

CİLT / VOLUME: 04 - SAYI / NUMBER: 09 - e-ISSN: 2791-7495

ATLAS ÜNİVERSİTESİ TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ



FEBRUARY / ŞUBAT 2024



atlas.edu.tr

**e-ISSN**

2791-7495

YAYIN TÜRÜ**HAKEMLİ SÜRELİ YAYIN**(YILDA 3 SAYI OLARAK ŞUBAT, HAZİRAN,
EKİM AYLARINDA YAYINLANIR)**YAYIN SAHİBİ**İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ ADINA
REKTÖR V. PROF. DR. ENGİN GÜLAL**BAŞ EDITÖR**PROF. DR. MUSTAFA UYGAR
KALAYCI**EDITÖR**

PROF. DR. HAFİZE UZUN

YAYIN İŞLERİ SORUMLUSU

EZGİ KARADUMAN

ADRES/YÖNETİM YERİATLAS VADİ KAMPÜSÜ ANADOLU CAD.
NO:40 KAĞITHANE İSTANBUL
TEL.: 0850 450 34 39
FAKS: 0212 761 87 61
e-POSTA: ezgi.karaduman@atlas.edu.tr**DİZİNLER**TÜRKİYE ATIF DİZİNİ
ACADEMINDEX
ROAD
CROSSREF**DANIŞMA KURULU**

ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Abdulbaki KUMBASAR
Prof. Dr. Ahmet Bülent KATİBOĞLU
Prof. Dr. Ayhan BİLİR
Prof. Dr. Aytolan YILDIRIM
Prof. Dr. Bahaüddin ÇOLAKOĞLU
Prof. Dr. Batuhan ÖZAY
Prof. Dr. Emel ALPHAN
Prof. Dr. Faruk AYDIN
Prof. Dr. Hidayet AKDEMİR
Prof. Dr. Mahmut ÇAKMAK
Prof. Dr. Yüksel TENEKECİOĞLU**ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU**

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Ord. Prof. Dr. Afksendiyos KALANGOS
Prof. Dr. Gökhan ÇİPE
Prof. Dr. Ramush BEJIGI
Doç. Dr. Hüseyin İŞILDAK
Doç. Dr. İnanç Şamil SARICI
Doç. Dr. Yücel YANKOL**EDITÖR YARDIMCILARI**

DEPUTY EDITORS

Doç. Dr. Derya SİVRİ AYDIN
Doç. Dr. Fatih DİLEK
Doç. Dr. Özge ÜNLÜ
Doç. Dr. Raim İLİAZ
Doç. Dr. Sema KETENCİ
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe KARKAÇ
Dr. Öğr. Üyesi Aybüke ERSİN
Dr. Öğr. Üyesi Burcu BİLTEKİN
Dr. Öğr. Üyesi Canan DUMAN
Dr. Öğr. Üyesi Dilek BAYKAL
Dr. Öğr. Üyesi Hilal DENİZÖĞLU KÜLLİ
Dr. Öğr. Üyesi Leman KUTLU
Dr. Öğr. Üyesi Oya AKÇA
Dr. Öğr. Üyesi Şeyma DÜMÜR

**e-ISSN**

2791-7495

JOURNAL TYPE**REFEREED PERIODICALS**(PUBLISHED 3 TIMES A YEAR IN
FEBRUARY, JUNE AND OCTOBER)**JOURNAL OWNER**ON BEHALF OF ISTANBUL ATLAS UNIVERSITY
D. RECTOR, PROF. DR. ENGİN GÜLAL**EDITOR-IN-CHIEF****PROF. DR. MUSTAFA UYGAR
KALAYCI****EDITOR****PROF. DR. HAFİZE UZUN****PUBLICATION RESPONSIBLE****EZGİ KARADUMAN****ADDRESS/EDITORIAL OFFICE**ATLAS VADİ KAMPÜSÜ ANADOLU CAD.
NO:40 KAĞITHANE İSTANBUL
PHONE: 0850 450 34 39
FAX: 0212 761 87 61
e-MAIL: ezgi.karaduman@atlas.edu.tr**INDEXES****TÜRKİYE ATIF DİZİNİ
ACADEMINDEX
ROAD
CROSSREF****ALAN EDITÖRLERİ****SPECIALTY EDITORS**

Prof. Dr. İbrahim ÜZÜN – Adli Tıp
 Prof. Dr. Dilek TOPRAK – Aile Hekimliği
 Prof. Dr. Ahmet KALAYCIOĞLU – Anatomi
 Prof. Dr. Abdurrahim DERBENT – Anestezi
 Prof. Dr. Ateş DUMAN – Anestezi
 Doç. Dr. Ayça Sultan ŞAHİN – Anestezi
 Prof. Dr. Müveddet Emel ALPHAN – Beslenme ve Diyetetik
 Prof. Dr. Hidayet AKDEMİR – Beyin Cerrahisi
 Doç. Dr. Halil CAN – Beyin Cerrahisi
 Prof. Dr. Gülcan GÜNTAŞ – Biyokimya
 Dr. Öğr. Üyesi Baǧnu DÜNDAR – Biyokimya
 Prof. Dr. Nihal Aslı ESER – Dermatoloji
 Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Orkun ERTUĞRUL – Diş Hekimliği
 Ar. Gör. Ayşe İrem GÖKÇEK – Ebelik
 Prof. Dr. İdris KUZU – Endokrinoloji
 Prof. Dr. Süleyman İPEKÇİ – Endokrinoloji
 Doç. Dr. Meral MERT – Endokrinoloji
 Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ DOĞANŞEN – Endokrinoloji
 Prof. Dr. Fatma BOZKURT – Enfeksiyon Hastalıkları
 Doç. Dr. Ayşe İNCİ – Enfeksiyon Hastalıkları
 Dr. Öğr. Üyesi Aybüke ERSİN – Ergoterapi
 Doç. Dr. Zeynep Güneş ÖZÜNAL – Farmakoloji
 Doç. Dr. Hilal DENİZÖĞLU KÜLLİ – Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
 Doç. Dr. Aslı ÇİFTÇİBAŞI ÖRMECİ – Gastroenteroloji
 Prof. Dr. Ahmet Cem DURAL – Genel Cerrahi
 Prof. Dr. Ali Ekrem ÜNAL – Genel Cerrahi
 Prof. Dr. Erol EROĞLU – Genel Cerrahi
 Prof. Dr. Feyzullah ERSÖZ – Genel Cerrahi
 Prof. Dr. Mehmet Abdussamet BOZKURT – Genel Cerrahi
 Prof. Dr. Selin KAPAN – Genel Cerrahi
 Doç. Dr. Sinem İLİAZ – Göğüs Hastalıkları
 Dr. Öğr. Üyesi Süleyman GÜVEN – Göğüs Hastalıkları
 Prof. Dr. Ahmet Murat SARICI – Göz Hastalıkları
 Doç. Dr. İtir ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ – Hematoloji
 Dr. Öğr. Üyesi Erman ÖZTÜRK – Hematoloji
 Dr. Öğr. Üyesi Sibel YOLCU – Hemşirelik
 Prof. Dr. Abdulbaki KUMBASAR – İç Hastalıkları
 Prof. Dr. Timur Selçuk AKPINAR – İç Hastalıkları
 Doç. Dr. Abdulhalim ŞENYİĞİT – İç Hastalıkları
 Prof. Dr. Ayhan ÖZHASENEKLER – İlk ve Acil Yardım
 Doç. Dr. Ramazan GÜVEN – İlk ve Acil Yardım
 Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜK – Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi
 Prof. Dr. Volkan ÜLKER – Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi
 Doç. Dr. Baki ERDEM – Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi
 Doç. Dr. Derya SİVRİ AYDIN – Kadın Hastalıkları ve Doğum



e-ISSN
2791-7495

YAYIN TÜRÜ

HAKEMLİ SÜRELİ YAYIN

(YILDA 3 SAYI OLARAK ŞUBAT, HAZİRAN,
EKİM AYLARINDA YAYINLANIR)

YAYIN SAHİBİ

İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ ADINA
REKTÖR V. PROF. DR. ENGİN GÜLAL

BAŞ EDITÖR

PROF. DR. MUSTAFA UYGAR
KALAYCI

EDITÖR

PROF. DR. HAFİZE UZUN

YAYIN İŞLERİ SORUMLUSU

EZGİ KARADUMAN

ADRES/YÖNETİM YERİ

ATLAS VADİ KAMPÜSÜ ANADOLU CAD.
NO:40 KAĞITHANE İSTANBUL
TEL.: 0850 450 34 39
FAKS: 0212 761 87 61
e-POSTA: ezgi.karaduman@atlas.edu.tr

DİZİNLER

TÜRKİYE ATIF DİZİNİ
ACADEMINDEX
ROAD
CROSSREF

ALAN EDITÖRLERİ

SPECIALTY EDITORS

Prof. Dr. Batuhan ÖZAY – Kalp ve Damar Cerrahisi
Dr. Öğr. Üyesi Zeki KILIÇ – Kalp ve Damar Cerrahisi
Prof. Dr. Mustafa YURTDAS – Kardiyoloji
Prof. Dr. Ahmet Arif YALÇIN – Kardiyoloji
Doç. Dr. Selçuk GÜNEŞ – Kulak Burun Boğaz Cerrahisi
Dr. Öğr. Üyesi Hakan GÜLEN – Kulak Burun Boğaz Cerrahisi
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Nuri ELGÖRMÜŞ – Kulak Burun Boğaz Cerrahisi
Doç. Dr. Birol ŞAFK – Mikrobiyoloji
Doç. Dr. Özge ÜNLÜ – Mikrobiyoloji
Prof. Dr. Özgür Bilgin TOPÇUOĞLU – Nöroloji
Prof. Dr. Yüksel TENKEKİOĞLU – Ortopedi ve Travmatoloji
Dr. Öğr. Üyesi Taha DEMİR – Ortopedi ve Travmatoloji
Prof. Dr. Ömer Fahrettin GÖZE – Patoloji
Doç. Dr. Damla Nur SAKIZ – Patoloji
Doç. Dr. Gürcan VURAL – Patoloji
Doç. Dr. Avar ÖZDEMİR – Pediatri
Dr. Öğr. Üyesi Emine DİLEK – Pediatri
Dr. Öğr. Üyesi Erdal YAŞAR – Pediatri
Dr. Öğr. Üyesi Ömer OKUYAN – Pediatri
Dr. Öğr. Üyesi Özlem BOZKURT – Pediatri
Doç. Dr. Fatih DİLEK – Pediatrik Alerji
Doç. Dr. Semra ERTAN – Pediatrik Alerji
Dr. Öğr. Üyesi Bekir AYIK – Pediatrik Cerrahi
Prof. Dr. Umut Mert AKSOY – Psikiyatri
Prof. Dr. Ayşe AYÇİÇEĞİ DİNN – Psikoloji
Doç. Dr. Hazım Orhan KIZILKAYA – Radyasyon Onkolojisi
Uzm. Dr. Ayşe KUTLUHAN DOĞAN – Radyasyon Onkolojisi
Prof. Dr. Arda KAYHAN – Radyoloji
Doç. Dr. Bahattin ÖZKUL – Radyoloji
Dr. Öğr. Üyesi Heydar HUSEYNOV – Radyoloji
Prof. Dr. Hakan EMMUNGİL – Romatoloji
Prof. Dr. Serdal UĞURLU – Romatoloji
Prof. Dr. Emre TEPELİ – Tıbbi Genetik
Doç. Dr. Nilüfer BULUT – Tıbbi Onkoloji
Doç. Dr. Ozan BALAKAN – Tıbbi Onkoloji
Prof. Dr. Ahmet TEFEKLİ – Üroloji
Doç. Dr. Osman AKYÜZ – Üroloji

İSTATİSTİK EDITÖRLERİ

STATISTICS EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Recep DURANAY
Öğr. Gör. Yasemin GÜNTER



İÇİNDEKİLER

CONTENTS

Araştırma Makaleleri

1. THE EFFECTS OF L-ASCORBIC ACID ON ISONIAZID-INDUCED PROTEIN OXIDATION AND HEPATOTOXICITY IN RATS

SIÇANLARDA L-ASKORBİK ASİDİN İZONIAZİD KAYNAKLI PROTEİN OKSİDASYONU VE HEPATOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

Habibe GENÇ, Şeyma DÜMÜR, Yakup ERGÜL, Yusuf ELGÖRMÜŞ, Hafize UZUN

Sayfa : 1-7

2. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE İNTRAUTERİN İNSEMINASYONUN YERİ VE KULLANILAN OVER STİMULASYON PROTOKOLLERİ İLE YAŞIN GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ VAR MI?

IS THERE A ROLE FOR INTRAUTERINE INSEMINATION IN UNEXPLAINED INFERTILITY AND DO OVARIAN STIMULATION PROTOCOLS AND AGE HAVE ANY EFFECT ON PREGNANCY RATES?

Levent DİKBAŞ, Bülent DURAN, Mustafa KÜÇÜK

Sayfa : 8-14

3. DOĞUM SÜRECİNDE AİLE DESTEĞİNİN DOĞUMDA MEMNUNİYETİ VE KONFOR İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN FAMILY SUPPORT DURING BIRTH AND BIRTH SATISFACTION AND COMFORT

Ayşe İrem GÖKÇEK, Saadet YAZICI

Sayfa : 15-23

4. IS THERE A CHANGE IN OCCUPATIONAL BALANCE AND QUALITY OF LIFE OF UNIVERSITY STAFF WITH OR WITHOUT COVID-19?

COVID-19 OLAN VE OLMAYAN ÜNİVERSİTE PERSONELİNİN OKUPASYONEL DENGESİNDE VE YAŞAM KALİTESİNDE BİR DEĞİŞİM VAR MI?

Aybüke ERSİN, Merve ALÖKTEN, Sena ERARSLAN, Mehmet Kaan İLDİZ

Sayfa : 24-31



Derlemeler

5. KORONER ARTER HASTALIĞINDA DOĞRU ANTIPLATELET SEÇİMİ

RIGHT CHOICE OF ANTIPLATELETS IN CORONARY ARTERY DISEASE

Mustafa YURTDAŞ, Mahmut ÖZDEMİR

Sayfa : 32-39

6. METABOLICALLY HEALTHY OBESITY

METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI OBEZİTE

Betül KOÇAK, Ayşenur EMİRHÜSEYİNOĞLU, Müveddet Emel ALPHAN

Sayfa : 40-45

7. HEMŞİRELERİN SAĞLIK HİZMETLERİNDE İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ KONUSUNDA ROL VE SORUMLULUKLARI

ROLES AND RESPONSIBILITIES OF NURSES IN HEALTH SERVICES ON OCCUPATIONAL
HEALTH AND SAFETY

Sibel YOLCU, Fatma DEMİR

Sayfa : 46-53

Olgu Sunumları

8. ATTENTION PLEASE!!! POSSIBLE RISK OF STROKE IN THE USE OF SILDENAFIL IN PEOPLE WITH COMORBIDITY OR BEHÇET DISEASE: A CASE REPORT

LÜTFEN DİKKAT!!! KOMORBİDİTE VEYA BEHÇET HASTALIĞI OLAN KİŞİLERDE SİLDENAFİL
KULLANIMINDA OLASI İNME RİSKİ: OLGU SUNUMU

Sultan ÇAĞIRICI, Selin BETAŞ AKIN, Barış HAYTI

Sayfa : 54-57



THE EFFECTS OF L-ASCORBIC ACID ON ISONIAZID-INDUCED PROTEIN OXIDATION AND HEPATOTOXICITY IN RATS

HABİBE GENÇ¹ , ŞEYMA DÜMÜR² , YAKUP ERGÜL³ , YUSUF ELGÖRMÜŞ⁴ , HAFİZE UZUN² 

ABSTRACT

Isoniazid (INH) is hepatotoxic drug. Oxidative stress has been reported as one of the mechanisms of INH induced hepatotoxicity. In the current study, our aim was to evaluate the redox status of plasma and liver proteins as well as the protective role and dose of ascorbic acid (AA) in INH-induced hepatotoxicity in rats. Protein oxidation parameters such as protein carbonyl (PCO), total thiol (T-SH) levels and paraoxonase-1 (PON-1) activity was determined in the liver and the plasma of rats. Rats under study were randomly divided into four groups: (1) control; (2) INH (50mg/kg/day); (3) INH (50mg/kg/day) + AA (100 mg/kg/day); and (4) INH + AA (1000 mg/kg/day). INH administration resulted in abnormal elevation of plasma and hepatic PCO levels. On the other hand, the levels of the plasma and hepatic T-SH and PON1 activity significantly decreased. Supplementation of AA (100 mg/kg/day) dose partially reverted these abnormalities in the redox status of the proteins and activities of PON1 after the administration of INH. Changes in oxidative stress are likely involved in the pathogenesis of INH-induced hepatotoxicity in rats.

Keywords: Ascorbic acid, Isoniazid, Paraoxonase, Protein carbonyl, Total thiol, Protein oxidation

SIÇANLARDA L-ASKORBİK ASİDİN İZONİAZİD KAYNAKLI PROTEİN OKSİDASYONU VE HEPATOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

ÖZET

İzoniazid (INH) hepatotoksik bir ilaçtır. Oksidatif stres, INH kaynaklı hepatotoksitenin mekanizmalarından biri olarak rapor edilmiştir. Çalışmada amacımız, sıçanlarda INH kaynaklı hepatotoksistide askorbik asit (AA)'in koruyucu rolü ve dozunun yanı sıra plazma ve karaciğer proteinlerinin redoks durumunu değerlendirmektir. Sıçanların karaciğer ve plazmalarında protein karbonil (PCO), total tiol (T-SH) seviyeleri ve paraoksonaz-1 (PON-1) aktivitesi gibi protein oksidasyon parametreleri belirlendi. Sıçanlar rastgele dört gruba ayrıldı: (1) kontrol; (2) INH (50mg/kg/gün); (3) INH (50mg/kg/gün) + AA (100 mg/kg/gün); ve (4) INH + AA (1000 mg/kg/gün). INH uygulaması, plazma ve hepatik PCO düzeylerinde anormal yükselme ile sonuçlanmıştır. Aynı zamanda, plazma ve hepatik T-SH seviyeleri ve PON1 aktivitesi önemli ölçüde azaldı. AA (100 mg/kg/gün) dozu takviyesi, proteinlerin redoks durumundaki ve INH uygulamasından sonra PON1 aktivitelerindeki bu anormallikleri kısmen geri döndürdü. Oksidatif streste ki değişiklikler muhtemelen sıçanlarda INH kaynaklı hepatotoksitenin patogenezinde yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Askorbik asit, İzoniazid, Paraoksonaz, Protein karbonil, Total tiyol, Protein oksidasyonu

¹T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI BAŞAKŞEHİR HASTANESİ, BİYOKİMYA ANABİLİM DALI, İSTANBUL, TÜRKİYE

²TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI, İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İSTANBUL, TÜRKİYE

³ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI, PEDIATRİK GASTROENTEROLOJİ, CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ, İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA, İSTANBUL, TÜRKİYE

⁴ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ, MEDICINE HOSPITAL İSTANBUL, ATLAS ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL, TÜRKİYE

GENÇ H, DÜMÜR Ş, ERGÜL Y, ELGÖRMÜŞ Y, UZUN H. THE EFFECTS OF L-ASCORBIC ACID ON ISONIAZID-INDUCED PROTEIN OXIDATION AND HEPATOTOXICITY IN RATS. ATLJM. 2023;4(9):1-7.

Sorumlu Yazar: HAFİZE UZUN

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI, İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İSTANBUL, TÜRKİYE

Telefon: +905355421147

E-mail: hafize.uzun@atlas.edu.tr

Gönderim Tarihi: 20 OCAK 2023

Kabul Tarihi: 25 ARALIK 2023

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is still a leading cause of death worldwide. The three groups of medications isoniazid (INH), rifampicin (RMP), and pyrazinamide (PZA) have been effective therapeutic agents for the treatment of TB because of high therapeutic efficacy and good patient tolerance (1). However, a variety of adverse reactions have been reported; one of the well-known toxic effects is hepatotoxicity. The formation of hydrazine, the key intermediate product of INH metabolism which is a potent acylating agent that is capable of leading to liver necrosis (2).

The molecular mechanism of hydrazine-induced cytotoxicity was attributed to oxidative stress as reactive oxygen species (ROS) and protein carbonyl (PCO) formation occurred before the onset of hepatocyte toxicity (2). In view of the fact that the formation of PCO groups is of a magnitude greater than other oxidative modifications, the level of PCO groups has become the most widely used marker for protein oxidation during oxidative stress and various diseases (3). One or more reduced thiol groups are essential for the function of many proteins. The thiol (-SH) group on the side chain of the amino acid cysteine is particularly sensitive to redox reactions and is an established redox sensor. Proteins containing Cys thiol groups are particularly susceptible to oxidation by free radicals (4). Paraoxonase (PON1)'s free thiol group is supposed to be the active site for its antioxidant activity (5). Human PON1 (aryldialkylphosphatase, EC 3.1.8.1) is a 43-kDA esterase associated with apolipoprotein A-I (apoA-I) and clusterin (apolipoprotein J) in HDL (5, 6). PON1 functions in preventing lipid oxidation not only of LDL, but also of HDL itself. This protection is most probably related to the PON1 hydrolyzing activity of some activated phospholipids and/or lipid peroxide products (7).

Ascorbic acid (AA) is an ideal antioxidant that directly quenches free radicals, inhibits ROS and regenerates other antioxidants (8). Treatment of rats with AA may slow hepatic protein oxidation, opening new avenues for the pharmacological prevention of INH-induced hepatotoxicity. In the current study, our aim was to evaluate the redox status of plasma and liver proteins as well as the protective role and dose of AA in INH-induced hepatotoxicity in rats.

Materials and methods

Chemicals and apparatuses

Chemicals and solvents used were of highest purity and analytical grade. Deionized water was used in analytical procedures. All reagents were stored at +4 °C. The reagents were maintained in equilibrium at room temperature for 0.5 hour before use.

All centrifugation procedures were performed with a Jouan G 412 centrifuge. Protein oxidation and PON1 activity were measured by a spectrophotometer (Heraeus 400, Kendro Laboratory Product, Osterode, Germany).

Experimental procedure

Male Wistar albino rats (4 months old, weighing 190-220 g) supplied from Cerrahpasa Medical Faculty's Animal Research Laboratory were used. These animals were kept in conventional wire-mesh cages, four rats per cage, in a room with the temperature regulated at 21 ±1 °C, humidity 45-50%, and light/dark cycles (12h). All efforts were made to minimize the number of animals used in the experiments. Food and fresh tap water were supplied ad libitum throughout the experiment "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" Interventions concerning experimental animals were performed according to published by the US National Institutes of Health (NIH Publication 85, 23, revised 1996).

The INH and AA solutions were freshly prepared in sterile distilled water and given orally as described below for two weeks (9). Forty rats were randomly divided into four groups: (1) Control (n=10) (2) INH (50mg/kg/day) (n=10); (3) INH (50mg/kg/day) + AA (100 mg/kg/day as a moderate dose)(n=10); and (4) INH + AA (1000 mg/kg/day as a high dose)(n=10). A successful model of hepatotoxicity was created by giving 50 mg/kg/day INH (9). The rationale behind the use of moderate AA dose (100 mg/kg/day) and the way of administration have been described previously (9), and the single oral dose of AA has been shown to reduce oxidative stress and restore redox-balance in acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats (10). All animals were anesthetized by a mixture of ketamine and xylazine (i.p. 75 and 10 mg/kg. respectively) and sacrificed by decapitation on the 21st day of experimental period.

Blood-sample collection and processing

All samples were taken in the morning. Blood samples were drawn in the fasting state and processed within 1 hour of collection. Samples were collected in tubes containing lithium heparin, EDTA or no additive depending on the nature of the analysis. For protein-oxidation parameters and PON1, plasma samples containing lithium heparin were stored at -70°C until the actual analysis. All other routine clinical-chemistry parameters such as AST, ALT, ALP, and GGT were determined on the same day of collection by using the Hitachi 704 autoanalyzer (Boehringer Mannheim, Tokyo, Japan).

Preparation of liver samples

Liver tissue from the rats was quickly removed, washed in cooled 0.15 M NaCl, and placed on ice-cold plate. Tissue samples were then immediately frozen in liquid N_2 until experimentation. Liver tissue (200 mg) samples were homogenized manually in 2 ml of homogenizing buffer (100 mM KH_2PO_4 - K_2HPO_4 , pH 7.4, plus 0.1% (w/v) digitonin) in a glass homogenizer to avoid disruptions of nuclear membranes. In this way, contamination by nucleic acids was minimized. Liver homogenates obtained from rats were centrifuged at $5000 \times g$ for 10 minutes, and determination of various analytes was performed in the supernatant fraction.

