal Sci*. 2017;2(3): 184-91.
23. Aydoğan C, Ekici Y. Yanık Hastalarında Beslenme. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg*. 2012;10(2):74-83.
24. Zawacki BE, Spitzer KW, Mason AD Jr, et al. Does increased evaporative water loss cause hypermetabolism in burned patients? *Ann Surg*. 1970;171:236-40.
25. Xie WG, Li A, Wang SL. Estimation of the calorie requirements of burned Chinese adults. *Burns*. 1993;19:146-49.
26. Milner EA, Cioffi WG, Mason AD, et al. A longitudinal study of resting energy expenditure in thermally injured patients. *J Trauma*. 1994;37:167-70.
27. Dickerson RN, Gervasio JM, Riley ML, Murrell JE, Hickerson WL, Kudsk KA, et al. Accuracy of predictive methods to estimate resting energy expenditure of thermally-injured patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26(1):17-29.
28. Curreri PW, Richmond D, Marvin J, et al. Dietary requirements of patients with major burns. *J Am Diet Assoc*. 1974;65:415-17.
29. Carlson DE, Cioffi WG Jr, Mason AD Jr, et al. Resting energy expenditure in patients with thermal injuries. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;174:270-76.
30. Xi P, Kaifa W, Yong Z, Hong Y, Chao W, Lijuan S, et al. Establishment and assessment of new formulas for energy consumption estimation in adult burn patients, *PLoS One*. 2014;9(10):1-11.
31. Stevens LA, Levey AS. (Edited by). Frequently asked questions about GFR estimates. 1st Edition, National Kidney Foundation, Inc. 2011;1-20.
32. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9): 604-12.

- 33.** Ustaalioğlu YE, Bal AS, Oral AY. Glomerüler Filtrasyon Belirteçleri ve Hesaplama Formülleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2015;41(2);95-102.
- 34.** Abefe SA Abiola AF, Olubunmi AA, Adewale A. Utility of predicted creatinine clearance using MDRD formula compared with other predictive formulas in Nigerian patients. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009;20(1):86-90.
- 35.** Açıkgöz EH, Tüysüz Ö, Sarandöl E, Dirican M. Glomerüler filtrasyon hızı tahmininde MDRD formülünün kreatinin klirensi ile karşılaştırılması. Türk Klin Biyokim Derg. 2013;11(1):21-29.
- 36.** McIntosh JF, Möller R, Van Slycke DD. Studies on urea excretions: III. The influence of body size on urea output. J Clin Invest. 1928;6:467-83.
- 37.** Geddes CC, Woo YM, Brady S. Glomerular filtration rate - What is the rationale and justification of normalizing GFR for body surface area? Nephrol Dial Transplant. 2008;23(1):4-6.
- 38.** Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, ScHELLens JHM, Grochow LB, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. J Natl Cancer Inst. 2002;94(24):1883-88.
- 39.** Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. PLoS One. 2010;5(1):1-6.
- 40.** Lamb E. Assessment of kidney function in adults. Medicine (United Kingdom). 2015;43(7): 368-73.
- 41.** Jin R, Grunkemeier GL, Brown JR, Furnary AP. Estimated Glomerular Filtration Rate and Renal Function. Ann Thorac Surg., 2008;86(1): 1-3.
- 42.** Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. J Am Soc Nephrol., 2002;13(8):2140-44.
- 43.** Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
- 44.** Woolloongabba DJ. Evaluation of renal function - Use of serum creatinine concentration to assess level of kidney function, Nephrology. 2005;10:133-76.
- 45.** Botev R, Mallie JP, Wetzels JFM, Couchoud C, Schück O. The clinician and estimation of glomerular filtration rate by creatinine-based formulas: Current limitations and Quo vadis. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(4):937-50.
- 46.** Orimadegun A, Omisanjo A. Evaluation of five formulae for estimating body surface area of nigerian children. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(6):889-98.
- 47.** Villa C, Primeau C, Hesse U, Hougen HP, Lynnerup N, Hesse B. Body surface area determined by whole-body CT scanning: need for new formulae?, John Wiley & Sons. 2017;37(2):183-93.