Determination of protein carbonyl levels

Protein carbonyls were measured spectrophotometrically by using the method of Reznick and Packer (11). PCO groups react with 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) to generate chromophoric dinitrophenylhydrazones. DNPH was dissolved in HCl, and after the DNPH reaction, proteins were precipitated with an equal volume of 20% (w/v) trichloroacetic acid and washed three times with 4 ml of an ethanol/ethyl acetate mixture (1:1). Washings were achieved by mechanical disruption of pellets in the washing solution using a small spatula, and re-pelleting by centrifugation at $6000 g$ for 5 min. Finally, the precipitates were dissolved in 6 M-guanidine-HCl solution and the absorbances were measured at 360 nm, using the molar extinction coefficient of DNPH, $2.2 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Protein contents were determined on the HCl blank pellets spectrophotometrically using a Folin kit (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO, USA). The coefficients of intra- and inter-assay variations for carbonyl assay were 5.2% (n=12) and 9.3% (n=10), respectively.

Determination of plasma total thiol (T-SH) levels

T-SH concentration was determined by using 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) as described by Hu (12). The coefficients of intra- and inter-assay variations were 1.8% (n=10), and 4.6% (n=9), respectively.

Determination of liver total thiol levels

T-SH groups were measured spectrophotometrically by using the method of Sedlak and Lindsay (13). Aliquots of 250 μl of the supernatant fraction of the liver homogenate were mixed in 5 ml test tubes with 750 μl of 0.2 M Tris buffer, pH 8.2, and 50 μl of 0.01 M 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB). The mixture was brought to 5 ml with 3950 μl of absolute methanol. A reagent blank (without sample) and a sample blank (without DTNB) were prepared in a similar manner. The test tubes were stoppered with rubber caps, color was developed for 15 min and the reaction mixtures were centrifuged at approximately $3000g$ at room temperature for 15 min. The absorbance of supernatant fractions was read in a spectrophotometer at 412 nm. Molar extinction coefficient at 412 nm was $13100 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Determination of paraoxonase-1 (PON-1) activity

PON1 activity was assayed using paraoxon (diethyl-p-nitrophenyl phosphate) as substrate (14, 15). PON1 activity was determined by measuring the initial rate of substrate hydrolysis to p-nitrophenol, the absorbance of which was monitored at 412 nm in the assay mixture containing 2.0 mM paraoxon, 2.0 mM CaCl_2 and 20 μL of plasma in 100 mM tris-HCl buffer (pH 8.0). The blank sample containing incubation mixture without sample was run simultaneously to correct for spontaneous substrate breakdown. Enzymatic activity was calculated from the molar extinction coefficient $18.290 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ and is expressed as units per milliliter; One unit of paraoxonase activity is defined as 1 nmol of 4-nitrophenol formed per minute under the above assay conditions.

The intra-assay and inter-assay coefficients of variation were 5.7% (n=20) and 3.8% (n=26), respectively.

Statistical analyses

Data are expressed as mean±SEM for ten animals in each group. Differences between groups were assessed by one way analysis of variance (ANOVA) using the SPSS (version 16) software package for Windows. Post-hoc testing was performed for inter-group comparisons using the least significance difference (LSD) test. A probability value of less than 0,05 was considered statistically significant for all comparisons.

Results

Routine clinical-chemistry parameters of the rat groups subjected to INH alone, in combination with AA administered at either 100 or 1000 mg/kg/day, and respective controls are summarized in Table 1. The treatment with INH progressively and significantly increased the serum levels of AST, ALT, GGT, and ALP. The trend of progressively increased enzyme activities in the serum of the rats treated with isoniazid alone occurred only in diminished rates, or exhibited partial effect, when treated with AA and INH combined.

The parameters used to determine oxidative protein damage in plasma and liver in all supplemented groups and those of the controls are given in Figure 1. Plasma and liver PCO levels of isoniazid-induced hepatotoxicity rats increased significantly compared with AA supplemented rats and the control group. Plasma and liver T-SH levels in rats with isoniazid-induced hepatotoxicity decreased significantly compared with the control group while T-SH levels increased significantly with AA supplementation.

The PON1 activity in plasma and the liver in all studied groups are given in Figure 2. AA partially restored the activities of PON1 to near normalcy. Plasma and liver PON1 levels decreased significantly in the INH-treated group compared with the control group. INH induced decreases in PON1 activities were partially blocked in those animals treated with AA.

Discussion

The preventative and therapeutic strategy against INH-induced hepatotoxicity is still unresolved. The original point of this study is to examine the INH-affected liver tissue and the plasma and the consequent hepatotoxicity of INH for the changes in the levels of protein oxidation and the changes in the activity of PON1, as well as the hepatoprotective effect of AA.

The treatment with INH significantly increased the transaminase activity and co- administration of AA (100 mg/kg/day) blocked the induction of the increased transaminase activity, which is caused by INH treatment in our study. On the other hand, our study failed to reveal why AA does not protect against the ALP increase as another biomarker of hepatotoxicity. Most cases of anti-TB drugs-induced hepatotoxicity are mild (i.e. asymptomatic with <3-fold elevation of serum ALT and AST). However, some patients taking anti-TB drugs develop severe hepatitis that may progress to liver failure and death if drug administration is not stopped promptly (1).

Table 1: The effects of isoniazid and ascorbic acid on plasma markers (AST, ALT, GGT and ALP) in all groups.

	Control Group (I) (n=10)	INH (50 mg/kg) Group (II) (n=10)	INH + AA (100 mg/kg) Group (III) (n=10)	INH + AA (1000 g/kg). Group (IV) (n=10)
AST (U/I)	34,2±5,22	71,5±30,18***	41,9±7,84**	49,1±6,26***
ALT (U/I)	153,8±33,99	552,0±100,39***	149,4±29,49	141,9±26,89
GGT (U/I)	2,9±1,37	5,1±1,45***	3,9±1,73**	3,2±1,14*
ALP (U/I)	189,5±41,35	224,7±93,54***	255,5±123,63**	223,6±85,63***

Values are represented as means ± SEM. Comparisons are made between group I and groups II, III, IV. Statistical significance levels of the analysed parameters in the study groups: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001.

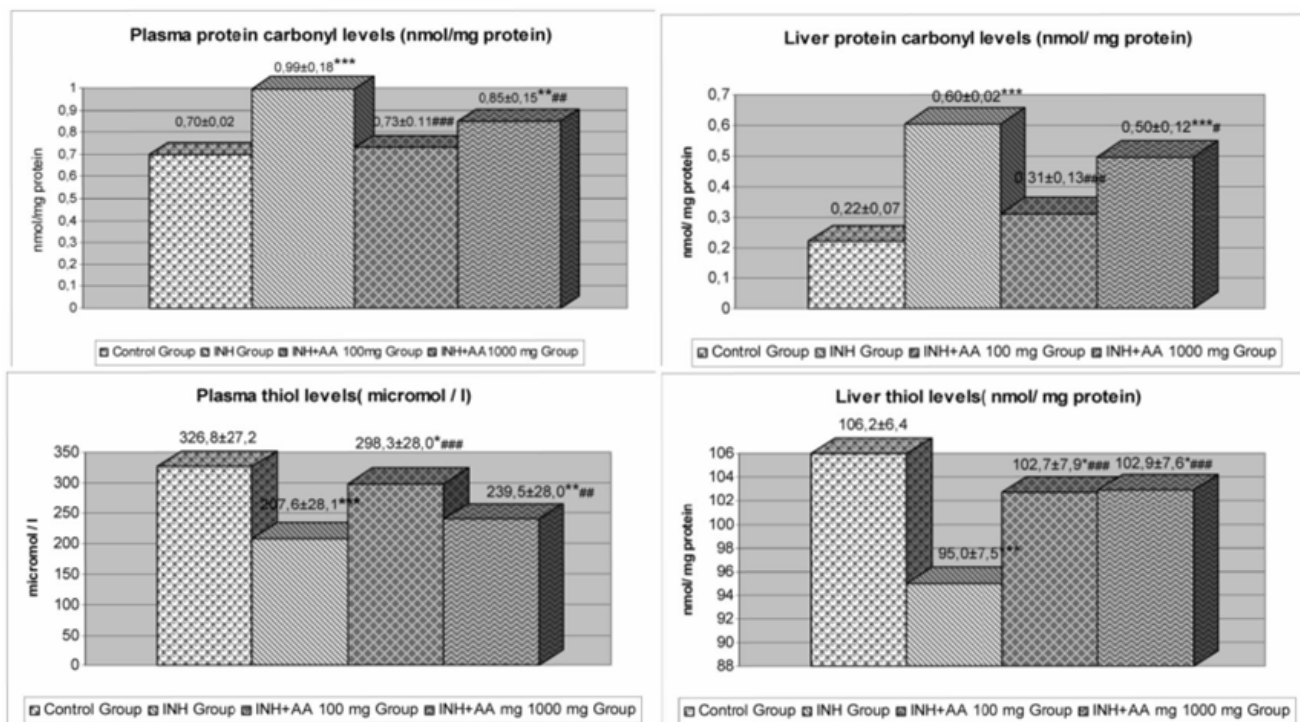


Figure 1. The effects of isoniazid and ascorbic acid on protein carbonyl(PCO) and thiol(T-SH)levels in plasma and liver. Results are presented as arithmetic mean ± SEM for ten animals in each group. Comparisons are made between: *--group I and groups II, III, IV; # -- group II and groups III, IV. Values are statistically significant at p<0,05.

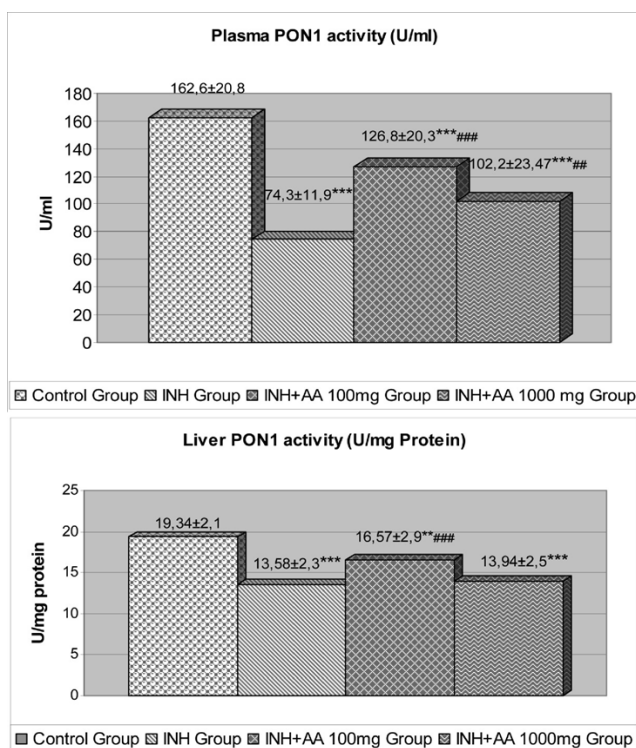


Figure 2. The effects of isoniazid and ascorbic acid on paraoxanase (PON1) activities in plasma and liver. Results are presented as arithmetic mean ± SEM for ten animals in each group. Comparisons are made between: *--group I and groups II, III, IV; # -- group II and groups III, IV. Values are statistically significant at p<0,05.

Several studies have suggested that ROS play an important role in the pathogenesis of INH-induced hepatotoxicity (2,16,17). The molecular mechanism of drug-induced cytotoxicity was attributed to oxidative stress as ROS and PCO formation occurred before the onset of hepatocyte toxicity (2,16,17). The steady-state concentration of PCOs and other oxidative modifications in the plasma or in other biological specimens may thus reflect the accumulated oxidative stress in the compartment in question during the lifetime of the protein, thereby providing a potentially valuable biomarker for low-level oxidative stress (8). The increased hepatocyte susceptibility to hydrazine by the H₂O₂ generating system could result from catalase and superoxide dismutase inactivation by hydrazine as there was a significant increase in PCO levels (16). There are no studies currently available on the relationship between protein oxidation markers and ascorbic acid. On the other hand, Tafazoli et al. showed that the hepatotoxic mechanism also involved extensive oxidative stress as endogenous ROS and H₂O₂ as well as protein carbonylation were markedly increased and ROS scavengers that prevented ROS formation also prevented the ensuing hepatotoxicity (2,17). Most interestingly, our current study shows that moderate dose of AA supplementation is associated with lower PCO and higher T-SH levels in plasma and liver in rats with isoniazid hepatotoxicity.

Liver synthesis of PON1 may be reduced as a part of a general sign of hepatic toxicity. An antioxidant hepatoprotective role may be readily hypothesized for hepatic PON1 because liver microsomes are the major sites for the catabolism of xenobiotic compounds, and their reactions may cause increased production of ROS (2). The results of this study confirm previous studies that experimentally induced liver injury decreases plasma PON1 activity (18, 19). In addition, treatment with AA (100mg/kg/day) decreased INH-induced hepatic injury and normalized PON1 activity but not in plasma. The induction of the synthesis of PON1 in liver cells may be reduced as a part of a general sign of hepatic toxicity. On the other hand, increased ROS production due to INH-induced hepatotoxicity may result in decreased PON1 activity.

Selection of appropriate pharmacological doses of antioxidants for use in oxygen-related diseases is critical. On the other hand, much of the discussion in experimental studies has been devoted to the prooxidant role of exogenous antioxidants. Our observations indicate that AA seemed to reduce the hepatotoxic effects of isoniazid at some doses. The mechanism by which AA protects rats from hepatotoxicity may be due to the moderate dose (e.g. 100 mg/kg/day) of AA but its exact mechanism is not completely understood. High doses of AA (e.g. 1000 mg/kg/day) afford no protection. AA has been reported to have prooxidant effects when given in various concentrations, thus making its antioxidant effects controversial (20).

Oxidative stress may be one of the mechanisms (or the most important one) responsible for INH-induced hepatic injury. The results of the current study clearly show that AA supplementation causes some antioxidant therapeutic and protective effects on INH-induced hepatotoxicity. In conclusion, AA was found to inhibit INH-induced reduction in the activity of PON1 and to have beneficial effect by preventing increased oxidative protein damage. More studies are needed to investigate the most effective dose of AA as well as to bring out the antioxidant mechanism on protein oxidation to prevent INH induced hepatotoxicity in human beings.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest related to the publication of this manuscript.

Ethics Committee Approval

Ethics Committee Approval of the study Maltepe Üniversitesi from Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (MÜ-HADYEK) taken on 22.08.2023 (Decision No: 2023.08.02).

References

1. Global Tuberculosis Control Report, World Health Organisation, 2008 (Homepage on the Internet). (Last updated July 09, 2008; Cited July 09, 2008) Available from: <http://www.who.int>
2. Tafazoli S, Mashregi M, O'Brien PJ. Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 229: 94-101.
3. Stadtman ER, Levine RL. Chemical modification of proteins by reactive species. In: Dalle-Donne I, Scaloni A, Butterfield DA (eds.) *Redox Proteomics*. Wiley-Interscience, New Jersey. 2006. Ch. 1.
4. Sethuraman M, McComb ME, Huang H, Huang S, Heibeck T, Costello CE, Cohen RA. ICAT (Isotope-coded affinity tag) approach to redox proteomics: Identification and quantification of oxidant-sensitive protein thiols. In: Dalle-Donne I, Scaloni A, Butterfield DA. (eds.) *Redox Proteomics*. Wiley-Interscience, New Jersey. 2006. Ch. 10.
5. Jaouad L, Guise C, Berrougui H, Cloutier M, Isabelle M, Fulop T, Payette H, Khalil A. Age-related decrease in high-density lipoproteins antioxidant activity is due to an alteration in the PON1's free sulfhydryl groups. *Atherosclerosis* 2006; 185: 191-200.
6. Gugliucci A, Lunceford N, Kinugasa E, Ogata H, Schulze J, Kimura S. Acrolein inactivates paraoxonase 1: changes in free acrolein levels after hemodialysis correlate with increases in paraoxonase 1 activity in chronic renal failure patients. *Clin Chim Acta* 2007; 384: 105-112.
7. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem Pharmacol* 2005; 69: 541-550.
8. Dragsted LO. Biomarkers of exposure to vitamins A, C, and E and their relation to lipid and protein oxidation markers. 2008; *Eur J Nutr* 47(Suppl 2): 3-18.
9. Sodhi CP, Rana SV, Mehta SK, Vaiphei K, Attari S, Mehta S. Study of oxidative-stress in isoniazid-rifampicin induced hepatic injury in young rats. *Drug Chem Toxicol* 1997; 20: 255-269.
10. Adeneye AA, Olagunju JO. Protective Effect of Oral Ascorbic Acid (Vitamin C) Against Acetaminophen-Induced Hepatic Injury in Rats. *Af J Biomed Res* 2008; 11: 183-190.
11. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233: 357-363.
12. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol*. 1994; 233: 381-385.
13. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein bound, and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968; 25: 192-205.
14. Hasselwander O, Savage DA, McMaster D, Loughrey CM, McNamee PT, Middleton D, Nicholls DP, Maxwell AP, Young IS. Paraoxonase polymorphism are not associated with cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1999; 56: 289-298.
15. Saha N, Roy AC, Teo SH, Tay JS, Ratnam SS. Influence of serum paraoxonase polymorphism on serum lipids and apolipoproteins. *Clin Genet* 1991; 40: 277-282.
16. Hussain SM, Frazier JM. Cellular toxicity of hydrazine in primary rat hepatocytes. *Toxicol Sci* 2002; 69: 424-432.

17. Tafazoli S, O'Brien PJ. Accelerated cytotoxic mechanism screening of hydralazine using an in vitro hepatocyte inflammatory cell peroxidase model. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 904- 910.
18. Fere N, Camps J, Cabre M, Paul A, Joven J. Hepatic paraoxonase activity alterations and free radical production in rats with experimental cirrhosis. *Metabolism* 2001; 50: 997-1000.
19. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Borkowska E, Wojcicka G. Differential effect of antioxidant treatment on plasma and tissue paraoxonase activity in hyperleptinemic rats. *Pharmacol Res* 2005; 51: 523-532.
20. Park SW, Lee SM. Antioxidant and prooxidant properties of ascorbic acid on hepatic dysfunction induced by cold ischemia/ reperfusion. *Eur J Pharmacol* 2008; 580: 401-406.



AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE İNTRAUTERİN İNSEMINASYONUN YERİ VE KULLANILAN OVER STİMULASYON PROTOKOLLERİ İLE YAŞIN GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ VAR MI?

LEVENT DİKBAŞ¹ , BÜLENT DURAN² , MUSTAFA KÜÇÜK³ 

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, açıklanamayan infertilitede intrauterin inseminasyonun yeri olup olmadığını araştırmaktır. Birincil olarak başarı oranı, ikincil olarak bu endikasyonda, varsa intrauterin inseminasyonun başarısının yaş ve kullanılan over stimülasyon protokolüne bağlı olup olmadığını incelemesidir. **Gereç ve Yöntem:** Retrospektif kohort gözlemsel çalışmamız, 2018-2019 yılları arasında 18-43 yaşlarında açıklanamayan infertil tanısıyla intrauterin inseminasyon yapılan 113 hastayı içermektedir. Klinik gebelik oranları frekans (yüzde) olarak hesaplanmıştır. Kadın yaşının, over stimülasyonu için kullanılan ilaçların klinik gebelik oranlarına etkisi Pearson Ki Kare testi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Açıklanamayan infertilitede intrauterin inseminasyon ile tüm hastalarda klinik gebelik oranı % 14.1 dir. Yaş, gebelik oranını anlamlı derecede etkilemiyor görünmektedir, ancak en fazla gebelik 35 yaş altı grupta elde edilmiştir. Over stimülasyonu için gonadotropinlerin kullanıldığı grupta gebelik oranları en yüksektir (%36.4), oral ilaçla birlikte gonadotropinlerin kullanıldığı gruptaki gebelik oranı da dikkat çekici derecede iyidir (%33.3). İlaç ve yaşın kombine etkisi istatistiksel olarak anlamsızdır.

Sonuç: Çalışmamıza göre açıklanamayan infertilitede, İUİ tek denemede bile dikkat çekici başarıyla denemeye değer bir yöntemdir. Maliyet etkin, uygulaması kolay, daha az invazif, hasta dostu bu tedavi, iyi seçilmiş hasta grubunda ilk seçenek olarak önerilebilir. Hasta yaşının ve stimülasyon protokollerinin gebelik oranlarına etkisi anlamlı değildir.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan infertilite, Intrauterin inseminasyon, Gebelik.

IS THERE A ROLE FOR INTRAUTERINE INSEMINATION IN UNEXPLAINED INFERTILITY AND DO OVARIAN STIMULATION PROTOCOLS AND AGE HAVE ANY EFFECT ON PREGNANCY RATES?

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to show whether intrauterine insemination has a place in unexplained infertility. The primary aim was to examine the success rate, and secondarily was to examine whether the success of intrauterine insemination in this indication, if any, depends on age and the ovarian stimulation protocol used.

Materials and Methods: Our retrospective cohort observational study included 113 patients aged 18-43 years who underwent intrauterine insemination for unexplained infertility between 2018-2019. Clinical pregnancy rates were calculated as frequency (percentage). The effect of female age and medications used for oocyte stimulation on clinical pregnancy rates were evaluated by Pearson Chi-Square test.

Results: The clinical pregnancy rate with intrauterine insemination in unexplained infertility was 14.1% in all patients. Age did not seem to significantly affect the pregnancy rate, but the highest number of pregnancies was achieved in the group under 35 years of age. Pregnancy rates were highest in the group using gonadotropins for oocyte stimulation (36.4%), while the pregnancy rate in the group using gonadotropins with oral medication was also remarkably good (33.3%). The combined effect of medication and age was not statistically significant.

Conclusion: According to our study, IUI is a method worth trying in unexplained infertility with remarkable success even in a single attempt. This cost-effective, easy-to-administer, less invasive, patient-friendly treatment can be recommended as a first-line option in well-selected patient groups. The effect of patient age and stimulation protocols on pregnancy rates is insignificant.

Keywords: Unexplained infertility, Intrauterine insemination, Pregnancy.

¹REYAP TÜP BEBEK MERKEZİ, ÇORLU, TEKİRDAĞ, TÜRKİYE

²ADATIP TÜP BEBEK MERKEZİ, SAKARYA, TÜRKİYE

³ATLAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI, İSTANBUL, TÜRKİYE

DİKBAŞ L, DURAN B, KÜÇÜK M. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTEDE İNTRAUTERİN İNSEMINASYONUN YERİ VE KULLANILAN OVER STİMULASYON PROTOKOLLERİ İLE YAŞIN GEBELİK ORANLARINA ETKİSİ VAR MI?. ATLJM. 2024;4(9):8-14.

Sorumlu Yazar: LEVENT DİKBAŞ

REYAP TÜP BEBEK MERKEZİ, ÇORLU, TEKİRDAĞ, TÜRKİYE

Telefon: +905323171048

E-mail: ldikbas@hotmail.com

Gönderim Tarihi: 17 EKİM 2023

Kabul Tarihi: 11 OCAK 2023

GİRİŞ

İnfertilite, 35 yaş altında bir yıl, 35 yaş üzerinde 6 ay boyunca düzenli ve korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebe kalınmaması olarak tanımlanır (1). Çiftlerin yaklaşık %15 i infertildir. İnfertilite sebeplerinin kabaca yarısı erkeğe, yarısı kadına aittir, yaklaşık %20-25 oranında da erkek ve kadına ait nedenler birlikte bulunur. İnfertiliteye yol açan faktörleri bulmak için yapılan standart testlerle vakaların %30 unda bir neden bulunamaz (2). En az bir patent tuba, ovulasyonun varlığı, yeterli sayıda motil sperm tespit edilirse ve bu çiftler belirtilen sürede hamile kalamamışlarsa, açıklanamayan infertiliteden bahsedilebilir (3). Bu çiftlerde tedavi ampiriktir. Ovulasyon indüksiyonu (Oİ) ile intrauterin inseminasyon (İÜİ) veya in vitro fertilizasyon (İVF) tedavileri denenebilir. Hastaya göre İVF ilk seçenek olarak da seçilebilir. Kadın yaşı, infertilite süresi, maliyet, çiftin isteği hangi tedaviyle başlanacağı konusunda hekim yönlendirir.

Ovaryan stimülasyon (OS); multiple matür ovaryan folikül gelişimi için yapılan farmakolojik tedaviyi ifade eder. Önceden "süperovulasyon", "ovaryan hiperstimülasyon" veya "kontrollü hiperstimülasyon" terimleri kullanılırdı. OS, Oİ dan ayrılmalıdır, çünkü Oİ anovulatuvar kadınların ovulasyonunu tetiklemek için kullanılan farmakolojik tedaviye verilen isimdir. OS+İÜİ yoluyla fertilizasyon için elverişli oosit sayısını arttırarak, sayısı fazlaştıırılmış motil spermleri ortamda buluşturmak suretiyle sıklık fekunditenin arttırılacağına inanılır.

İÜİ, uygulaması kolay, daha ucuz bir yöntem olmasına rağmen başarı oranı İVF e göre daha düşüktür. İÜİ ile gebelik oranı İVF in üçte biri kadardır. Tüm gruplar için ortalama %10-15/siklus oranıyla İÜİ, erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, evre 1-2 endometriosis, vajinismus ve servikal faktör nedenli infertil çiftlere ilk seçenek tedavi olarak birkaç siklus önerilmektedir (4,5). Ancak bazı ülkelerin ulusal rehberlerinde açıklanamayan infertilitede İÜİ nun gebelik oranlarını arttırmadığı için ilk olarak İVF seçeneği önerilmektedir. Örneğin Birleşik Krallık NICE 2013 rehberi (2017 de güncellenmiştir) açıklanamayan infertilitesi olan ve 2 yıl boyunca düzenli korunmasız cinsel ilişkiye rağmen hamile kalamayan kadınlara rutin İÜİ tavsiye etmeyip, İVF tedavisi önermektedir (6,7). Kanada 2019 ulusal rehberinde ise bu konuda iki öneri var; 1-İVF, açıklanamayan infertilitede etkili bir birinci basamak tedavi olarak sunulabilir (Kanıt düzeyi 1B), 2-Üç siklus overstimülasyonu+İÜİ başarısız olduktan sonra açıklanamayan infertil çiftlere İVF önerilmelidir (Kanıt düzeyi 1A) (8). Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) 2020 yılında

yayınlanan rehberinde açıklanamayan infertilitede oral ilaçlarla [Klomifen Sitrat (CC) ve Letrozol (Let)] yapılan ovaryan stimülasyonu takiben yapılan İÜİ 3-4 siklus denenebilir, sonuç alınmazsa İVF yapılmasının en iyi yol olduğu söylenmektedir. Ancak 38 yaş ve üzerinde İVF tedavisi, oral ya da gonadotropinlerle (Gn) yapılan OS+İÜİ a göre daha yüksek gebelik oranı sağladığı ve daha kısa gebeliğe ulaşma süresine sahip olduğu vurgulanmıştır (3).

Ovulasyon takibi sonrası yapılan İÜİ gebelik oranlarını arttırmadığından, İÜİ için OS ve bu amaçla kullanılan ilaçların hangisinin daha efektif olduğu birçok çalışmaya konu olmuştur. ASRM 2020 rehberinde, doğal sıklısta İÜİ ile oral ilaç veya Gn lerle OS+zamanlı cinsel ilişkinin bekleme tedavisine üstün olmadığı vurgulanmıştır. OS için Gn lerin konvansiyonel (≥ 150 İÜ) ya da düşük dozda (<150 İÜ) kullanımı da önerilmemiştir. Konvansiyonel doz çoğul gebelik riskini arttırırken, düşük doz Gn oral ilaçlara üstün olmadığından tavsiye edilmemektedir. Oral ilaçlarla Gn lerin kombine kullanımı ile tek başına oral ilaçlarla yapılan OS+İÜİ nun gebelik sonuçları benzer olduğundan kombine kullanım avantajlı görülmemektedir (3).

Bu çalışmanın esas amacı, açıklanamayan infertilitede İÜİ tedavisinin yeri olup olmadığı değerlendirilmesi, ikincil olarak İÜİ yaptığımız vakaların başarı oranı, gebelik elde edilen vakalarda yaş ve OS için kullanılan ilaçların etkisinin incelenmesidir. Böylece bu hastalarda İÜİ yaparsak hangi hasta grubu ve OS ilacının kullanılmasının başarıyı arttırabileceğini belirlenebilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2018-2019 yılları arasında tersiyer özel bir hastanenin İVF merkezinde İÜİ tedavisine alınan açıklanamayan infertil 113 vakanın ilk denemedeki sonuç verilerini içermektedir. Hastalar 18-43 yaşları arasında olup, istatistiksel değerlendirme için 5 yıllık yaş dilimlerine ayrılmıştır. Bazı çiftlere öncelikle İVF önerilmesine rağmen, finansal zorluklar nedeniyle İÜİ tedavisi başlanmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri en az 2 yıl korunmasız düzenli cinsel ilişki sonrası gebe kalamama, total motil sperm sayısı >10 milyon/ml, ovulasyonun gösterilmesi, histerosalpingografi ile en az bir tubanın patent olduğunun görülmesidir.

OS Metodu

OS menstrüel periyodun 2. veya 3. günü başlanmıştır. Bazal ultrasonografi (USG) yapılarak kistik bir yapı ya da erken seçilmiş bir dominant folikül olmadığına emin

olduktan sonra, ilaç tedavisine başlanmıştır. OS için CC, Let, Gn [Rekombinant Folikül Stimulan Hormon (FSH), Human Menapozal Gonadotropin (HMG)] tercih edilen protokole göre tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır. CC (Klomen, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) 50-150 mg/gün, Letrozol (Letu, Onko, İstanbul, Türkiye; Femara, Novartis, İsveç) 2.5-7.5 mg/gün, FSH (Gonal-F, Merck-Serono, İstanbul, Türkiye) 75-150 İÜ/gün dozunda başlanmıştır. HMG düşük ovarian rezerv ve ileri yaş grubundaki hastalarda tercih edilmiştir. Kombine protokoller ilaç maliyetini ve enjeksiyon sayısını azaltmak için kullanılmıştır. İlk kontrol USG menstruasyonun 8-10. Günleri arasında yapılarak, 2-3 günde bir tekrar edilmiştir. Önde giden folikül 18-20 mm ye ulaşınca maturasyon için Human Koryonik Gonadotropin (HCG) yapılarak, 36 saat sonra gradient yöntemiyle hazırlanmış 1 mL sperm solüsyonu İÜİ kateteri ile intrauterin boşluğa verilerek İÜİ gerçekleştirilmiştir.

Gebeliğin Saptanması

İÜİ dan 12 gün sonra serumda β -HCG değeri ölçüldü. ≥ 50 miÜ/mL değerler pozitif olarak kabul edildi. Test 2 gün sonra tekrar edildi. Artış görülen hastalar gestasyonel sak için bir hafta sonra USG ile kontrole çağrıldı. Sak görülen hastalar klinik gebelik olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS V23 (IBM, Armonk, NY, USA) ile analiz edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

SONUÇLAR

Tüm gruplar için İÜİ ile gebelik oranı %14.16 (16/113) olarak hesaplanmıştır. Yaş gruplarına göre gebelik oranları Tablo 1 de verilmiştir.

Yaş gruplarına göre sonuçların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,361$). 18-24 yaş aralığında sonucu pozitif olanların oranı %0, 25-29 yaş aralığında 19.4, 30-34 yaş aralığında %17.6, 35-39 yaş aralığında %8.7 ve 40 ve üstünde %20 olarak elde edilmiştir.

Tablo 2 de açıklanamayan infertilitesi olan hastalarımızda İÜİ sonucu hamile kalan ve kalamayanlarda, kullanılan ilaç çeşidine göre başarı yüzdeleri görülmektedir.

Tablo 2. İlaç Gruplarına Göre Sonuçların Karşılaştırılması

İlaç	Gebelik Testi	
	Negatif	Pozitif
CC	26 (92,9) [#]	2 (7,1)
CC+FSH	8 (80)	2 (20)
CC+FSH+LH	5 (100)	0 (0)
FSH	18 (78,3)	5 (21,7)
FSH+LH	22 (84,6)	4 (15,4)
İlaçsız	4 (100)	0 (0)
Letrozol	1 (100)	0 (0)
Letrozol+FSH	12 (80)	3 (20)
Letrozol+FSH+LH	1 (100)	0 (0)
Toplam	97 (85,8)	16 (14,2)
Test İst.	4,77	
p*	0,782	

*Pearson ki kare, #: %.

İlaç gruplarına göre sonuçların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,782$).

Tablo 3, İÜİ tedavisi sonucu gebe kalan hastalarda yaş ve kullanılan ilaçların kombine etkisini göstermektedir.

Tablo 1. Yaş Gruplarına Göre Sonuçların Karşılaştırılması

Gebelik Testi	Yaş					Toplam	Test İst.	p*
	18-24	25-29	30-34	35-39	40 ve üstü			
Negatif	15 (100) [#]	25 (80,6)	28 (82,4)	21 (91,3)	8 (80)	97 (85,8)	4,349	0,361
Pozitif	0 (0)	6 (19,4)	6 (17,6)	2 (8,7)	2 (20)	16 (14,2)		

*Pearson ki kare, #: %.

Tablo 3. Yaş grubu ve ilaç gruplarına göre sonuçların tanımlayıcı istatistikleri										
İlaç	Yaş									
	18-24		25-29		30-34		35-39		40 ve üstü	
	GT Negatif	GT Pozitif	GT Negatif	GT Pozitif	GT Negatif	GT Pozitif	GT Negatif	GT Pozitif	GT Negatif	GT Pozitif
CC	4(100)#	0	10(100)	0(0)	6(85,7)	1(14,3)	5(100)	0(0)	1(50)	1(50)
CC+FSH	1(100)	0	4(66,7)	2(33,3)	3(100)	0(0)	0	0	0	0
CC+FSH+LH	1(100)	0	1(100)	0(0)	2(100)	0(0)	1(100)	0(0)	0	0
FSH	1(100)	0	4(80)	1(20)	7(63,6)	4(36,4)	5(100)	0(0)	1(100)	0(0)
FSH+LH	2(100)	0	3(75)	1(25)	6(100)	0(0)	7(77,8)	2(22,2)	4(80)	1(20)
İlaçsız	2(100)	0	1(100)	0(0)	0	0	0	0	1(100)	0(0)
Letrozol	(0)	0	0	0	0	0	1(100)	0(0)	0	0
Letrozol+FSH	4(100)	0	2(50)	2(50)	4(80)	1(20)	1(100)	0(0)	1(100)	0(0)
Letrozol+FSH+LH	(0)	0	0	0	0	0	1(100)	0(0)	0	0
Toplam	15(100)	0	25(80,6)	6(19,4)	28(82,4)	6(17,6)	21(91,3)	2(8,7)	8(80)	2(20)
Test İst.	-	-	6,121		5,082		3,407		1,875	
p*	-	-	0,410		0,406		0,756		0,759	

GT: Gebelik Testi, *Pearson ki kare, #: %.

Tablo 4. 35 yaş altı ve üstü hastalarda, kullanılan ilaç protokolünün İUİ başarısındaki gebelik oranları				
İlaç	Yaş			
	< 35		≥ 35	
	GT Negatif	GT Pozitif	GT Negatif	GT Pozitif
CC	20(95,2)#	1(4,8)	6(85,7)	1(14,3)
CC+FSH	8(80)	2(20)	(0)	(0)
CC+FSH+LH	4(100)	0(0)	1(100)	0(0)
FSH	12(70,6)	5(29,4)	6(100)	0(0)
FSH+LH	11(91,7)	1(8,3)	11(78,6)	3(21,4)
İlaçsız	3(100)	0(0)	1(100)	0(0)
Letrozol	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)
Letrozol+FSH	10(76,9)	3(23,1)	2(100)	0(0)
Letrozol+FSH+LH	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)
Toplam	68(85)	12(15)	29(87,9)	4(12,1)
Test İst.	7,011		2,825	
p*	0,320		0,901	

GT: Gebelik testi, *Pearson ki kare, #: %.

Açıklanamayan infertilitede İUİ'nun başarısını, ovaryan rezervin azalmasının hızlandığı 35 yaşa göre değerlendirdik. Tablo 4 te 35 yaş altı ve üstü hastalarda gebelik oranları verilmiştir. Her bir yaş grubunda ilaca göre

sonuç değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,050$). Yaş ve ilaçların birlikte etkisinin değerlendirildiği sonuçlara göre gebelik oranları benzerdir (%15 ve % 12.1).

TARTIŞMA

Açıklanamayan infertilitede birçok çiftin aylık fekunditesi giderek azaldığından, hamile kalmak için genellikle tedavi gerekir. Tedavideki amaç azalmış aylık fekunditeyi (%2-4) normal çiftlerinkine (%20-25) yaklaştırmaktır. Yaş arttıkça ve infertilite süresi uzadıkça gebelik olasılığı progresif olarak azalır (9). İnfertilite süresi kısa, genç hastalarda İVF dışındaki tüm tedavilerin başarı oranı benzerdir. Bu grupta spontan gebelik şansı da en yüksektir.

Bu retrospektif kohort çalışma göstermektedir ki açıklanamayan infertilitede İÜİ, özellikle genç hastalarda iyi bir seçenektir. 2013 yılında yayınlanan ve 2017 de güncellenen NICE rehberine göre açıklanamayan infertilitede yeri olmayan İÜİ tedavisi, diğer ulusal rehberlerde önerilmektedir. Örneğin ASRM rehberinde <38 yaş hastalarda 6 ay bekleme tedavisi veya birkaç siklus OS+İÜİ tedavisinin İVF in yerine ilk seçenek olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre tüm gruplar için tek denemede %14 lük başarı oranı ile, uygulama kolaylığı, etkin maliyetli, daha az invazif, hasta dostu bir yöntem olduğu göz önüne alınırsa, İÜİ'nun açıklanamayan infertilitesi olan iyi seçilmiş hastalarda İVF öncesi denenmesi önerilebilir. Literatürde İÜİ nun genel olarak başarısı % 7-20/siklus arasında verilmektedir. Avrupa Üreme ve Embryoloji Derneği (ESHRE), yıllar içinde çok değişmeksizin İÜİ nun başarı oranını % 12,4/siklus olarak vermektedir (10,11). Bazı çalışmalarda başarı % 30 a kadar varmaktadır, ancak populasyon bazlı çalışmalarda çok değişken oranlar vardır (12).

İÜİ başarısını etkileyen prognostik faktörler arasında hasta yaşı, infertilite süresi, AMH seviyeleri, elde edilen folikül sayısı, OS protokolleri sayılmaktadır. Hasta yaşı artışının İÜİ nun başarısının azalmasına yol açtığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (13-15) , aksi yönde sonuç bildiren araştırmalar da vardır (16-18). Merviel ve ark. İÜİ'nun <30 yaş grubunda (19), Siccheri ve ark. <35 yaş hastalarda daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir (15). Bizim sonuçlarımıza göre <35 yaş hastalarda gebelik oranı %15, ≥35 yaş hastalarda %12,1 olarak bulunmuştur, aradaki fark anlamsızdır.

Bizim çalışmamızda, hastalarımızı yaşlarına göre 5 yıllık gruplara ayırarak yaptığımız değerlendirmeye göre istatistik olarak İÜİ başarısı yaşla ilgili gözükmemektedir. Genç hasta grubunda İÜİ daha başarılı görünmekteyken, 18-24 yaşlarındaki 15 hastanın hiçbirisi hamile kalmamıştır. 25-29 yaş grubunda İÜİ en başarılıdır. Literatürdeki düşük başarı oranına rağmen (20), ≥40 yaş grubu 10

hastamızın 2 si hamile kalmıştır. Az sayıda vaka olmasına rağmen bu sonuç dikkat çekicidir.

Açıklanamayan infertilitede OS, İÜİ in esas noktasıdır. ASRM 2020 rehberine göre CC ile İÜİ, açıklanamayan infertil vakalarda bekleme tedavisi veya doğal sıklusta İÜİ a göre canlı doğum oranını arttırmaktadır (Kanit A, Öneri Güçlü). Çoğul gebelik oranı %0-12 dir. Çalışmamızda CC ile gebelik oranımız tüm gruplar için %7.1dir. Yaş gruplarına göre CC+İÜİ da en yüksek gebelik (%14.3) 30-34 yaş hastalarda elde edilmiştir. ≥40 yaş iki hastanın birisi gebe kalmıştır.

ASRM 2020 rehberinde Letrozol ile İÜİ, CC ile yapılan benzer sonuçlar verdiği için alternatif tedavi olarak önerilmiş (Kanit A, Öneri Güçlü), bekleme tedavisi veya doğal sıklusta İÜİ'a göre gebelik oranlarının daha iyi olduğu vurgulanmıştır. Letrozolde bu endikasyonda FDA onayı olmadığı da bildirilmiştir. Araştırmamızda Letrozol 35-39 yaşlar arasındaki bir hastada denenmiş, sonuç alınmamıştır. Tek ya da Gn ile kombine 3 vakada kullanılmıştır. FDA onayı olmadığından hastalarımızda CC kullanımına ağırlık verdik.

CC+ konvansiyonel doz (≥ 150 İÜ) Gn ile İÜİ tedavisi, CC+ İÜİ a göre daha iyi gebelik oranları sağlamasına rağmen, artmış çoğul gebelik riski nedeniyle tavsiye edilmemektedir (Kanit B, Öneri Orta). Benzer olarak düşük doz (<150 İÜ) Gn +CC ile İÜİ, daha karmaşık ve pahalı olduğundan, aynı zamanda oral ilaçlarla yapılan OS+İÜİ göre daha efektif olmadığı için önerilmemektedir (Kanit B, Öneri Orta) . Biz hasta özelliklerine göre CC veya Letrozolü 75-150 İÜ doz Gn ile beraber kullandık. İnsan menopozal gonadotropinini ileri yaş gruba ve düşük over rezervi olan kadınlarda tercih ettik. Özellikle genç hasta grubunda (25-29 yaş), oral ajan (CC veya Letrozol) + FSH ile İÜİ nun %20 lik başarı oranı dikkat çekicidir. Konvansiyonel doz Gn ile İÜİ çoğul gebelik riskini arttırdığı için önerilmemektedir (Kanit A, Öneri Kuvvetli).

Tablo 1 yaş gruplarına göre İÜİ başarısını göstermekte olup, 25-35 yaşları arasında gebelik oranları en yüksektir. Tablo 2 ise OS için kullanılan ilaç türlerine göre elde edilen gebelik yüzdeleri gösterilmiştir. En başarılı grup FSH ile OS+İÜİ dur.

ASRM 2020 rehberinde açıklanamayan infertilitede oral ilaç ile OS+İÜİ yönteminin 3-4 siklus denenmesini, başarılı olunamazsa direkt olarak İVF a geçilmesi öneriliyor. Ancak kadın yaşı ≥38 ise İVF e öncelik verilmesini tavsiye ediyor.

NEJM de yayınlanan Diamond ve ark. nın yaptığı geniş hasta sayılı randomize kontrollü bir çalışmada 18-40 yaşları arasındaki açıklanamayan infertilitede OS için Gn, CC ve Let kullanılarak yapılan 4 siklusa kadar İÜİ da, klinik gebelik oranları sırasıyla %35.5, %28.3, %22.4 olarak rapor edilmiştir (21). Tablo 3 ve 4 yaş grupları ve ilaçların İÜİ başarısı üzerindeki kombine etkisi gösterilmiştir. Gebelik oranları benzer, aradaki fark önemsizdir. Bu çalışmanın kısıtlaması bazı gruplardaki vaka sayısının az olması sonucu istatistiksel değerlendirmeyi zayıflatmasıdır. Güçlü yani ilaç ve yaş gruplarının ayrı ayrı veya birlikte etkisinin incelenmiş olmasıdır.

Malchau ve ark. 2017 de Danimarka'da yaptıkları toplum bazlı ulusal kohort bir çalışmada İVF tedavisine alınan kadınların %50 de fazlasının İVF a ihtiyacının olmadığını rapor etmişlerdir (22). Maliyet kısıtlaması nedeniyle İVF e ulaşmanın zor olduğu dikkate alınır, İÜİ seçeneğine daha çok yer verilmesi gerektiği aşikardır. Açıklanamayan infertilitede düşük aylık fekundite oranı dikkate alınır, ilk denemede elde edilen %14 lük başarı, normal çiftlerdeki aylık fekunditeye daha yakın görülmektedir. Bu nedenle İÜİ nun bu endikasyonda denemeye değer bir tedavi olduğu önerisini destekliyoruz.

SONUÇ

Açıklanamayan infertilitede İÜİ tedavisi iyi seçilmiş vakalarda tercih edilebilir bir yöntemdir. Düşük maliyeti, kolay uygulanması, hasta dostu bu tedavinin uygun vakalarda %20'ye varan başarı oranıyla göz ardı edilmemesi gerekir. 2013 NICE rehberindeki direkt İVF tedavisi önerisi yeniden değerlendirilmelidir. Uygun endikasyonda ve sıkı iptal kriterleri seçilerek yapılan İÜİ'nun başarısı, yaş ve ovaryan stimülasyon protokollerinden bağımsız, ilk seçenek olarak önerilmeyi hak ettiğini gösterebilir.

Etik Kurul Onay Bildirimi

Araştırma, retrospektif (5 yıl öncesine ait), geriye dönük dosya taramasına ait olduğu için etik kurul onayı alınması gerekli değildir.

KAYNAKLAR

1. Infertility workup for the women's health specialist. ACOG Committee Opinion No:781. American College Obstetricians and Gynecologists. *ObstetGynecol* 2019; 133: e377-84. (Reaffirmed 2017)
2. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. Practice Committee of ASRM. *FertilSteril* 2006; 86(suppl 1): S111-4.
3. ASRM Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *FertilSteril* 2020; 113(2): 305-22

4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *FertilSteril* 98.3(2012a): 591-598.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: a committee opinion. *FertilSteril* 97.4(2012b): 825-834.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: NICE; 2013. CG156.
7. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2014 Jan;64(618):50-1.
8. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(4):633-40.
9. Taylor, H.S.; Pal, L.; Seli, E. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 9th ed.; Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale School of Medicine: New Haven, CT, USA, 2019.
10. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A, European IVF-monitoring Consortium for European Society of Human Reproduction and Embryology Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.*2012; 27: 2571-2584.
11. Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, Grillo JM, Paulmyer-Lacroix O. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *FertilSteril.* 2014, 101.4: 994-1000.
12. European IVF-Monitoring Consortium. European Society of Human Reproduction and Embryology. Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, Ch De Geyter, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2016; 31: 233-248.
13. Zadehmodarres S, Oladi B, Saeedi S, Jahed F, Ashraf H. Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factors affecting outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2009; 26: 7-11.
14. Honda T, Tsutsumi M, Komoda F, Tatsumi K. Acceptable pregnancy rate of unstimulated intrauterine insemination: a retrospective analysis of 17,830 cycles. *Reprod Med Biol.* 2015; 14: 27-32.
15. Sicchieri F, Silva AB, Silva ACJSRE, Navarro PAAS, Ferriani RA, Reis RMD. Prognostic factors in intrauterine insemination cycles. *JBRA Assist Reprod.* 2018 Mar 1; 22(1): 2-7.
16. Erdem A, Erdem M, Atmaca S, Korucuoglu U, Karabacak O. Factors affecting live birth rate in intrauterine insemination cycles with recombinant gonadotrophin stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17: 199-206.
17. Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llacer J, Bernabeu R. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *FertilSteril.* 2004; 81: 1308-1313.
18. Wu HM, Tzeng CR, Chen CH, Chen PH. Pelvic endometriosis with peritoneal fluid reduces pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013; 52: 512-515.
19. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril.* 2010; 93: 79-88.
20. Ashrafi M, Rashidi M, Ghasemi A, Arabipoor A, Daghighi S, Poursaghari P, Zolfaghari Z. The role of infertility etiology in success rate of intrauterine insemination cycles: an evaluation of predictive factors for pregnancy rate. *Int J Fertil Steril.* 2013; 7: 100-107.

21. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Ager J, Huang H, Hansen KR, Baker V, Usadi R, Seungdamrong A, Bates GW, Rosen RM, Haisenleder D, Krawetz SA, Barnhart K, Trussell JC, Ohl D, Jin Y, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1230-40.
22. Malchau SS, Henningsen AA, Loft A, Rasmussen S, Forman J, Nyboe Andersen A, Pinborg A. The long-term prognosis for live birth in couples initiating fertility treatments. *Hum Reprod*. 2017;32:1439-1449.



DOĞUM SÜRECİNDE AİLE DESTEĞİNİN DOĞUMDA MEMNUNİYETİ VE KONFOR İLE İLİŞKİSİ

AYŞE İREM GÖKÇEK¹ , SAADET YAZICI² 

ÖZET

Amaç: Bu araştırma, doğum sürecinde aile desteğinin annelerin doğum memnuniyetine ve konforuna etkisini incelemek amacıyla yapıldı. **Gereç ve Yöntem:** Tanımlayıcı ve kesitsel türde planlanan çalışmaya, Temmuz-Eylül 2021 tarihleri arasında doğum için başvurmuş olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 350 multipar kadın örnekleme dahil edilmiştir. Araştırmada veri toplama formu olarak kadınlara ait sosyo-demografik bilgilerin yer aldığı "Anne Anket Formu", "Doğum Konforu Ölçeği (DKÖ)" ve "Doğumda Anne Memnuniyetini Değerlendirme Ölçeği (NDAMDÖ)" kullanılmıştır. **Bulgular:** Çalışmaya katılan annelerin NDAMDÖ puan ortalaması 204,49±15,21 ve DKÖ puan ortalaması 41,55±4,03 olduğu belirlendi. Annelerin yaş, eğitim durumu, doğum öncesi izlem ile hem DKÖ hem de NDAMDÖ toplam puanları arasında, planlı gebelik ile DKÖ puan ortalaması arasında anlamlı fark bulunurken refakatçinin destek sağlama durumu ile de NDAMDÖ puan ortalaması arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Ayrıca doğum konforu ölçeği ve memnuniyet ölçeği arasında pozitif yönlü orta korelasyon tespit edildi. **Sonuç:** Bu sonuçlar doğrultusunda doğum ortamının ve aile desteğinin doğuma yönelik konforu ve memnuniyeti etkilediği saptandı. Ayrıca, annelerin doğum konforlarının doğum memnuniyeti üzerinde etkili bir faktör olduğu görüldü. **ANAHTAR KELİMELEER:** Anne memnuniyeti, Doğum desteği, Doğum konforu

THE RELATIONSHIP BETWEEN FAMILY SUPPORT DURING BIRTH AND BIRTH SATISFACTION AND COMFORT

ABSTRACT

Objectives: This study of maternity and family support environment was conducted to investigate the effect on the birth of comfort and satisfaction. **Methods:** The study, which was planned as a descriptive and cross-sectional type, included 350 multiparous pregnant women who applied to Istanbul Başakşehir Çam and Sakura City Hospital for delivery between July and September 2021 and agreed to participate in the study. Maternal Questionnaire Form, Childbirth Comfort Questionnaire, and Maternal Satisfaction Evaluation Scale at Childbirth were used as data collection forms in the study. Research data were collected by face to face technique in the hospital's maternity unit. **Results:** It was detected that the average score of the maternal satisfaction assessment scale at birth, and childbirth comfort questionnaire were 204,49±15,21 and 41,55±4,03 respectively. At the same time, it was determined that there is a statistically meaningful relationship between both scales and the mothers' mean age, educational status, number of prenatal follow-up, anxiety and pain expression towards childbirth ($p<0.05$). While there was a meaningful difference between working status, planned pregnancy, getting education and exercising during pregnancy, and the childbirth comfort questionnaire average score ($p<0.05$), there was a meaningful difference between the place of residence, family type, job, living child, support status of the companion and the expressions related to birth experience, and assessment of maternal satisfaction at normal birth scale average score ($p<0.05$). In addition, a positive middle correlation was found between Childbirth Comfort Questionnaire and Satisfaction Scale. **Conclusion:** According to the results of the study, it was determined that birth environment and family support have an impact on birth comfort and satisfaction. In addition, it was observed that the birth comfort of the mothers is an effective factor on birth satisfaction. **KEYWORDS:** Birth Comfort, Birth Support, Maternal Satisfaction

¹İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ, İSTANBUL, TÜRKİYE
²İSTANBUL SAĞLIK VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ,
İSTANBUL, TÜRKİYE

Sorumlu Yazar: AYŞE İREM GÖKÇEK
İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ, İSTANBUL, TÜRKİYE

Telefon: +905356476880
E-mail: gokcek.airem@gmail.com

Gönderim Tarihi: 16 EKİM 2023
Kabul Tarihi: 30 KASIM 2023

GÖKÇEK Aİ, YAZICI S. DOĞUM SÜRECİNDE AİLE DESTEĞİNİN DOĞUM MEMNUNİYETİ VE KONFOR İLE İLİŞKİSİ. ATLJM. 2023;4(9):15-23.

1. GİRİŞ

Dünyanın her yerinde doğum yapan kadınlar, doğum refakatçilerinin desteğinin yanında nazik ve ilgili bir sağlık profesyoneli ile güvenli bir ortamda sağlıklı bir bebek dünyaya getirmek isterler. Annelerin hayatlarındaki en önemli olaylardan biri olan gebelik; biyolojik, fizyolojik ve ruhsal değişimlerin yaşandığı bir evredir (1). Doğum yapan kadının ve ailesinin doğum ve doğum sonrası dönemde dair korku ve endişeleri bulunmaktadır. Kadınlar bu korku endişe ile baş edebilmek için çevresindeki insanların desteğini görmeye ihtiyaç duyarlar. Doğum sürecinde destekleyici birisinin sürekli yanında bulunması gebelere olumlu bir doğum deneyimi sağlamaktadır (2). Doğum sürecinde annelere sağlanan bakımın kalitesi anne, bebek ve dolayısıyla da toplum sağlığı açısından önemli sonuçları olmaktadır. Doğumda bakımın kalitesini etkileyen faktörlerden en önemlisi doğum desteğidir (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) pozitif doğum deneyimi için önerilerinden biri annelerin seçtikleri bir doğum arkadaşının doğum eylemi boyunca kendilerine refakat etmesidir (4). Tarih boyunca gebelerin yalnız bırakılmadığı ve ebeler tarafından desteklendiği görülmektedir (5).

Doğum eylemindeki destekleyici bakımın, eylemin fizyolojisini ve sonuçlarını olumlu etkilediği bilinmektedir. Eylemin önemli hormonlarından birisi olan oksitosin, doğumun güzel bir şekilde ilerlemesine yardımcı olabilmekte ve aynı zamanda ağrı hissini azaltabilmektedir. Duygusal destek amaçlı sağlanan besleyici dokunuşlar, gebe ile doğum destekçisi arasındaki ilişki ne kadar yakınsa, oksitosin hormonunun rahatlatıcı bir etkiye sahip olma olasılığı da o kadar yüksektir (6). Doğum desteğinin maternal ve neonatal birçok yararı bulunmaktadır. Doğum süresinin kısalması, normal doğum oranlarının artması, yenidoğanın iyilik halinin artması, doğum müdahalelerinin azalması, gebelerin doğum memnuniyetini ve normal doğuma yönelişinin artması bu yararlardandır (7). Bunların yanı sıra annenin ağrı skorunu ve anksiyete düzeyini azalttığı, annelik rolüne geçişi kolaylaştırıp doğum sonu depresyon riskini de azalttığı bilinmektedir (5).

Annelerin doğum deneyimine ilişkin memnuniyetlerinin doğum algısından, mahremiyetine saygı gösterilmesi, empatik yaklaşım, doğumda refakatçisinin eşlik etmesi, doğum süreci hakkında bilgilendirilme, bakım sağlayanların motive edici sözleri sayesinde doğum algısının olumlu olarak etkileneceği ve memnuniyetin artacağı bilinmektedir (6,7). Bu doğrultuda, Whitburn ve arkadaşları (2017) yaptıkları çalışmada sosyal çevrenin kadının duygularını

etkilemede güçlü bir etkisi olduğunu belirtmişlerdir (8). Benzer şekilde Oikawa ve arkadaşlarının (2014), Yılmaz ve Nazik (2018), Esencan ve arkadaşları (2018) ve Delice (2019) 'de çalışmalarında destekleyici bakım sayesinde annelerin deneyime yönelik memnuniyetlerinin arttığını belirtmişlerdir (9-12). Breman ve Neerland (2020), Kopas (2014) ve Adams ve Bianchi (2008) yaptıkları çalışmalarda doğum desteğinin anne ve bebek sağlığı için birçok faydası olduğuna dikkat çekmiş ve doğuma yönelik memnuniyeti de arttırdığı sonucuna varmışlardır (13-16).

Annelerin doğumlara ait deneyimleri, sürece yönelik memnuniyetin düzeyini göstermektedir. Konfor kişisel ihtiyaçların karşılanması, rahatlamının sağlanması ve olaylar ile baş edebilmeyi kolaylaştırmak olarak tanımlanmaktadır. Memnuniyet ise gerekli olan her şeyin sağlanması ile beklentilerin ve isteklerin bütününe yerine getirilmesini ifade etmektedir (16). Bu bağlamda, doğuma yönelik memnuniyet, çevre tarafından sağlanan konfor ile ilişkilidir (17). Destekleyici bakım içerisinde doğumun konforlu bir ortamda gerçekleşmesi ve bu ortamda kadının alternatif doğum pozisyonlarını kullanabilmesi gerekmektedir. Annelerin sürekli bulunduğu ortamı değiştirmesi, hareket ve pozisyonunun kısıtlanması, onunla ilgilenen sağlık profesyonelinin sık sık değişmesi ve gürültü, doğumun ilerleyişini olumsuz yönde etkilemektedir (6). Doğum refakatçisi kadının hareketli kalmasını, ortamın sakin ve huzurlu olmasını ve sürecin ilerleyişi konusunda gebenin aktif kılınmasını sağlamalıdır (3,18). Refakatçi ile doğum yapan annelerin normal doğuma karşı olan korkuları da azalmaktadır. Bu çalışmada, annenin doğum sürecinde ailesinden aldığı destekleyici bakım ile konfor ve memnuniyet ilişkisi incelenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Amacı ve Türü

Çalışma doğum ünitesine doğum için başvuran multipar kadınların doğum sürecinde aldıkları doğum desteğinin memnuniyet ve konfor ilişkisini belirlemek amacıyla tanımlayıcı ve kesitsel türde yapılmıştır.

2.2. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Çalışmanın evrenini doğum için bir yıl içinde doğumunu yapmak üzere gelen 3600 multipar gebe oluşturmuştur. Örneklem; evreni belli olan örneklem belirleme formülü ile minimum N=347 gebenin çalışmaya dahil edilmesi gerektiği saptanmıştır. Çalışmada 350 gebe ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Araştırmaya katılmayı kabul eden ve onam alınan gebeler,
- İki veya daha fazla gebeliği olanlar,
- Vajinal doğum planlayanlar,
- Canlı, sağlıklı bir fetüse sahip olanlar,
- İletişim kurma problemi olmayanlar.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Araştırmaya katılmaktan vazgeçmek isteyenler,
- Doğumun sezaryen ile sonlandırılması,

2.3. Veri Toplama Araçları

Verilerin toplanmasında literatür bilgileri doğrultusunda hazırlanan Anne Anket Formu, Doğum Konforu Ölçeği ve Doğumda Anne Memnuniyetini Değerlendirme Ölçeği kullanıldı.

2.3.1. Anne Anket Formu

Anne tanılama formu; sosyo-demografik özellikleri tanımlayan ve araştırmacı tarafından ilgili literatür taranıp incelenmesi sonucunda aile desteğinin doğum memnuniyeti ve konforuna etkisini saptayan sorulardan oluşturulmuştur. Bu form bilgilendirilmiş gönüllü onam formu doldurulup gebenin onamının alınmasının ardından uygulandı. Sosyo-demografik özellikler ile ilgili sorular; gebenin yaşı, medeni durumu, evlilik süresi, öğrenim ve çalışma durumu, gelir durumu, mesleği, aile tipine ilişkin soruların yer aldığı toplam 11 sorudan oluşmaktadır. Gebenin tıbbi ve obstetrik özellikleri ile ilgili sorular; gebelik, düşük, küretaj bilgileri, gebelik haftası, gebeliğin planlı olma durumu, sigara kullanımı, gebelik boyunca egzersiz yapma durumu, doğum sürecinde hangi aile üyesinden destek gördüğü, doğum deneyimine ait görüşü gibi özelliklerini içeren toplam 15 soru içerip anket toplam 26 sorudan oluşmaktadır.

2.3.2. Doğum Konforu Ölçeği (DKÖ)

Orijinal adı "Childbirth Comfort Questionnaire" Kolcaba'nın konfor kuramından esinlenerek, 2003 yılında Schuiling tarafından geliştirilen ölçektir. Türkçe geçerlik ve güvenilirliği Potur ve arkadaşları tarafından 2015

yılında yapılmıştır (19). Cronbach Alpha katsayısı .71 olan ölçeğin, faktör analizi sonucu yapılarında fiziksel, çevresel, psikospiritüel ve sosyokültürel olarak adlandırılan 4 faktör bulunmuştur. Doğum Konforu Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları sonucunda 9 maddeye indirgenmiş, 3 faktör yapısına sahip şeklinin doğumda kadının konfor düzeyini değerlendirmede kullanılabilir, ülkemiz için geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu belirlenmiştir. Cronbach Alpha katsayısı .75 olarak bulunmuştur. Bu çalışma için Cronbach Alpha katsayısı .836 olarak belirlenmiştir.

2.3.3. Normal Doğumda Anne Memnuniyetini Değerlendirme Ölçeği (NDAMDÖ)

Güngör tarafından 2009 yılında geliştirilen ölçek Normal Doğumda Anne Memnuniyetini Değerlendirme Ölçeği 43 madde ve 10 alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçek ananelerin kendisi tarafından doldurulabilmektedir (20). Maddeler ifadelere katılıp katılmama durumuna göre (1-Katılmıyorum, 2-Kısmen katılıyorum, 3-Kararsızım, 4-Katılıyorum ve 5-Kesinlikle katılıyorum) 5'li likert tipi ölçek üzerinde puanlanmaktadır. On üç madde (7,8,9,10, 19,20,21,22,35,36,38,41,42) ters puanlıdır. Ölçek puanının hesaplanması için öncelikle ters puanlı maddeler çevrilir. Madde puanlarının ters çevrilmesinde "1-Katılmıyorum, 2-Kısmen katılıyorum, 3-Kararsızım, 4-Katılıyorum ve 5-Kesinlikle katılıyorum" yerine "5-Katılmıyorum, 4-Kısmen katılıyorum, 3-Kararsızım, 2-Katılıyorum ve 1-Kesinlikle katılıyorum" şeklinde puanlanır. Ters puanlı maddeler çevrildikten sonra ölçekteki bütün maddelerin puanının toplamı "toplam ölçek puanını" verir. Her alt boyutu oluşturan maddelerin toplamı ise "toplam alt boyut puanı" olarak kullanılabilir. Toplam ham puan 43-215 arasında değişmektedir. Ölçekten alınan toplam puan arttıkça annelerin normal doğumda hastanede aldıkları bakımdan memnuniyet düzeyleri artmaktadır. Normal Doğumda Anne Memnuniyetini Değerlendirme Ölçeği için hesaplanan kesme noktası puanı 150,5 olarak belirlenmiştir ($\geq 150,5$ memnuniyet düzeyi yüksek, $< 150,5$ memnuniyet düzeyi düşük). Bu çalışma için Cronbach Alpha katsayısı .975 olarak belirlenmiştir.

2.4. Veri Toplama

Araştırma tanımlayıcı ve kesitsel türde yapılmıştır. Araştırma Temmuz ve Eylül 2021 tarihleri Araştırma tanımlayıcı ve kesitsel türde yapılmıştır. Araştırma Temmuz ve Eylül ayları arasında Türkiye İstanbul ilinde yer alan bir şehir hastanesine doğum için başvuran 350 multipar gebe ile gerçekleştirildi. Gebelerin hepsi araştırmaya katılmayı kabul etti.

Katılımcıların hepsi sağlıklı, multipar, bilinen bir riski olmayan, aktif fazda olup ve doğum için hastaneye başvurmuşlardı. Doğum ünitesi tek kişilik TDL (Travay-Doğum-Lohusa) odalarından oluşup her kadının yanında istedikleri bir refakatçi hastanede kaldıkları süre boyunca yanlarında olmaktadır. Araştırma verileri katılımcılardan doğum ünitesinin TDL odalarında annelerin kendilerini iyi hissettikleri zamanda yüz yüze görüşme tekniği ile toplandı. Araştırmaya katılma kriterlerine uyan tüm kadınlara araştırmanın amacı açıklandı. Çalışmaya katılımın gönüllü olduğu ve bilgilerinin gizli kalacağı hakkında bilgilendirme yapıldı. Araştırmaya katılmayı kabul eden tüm kadınlardan yazılı onam formu alındı. Anketlerde ilk olarak travay sürecindeki gebelerin konforunu belirlemek amacıyla Doğum Konforu Ölçeği'ni ve Anne Anket Formu'nu doldurmaları istendi. Daha sonrasında doğum sonrası annelerin ağrı seviyelerinin düşük olduğu kendilerini iyi hissettiklerini belirttikleri bir zamanda anne anket formu ve doğum sonu memnuniyetini değerlendirmek amacıyla Normal Doğum Anne Memnuniyetini Değerlendirme Ölçeği'ni doldurmaları istendi. Verilerin toplanması travay süreci için yaklaşık 5-10 dakika, doğum sonrası için de yaklaşık 15-20 dakika sürdü.

2.5. Araştırmanın Etik Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.03.2021 tarihinde alınmıştır (Karar No: 10/26). Araştırmaya katılma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kadınlara araştırmanın amacı açıklandı. Araştırmaya katılan tüm kadınlardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

2.6. İstatistiksel Analizler

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılıma sahip veriler ile niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasındaki fark için bağımsız örneklem t testi, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans (ANOVA) analizi uygulandı. Normal dağılıma sahip olmayan veriler ile niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki bağımsız grup arasındaki fark için Mann Whitney-U, ikiden fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Ölçekler ve alt boyutlar arasındaki ilişkiyi test etmek için ise Pearson ve Spearman korelasyon uygulandı. Anlamlılık düzeyi 0,05 kabul edildi.

3. Bulgular

Annelerin sosyo-demografik ve obstetrik özellikleri katılımcıların tanıtıcı özelliklerinin dağılımları Tablo 1'de görülmektedir. Yaş ortalamasının $27,33 \pm 5,54$ olduğu belirlendi. Katılımcıların çoğunluğunun (%89,4) evli ve ilkökul mezunu (%31,4) olduğu saptandı. Annelerin %75,4'nün herhangi bir işte çalışmadığı ve gelir düzeyinin gidere denk olduğu (%80,6) belirlendi. Kadınların obstetrik özelliklerinin dağılımı incelendiğinde %38,9'unun iki, %28'nin üç ve %33,1'nin dört ve dörtten fazla gebeliği olduğu, ortalama gebelik sayısının $3,57 \pm 2,16$ olduğu görüldü. Doğum öncesi izlem sayısının ortalaması $7,38 \pm 3,37$, %67,4'ünün gebeliğinin planlı olduğu kaydedildi.

Tablo 1: Annelerin tanıtıcı özelliklerine ilişkin bulgular (N=350)

Sosyo-demografik Özellikler	N	%
Yaş	Ort±SS 27,33 ± 5,54 [Min:18 Max:41]	
Medeni Durum		
Bekar	37	10,6
Evli	313	89,4
Eğitim		
Okur -yazar değil	57	16,3
İlkokul	110	31,4
Ortaokul	66	18,9
Lise	66	18,9
Üniversite ve lisansüstü	51	14,6
Çalışma Durumu		
Evet	86	24,6
Hayır	264	75,4
Gelir Durumu		
Gelir giderden az	49	14,0
Gelir gidere denk	282	80,6
Gelir giderden fazla	19	5,4
Obstetrik Özellikler		
Doğum Öncesi İzlem Sayısı	Ort±SS 7,38 ± 3,37 [Min:2 Max:16]	
Planlı Gebelik Durumu		
Evet	236	67,4
Hayır	114	32,6
Gebelikte Eğitime Katılma Durumu		
Evet	12	3,4
Hayır	338	96,6

Annelerin doğum desteğine ve doğuma ilişkin değerlendirilmelerine ait bulgular Tablo 2'de verilmiştir. Annelerin %91,4'ü doğumda kendisine destek olacak bir refakatçi istenmiştir. Annelerin bu süreçte destek olarak seçtikleri kişi çoğunlukla anneleri (%41,4) olmuştur. Kadınlar çoğunlukla doğum sürecinin tamamında (%70,2) bir destekçiye ihtiyaç duymuşlardır. Annelerin büyük bir çoğunluğu doğum deneyimini olumlu (98,9) olarak nitelendirmiştir.

Katılımcılar NDAMDÖ ölçeğinden ortalama 204,49±15,21, DKÖ ölçeğinden ortalama 41,55±4,03 puan aldılar. Katılımcıların DKÖ ve NDAMDÖ ölçeği ile puan ortalamaları ve bazı değişkenler ile olan ilişkisine ait bulgular Tablo 3'de yer almaktadır. DKÖ (p=0,016) ve NDAMDÖ (p=0,001) ile katılımcıların yaş ortalaması değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. DKÖ (p=0,024) ve NDAMDÖ (p=0,005) ile doğum öncesi izlem sayısı değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. DKÖ (p=0,008) ve NDAMDÖ (p=0,020) ile eğitim durumu değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı. Katılımcıların lisans ve lisansüstü eğitimini tamamlamış olanların ortalaması diğer eğitim düzeylerine kıyasla daha yüksek bulundu. DKÖ (p=0,002) ile planlı gebelik durumu değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken NDAMDÖ (p=0,144) ile anlamlı bir fark saptanmamıştır. NDAMDÖ (p=0,041) ile refakatçinin gerekli destek sağlama durumu değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken DKÖ (p=0,757) ile anlamlı bir fark saptanmamıştır. Annelerin doğumda refakatçisi olan kişi değişkeni ile DKÖ (p=0,696) ve NDAMDÖ (p=0,225) ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 2: Annelerin doğum desteğine ve doğuma ilişkin değerlendirmeleri (N=350)		
Değişkenler	N	%
Doğumda Refakatçi İsteği		
Evet	320	91,4
Hayır	30	8,6
Doğuma Refakatçi Olan Kişi		
Eş	29	8,3
Arkadaş-Komşu	39	11,1
Anne	145	41,4
Elti-Görümce	82	23,4
Kız Kardeş,Kız,Yeğen	28	8
Hala-Teyze	10	2,9
Kayınvalide	17	4,9

Desteğe En Fazla İhtiyaç Duyulan Doğum Dönemi		
Ağrının olduğu anlar	5	1,4
Doğum anında	2	0,6
Doğum sonu döneminde	97	27,7
Doğum sürecinin tamamında	246	70,2
Doğum Deneyimi		
Olumlu	346	98,9
Olumsuz	4	1,1

4. Tartışma

Bu araştırma, doğum için başvuran multipar kadınların doğum sürecinde aldıkları doğum desteğinin memnuniyet ve konfor ile ilişkisini belirlemek amacıyla yapılmış olup, tek kişilik odalarda multipar kadınlar üzerinde doğum desteğinin hem memnuniyet hem de konfor düzeyini araştıran bir çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Çalışmamızda annelerin yaş ortalaması 27,33 ± 5,54 olarak saptanmış aynı zamanda DKÖ ve NDAMDÖ puan ortalamaları ile anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 3). Araştırmamıza benzer şekilde yapılan çalışma 25 yaş ve üstündeki annelerin doğum memnuniyetinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir (21). Yılmaz ve Beji ve Bunevicius ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda gebelerin yaş ortalamaları azaldıkça stres ve depresyon yaşama olasılığının arttığı ve konforun ve memnuniyetin azaldığı belirtilmiştir (22,23). Araştırma bulgumuz literatür ile paralellik göstermektedir. Bazı çalışmalarda da memnuniyet ve konforun yaş faktöründen etkilenmediği görülmüştür (24,25). Bu farklılıkların, çalışmaların yapıldığı yer ve kültür nedeniyle farklılık gösterebileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda genç annelerin doğum süreci ve gebeliğin neden olduğu fiziksel rahatsızlıklar ile de daha kolay baş edebileceği düşünülmektedir.

Annelerin eğitim düzeyleri arttıkça memnuniyet ve konforun arttığı görülmüştür. Çalışmamıza paralel olarak ise Uysal'ın Özkan ve arkadaşlarının ve yaptığı çalışmada eğitim düzeyi arttıkça konfor ve memnuniyet düzeyinin de arttığı görülmüştür (26,27).

Tablo 3: Annelerin DKÖ ve NDAMDÖ ölçeği puan ortalamaları ve bazı değişkenler ile olan ilişkisi

Değişkenler	NDAMDÖ±SD	DKÖ±SD	İstatistiksel analiz	
			NDAMDÖ	DKÖ
Yaş [Ort±SS 27,33 ± 5,54]			F: 4,200 p: 0,001*	X ² : 14,000 p: 0,016*
19 yaş ve altı	194,86	125,40		
20-24	203,67	160,35		
25-29	206,99	193,37		
30-34	205,27	189,23		
35-39	203,23	161,02		
40 yaş ve üzeri	192,55	141,68		
Doğum Öncesi İzlem [Ort±SS 7,38 ± 3,37]			F: 5,431 p: 0,005*	X ² : 7,499 p: 0,024*
1-3 kez	202,57	173,74		
4-6 kez	201,18	155,94		
7'den fazla	206,78	187,37		
Eğitim Durumu				
Okur -yazar değil	203,88	188,25	F: 2,948 p: 0,020*	X ² :13,930 p: 0,008*
İlkokul	201,91	158,47		
Ortaokul	202,77	158,93		
Lise	207,26	179,89		
Üniversite ve Lisansüstü	209,37	213,74		
Planlı Gebelik Durumu				
Evet	205,37	187,03	F: 1,468	X ² :10730,50
Hayır	202,67	151,63	p: 0,144	p: 0,002*
Refakatçi Gerekli Desteği Sağladı mı?				
Evet	204,64	175,35	F: 2,047	X ² : 468,00
Hayır	186,67	193,00	p: 0,041*	p: 0,757
Doğuma Refakatçi Olan Kişi				
Eş	205,97	192,84	F: 1,352 p: 0,225	X ² : 4,701 p: 0,696
Arkadaş-Komşu	207,52	177,81		
Anne	205,19	174,86		
Elti-Görümce	201,51	162,32		
Kız Kardeş,Kız,Yeğen	203,54	180,36		
Hala-Teyze	197,10	189,85		
Kayınvalide	209,06	168,94		

DKÖ: Doğum Konforu Ölçeği; NDAMDÖ: Normal Doğumda Anne Memnuniyeti Değerlendirme Ölçeği; X²: Kruskal Wallis Testi; F: Tek Yönlü Varyans (ANOVA) Testi; *: Anlamlı Sonuçlar.

Gebelik, annelerin fiziksel görünüşünden sosyal hayatına kadar birçok alanda değişime neden olan bir deneyimdir. DSÖ 2016 yılında "Olumlu Bir Gebelik Deneyimi İçin Antenatal Bakım Önerileri" başlığı ile geliştirdiği kapsamlı rehberde perinatal mortaliteyi azaltmak ve annelerin bakım deneyimini geliştirmede en az sekiz temas içeren bakım modelinin kullanılmasını önerilmektedir (28). Çalışmamızda annelerin ortalama 7 kez doğum öncesi kontrole gittiği saptanmış aynı zamanda bu değişken ile DKÖ ve NDAMDÖ puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Beyaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada annelerin %74,1'inin gebeliğinde düzenli kontrole gittiği belirlenmiştir (29). Çalışmamızın bulguları ile paralellik göstermektedir.

Annelerin gebeliklerini sağlıklı geçirebilmesi için gebeliğin planlı olması, doğum öncesi düzenli izlem ve takiplerinin yapılması ve ebeveynlerin kendilerini bebek için hazır hissetmesi oldukça önemlidir. Uysal'ın 2017 yılında yaptığı araştırmada kadınların %60,1'nin gebeliğinin planlı olduğunu belirtmiştir (30). Tunç ise yaptığı çalışmada bu oranın %91, Dinç'in çalışmasında ise %91,6 olduğunu saptamıştır (31,32). Çalışmamıza katılan kadınların gebeliklerinin %67,4'ünün planlı olduğu saptanmıştır. Çalışmaların bulguları çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda gebeliği planlı olan annelerin konfor düzeyi daha yüksektir. Çalışmamıza benzer şekilde Göker'in yaptığı çalışmada planlı gebelik yaşayan annelerin doğum sonu konfor düzeyleri yüksek bulunmuştur (33). Jafari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada planlı gebeliğin doğum memnuniyetini artırdığı görülürken, çalışmamızda gebeliğin planlı olmasının doğum memnuniyetini etkilemediği bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo 3)(34). Bu farklılık Jafari ve arkadaşlarının çalışmasına katılan annelerin doğuma hazırlık sınıflarına katılmaları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Doğumda sürekli destek; kadına duygusal destek, fiziksel rahatın sağlanması, bilgilendirme, savunuculuk ve gebeye yardım şeklinde tanımlanmaktadır. Gebelik boyunca annelerin bütüncül bir yaklaşımla destekleyici bakım alması temel haklarından biridir. Çalışmamıza katılan annelerin doğum destekçisinin yeterli desteği sağlaması durumunda memnuniyet düzeylerinin arttığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda yeterli doğum desteği alan annelerin olumlu, sağlıklı ve memnuniyet düzeyi yüksek bir doğum geçirdikleri belirtilmiştir (35). Tingstig ve ark. yaptıkları çalışmada kadınlara sağlanan desteğin kadının ve ailesinin memnuniyet düzeyini artırdığı saptanmıştır (36).

Çalışmamız sonucunda, kadınların %91,4'nün doğum sürecinde refakatçi istediği ve %70,2'sinin ise bu desteği doğum sürecinin tamamında görmek istediği saptanmıştır. Pınar ve arkadaşlarının çalışmasında kadınların tamamının doğum sürecinde eşinin ya da bir yakınının yanında olmasını istediği belirlenmiştir (37). Aynı şekilde Timur ve Şahin'in yaptığı çalışmada kadınların %74,5'i destek olacak birine ihtiyaç duyduklarını belirtmiştir. Aynı çalışmaya katılan kadınlar, destek olarak %43,8 oranı ile annesini, %30,7 ile de eşini tercih etmektedir. Ancak çalışmasında hastane politikası sebebiyle kadınların eşlerinin doğum sürecine katılmadığı görülmüştür (38). Bu araştırmanın aksine bazı çalışmalarda kadınların en fazla eşinden destek aldığı, bazıları ise diğer akraba, arkadaş veya komşularından destek aldığı saptanmıştır (39-41). Literatüre kıyasla çalışmamızda eş desteğinin oranının düşük olması hastanenin doğum ünitesine erkek refakatçi girişine izin vermemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu bulgumuz Timur ve Şahin'in çalışması ile paralellik göstermektedir. Çalışmamıza katılan kadınların, %98,9'unun doğum deneyimini olumlu olarak yorumladığı ve %71,1'i doğumunun beklediğinden iyi geçtiği ifade etmiştir. Bulgumuzu literatür desteklemektedir (42,43).

Çalışmamıza katılan annelerin çoğunluğunun annelerinden destek gördüğü saptanmış ancak bu değişken ile memnuniyet ve konfor düzeyi ile anlamlı ilişki görülmemiştir. Bunun sebebi olarak annelerin refakatçilerinin özelliklerinin önemli olduğu düşünülmektedir. Refakatçilerin doğum öncesi eğitim alma durumu, eğitim durumu, normal doğuma yönelik algısı doğum yapan kadının memnuniyeti üzerinde etkilidir. Aynı zamanda kültürel ve hastane politikası ile kadının refakatçi seçiminde özgür olmasının engellenmesi olası olabilir. Almanya'da Türk aileler ile yapılan bir çalışmada zaman ilerledikçe babaların doğum desteğinde daha aktif olduğu ancak doğumda eşine destek amaçlı genellikle kadın olan bir aile yakının tercih edildiği ve bunun kültürle ilişkili olduğu belirtilmiştir (44).

Araştırmanın Kısıtlılıkları

Çalışmaya sadece İstanbul ilinde yer alan şehir hastanesinin Doğum Ünitesi'ne doğum için gelen kadınların dahil edilmesi çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Ayrıca çalışmaya sadece multipar kadınların dahil edilmiş olması da çalışmanın sınırlılıklarıdır.

5. Sonuç ve Öneriler

Araştırmada, doğum süresince alınan desteğin doğum konfor ve memnuniyetine olumlu bir etkisi olduğu saptanmıştır. Destekleyici bakımın gebelik, doğum ve yeni-doğan üzerinde olumlu sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda doğum desteğinin son derece önemli olduğu görülmektedir. Annelerin doğum yaptıkları çevrenin rahatını ve konforunu sağlayacak şekilde düzenlenmesi ve sürekli aile desteğinin sağlanması ile annelerin konfor ve memnuniyet düzeylerinde artma sağlanabilir. Doğum ortamı, tek kişilik doğum odaları, aile desteği ve doğuma yönelik konfor ve memnuniyet ile ilgili farklı araştırma türlerinde de yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yazar Katkıları

AİG: Fikir, Tasarım, Verilerin Toplanması, Analiz, Kaynak Taraması, Makalenin Yazımı, Eleştirel İnceleme

SY: Fikir, Tasarım, Danışmanlık, Analiz, Makalenin Yazımı, Eleştirel İnceleme

Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.03.2021 tarihinde alınmıştır (Karar No: 10/26).

6. Kaynaklar

- Bilgin, N. Ç., Ak, B., Potur, D. C., & Ayhan, F. (2018). Doğum Yapan Kadınların Doğumdan Memnuniyeti ve Etkileyen Faktörleri. *Journal of Health Science and Profession*, 5(3), 342-352.
- Şimşek, H. N., Demirci, H., & Bolsoy, N. (2018). Sosyal Destek Sistemleri ve Ebelik. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(2), 97-103.
- Weeks, F., Pantoja, L., Ortiz, J., Foster, J., Cavada, G., & Binfa, L. (2017). Labor and Birth Care Satisfaction Associated With Medical Interventions and Accompaniment During Labor Among Chilean Women. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 62(2), 196-203. doi: 10.1111/jmwh.12499.
- Bohren, M. A., Hofmeyr, G. J., Sakala, C., Fukuzawa, R. K., & Cuthbert, A. (2017). Continuous Support for Women During Childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7), CD003766.
- World Health Organization. (2018). WHO Recommendations: Intrapartum Care for a Positive Childbirth Experience. Geneva: World Health Organization. [PDF]. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260178/9789241550215-eng.pdf?sequence=1>
- Karaçam, Z., & Akyüz, E. Ö. (2011). Doğum Eyleminde Verilen Destekleyici Bakım ve Ebe/Hemşirelerin Rolü. *İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9(1).
- Yuenyong, S., O'Brien, B., & Jirapeet, V. (2012). Effects of Labor Support from Close Female Relative on Labor and Maternal Satisfaction in a Thai Setting. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 41(1), 45-56. doi: 10.1111/j.1552-6909.2011.01311.x.
- Yuenyong, S., O'Brien, B., & Jirapeet, V. (2012). Effects of Labor Support from Close Female Relative on Labor and Maternal Satisfaction in a Thai Setting. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 41(1), 45-56. doi: 10.1111/j.1552-6909.2011.01311.x.
- Uvnäs Moberg, K. (2011). *The Oxytocin Factor – Tapping the Hormone of Calm, Love and Healing* (Chapter 12). London: Pinter & Martin.
- Güngör, İ., & Rathfisch, G. Y. (2009). Normal Doğum Eyleminin İkinci ve Üçüncü Evresinde Kanıtı Dayalı Uygulamalar. *Hemşirelikte Araştırma ve Geliştirme Dergisi*, 11(2), 56-65.
- Başgöl, Ş., & Beji, N.K. (2015). Doğum eyleminin birinci evresinde sık yapılan uygulamalar ve kanıtı dayalı yaklaşım. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 32-39.
- Floris, L., Irion, O., & Courvoisier, D. (2017). Influence of obstetrical events on satisfaction and anxiety during childbirth: a prospective longitudinal study. *Psychology, Health & Medicine*, 22(8), 969-977.
- Güngör, İ. (2009). Doğumda anne memnuniyetini değerlendirme ölçeğinin geliştirilmesi. *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum Ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul.*
- Henriksen, L., Grimsrud, E., Schei, B., & Lukasse, M. (2017). Factors related to a negative birth experience - a mixed methods study. *Midwifery*, 51, 33-39.
- McKinney, E., Ashwill, J., & Murray, S. (2000). *Maternal and Child Nursing*. Philadelphia: Saunders Company.
- Çiçek, Ö. (2016). Doğum eyleminde uygulanan hemşirelik bakımının doğum korkusu, ağrısı, doğum süresi ve memnuniyete etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Bilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir.*
- Hodnett, E.D., Downe, S., Walsh, D., & Weston, J. (2010). Alternative versus conventional institutional settings for birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(9), CD000012.
- İstanbul Doğum Akademisi. (2021). Anne Dostu Hastane Türkiye Kriterleri. Erişim: 09.09.2021, Web adresi: <https://www.dogumakademisi.com/tr/blog/annebebek-dostu-hastane/167/anne-dostu-hastane-turkiye-kriterleri/394>.
- Potur D, Doğan Merih Y, Külek H, Can Gürkan Ö. (2015). Doğum Konforu Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik ve Güvenirlilik Çalışması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 18(4):252-8.
- Güngör, İ. (2009). Doğumda anne memnuniyetini değerlendirme ölçeğinin geliştirilmesi. *İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı, Doktora tezi, İstanbul.*
- Gün, Ç., Gezgic, M., & Dinçer, H. (2021). Normal doğumda öğrenci hemşire tarafından verilen destekleyici bakım ile rutin bakımın doğum konforuna etkisinin karşılaştırılması. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 9(2), 770-780.
- Aktaş, D., & Gökgöz, N. (2015). Kadınların doğum yöntemlerine ilişkin düşünce ve memnuniyetlerinin belirlenmesi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(1), 65-82.
- Lettink A, Chaibekava K, Smits L, Langenveld J, van de Laar R, Peeters B, Verstappen ML, Dirksen C, Nieuwenhuijze M, & Scheepers H. (2020). CCT: continuous care trial - a randomized controlled trial of the provision of continuous care during labor by maternity care assistants in the Netherlands. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 725.
- Kabakian-Khasholian T, El-Nemer A, & Bashour H. (2015). Perceptions about labor companionship at public teaching hospitals in three Arab countries. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 129(3), 223-226.

25. Boz İ., Akgün M., Duman F., Uçan H., Göksu M., Coşkun G., & Hayta G. (2019). Gebelerin Doğum Eyleminde Algıladıkları Destekleyici Bakım ile Doğum Algıları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 16(4), 187-190.
26. Aktaş S., & Pasinlioğlu T. (2017). Ebeğin Empatik İletişim Becerisinin Doğum Eylemine Ve Doğum Sonrası Döneme Etkisi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 19(0), 0-0.
27. Uludağ E., & Mete S. (2015). Development and Testing of Women's Perception for the Scale of Supportive Care Given During Labor. *Pain Management Nursing*, 16(5), 751-758. doi: 10.1016/j.pmn.2015.05.001.
28. İlyadu, M. (2012). Supporting women in labour. *Health Science Journal*, 6(3), 385-391.
29. Wang M, Song Q, Xu J, Hu Z, Gong Y, Lee AC, & Chen Q. (2018). Continuous support during labor in childbirth: a Cross-Sectional study in a university teaching hospital in Shanghai, China. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 480. doi: 10.1186/s12884-018-2119-0.
30. Güngör I, & Beji NK. (2007). Effects of fathers' attendance to labor and delivery on the experience of childbirth in Turkey. *Western Journal of Nursing Research*, 29(2), 213-231. doi: 10.1177/0193945906292538.
31. Mocumbi S, Högberg U, Lampa E, Sacoor C, Valá A, Bergström A, Dadelszen P ve diğer. (2019). Mothers' Satisfaction With Care During Facility-Based Childbirth: A Cross-Sectional Survey in Southern Mozambique. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(303), 1-14.
32. Arak, A.N. (2020). Doğumda Sağlık Personelinden Algılanan Desteğin Doğum Memnuniyetine Etkisi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Ebelik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Aydın.
33. Whitburn LY, Jones LE, Davey MA, Small R. (2017). The Meaning of Labour Pain: How The Social Environment and Other Contextual Factors Shape Women's Experiences. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17(157), 1-10.
34. Oikawa M, Sonko A, Faye EO, Ndiaye P, Diadiou M, Kondo M. (2014). Assessment of Maternal Satisfaction with Facility-based Childbirth Care in the Rural Region of Tambacouda, Senegal. *African Journal of Reproductive Health*, 18(4), 95-104.
35. Yılmaz E, Nazik F. (2018). Annelerin Doğumu Algılayışı ile Hemşirelik Bakımını Algılayışı Arasındaki İlişki. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 15(2), 52-56.
36. Esencan TY, Karabulut Ö, Yıldırım AD, Abbasoğlu DE, Külek H ve diğer. (2018). Doğuma Hazırlık Eğitimi Alan Gebelerin Doğum Şekli, İlk Emzirme Zamanı ve Ten Tene Temas Tercihleri. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi (FNJN)*, 26(1), 31-43.
37. Delice K. (2019). Gebelerin Doğum Öncesi, Doğum Anı, Doğum Sonrası Bilgi Düzeylerinin Düzenlenmesi ve Hizmetlerden Memnuniyetleri (Elbistan Örneği), Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimleri Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı, İstanbul, 63-64.
38. Breman RB, Neerland C. (2020). Nursing Support During Latent Phase Labor: A Scoping Review. *MCN Am J Matern Child Nurs*, 45(4), 197-207.
39. Kopas ML. (2014). A review of evidence-based practices for management of the second stage of labor. *J Midwifery Womens Health*, 59(3), 264-276.
40. Adams ED, Bianchi AL. (2008). A practical approach to labor support. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 37(1), 106-115.
41. Finn M, White M. E., Walton M. (2000). *Tourism And Leisure Research Methods*, London, Longman.
42. Schuiling, K.D., Sampselle, C., Kolcaba, K. (2011). Exploring the Presence of comfort within the Context of childbirth. In: Rosamund Bryar, Marlene Sinclair eds. *Theory for Midwifery Practice*, New York: Palgrave Macmillan Publisher.
43. Coşkuner, D.P., Merih, Y.D., Külek H., Gürkan ÖC. (2015). Doğum konforu ölçeğinin türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 18(4), 252-258.
44. Shao, J. & Chow, S. (2002). *Statistics in Drug Research: Methodologies and Recent Developments (1st ed.)*. CRC Press.



IS THERE A CHANGE IN OCCUPATIONAL BALANCE AND QUALITY OF LIFE OF UNIVERSITY STAFF WITH OR WITHOUT COVID-19?

AYBÜKE ERSİN¹ , MERVE ALÖKTEN² , SENA ERARSLAN¹ , MEHMET KAAN İLDİZ³ 

ABSTRACT

Purpose: During the COVID-19 pandemic, occupational balance, and quality of life (QoL) were affected by many professions, and university staff were faced with changing living conditions experienced due to the pandemic. This study aims to investigate whether these new situations cause changes in occupational balance and QoL in university personnel with and without COVID-19.

Material and Methods: The Turkish Occupational Balance Questionnaire 11 (OBQ11-T) was used to evaluate occupational balance in university staff, and the Professional Quality of Life Scale (ProQoL) was used to evaluate the QoL. Participants who had COVID-19 were accepted as the study group and participants who hadn't COVID-19 were included in the control group. Independent t-test and Kruskal-Wallis tests were used in the statistical analysis of the data.

Results and Conclusions: The compassion satisfaction subscale of ProQoL scores of university staff who had COVID-19 were found to be significantly lower than those of the control group ($p=0.038$). The burnout level of the COVID-19-positive academic staff was significantly higher than the administrative staff ($p=0.028$). OBQ11-T scores were found to be significantly lower in males with COVID-19 compared to females with COVID-19 ($p=0.043$). Occupational balance and QoL scores were affected in university staff who had COVID-19.

Keywords: COVID-19; occupational balance; quality of life; professional quality of life scale; university staff

COVID-19 OLAN VE OLMAYAN ÜNİVERSİTE PERSONELİNİN OKUPASYONEL DENGESİNDE VE YAŞAM KALİTESİNDE BİR DEĞİŞİM VAR MI?

ÖZET

Amaç: COVID-19 pandemisi sürecinde birçok meslek grubunun okupasyonel denge ve yaşam kalitesi etkilenmiş, üniversite çalışanları pandemi nedeniyle değişen yaşam koşulları ile karşı karşıya kalmıştır. Çalışmanın amacı, bu yeni durumların COVID-19 olan ve olmayan üniversite personelinde okupasyonel denge ve yaşam kalitesinde değişikliklere neden olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Üniversite personelinde okupasyonel dengeyi değerlendirmek için Türkiye Okupasyonel Denge Anketi 11 (OBQ11-T), yaşam kalitesini değerlendirmek için Çalışanlar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇYKÖ) kullanıldı. COVID-19 olan katılımcılar çalışma grubu olarak kabul edildi ve COVID-19 olmayan katılımcılar kontrol grubuna dahil edildi. Verilerin istatistiksel analizinde bağımsız t-testi ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı.

Sonuçlar ve Tartışma: COVID-19 olan üniversite personelinin ÇYKÖ puanlarının merhamet memnuniyeti alt ölçeği kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,038$). COVID-19 pozitif olan akademik personelin tükenmişlik düzeyi, idari personele göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,028$). OBQ11-T puanları COVID-19'lu erkeklerde COVID-19'lu kadınlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,043$). COVID-19 geçiren üniversite personelinde okupasyonel denge ve yaşam kalitesi puanları etkilendi.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; okupasyonel denge; yaşam kalitesi; iş yaşam kalitesi ölçeği; üniversite personeli

¹İSTANBUL ATLAS UNIVERSITY, FACULTY OF HEALTH SCIENCES, DEPARTMENT OF OCCUPATIONAL THERAPY, ISTANBUL, TURKEY

²İSTANBUL ATLAS UNIVERSITY, VOCATIONAL SCHOOL, DEPARTMENT OF THERAPY AND REHABILITATION, ISTANBUL, TURKEY

³OCCUPATIONAL THERAPIST

Sorumlu Yazar: SENA ERARSLAN

İSTANBUL ATLAS UNIVERSITY, FACULTY OF HEALTH SCIENCES, DEPARTMENT OF OCCUPATIONAL THERAPY

Telefon: +905301017555

E-mail: erg.senaerarslan@gmail.com

Gönderim Tarihi: 05 ARALIK 2023

Kabul Tarihi: 18 OCAK 2024

ERSİN A, ALÖKTEN M, ERARSLAN S, İLDİZ MK. IS THERE A CHANGE IN OCCUPATIONAL BALANCE AND QUALITY OF LIFE OF UNIVERSITY STAFF WITH OR WITHOUT COVID-19?. ATLJM. 2024;4(9):24-31.

Since COVID-19 emerged in 2019, it has made it necessary to make changes in many areas of life. People faced challenges like quarantine, and social isolation during home and online working and teaching (1). Despite these changes in very important service areas such as health and education during the COVID-19 pandemic, the maintenance of these services has become one of the most important issues worldwide. As in health services, the fact that education activities at all levels first stopped and then continued by changing shape caused education services to differ during the pandemic. This difference has forced the development of new adaptations in employees. However, taking mandatory precautions worldwide due to COVID-19 infection in employees seems to have affected the occupational balance and quality of life (2,3-5).

Quarantine of people with COVID-19 infection to prevent transmission also causes social isolation, causing psychological effects that increase the physical effects of the disease (2,3). Staying at home has affected both lifestyles and daily habits. Most employees have moved their workplaces to their homes during these restrictions. Moving the working environment to the home has led to the formation of a new working order, and although this new working style, in which the boundaries of work and home life have disappeared, has brought some benefits, it has also brought with it many different effects such as depression, anxiety, occupational imbalance, etc. (4,5). A significant portion of the university staff could not make lifestyle changes like those taking place worldwide as a result of the measures taken by the Ministry of Health during the COVID-19 pandemic in Turkey. Although the academic education in universities is carried out over the internet and remotely, a significant part of the academic staff, especially, continued to work under the roof of the university and in physical working environments (13,14). Except for the curfew periods, academic and administrative staff continued their work in the university building for a significant part of the pandemic process (10). This unstable and dynamic process in lifestyle change has added an obligation to the academic and administrative staff working under the roof of the university to adapt to the constant change in their lifestyles. In addition, it is known that physical functions are affected during and after the disease due to the emergence of a wide variety of symptoms in people who have had COVID-19 infection (6,7). It is thought that the employees' return-to-work performance and

occupational balance are impaired due to the infection (5-11). Occupational balance can also be defined as the situation where there is a positive distribution between the number of occupations and occupational areas (12). A person with occupational balance can be defined as a person who is satisfied with the balance in their living spaces and achieves well-being (13-15). Factors such as life satisfaction and quality can affect the maintenance of this balance by preventing access to resources necessary for subjective health (16,17). The most important factors that may cause the deterioration of this balance are underemployment and extremely limited living conditions (16). In both cases, the activity areas, roles, personal factors, and environmental factors are required for occupational balance change, and it is observed that occupational balance deteriorates with this change (18-20). It is thought that these changes have important effects on the preservation of occupational balance and the quality of life, which is a concept that people can achieve with a balanced life. When the studies conducted with university employees were examined recently, it was observed that most of the studies only included academic personnel and focused on the difficulties encountered during the COVID-19 pandemic and work-life balance (21,22-24). It has been noticed that the administrative staff is excluded from the studies, and there is limited focus on whether having a COVID-19 infection influences the quality of life and occupational balance of the university staff. To the best of our knowledge, no study has been found examining the effects of having a COVID-19 infection on the quality of life of university staff. (8-14). With this aspect, our results also lay the groundwork for the necessity of occupational therapy interventions to be developed to overcome this negative effect on university personnel who have had COVID-19 (9-19). This study, which compares the experiences of personnel who have COVID-19 infection and who work remotely for precautionary purposes during the quarantine period, and other personnel who continue to work in the office environment, was carried out to investigate the topics that will draw attention to the difference in the working environment during the pandemic period (25-26). Therefore, the aim of this study is to investigate the effect of occupational balance and quality of life on the variables of age, gender, occupations, severity of COVID-19 infection in academic and administrative university personnel infected or not infected by COVID-19.

MATERIAL AND METHODS

This study, carried out by the Declaration of Helsinki, was approved by the Atlas University Non-Interventional Scientific Research Ethics Committee with protocol number 2021/05, on 15.02.2021. For this study, which is based on volunteerism, the consent of each participant was obtained by filling out a voluntary consent form. Participants were informed that they had the right not to complete the questionnaire and to withdraw from the study at any time.

The study was designed as a prospective cross-sectional descriptive study with the participation of volunteers consisting of administrative and academic staff. The data were collected over the internet between March 1 and May 30, 2021, by interviewing the participants in their working environment or using Google Form by online survey method. The online questionnaires were sent to the participants via social networks such as WhatsApp, Instagram, Twitter, and Telegram.

We included the individuals who are healthy, work as academic or administrative personnel at the universities, are aged 18 and over, have sufficient cognitive skills to answer the questions, have no mental disabilities, and had or had not COVID-19 infection. Individuals working in shifts were excluded from the study. University personnel who had COVID-19 infection were determined as the study group, whereas personnel who did not have COVID-19 infection were determined as the control group. The sample size of the study was calculated as 65 people with an error of 0.05 and a reliability level of 0.95 as a result of the power analysis using the G*Power 3.1.9.4 software program.

All participants completed the questionnaire consisting of 3 parts in total, including demographic characteristics, occupational balance, and quality of life. To the participants, the demographic information form prepared by the researchers, the Occupational Balance Questionnaire-Turkish Version 11 (OBQ-T11) scale to measure the occupational balance, and the Professional Quality of Life Scale (ProQoL) to measure the quality of life were applied.

The dependent variable of the study is Covid-19 status, and its independent variables are age, gender, type of occupation, OBQ11-T scores and compassion satisfaction, burnout, and compassion fatigue, which are subscales of ProQoL.

The size of the study was determined by the number of participants that the researchers could reach during the study period. The study size is not expectedly large.

Information about the demographic variables of the participants was obtained with the Demographic Information Form prepared by the researchers. With the Demographic Information Form, information such as age, gender, occupation, whether people had COVID-19 infection, and if so, its severity was obtained. Smoking and alcohol use, average salary, and lifestyle were also questioned in the form.

Occupational Balance Questionnaire (OBQ) was developed by Wagman and Håkansson as a self-report tool to assess occupational balance (17). The new version of OBQ (OBQ11) is a scale in which the individuals evaluate themselves subjectively and the researchers can measure the occupational balance which is the distribution of the different occupational roles. The intended use of this scale is to measure the satisfaction of the individuals in daily life activities regarding their occupational balance and the amount of satisfaction.

The Turkish validity and reliability study of the latest version of the scale (Turkish Occupational Balance Questionnaire [OBQ11-T]) was carried out by Günel et al. Cronbach's alpha value was found to be 0.785. Validity and reliability studies have shown that the questionnaire conducted in healthy individuals aged 18 and over has good internal consistency (27). Consisting of 11 items, the scale has a 4-point Likert-type scoring (0-3). The total score is between 0-33. Higher scores indicate a better occupational balance.

Professional Quality of Life Scale (ProQoL) was developed by Stamm et al. (2005) as a self-evaluation scale that measures the quality of life (see also; www.ProQoL.org). The scale consists of 3 sub-dimensions: compassion satisfaction, burnout, and compassion fatigue. The scale, which consists of 30 items, has a 6-point Likert-type scoring (0=Never and 5=Very often).

The *compassion satisfaction* subscale expresses the satisfaction felt by the employee as a result of helping another person who needs help in a field related to his/her profession. High scores in this section indicate the level of satisfaction as a helper. The *burnout* subscale measures the feeling of burnout that occurs with hopelessness and difficulties in coping with problems in business life. High scores in this section indicate a high level of burnout. The *compassion fatigue* subscale measures the symptoms that occur as a result of encountering stressful events. Employees who score high on this scale are recommended to receive support and assistance in this regard.

Turkish validity and reliability of this scale (ProQoL R-IV) were performed by Yeşil et al. (2010) by applied to emergency nurses. The Cronbach alpha value of the scale was determined as 0.84 (28).

Evaluation of the obtained data was analysed with the SPSS.20 program. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ in all analyses. The "Shapiro-Wilk Test" was used to determine the conformity of the data to the normal distribution. All the values have a normal distribution except the age, OBQ11-T total scores, and moderate disease severity in the Covid-19 positive group. Parametric independent sample t-test was applied to the control and study group data, which were normally distributed. Analyses were advanced within the study group that had experienced COVID-19. The non-parametric Kruskal-Wallis test was used because there were more than three groups and data that did not fit the normal distribution in the "severity" variable. Also, Pairwise Comparison was applied to see between severity groups' relation. Since variables such as occupation type and gender showed normal distribution, an independent sample t-test was used for the analysis.

We preferred to use the total score of OBQ11-T in our analysis. The sensitivity analysis results of both evaluation tools used are given above. There is no missing data in the data collected for the study.

RESULTS

Participants were allocated to the study group including academic and administrative staff who had been infected with COVID-19 in different universities ($n=31$) and the control group, which included academic and administrative staff who had not been infected with COVID-19 ($n=46$). Study group included 24 (77.4%) female and 7 (22.6%) male participants 27 (25.7%) with a mean age of 34.94 (standard deviation [SD]=10.09) years. The control group included 31 (67.4%) female and 15 (32.6%) male participants with a mean age of 35,91 (SD=9.16) years. No significant differences were found between the groups regarding age, gender, and occupation ($p > 0.05$). Characteristics of demographic information are presented in Table 1. In demographic information form, the severity of COVID-19 symptoms also investigated. Participants were asked to choose one of 4 different intensities to measure the severity of the infection: "I did not feel affected", "mild", "moderate" and "severe". Out of the 31 participants, 2 reported not affected (6.45%), 10 reported mild (32.25%), 17 reported moderate (54.83%),

and 2 reported severe (6.45%) severity. Then, demographic information, occupational balance, and quality of life scores were analysed. There is no missing data.

Table 1. Descriptive information of study and control groups

		Gender		Occupation	
COVID-19 Status	Study Group (Infected)	Female	Male	Academic	Administrative
		n (%)	24 (77.4)	7 (22.6)	19 (61.3)
COVID-19 Status	Control Group (Not Infected)	Female	Male	Academic	Administrative
		n (%)	31 (67.4)	15 (32.6)	32 (69.6)

Result 1: Demographic Information

A significant difference was found between age and severity of COVID-19 disease in the Kruskal Wallis Test that was performed among university personnel who had COVID-19 infection ($p=0.007$). Pairwise Comparison was applied to see which severity groups make this significant difference occur. As a result of the analysis, it was determined that there was a significant difference between mild and moderate severity ($p=0.009$). The average age of the university staff who felt the disease at moderate severity was found to be lower than the average age of the university staff who had the disease with mild severity. Additional data are presented in Figure 1.

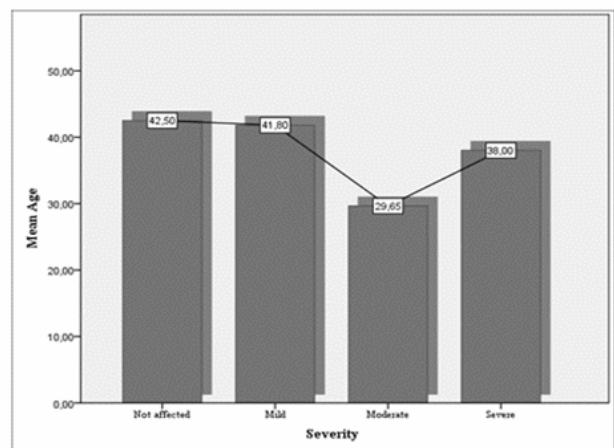


Figure 1. Relationship between age and COVID-19 symptom severity in COVID-19 positive university staff.

Result 2: Occupational Balance

No significant difference was found in the occupational balance between university personnel who had and did not have COVID-19 infection ($p=0.118$) (Table 2). However, it has been observed that occupational balance is affected by gender in university personnel with COVID-19 infection. OBQ11-T scores were found to be significantly lower in infected male individuals compared to infected female individuals ($p=0.043$). However, it should be noted that the number of male sample group is insufficient. In the control group, it was observed that occupational balance was not affected by gender ($p=0.49$).

Result 3: Quality of Life

A significant difference was found in the compassion satisfaction subscale scores of the ProQoL of individuals who have had COVID-19 compared to those who have not had the disease ($p=0.038$). However, there are no significant differences in burnout ($p=0.231$) and compassion fatigue ($p=0.658$) subscales (Table 2).

Further analysis was held within the study group. The burnout subscale scores of the ProQoL scale were found to be significantly lower for academic staff who had experienced COVID-19 than for administrative staff ($p=0.028$). On the other hand, such a significant finding was not found in the control group. The p values found when the subscales were analysed one by one are presented in Table 2 and Table 3.

Table 2. Statistical analysis of study and control groups on occupational balance and quality of life scores						
	COVID-19 Status	N	M±SD	t	df	Sig. (2-tailed)
OBQ11-T Total score	Infected	31	16.90±5.25	-1.581	75	.118
	Not Infected	46	18.95±5.80			
ProQoL Compassion satisfaction	Infected	31	33.48±6.30	-2.110	75	.038*
	Not Infected	46	36.84±7.21			
ProQoL Burnout	Infected	31	17.80±5.39	1.208	75	.231
	Not Infected	46	16.28±5.45			
ProQoL Compassion fatigue	Infected	31	13.64±6.85	-.445	75	.658
	Not Infected	46	14.41±7.78			

OBQ11-T: Turkish Occupational Balance Questionnaire; ProQoL: Professional Quality of Life Scale, M: Mean; SD: Standard deviation; Sig.: Significance. * $p<0.05$

Table 3. Analysis of quality-of-life scores among infected academic and administrative staff with comparative data of the control group							
ProQoL Subscales	Occupation	N	M±SD	t	df	Sig. (2-tailed)	
Study Group - Infected	Compassion satisfaction	Academic	19	33.52±6.42	.046	29	.963
		Administrative	12	33.41±6.38			
	Burnout	Academic	19	19.47±4.53	2.318	29	.028*
		Administrative	12	15.16±5.76			
	Compassion fatigue	Academic	19	15.21±7.30	1.644	29	.111
		Administrative	12	11.16±5.47			
Control Group - Not Infected	Compassion satisfaction	Academic	32	36.09±7.65	-1.074	44	.289
		Administrative	14	38.57±5.97			
	Burnout	Academic	32	17.18±5.71	1.740	44	.089
		Administrative	14	14.21±4.29			
	Compassion fatigue	Academic	32	14.65±8.97	.317	44	.753
		Administrative	14	13.85±4.16			

ProQoL: Professional Quality of Life Scale; M: Mean; SD: Standard deviation; Sig.: Significance. * $p<0.05$

DISCUSSION

The results showed that the effects of COVID-19 infection could be affected by gender, age, and job description, and determined that it could lead to changes in quality of life. According to our findings, there is no significant change found in the occupational balance between university personnel with and without COVID-19 infection. However, there are studies in the literature showing that being infected reduces the occupational balance. Gonzales-Barnel et al. reported that people who were not infected with COVID-19 had better occupational balance (29–31). In addition, it has been shown that occupational balance regresses, especially in studies conducted with healthcare professionals on COVID-19 positivity (30). We did not observe these differences. In most of the previous studies, it is thought that the reason why we could not find a significant difference between the two groups in our study is a general occupational balance disorder that can be seen in employees generally since the pandemic conditions seriously affect all service branches (5,23,30–33).

Our results reveal that gender influences occupational balance among people with COVID-19. The score of the occupational balance of university personnel with the male gender shows a significant decrease compared to females in our results. Although our male sample size is restricted (men with COVID-19, $n=7$) and we would like to explain these results with precautions, it is an interesting finding because with the pandemic conditions women faced difficulties in nearly every area of life. The increased burden of child-care, household, and work has created a disruption of occupational balance and psychological challenges among the women (34,35). On the other hand, Ayar et al. studied in 343 healthcare professional. It was revealed that the work-life balance of male healthcare professionals is weaker than that of female employees (36). Plus, there are also findings showing that the COVID-19 pandemic negatively affects men's mental health (37). In addition, as discussed in the study of Ayar et al., studies are showing that women's higher job satisfaction leads to higher work-life balance (36). When all this information is reviewed, it can be tentatively said that our results are consistent with previous studies, as the physiological and psychological effects of COVID-19 infection are more serious as mentioned before (32).

When examining whether the university staff's exposure to COVID-19 has an impact on their quality of life,

it was determined that the compassion satisfaction scores of university staff who had COVID-19 were lower than those who did not. A decrease in the quality of life of personnel working in especially severe conditions during the COVID-19 pandemic has been shown in various studies. Most of the studies carried out focus on healthcare workers who are fighting the COVID-19 pandemic (38–40). Studies conducted with health professionals show that the severity of burnout and compassion fatigue increases, while declining professional satisfaction may be a precursor to the further increase in burnout and compassion fatigue scores (39). In addition, several studies have argued that the compassion satisfaction of healthcare professionals is moderate to high and that these high scores are due to positive emotions such as helping people and gaining national and international respect for their profession (38,40). However, in these studies, the effects of the burdens brought by the pandemic were examined more, and the effects of COVID-19 infection on the quality of life of the service providers were not observed. In the study of Raman et al., it was determined that people who had COVID-19 infection experienced a deterioration in their quality of life compared to people who did not. Unfortunately, a very limited number of current studies examine university personnel. In the study conducted by Jojoa et al., the effects of the transition to online education on both 1084 university students and 554 academic staff were investigated, and an increase in anxiety, depression, and stress levels of both students and academic staff was found (41).

Another result we have reached in the analyses made on personnel who have had COVID-19 is that academic personnel have significantly higher burnout scores than administrative personnel. The emergence of the concepts of remote work and online education during the COVID-19 pandemic has changed the working routines. However, even if the workplaces of the administrative staff have changed, there is no change in their working routines, but the workload and work stress increase due to the transfer of routine training activities of academicians to online environments. Further studies are needed to focus on these subjects but it may have a link between the level of increased burnout scores in academic staff and the physical and psychological fatigue caused by the COVID-19 infection (42).

Finally, the symptom severity of university staff who had COVID-19 was examined, and when the mean age and

disease severity were compared, the mean age of those with mild symptoms was significantly greater than the mean age of those with moderate symptoms. Although this finding is in great contradiction with worldwide data, during the period when we collected the data for the research, the Republic of Turkey gave priority to the elderly citizens with chronic diseases and started to vaccinate young people after this priority group. We think that therefore the severity of the disease is milder in people with higher average age. Various studies have shown that vaccines developed against coronavirus are effective in reducing the severity of symptoms (43). Considering the relationship between occupational balance and quality of life on general health and well-being, it is extremely important to evaluate this population at certain intervals. As a result of our study; we suggest the development of strategies to increase the balance in occupational performance areas and the planning of occupational therapy strategies that will have positive effects on quality of life parameters.

Our current study has some limitations. Even though we conducted our study with the study and control group, our sample size was limited. In addition, the evaluations were carried out with only a limited number of evaluation tools. In addition, due to the uncertainty of the pandemic process and the changing working conditions and times of university staff, we did not have the chance to examine all the variables in detail by using more comprehensive evaluation methods such as semi-structured interview methods. Future studies with larger sample groups and detailed designs that will evaluate all roles of individuals in areas such as home, social life, and hobbies will provide better information for occupational therapy interventions to be planned in this regard.

CONCLUSION

As a result of the study the compassion satisfaction subscale of professional quality of life of university staff who had COVID-19 were found to be significantly lower than those of the control group. The burnout level of the COVID-19-positive academic staff was significantly higher than the administrative staff. Occupational balance were found to be significantly lower in males with COVID-19 compared to females with COVID-19. Occupational balance and professional quality of life were affected in university staff who had COVID-19.

Ethical Approval Declaration

This study, carried out by the Declaration of Helsinki, was approved by the Atlas University Non-Interventional Scientific Research Ethics Committee with protocol number 2021/05, on 15.02.2021.

REFERENCES

1. Leal Filho W, Wall T, Rayman-Bacchus L, Mifsud M, Pritchard DJ, Lovren VO, et al. Impacts of COVID-19 and social isolation on academic staff and students at universities: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2021 Dec 1;21(1):1-19.
2. Erren TC, Lewis P, Shaw DM. COVID-19 and "natural" experiments arising from physical distancing: a hypothetical case study from chronobiology. *Chronobiol Int*. 2020;1115-7.
3. Wang J, Liao Y, Wang X, Li Y, Jiang D, He J, et al. Incidence of novel coronavirus (2019-nCoV) infection among people under home quarantine in Shenzhen, China. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Sep 1;37:101660.
4. Bouziri H, Smith DRM, Smith DRM, Descatha A, Dab W, Jean K. Working from home in the time of COVID-19: How to best preserve occupational health? Vol. 77, *Occupational and Environmental Medicine*. *Occup Environ Med*; 2020. p. 509-10.
5. Burdorf A, Porru F, Rugulies R. The COVID-19 (Coronavirus) pandemic: Consequences for occupational health. Vol. 46, *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. *Scand J Work Environ Health*; 2020. p. 229-30.
6. O'Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin Med J R Coll Physicians Lond*. 2021 Jan 1;21(1):E68-70.
7. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: A prospective cohort study. Vol. 56, *European Respiratory Journal*. *European Respiratory Society*; 2020.
8. Backman CL. Occupational balance: Exploring the relationships among daily occupations and their influence on well-being. In: *Canadian Journal of Occupational Therapy*. SAGE Publications Inc.; 2004. p. 202-9.
9. Anderson M, Mckee M, Mossialos E. Developing a sustainable exit strategy for COVID-19: health, economic and public policy implications. Vol. 113, *Journal of the Royal Society of Medicine*. SAGE Publications Ltd; 2020. p. 176-8.
10. Kamalakannan S, Chakraborty S. Occupational therapy: The key to unlocking locked-up occupations during the COVID-19 pandemic. Vol. 5, *Wellcome Open Research*. *Wellcome Open Res*; 2020.
11. Godeau D, Petit A, Richard I, Roquelaure Y, Descatha A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of covid-19. Vol. 47, *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. *Scand J Work Environ Health*; 2021. p. 408-9.
12. Wagman P, Håkansson C, Björklund A. Occupational balance as used in occupational therapy: A concept analysis. *Scand J Occup Ther*. 2012 Jul;19(4):322-7.
13. Edgelow M, Krupa T. Randomized controlled pilot study of an occupational time-use intervention for people with serious mental illness. *Am J Occup Ther*. 2011 May;65(3):267-76.
14. Eklund M, Leufstadius C, Bejerholm U. Time use among people with psychiatric disabilities: Implications for practice. *Psychiatr Rehabil J*. 2009;32(3):177-91.
15. Hultqvist J, Lund K, Argentzell E, Eklund M. Predictors of clinically important improvements in occupational and quality of life outcomes among mental health service users after completion and follow-up of a lifestyle intervention: Multiple regression modelling based on longitudinal data. *BMC Psychol*. 2019 Dec 17;7(1):1-15.

16. Bejerholm U. Occupational balance in people with Schizophrenia. *Occup Ther Ment Health*. 2010 Feb;26(1):1-17.
17. Wagman P, Håkansson C. Exploring occupational balance in adults in Sweden. *Scand J Occup Ther*. 2014 Nov 1;21(6):415-20.
18. Matuska K, Bass J, Schmitt JS. Life balance and perceived stress: Predictors and demographic profile. *OTJR Occup Particip Health*. 2013 Jul 1;33(3):146-58.
19. Pietrabissa G, Simpson SG. Psychological Consequences of Social Isolation During COVID-19 Outbreak. *Front Psychol*. 2020 Sep 9;11.
20. González-Bernal JJ, Santamaría-Peláez M, González-Santos J, Rodríguez-Fernández P, Del Barco BL, Soto-Cámara R. Relationship of forced social distancing and home confinement derived from the COVID-19 pandemic with the occupational balance of the Spanish population. *J Clin Med*. 2020 Nov 1;9(11):1-10.
21. Corbera E, Anguelovski I, Honey-Rosés J, Ruiz-Mallén I. Academia in the Time of COVID-19: Towards an Ethics of Care. *Plan Theory Pract*. 2020 Mar 14;21(2):191-9.
22. Kahraman U, Celik K. The relationship between workload perceptions and work and family conflicts of academicians. *J High Educ Sci*. 2018;8(1):95.
23. Matulevicius SA, Kho KA, Reisch J, Yin H. Academic Medicine Faculty Perceptions of Work-Life Balance before and since the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2113539-e2113539.
24. Yildirim TM, Eslen-Ziya H. The differential impact of COVID-19 on the work conditions of women and men academics during the lockdown. *Gen Work Organ*. 2021 Jan 1;28(S1):243-9.
25. Taş BG, Özceylan G, Öztürk GZ, Toprak D. Evaluation of Job Strain of Family Physicians in COVID-19 Pandemic Period- An Example from Turkey. *J Community Health*. 2021 Aug 1;46(4):777-85.
26. Heyerdahl LW, Lana B, Giles-Vernick T. The Impact of the Online COVID-19 Infodemic on French Red Cross Actors' Field Engagement and Protective Behaviors: Mixed Methods Study. *JMIR Infodemiology*. 2021 Oct 6;1(1):e27472.
27. Günal A, Pekçetin S, Demirtürk F, Şenol H, Håkansson C, Wagman P. Validity and reliability of the Turkish Occupational Balance Questionnaire (OBQ11-T). *Scand J Occup Ther*. 2020 Oct 2;27(7):493-9.
28. Yeşil A, Ergün Ü, Amasyalı C, Er F, Nihal Olgun N, Aker AT. Çalışanlar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği Türkçe Uyarlaması Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Nöro Psikiyatri Arş*. 2011 Sep 15;48(3):1-1.
29. González-Bernal JJ, Santamaría-Peláez M, González-Santos J, Rodríguez-Fernández P, Del Barco BL, Soto-Cámara R. Relationship of forced social distancing and home confinement derived from the COVID-19 pandemic with the occupational balance of the Spanish population. *J Clin Med*. 2020 Nov 1;9(11):1-10.
30. Güney Yılmaz G, Zengin G, Temuçin K, Aygün D, Akı E. How the occupational balance of healthcare professionals changed in the COVID-19 pandemic: A mixed design study. *Aust Occup Ther J*. 2021 Dec 1;68(6):520-34.
31. Lonska J, Mietule I, Litavniece L, Arbidane I, Vanadzins I, Matisane L, et al. Work-Life Balance of the Employed Population During the Emergency Situation of COVID-19 in Latvia. *Front Psychol*. 2021 Aug 6;12:3398.
32. Luo LS, Jin YH, Cai L, Pan ZY, Zeng XT, Wang XH. COVID-19: Presumed Infection Routes and Psychological Impact on Staff in Administrative and Logistics Departments in a Designated Hospital in Wuhan, China. *Front Psychol*. 2020 Jun 12;11:1501.
33. Palumbo R, Manna R, Cavallone M. Beware of side effects on quality! Investigating the implications of home working on work-life balance in educational services. *TQM J*. 2020;33(4):915-29.
34. Alon T, Doepke M, Olmstead-Rumsey J, Tertilt M. The Impact of COVID-19 on Gender Equality in Europe. *Intereconomics*. 2021;56(5):248-248.
35. Hjálmsdóttir A, Bjarnadóttir VS. "I have turned into a foreman here at home": Families and work-life balance in times of COVID-19 in a gender equality paradise. *Gen Work Organ*. 2021 Jan 1;28(1):268-83.
36. Ayar D, Karaman MA, Karaman R. Work-Life Balance and Mental Health Needs of Health Professionals During COVID-19 Pandemic in Turkey. *Int J Ment Health Addict*. 2021 Nov 24;20(1):639-55.
37. Ogrodniczuk JS, Rice SM, Kealy D, Seidler ZE, Delara M, Olliffe JL. Psychosocial impact of the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study of online help-seeking Canadian men. <https://doi.org/10.1080/0032548120211873027>. 2021;133(7):750-9.
38. Azizkhani R, Heydari F, Sadeghi A, Ahmadi O, Meibody AA. Professional quality of life and emotional well-being among healthcare workers during the COVID-19 pandemic in Iran. *Front Emerg Med*. 2022 Feb 1;6(1).
39. Pérez-Chacón M, Chacón A, Borda-Mas M, Avargues-Navarro ML. Sensory processing sensitivity and compassion satisfaction as risk/protective factors from burnout and compassion fatigue in healthcare and education professionals. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 2;18(2):1-15.
40. Ruiz-Fernández MD, Ramos-Pichardo JD, Ibáñez-Masero O, Cabrera-Troya J, Carmona-Rega MI, Ortega-Galán ÁM. Compassion fatigue, burnout, compassion satisfaction and perceived stress in healthcare professionals during the COVID-19 health crisis in Spain. *J Clin Nurs*. 2020 Nov 1;29(21-22):4321-30.
41. Jojoa M, Lazaro E, Garcia-Zapirain B, Gonzalez MJ, Urizar E. The impact of covid 19 on university staff and students from iberoamerica: Online learning and teaching experience. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 28;18(11):5820.
42. Azzolino D, Cesari M. Fatigue in the COVID-19 pandemic. Vol. 3, *The Lancet Healthy Longevity*. Elsevier; 2022. p. e128-9.
43. Swan DA, Bracis C, Janes H, Moore M, Matrajt L, Reeves DB, et al. COVID-19 vaccines that reduce symptoms but do not block infection need higher coverage and faster rollout to achieve population impact. *Sci Rep*. 2021 Jul 30;11(1):1-9.



KORONER ARTER HASTALIĞINDA DOĞRU ANTIPLATELET SEÇİMİ

MUSTAFA YURTDAS¹ , MAHMUT ÖZDEMİR² 

ÖZET

Koroner arter hastalığı yaygın bir kardiyovasküler hastalıktır. Antiplatelet tedavi, koroner arter hastalığının tüm formlarında, özellikle de perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda tedavinin temel taşıdır. Güncel antiplatelet tedavi, aterosklerotik komplikasyonların önlenmesinde yüksek düzeyde etkilidir. Kanama riskini artırmadan aterosklerotik olayları daha iyi önleyici özelliklere sahip hem oral hem iv yeni antiplatelet ilaçlar klinik kullanıma girmiştir. Bu makalenin amacı, soru-cevap tarzında oral ve intravenöz antiplatelet ajanların kullanımı hakkında güncel bilgiler sunmaktır.

ANAHTAR KELİMELE: antiplatelet, koroner arter hastalığı, stentleme, iskemi, oral, intravenöz.

RIGHT CHOICE OF ANTIPLATELETS IN CORONARY ARTERY DISEASE

ABSTRACT

Coronary artery disease is a common cardiovascular disease. Antiplatelet therapy is the cornerstone of treatment in all forms of coronary artery disease, especially those undergoing percutaneous coronary intervention. Contemporary antiplatelet therapy is maximumly influential in prohibiting atherothrombotic complications. Novel antiplatelet drugs, both oral and iv, with better preventive properties of atherothrombotic events without increasing the risk of bleeding have entered clinical use. The aim of this article is to provide up-to-date information on the use of oral and intravenous antiplatelet agents in a question and answer style.

KEYWORDS: antiplatelet, coronary artery disease, stenting, ischemia, oral, intravenous.

¹İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI, İSTANBUL, TÜRKİYE

²İSTANBUL BEYKENT ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI, İSTANBUL, TÜRKİYE

Sorumlu Yazar: MUSTAFA YURTDAS

İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI, İSTANBUL, TÜRKİYE

Telefon: +905057671621

E-mail: mustafa.yurtdas@atlas.edu.tr

Gönderim Tarihi: 25 EYLÜL 2023

Kabul Tarihi: 01 ARALIK 2023

YURTDAS M, ÖZDEMİR M. KORONER ARTER HASTALIĞINDA DOĞRU ANTIPLATELET SEÇİMİ. ATLJM. 2023;4(9):32-39.

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı, dünya çapında ölümlerin büyük çoğunluğundan sorumlu olan yaygın bir kardiyovasküler hastalıktır. Akut koroner sendromların altında yatan birincil patofizyolojik mekanizma aterotrombozudur. Antiplatelet tedavi, koroner hastalığın tüm formlarında tedavinin temel taşıdır. Akut koroner sendrom ile başvuran ve özellikle perkütan koroner girişim uygulanan hastalar, sonraki aterotrombotik olayları önlemek için mutlaka antiplatelet tedavi almalıdır. Çağdaş anti-trombosit tedavi, aterotrombotik komplikasyonların önlenmesinde maksimum düzeyde etkilidir. Ancak, hastaların önemli bir kısmı uygun tedaviye rağmen tekrarlayan aterotrombotik komplikasyonlar yaşamaya devam etmektedir. Kanama riskini artırmadan aterotrombotik olayları daha iyi önleyici özelliklere sahip hem oral hem de iv yeni antiplatelet ilaçlar klinik kullanıma girmiştir (1-10). Yine, koroner stent uygulaması yapılan hastalarda yapılacak herhangi bir cerrahi işlemde antiplatelet ilaçların yönetimi konusundaki bilgiler yetersizdir. Bu makalenin amacı, perkütan koroner girişim öncesi, sırası ve sonrasında oral ve intravenöz antiplatelet ajanların kullanımına ilişkin bazı sorular ve bu sorulara verilen yanıtlar temelinde güncel bilgiler sunmaktır.

KLİNİK SORULAR

Soru-1. PKG sonrası sonuçlar iskemik olaylardan ve kanama komplikasyonlarından hangi şekilde etkileniyor? Kanama mı yoksa iske mi daha fazla zararlı?

On yıllardır iskemik sonuçlara ve iskemik sonuçların ne kadar kötü olduğuna dair çok daha fazla vurgu yapılırken, kanama konusunda "Tamam, önemli değil; transfüzyon yapılır ve her şey yoluna girer" gibi daha iyimser yorumlar yapılmaktaydı. Ancak gerçekte, literatür çok tutarlı bir şekilde bir kanama olayının tekrarlayan bir iskemik olay kadar kötü olduğu yönündedir. Bu veriler, kanama ve iskemik olayların 1 yıllık mortaliteyi benzer şekilde ön gördüğünü açıkça göstermektedir. Eğer bir hasta her ikisine de sahipse, bu daha da kötüdür. Bu nedenle klinisyenlerin hem kanamayı hem iskemik olayları azaltmak için tüm tedbirleri almaları gerekmektedir (1,2). Tablo 1' de perkütan koroner girişim uygulanan koroner arter hastalarında 1-yıllık mortalitenin bağımsız ön gördürücüleri gösterilmiştir.

Tablo-1. Perkütan koroner girişim uygulananlarda 1-yıllık mortalitenin bağımsız ön gördürücüleri (1)

Değişken	Tehlike Oranı (%95 Güven Aralığı)	P
Otuz gün içinde Kanama	2.96 (1.96-4.48)	<0.001
Otuz gün içinde Miyokart Enfarktüsü	2.29 (1.52-3.46)	<0.001
Otuz gün içinde Acil Revaskülarizasyon	2.49 (1.16-5.35)	0.019
Yaş (yıl)*	2.27 (1.78-2.89)	<0.001
Diyabet	1.47 (1.11-1.96)	0.008
Çok damar koroner arter hastalığı	2.72 (1.58-4.67)	<0.001
Yükselmiş troponin	1.77 (1.27-2.47)	<0.001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	0.71 (0.60-0.85)	<0.001
Kreatinin düzeyi †	1.10 (1.06-1.14)	<0.001

*10 yıllık yaş artışı için hesaplanmıştır. † Konsantrasyonda 0.25 mg/lık bir artış için hesaplanmıştır.

Soru-2. Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda P2Y12 inhibitörü seçimi nasıl olmalıdır?

Özellikle de STEMI veya akut koroner sendrom sırasında prasugrel ve tikagrelorün klopidogreliden daha üstün olduğunu gösteren yeterli kanıt vardır. Ve tabii ki prasugrel ve tikagrelor, hem TRITON-TIMI 38 hem PLATO çalışmasında çok sayıda hasta üzerinde çok iyi çalışılmıştır (3,4). Daha da önemlisi, prasugrel ile ilgili elimizdeki verilerin çoğu perkütan koroner girişim uygulanan hastalardan gelmektedir. Bu nedenle, STEMI hastasında PKG uygulayacağımız için prasugrel ön plana çıkmaktadır. Prasugrel'in diğer avantajı günde bir kez dozlanmasıdır. Öte yandan, hastanın başvuru anında AKS kliniğe sahip olması tikagrelorün kullanılması için yeterli bir sebeptir. Hastayı tedavi edin ya da etmeyin/medikal olarak yönetin ya da hastaya PKG veya CABG uygulayın, bu hasta gruplarının hepsi sadece PLATO çalışmasına değil, daha sonra üstünlük açısından oldukça iyi sonuçlar veren birçok çalışmaya da dahil edilmişti. Ve mortalitede azalma gösteren tek ilaçtı (4,5). Günde iki kez dozlama gerektirmesi ve nefes darlığı gibi bazı yan etkileri tikagrelorün dezavantajlarını oluşturmaktadır. Kılavuzlar bu tip hastalarda sınıf-1 endikasyon ile klopidogrel'in de verilebileceğini söylüyor (6,7). Ancak, kanama riski yüksek bir hastanız olduğunda her ne kadar klopidogrel'i öncelikli olarak vermeniz gerekse de klopidogrel'in akut koroner sendrom tablosundaki hastalarda tikagrelor/prasugrel'den geri bir planda olduğunu bilmek önemlidir. Ve son olarak, oral

P2Y12 inhibitörlerinden herhangi birini almamış ve özellikle gastrointestinal emilim sorunları olan veya entübe veya bilinçsiz olan veya geniş miyokart enfarktüsü tablosu veya bulantı-kusması olan hastalarda geri dönüşümlü, dakikalar içinde hızlı etkili olan iv cangrelor kullanmak son derece yararlı olacaktır (2).

Soru-3. Akut koroner sendrom esnasında oral P2Y12 ajanların farmakodinamiğini etkileyen hangi durum ortaya çıkar?

Oral P2Y12 ajanların çoğu ön ilaçtır ve bu nedenle emilmeleri ve dönüştürülmeleri gerekir, ancak bu emilim süreci gastrointestinal motilitedeki azalma nedeniyle akut koroner sendrom (AKS) tablosunda yavaşlar ve morfin gibi opiatların kullanımıyla daha da kötüleşebilir. Dolayısıyla, bu durum bu tür ilaçların etki başlangıcının gecikmesine yol açar. Aslında kafa karışıklığı, prasugrel ve tikagrelor gibi yeni nesil P2Y12 inhibitörlerinin klopidogrel'den daha güçlü olduğuna inanılmasından kaynaklanmaktadır. "Tamam, bu oral ilaçları verebilirsiniz ve sorun olmaz" diye düşünülüyor. Ama durum böyle değil. Aksine, çalışmalar akut koroner sendromlu özellikle ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI), kardiyojenik şok ve hemodinamik bozukluğu olan hastalarda antiplatelet ilaçların etkilerinin tamamıyla başlamasının 4 ila 6 saat gecikebildiğini göstermektedir, bu da özellikle bu gibi yüksek riskli durumlarda intravenöz ajanlara sahip olmanın önemini vurgulamaktadır (2,6-9).

Soru-4. Cangrelor 'un hangi farmakokinetik özelliği PKG sırasında kullanılmasına katkıda bulunmaktadır?

Yukarıda da açıklandığı gibi ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI), kardiyojenik şok ve hemodinamik bozukluğu olan hastalarda gastrointestinal motilitenin yavaşladığı bilinmektedir. Bu gibi durumlarda klopidogrel, tikagrelor ve prasugrel gibi oral ilaçları ezerek vermek emilimlerine biraz yardımcı olabilir, ancak kesinlikle bir iv ilaç kadar etkili ve hızlı olmayacaktır. Cangrelor, hızlı etki başlangıçlı ve geri dönüşümlüdür ve kısa bir yarı ömre sahiptir (3-6 dk). Bu nedenle etkisi hızlı başlar ve hızlı biter. Bu özellik, şok ve AKS için çok idealdir. Açmakapama düğmesi gibi; infüzyonu başlatıyorsunuz ve anında trombosit inhibisyonu neredeyse tamamlanıyor. Infüzyonu durduruyorsunuz ve 60 dakika içinde başlangıçtaki trombosit fonksiyonuna geri dönüşüyorsunuz. Dozu böbrek fonksiyonuna göre ayarlamamız gerekmiyor. Bu önemlidir; çünkü gelen hastaların çoğunda laboratuvar verileri hakkında hiçbir şey bilmiyoruz (2,8,9). Dolayısıyla

cangrelor, daha önce bahsedilen oral ajanların emiliminin geciktiği akut hastalarda kullanılabilecek çok uygun bir ilaçtır. Tablo 2' de antiplatelet ajanların farmakolojik özellikleri gösterilmiştir (8).

Soru-5. Kılavuzlarda P2Y12 inhibitörü al(a)mayan ve PKG uygulanacak bir hasta için hangi hızlı etkili ajan önerilmektedir?

Evet, bu durum özellikle de hastaların kendilerine bir oral P2Y12 inhibitörü veril(e)mediği durumlarda (kararlı anjina pektoriste kompleks girişim veya AKS nedeniyle PKG' ye alınacak hastalar) önemlidir. ACC/AHA 2021 Miyokardiyal revaskülarizasyon ve ESC 2023 akut koroner sendrom kılavuzları, ağızdan bir P2Y12 inhibitörü al(a)mayan birinde PKG esnasında hızlı etkili bir ajan olan Cangrelor 'un kullanımını önermektedirler (6,7). Glikoprotein 2b/3a inhibitörleri, PKG esnasında kurtarıcı amaçlı veya seçilmiş hastalarda köprüleme tedavide önerilmektedir (6,7). Cangrelor 'un glikoprotein 2b/3a inhibitörlerine göre kanama riski çok daha düşüktür. Prasugrel ve tikagrelor, klopidogrel' den daha hızlı etki etseler de, kesinlikle Cangrelor gibi bir iv ajanın hızıyla boy ölçüşemezler (2,8,9). Champion-Phoenix çalışmasında PKG uygulanan akut veya kronik koroner arter hastalığı olan geniş bir hasta yelpazesinde, klopidogrel ile kıyaslandığında, Cangrelor kullanımı stent trombozu ve MI dahil erken iskemik olayları azaltmıştır. Bu bulgu, girişim bölgesi ve lezyon karmaşıklığı dahil olmak üzere çoklu alt gruplar arasında da aynı kalmıştır. İskemik fayda, ciddi kanamalarda bir artış olmadan elde edilmiştir (10). Tablo 3' de Akut koroner sendromlu hastalarda ACC/AHA 2021 Miyokardiyal revaskülarizasyon ve ESC 2023 akut koroner sendrom kılavuzları önerileri gösterilmiştir (6,7).

Soru-6. Oral alım zorluğu olan AKS hastasında PKG girişim sırasında bir P2Y12 inhibitörü nasıl verilmelidir?

STEMI kliniği ve entübe edilen hastalar oral alımı zor olan hastalardır. Bu hastalarda mevcut klinik tablo nedeniyle genellikle gastrointestinal emilim de azalmıştır. Özellikle morfin ve fentanil gibi anestezi ilaçlarının etkisi ile gastrointestinal emilimde azalma daha da artmaktadır. Bu hastalarda bir P2Y12 inhibitörü ezilerek ve bir miktar su ile beraber nazo-gastrik sonda yoluyla verilmektedir. Yine kusan hastalarda da P2Y12 inhibitörü oral alımı bozulmuştur ve ezilmiş P2Y12 inhibitörü verilmesinden sonra dahi trombosit inhibisyonu yeterli sevide olmayabilir.

Tablo-2. Antiplatelet ajanların farmakolojik özellikleri (8)				
	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor	Cangrelor
Ön-ilaç	Evet	Evet	Hayır	Hayır
Reseptör blokajı	Geriyeye dönüşümsüz	Geriyeye dönüşümsüz	Geriyeye dönüşümlü	Geriyeye dönüşümlü
Yarı ömrü	~ 6 saat	< 5 dk	6-12 saat	3-6 dk
Bağlanma bölgesi	ADP	ADP	Allosterik	Bilinmiyor ¹
Alım şekli	Oral	Oral	Oral	iv
Sıklık	Günde bir defa	Günde bir defa	Günde iki defa	Bolus + infüzyon
Etki başlaması	2 – 8 saat	30 dk – 4 saat	30 dk – 4 saat	~ 2 dk
Etki bitmesi ²	5-10 gün	7-10 gün	3-5 gün	60 dk
İlaç etkileşimleri ³	CYP2c19	Yok	CYP3A	Yok
Klinik kullanım	AKS, KKS, PKG, PAH ve İskemik İnme	PKG yapılacak AKS	PKG yapılsın veya yapılmamasın AKS, MI öyküsü	PKG yapılacak tüm hastalar (AKS olsun veya olmasın)

AKS, akut koroner sendrom; KKS, kronik koroner sendrom; PKG, perkütan koroner girişim; PAH, periferik arter hastalığı; MI, miyokart enfarktüsü.
¹ Cangrelor'un P2Y12 reseptör seviyesindeki bağlanma bölgesi net olarak tanımlanmamıştır; yine de cangrelor, ADP sinyalini önleyerek yüksek seviyelerde reseptör doluluğu ile ilişkilidir.
² Oral ve intravenöz ajanlar için sırasıyla yükleme dozu ve bolus uygulamasından sonraki süreleri gösterir. Oral ajanlar için süreler klinik olarak stabil denekleri ifade eder ve ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü geçiren veya opioidlerle tedavi edilen hastalarda uzayabilir.
³ Klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerini gösterir.

STEMI hastalarında ON-TIME 3 çalışmasının önceden belirlenmiş bir alt analizinde, ezilmiş tikagrelor sonrası kusan 17 hasta, ezilmiş tikagrelor sonrası kusmayan 178 hasta ile karşılaştırılmıştır. Yüksek trombosit reaktivitesi açısından primer PKG' den hemen sonra kusan hastaların %47,1'inde, kusmayan hastaların %24,7'sine kıyasla yetersiz trombosit inhibisyonu vardı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (11). Yani ezilmiş tikagrelordan sonra bile kusan iki hastadan biri iyi trombosit inhibisyonuna sahip değildir. Sonuç olarak, STEMI' nin erken saatlerinde kusmanın oral P2Y12 inhibitörlerin daha düşük plazma seviyeleri ve daha yüksek trombosit reaktivitesi ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. Bu görüş, kusan STEMI hastalarında yükleme dozu ile yeniden yüklemeyi veya cangrelor veya bir glikoprotein 2b/3a antagonisti gibi iv trombosit inhibitörleri ile tedaviyi desteklemektedir.

Tablo-3. 2021 ACC/AHA Miyokardiyal Revaskülarizasyon) ve ESC 2023 Akut Koroner Sendrom Kılavuz Önerileri (6,7)

	Kanıt Düzeyi Sınıf
PKG uygulanan AKS hastalarında, iskemik olayları azaltmak için P2Y12 inhibitörünün yükleme dozu ve ardından günlük doz önerilmektedir.	1
PKG uygulanan AKS hastalarında, stent trombozu da dahil olmak üzere iskemik olayları azaltmak için klopidogrel yerine tikagrelor veya prasugrel kullanılması mantıklıdır.	2a
İnme veya geçici iskemik atak öyküsü olan ve PKG uygulanan hastalarda prasugrel uygulanmamalıdır.	3 - Zararlı
P2Y12 inhibitörü al(a)mayan PKG hastalarında, intravenöz CANGRELOR peri-prosedürel iskemik olayları azaltmak için makul olabilir.	2b
Büyük trombüs yükü, no-reflow veya yavaş akım varlığında PKG uygulanan AKS hastalarında, intravenöz glikoprotein 2b/3a inhibitörü grubu ilaçlar işlemsel başarıyı artırmak için makuldür.	2a

AKS, akut koroner sendrom; PKG, perkütan koroner girişim.

Soru-7. Primer PKG uygulanacak STEMI hastalarında ezilmiş tikagrelor alımı esnasında iv cangrelor verilmesi güvenilir midir?

CANTIC çalışmasında plasebo ile kıyaslandığında, ezilmiş tikagrelor ile eş zamanlı olarak verilen cangrelor, bolustan 5 dakika sonra P2Y12 reaksiyon birimlerinde azalma ile ilişkilendirilmiş ve bu azalma tüm ilaç infüzyonu süresince devam etmiştir. Ve bu durum, tikagrelor tarafından indüklenen oral P2Y12 inhibisyonunun kullanımıyla ilişkili trombosit inhibisyonundaki boşluğu kapatmak için etkili bir stratejidir. Cangrelor, belirgin bir ilaç-ilaç etkileşimi olmaksızın ezilmiş tikagrelor formülasyonu ile beraber uygulanabilir (12).

Soru-8. AKS ile başvuran bir hastada pre-treatment (ön-tedavi) uygulamak gerekli midir?

Ön-tedavi, AKS ile başvuran bir hastada koroner anjiyografi öncesinde (koroner anatomi henüz bilinmediğinde) ambulanda, acil serviste ya da katta bir oral P2Y12 reseptör inhibitörünün verildiği bir stratejidir.

Ön-tedavi kavramının ilk olarak ortaya çıkmasının nedeni oldukça eski ve önemli bir çalışma olan CURE çalışmasıdır, ancak bu çalışma 20 yıldan daha eskidir ve evet, orada bir fayda vardı. Çünkü o dönemde hastaların acil servise başvurmamasından stent takılmasına kadar geçen süre ortalama 10 gündü (2,13). Günümüz (2023) pratiğinde ise hastaların çoğu 24 saat içinde laboratuvara alınmaktadır. Yine ACCOAST çalışmasında NSTE-AKS hastalarında prasugrel ile ön-tedavinin faydası gösterilemedi. Aksine yaşamı tehdit eden kanamalarda anlamlı bir artış gözlemlendi (14). DUBIOUS çalışmasında NSTE-AKS hastalarında anjiyografiden önce veya PKG esnasında tikagrelor uygulamaları arasında iskemik ve kanama sonlanımları bakımından hiçbir fark gözlemlenmedi (15). Yine STEMI hastalarında CIPAMI çalışmasında klopidogrel ile ön-tedavinin bir faydası gösterilemedi (16). ATLANTIC çalışmasında, STEMI hastalarında tikagrelor ile ön-tedavi benzer iskemik ve kanama olayları ile sonuçlandı (17). Böylece, şu anki veriler ile STEMI hastalarında ön-tedavinin faydasının net olmadığını görüyoruz. Tablo 4’de P2Y12 ön-tedavi uygulaması ile ilgili bilgiler gösterilmektedir.

Tablo-4. Ön-tedavi: Koroner anatomi belirlenmesinden önce hastaya P2Y12 verilmesi

			Kateter laboratuvarına alınanlarda PKG/ KABG/medikal tedavi gereken hasta oranları
NSTE-AKS	Ön tedavi rutin olarak önerilmez	Eğer invaziv tedavi gecikecekse ve kanama riski düşük ise aşağıdaki ilaçlar ile ön-tedavi düşünün: • Tikagrelor 180 mg veya • Klopidogrel 600 mg	PKG - %51 KABG - %12 Medikal - %37
STEMI	Ön tedavinin faydası net değildir	Eğer invaziv tedavi gecikecekse aşağıdaki ilaçlar ile ön-tedavi düşünün: • Tikagrelor 180 mg veya • Prasugrel 60 mg veya • Klopidogrel 600 mg	PKG - %88 KABG - %1 Medikal - %11
KABG, koroner arter by-pass greftleme; NSTE-AKS, non-ST elevasyonlu akut koroner sendrom; PKG, perkütan koroner girişim; STEMI, ST-elevasyonlu miyokart infarktüsü. Kaynak: https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/01/25/13/57/Pretreatment-with-P2Y12-Inhibitor-in-Patients-with-ACS . En son erişim tarihi: 24.09.2023.			

Ne yazık ki, Avrupa kılavuzları bu yönde bir karışıklık yaratmıştır. 2018 Miyokardiyal Revaskülarizasyon Kılavuzunda sınıf I tavsiyesi olarak önerilen ön-tedavi uygulaması, güncel 2023 AKS kılavuzunda ise koroner anatomisi bilinmeden erken (ilk 24 saat içinde) invaziv strateji planlanan NSTE-AKS hastalarında rutin olarak önerilmemektedir (sınıf 3 öneri - zararlı olarak değerlendirilmektedir). İnvaziv anjiyografi için beklenen bir gecikmenin olduğu (>24 saat) NSTE-AKS tanılı hastalara sınıf-2b kanıt düzeyinde kanama riskine göre bir P2Y12 reseptör inhibitörü ile ön-tedavi verilebileceği belirtilmektedir (7,18). ACC/AHA kılavuzları ne yapılıp ne yapılmayacağı konusunda çok net değildir. Ancak, kılavuzun satır aralarını okuduğunuzda hastanın PKG’ye girip girmeyeceğini bilmeniz gerektiğini belirtir (6). Fakat gerçek şu ki, öncelikle tanısal bir anjiyografi yapmadığınız sürece bunu bilemezsiniz. Böylece, koroner anatomi belirlendikten sonra eğer PKG yapılacaksa P2Y12 tedavisi almamış tüm AKS hastalarına PKG esnasında veya hemen sonrasında P2Y12 tedavisi verilmelidir.

Sonuç olarak, ön tedavinin bir yararı yoktur; iskemik faydası yoktur, zarar (kanama) riski vardır ve halen koroner bypass ameliyatı gerektiren AKS' li hastaların %12'sine sahip olduğumuzu bilmeliyiz ve bu hastaların ameliyatları, P2Y12 ön-tedavisi altında artan kanama riski nedeniyle ertelenmek zorunda kalmaktadır. Ancak şu anki zorluk, birçok hasta için, ön tedavi almazlarsa ve çok yüksek riskli bir lezyona veya yüksek riskli bir substrata sahiplerse, kendilerine PKG' nin sonunda masada sadece tikagrelor veya prasugrel verilmektedir. Hasta düz veya yarı oturur pozisyonda veya kusuyor iken bu ilaçların verilmesi zordur ve AKS süresince bu oral ilaçların gecikmiş emilimi söz konusudur. İşte bu süreçte iv ajanların (örneğin Cangrelor) verilmesinde ciddi yarar elde edilecektir. PKG esnasında ve sonrasında belirli bir süre bu iv ajanlar verilebilir. Daha sonrasında ise oral bir P2Y12' ye geçiş yapılabilir (2,6-9).

Soru-9. PKG esnasında ve sonrasında verilen iv P2Y12 inhibitörü (Cangrelor) infüzyonu sonrası hangi oral P2Y12 ilaçlarına ve ne zaman geçiş yapılabilir?

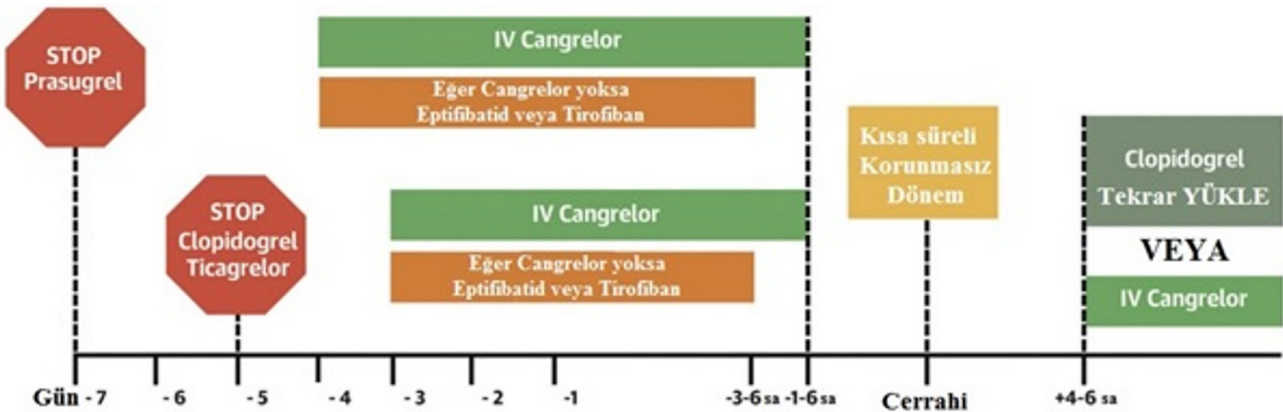
Bu soru, iv bir ilaçtan (Cangrelor) oral bir ilaca (klopidogrel, prasugrel veya tikagrelor) geçerken ilaç-ilaç etkileşimi olarak adlandırılan durumdan kaçınmak için ne yapılması gerektiğini soruyor.

Ön ilaçlar olan klopidogrel ve prasugrel, etkilerini göstermek için aktif metabolitlerine dönüşmektedirler. Bu aktif metabolitler son derece kararsızdır ve yarı ömürleri kısadır (30 dk-2 saat). Cangrelor infüzyonu varken (P2Y12 reseptörlerini yoğun bir şekilde işgal etmektedir) verdiğimiz klopidogrel veya

prasugrel aktif metabolitleri, cangrelor tarafından işgal edilmiş olan P2Y12 reseptörlerine bağlanamayacaktır. Çok kararsız olan bu metabolitler zamanla dağılacaktır. Yani, Cangrelor infüzyonunu durdurduğunuzda hiç ilaç kalmayacak veya çok az ilaç kalacaktır. Bu nedenle, prasugrel veya klopidogrel yüklemesi Cangrelor infüzyonu bitiminden hemen sonra verilmelidir. Oysa, tikagrelor farklıdır. Hem tikagrelor hem ana metabolitinin sistemik yarılama ömrü 10-12 saattir ve bu süre tipik olarak 2-4 saat olan Cangrelor infüzyonu süresinden daha uzundur. İlaç, Cangrelor reseptörden çıkana ve tikagrelor reseptör ile birleşene kadar orada bekliyor olacak. Yani Cangrelor infüzyonu öncesinde, sırasında ve sonrasında tikagrelorü verebilirsiniz. Aynı durum ayaktan tedavi aşamasında veya oral ilaçlar arasında geçiş yaparken de geçerlidir. Eğer birisi tikagrelor kullanıyorsa, reseptörü gerçekten bağlayamacağından emin olmak için bir sonraki klopidogrel veya prasugrel dozunu tikagrelorün son dozundan 8 ila 12 saat sonra verebilirsiniz (2,6-9).

Soru-10. Koroner stent sonrası majör bir cerrahiye alınacak hastalarda ikili antiplatelet kesilmesi konusunda nasıl bir strateji izlemek gereklidir?

Hekimler daha önce bunu düşük molekül ağırlıklı heparin veya glikoprotein 2b/3a inhibitörleri ile yönetmişlerdir. Bu sorunun yanıtı düşük doz iv Cangrelor ile köprüleme tedavisidir (şu an etiket dışı kullanımdadır). Köprüleme tedavisi ile ilgili olarak akılda bulunması gereken nokta, yükleme dozunda Cangrelor verilmesine gerek olmayıp PKG dozunun (4 µg/kg/dk) yaklaşık beşte biri olan özel bir köprüleme dozu olduğudur: 0.75 µg/kg/dk.



Şekil-1. Antiplateletlerin köprüleme tedavisine pratik yaklaşım.

Kaynak: Sullivan, AE, et al. J Am Coll Cardiol 2021;78:1550-63.

Eğer iv antiplatelet ajanlar kullanılacaksa, aspirin peri-operatif dönem boyunca devam ettirilmeli, klopidogrel ve tikagrelor ameliyattan 5 gün önce, prasugrel ise 7 gün önce kesilmelidir. Eğer varsa Cangrelor, oral P2Y12 kesildikten 48 saat sonra (prasugrel için 3-4 gün sonra) bolus yapılmadan 0.75 µg/kg/dk dozunda başlanmalı ve cerrahiden 1-6 saat öncesine kadar devam edilmelidir. Cangrelor mevcut değilse, 2.0 µg/kg/dk dozunda eptifibatid (kreatinin klirensi <50 mL/dk ise 1.0 µg/kg/dk) veya 0.1 µg/kg/dk dozunda tirofiban (kreatinin klirensi <50 mL/dk ise 0.05 µg/kg/dk) düşünülebilir. Kanama riski engelleyici olmadığı sürece oral P2Y12 ajanları postoperatif 6 saat içinde yeniden yüklenmelidir (tercihen klopidogrel 300-600 mg). Oral uygulama mümkün değilse, iv bir ajan preoperatif dozda yeniden başlatılabilir (19). Cerrahiye alınacak hastalarda antiplateletlerin köprüleme tedavisinde pratik yaklaşım Şekil-1' de gösterilmektedir.

Soru-11. Akut koroner sendromda mevcut oral / iv P2Y12 inhibitörlerinin yükleme ve idame dozları nasıldır?

Tablo 5' de akut koroner sendromda ve antiplateletlerin köprüleme tedavisinde oral / iv P2Y12 inhibitörlerinin yükleme ve idame dozları verilmiştir (6,7,19).

Tablo-5. Akut koroner sendrom tablosunda antiplatelet ilaçların kullanım şekli (6,7,19)		
P2Y12 inhibitörü	Yükleme dozu	İdame dozu
Klopidogrel (oral)	600 mg	1 x 75 mg
Prasugrel (oral)	60 mg	1 x 10 mg
Tikagrelor (oral)	180 mg	2 x 90 mg
Cangrelor (iv)		30 µg/kg dozunda iv bolus ve sonrasında en az 2 saat süreyle veya PKG işlemi süresi boyunca (hangisi daha uzunsa) 4 µg/kg/dk dozunda infüzyon Peri-operatif dönemde Köprüleme dozu: 0.75 µg/kg/dk infüzyon
-Kronik böbrek hastalığında ilaçlarda doz ayarlamasına gerek yoktur. -Prasugrel için >75 yaş veya <60 kg olması durumlarında doz yarıya (5 mg) indirilmelidir. İnme öyküsü durumunda prasugrel kullanımı kontrendikedir.		

Soru-12. Cangrelor ile glikoprotein 2b/3a inhibitörleri arasındaki farklar nelerdir?

Cangrelor ile glikoprotein 2b/3a inhibitörleri arasında özellikle yarılanma ömrü ve renal doz ayarlama açısından bazı farklılıklar vardır. Cangrelor'un yarı ömrü 3-6 dakika iken, eptifibatid ve tirofibanın yarı ömrü 2-2,5 saattir. Renal yetmezlikte, Cangrelor için doz ayarlaması gerekmez iken eptifibatid ve tirofiban için ayarlama gerekmektedir. İlave olarak, kanama açısından, Cangrelor minor kanamalar ile ilişkili bulunurken, glikoprotein 2b/3a inhibitörleri major kanamalar ile ilişkili bulunmuştur (20). PKG uygulanacak hastalarda cangrelorun glikoprotein 2b/3a inhibitörlerine göre daha etkin ve güvenli olduğu belirtilmektedir (20).

Sonuç

Klinisyenler, AKS ile başvuran hastayı tedavi edeceği zaman mevcut antiplatelet ilaçları bilmeli ve onları kullanmaktan çekinmemelidir. İlave olarak, bu ilaçların hangi dozda ve ne zaman verileceklerini iyi bilmeleri gerekmektedir. Her ne kadar henüz kılavuzlarda yerini bulamamış olsa da özellikle koroner stent sonrası majör cerrahiye alınacak hastalarda ikili antiplatelet tedavinin kesilmesi gerektiği dönemde bir alternatif olarak iv cangrelor veya glikoprotein p2b/3a inhibitörlerini düşünmek önemlidir.

Etik Kurul Onayı

Derleme olması nedeniyle etik kurul onayına gerek yoktur.

Kaynaklar

1. Ndrepepa G, Berger PB, Mehili J, et al. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. J Am Coll Cardiol 2008;51:690-7.
2. <https://www.medscape.org> (Son erişim tarihi: 24.09.2023)
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;15:357:2001-15.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators; Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.
5. Johannesen K, Siverskog J, Henriksson M, et al. Implementation of Ticagrelor Reduced Mortality in Routine Clinical Care: Evidence From a Natural Experiment Including 109 995 Patients With Myocardial Infarction in Sweden. J Am Heart Assoc 2023;12:e027384.
6. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2022;145:e18-e114.

7. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023 Aug 25;ehad191. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Epub ahead of print.
8. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation* 2017;136:1955-75.
9. De Luca L, Steg PG, Bhatt DL, et al. Cangrelor: Clinical Data, Contemporary Use, and Future Perspectives. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e022125.
10. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al; CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303-13.
11. Tavenier AH, Hermanides RS, Ottervanger JP, et al; ON-TIME 3 investigators. Impact of vomiting on P2Y12 platelet inhibition in patients with ST-elevation myocardial infarction: A prespecified subanalysis of the ON-TIME 3 trial. *Am Heart J* 2022;243:39-42.
12. Franchi F, Rollini F, Rivas A, et al. Platelet Inhibition With Cangrelor and Crushed Ticagrelor in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2019;139:1661-70.
13. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
14. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010.
15. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, et al; DUBIUS Investigators; Italian Society of Interventional Cardiology. Timing of Oral P2Y12 Inhibitor Administration in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2450-9.
16. Zeymer U, Arntz HR, Mark B, et al. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012;101:305-12.
17. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014 ;371:1016-27.
18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
19. Sullivan AE, Nanna MG, Wang TY, et al. Bridging Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1550-63.
20. Yerasi C, Case BC, Chezar-Azerrad C, et al. Cangrelor vs. glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2021;238:59-65.



METABOLICALLY HEALTHY OBESITY

BETÜL KOÇAK¹ , AYŞENUR EMİRHÜSEYİNOĞLU¹ , MÜVEDET EMEL ALPHAN¹ 

ABSTRACT

Obesity is a disease whose incidence is increasing day by day and is accepted as the pandemic of the 21st century. In addition to genetic factors that cause obesity, the main causes are a diet containing high-energy foods, rich in saturated fat and simple sugar, and a sedentary lifestyle. Obesity does not only affect the individual physically, but also brings along many metabolic problems. However, metabolic health problems may not be seen in every obese individual. Although there are many factors underlying this concept, which is defined as "metabolically healthy obesity", not all of them have been fully elucidated. Although the lack of general diagnostic criteria prevents definitive information on the prevalence of metabolically healthy obesity, it is known that individuals with this phenotype are more advantageous in terms of cardiometabolic risk. Metabolic and cardiovascular abnormalities should be considered to reduce the risk of early death, cardiovascular diseases, type 2 diabetes and cancer in all individuals with obesity. Researches in this article should enlighten determinants and modifiable risk factors for better prevention of metabolic healthy obese to metabolic unhealthy obese conversions and manifestations.

KEYWORDS: Obesity, metabolically benign, metabolic syndrome, overweight

METABOLİK OLARAK SAĞLIKLI OBEZİTE

ÖZET

Obezite, gün geçtikçe insidansı artan ve 21. yüzyılın pandemisi olarak kabul edilen bir hastalıktır. Obeziteye neden olan genetik faktörlerin yanı sıra esas nedenler yüksek enerjili besinleri içeren, doymuş yağ ve basit şekerden zengin beslenme tipi ve hareketsiz yaşam tarzıdır. Obezite, bireyi sadece fiziksel olarak etkilemez, birçok metabolik sorunu beraberinde getirir. Ancak, her obez bireyde metabolik sağlık sorunları görülmeyebilir. "Metabolik olarak sağlıklı obezite" olarak tanımlanan bu kavramın altında birçok faktör yatmakla birlikte hepsi tam olarak aydınlatılmamıştır. Genel geçer tanı kriterlerinin olmaması, metabolik olarak sağlıklı obezite prevalansı hakkında kesin bilgiye ulaşılmasını engellese de bu fenotipe sahip bireylerin kardiyometabolik risk açısından daha avantajlı olduğu bilinmektedir. Obezitesi olan tüm bireylerde erken ölüm, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve kanser riskini azaltmak için metabolik ve kardiyovasküler anormallikler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu makalenin ele aldığı araştırmalar, metabolik sağlıklı obezlerden metabolik sağlıksız obezlere dönüşüm ve tezahürlerin daha iyi önlenmesi için belirleyicileri ve değiştirilebilir risk faktörlerini aydınlatmalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Obezite, metabolik olarak iyi huylu, metabolik sendrom, fazla kilolu

¹ İSTANBUL ATLAS UNIVERSITY, FACULTY OF HEALTH SCIENCES, NUTRITION AND DIETETICS DEPARTMENT, İSTANBUL, TURKEY

Sorumlu Yazar: BETÜL KOÇAK
İSTANBUL ATLAS UNIVERSITY, FACULTY OF HEALTH SCIENCES, NUTRITION AND DIETETICS DEPARTMENT, İSTANBUL, TURKEY

Telefon: +905343791658
E-mail: betul.kocak@atlas.edu.tr

EMİRHÜSEYİNOĞLU A, ALPHAN ME, KOÇAK B. METABOLICALLY HEALTHY OBESITY. ATLJM. 2023;4(9):40-45.

Gönderim Tarihi: 31 TEMMUZ 2023
Kabul Tarihi: 29 KASIM 2023

INTRODUCTION

Obesity is a worldwide epidemiological disease characterized by an increase in fat mass, particularly visceral fat. Obesity can cause health problems such as hypertension, cardiovascular diseases, diabetes, cancer, sleep apnea, and osteoarthritis through various mechanisms (1). However, there are also individuals who have a high degree of obesity and can be considered metabolically healthy (2). In this review, individuals defined as metabolically healthy obese and the different criteria used to diagnose metabolically healthy obesity (MHO) were examined. In addition, the mechanisms underlying the metabolically healthy obesity phenotype were examined while the health status of individuals with the MHO phenotype and other individuals were compared.

METABOLICALLY HEALTHY OBESITY

From the data of the World Health Organization (WHO) in 2016 related to obesity increase, it is seen that 39% of adults worldwide are classified as overweight and 13% as obese (1). Obesity is a problem that occurs with a positive energy imbalance because of the body getting more energy than the energy expended. This excess energy is stored in the host's fat storage, causing cell growth and disruption of its functions (3). Growing fat cells reveal the physical effects of obesity. Its metabolic effects are revealed by the cytokines released from these fat cells. Enlarged fat cells produce biologically active substances called adipokines, which have anti-inflammatory and pro-inflammatory effects. The proinflammatory adipokine family includes factors such as leptin, resistin, visfatin, lipocalin 2, and interleukin-18 (IL-18). An increase in these factors leads to the development of chronic inflammation, deterioration of glucose metabolism, and insulin sensitivity mechanisms (4).

Obesity can cause health problems such as hypertension, cardiovascular diseases, diabetes, cancer, sleep apnea, and osteoarthritis through various mechanisms (1). However, the "fatter, more metabolic disease" paradigm does not always hold. Despite a high degree of obesity, there are obese and morbidly obese individuals who can be considered healthy, and these individuals are called "metabolically healthy obese (MHO)" (2). Depending on the difference in the criteria used, the prevalence of this phenotype is thought to be between 10% and 34%. Although it is more common in women than men, its incidence decreases with age in both genders (5). Overall, the metabolic and cardiovascular risks

associated with obesity are concerning. However, in recent years, it has been observed that fat storage is not the only determinant of obesity in individuals who do not fit the general phenotype. Consequently the term "adiposopathy" began to be used (2).

CRITERIA FOR METABOLICALLY HEALTHY OBESITY

Obesity is characterized by a body mass index (BMI) greater than 30 kg/m² and an increased proportion of fat. In addition, waist circumference, which varies by gender and ethnicity, is used to define abdominal obesity, and body fat percentage is used to define general obesity, but there are some limitations. Waist circumference is associated with visceral adipose tissue but does not reflect the whole body fat distribution. BMI cannot distinguish between lean and fat body mass, and people with short or muscular stature may then be misclassified (6).

MHO is characterized in most studies as obesity with a BMI \geq 30 kg/m² but in the absence of metabolic diseases. However, there are no accepted criteria to define MHO individuals. (7). The absence of a standard diagnostic criterion makes it difficult to identify patients with MHO. Various approaches have been used to identify and define the MHO phenotype. These approaches are reviewed in Table 1.

Another marker that is becoming increasingly important in the MHO phenotype is fatty liver. Comparing MHO patients with metabolically unhealthy obese (MUO) patients, nonalcoholic fatty liver disease is lower in the MHO phenotype (8). Based on current knowledge, the MHO classification is associated only with metabolic or cardiovascular complications. The current literature does not associate obesity with orthopedic problems, pulmonary complications, or other physiological conditions (2).

MECHANISMS EXPLAINING THE PRESENCE OF METABOLICALLY HEALTHY OBESITY

a. Subclinical Inflammation

Inflammation increases insulin resistance (IR). Increased adipose tissue inflammation is associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM), cardiovascular disease, and fatty liver. However, metabolic risk is reduced in obese individuals without adipose tissue inflammation. It is believed that subclinical

inflammation may be one of the underlying mechanisms in determining whether a person is MHO or not (2).

Subclinical inflammation is associated with IR. C-reactive protein (CRP) is one of the best markers of vascular inflammation and metabolic syndrome (9). There is a notable relationship between CRP levels and body composition. Accordingly, CRP has been suggested as a screening tool to evaluate the risk of metabolic syndrome in young people (10).

In adulthood, the MHO phenotype has been associated with low levels of the three complementary components, CRP, tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-6, a lower number of white blood cells, and a more favorable inflammatory state than in non-MHO individuals (16). Other inflammatory markers include free fatty acids and peripheral leukocytes. Therefore, IL-6, free fatty acids, absolute peripheral leukocyte count, and glycerol levels are higher in the blood of obese patients with T2DM than in those of obese patients without T2DM (17).

b. Expansion Capacity of Adipose Tissue

Studies have proposed the “adipose tissue extensibility hypothesis” to explain the transition from normal adipose tissue to adipose tissue, which leads to metabolic abnormalities. This hypothesis postulates that when adipocytes reach the threshold level for storage, they begin to increase IR by lipotoxicity and adipokine release. This hypothesis has been supported by studies such as models of lipodystrophy and, changes in adipokine secretion following saturation of adipose tissue. In addition, while investigating this hypothesis, genetic factors contributing to the pathways of adipogenesis, apoptosis, and angiogenesis were better defined (2).

Another theory attributes the differences between individuals with MHO and MUO to the differential capacity of adipose tissue to adapt to excess energy (18). In cases of increased fat storage, the storage capacity of adipose tissue must increase, which may increase the size or number of adipocytes. In addition, this increase fat should be accompanied by increased vascularization.

Table 1. MHO Diagnostic Criteria (6)

	Aguilar-Salinas (11)	Karelis (12)	Meigs (13)	Wildman (14)	NCEP ATP III (15)
Blood pressure (mm/Hg)	SBP<140 and DBP<90 or no treatment	-	SBP \geq 130 and DBP \geq 85 or treatment	SBP \geq 130 and DBP \geq 85 or treatment	SBP \geq 130 and/or DBP \geq 85
TG (mg/dl)	-	\leq 65	\geq 65	\geq 65	\geq 65
LDL-c (mg/dl)	-	\leq 100 and no treatment	-	-	-
HDL-c (mg/dl)	\geq 40	\geq 50 and no treatment	<40 (Male)	<40 (Male)	<40 (Male)
			<50 (Female)	<50 (Female) or treatment	<50 (Female)
Total-c (mg/dl)	-	\geq 200	-	-	-
FPG (mg/dl)	<126	-	\geq 100 or treatment	\geq 100 or treatment	\geq 100
HOMA	-	\leq 1.95	-	>90. percentile	-
Other	-	-	Waist circumference for men >102 cm	CRP>3.0 mg/L	Waist circumference for men >102 cm
			Waist circumference for women >88 cm		Waist circumference for women >88 cm
MH criteria	All	At least 4 of them	At above 2 of them	At above 1 of them	At above 3 of them

(ATP III: Adult Treatment Panel III, CRP: C-reactive protein, DBP: Diastolic blood pressure, FPG: Fasting plasma glucose, HDL-c: High density lipoprotein cholesterol, HOMA: Homeostatic model assessment, LDL-c: Low density lipoprotein cholesterol, MH: Metabolically healthy, NCEP: National Cholesterol Education Program, SBP: Systolic blood pressure, TG: Triglyceride, Total-c: Total cholesterol)

Metabolic diseases occur in people who have difficulty expanding the adipose tissue in the most healthy way. This is observed in people with MUO who are unable to maintain appropriate storage capacity (19). However, loss of expansion capacity can occur even in normal-weight individuals. This theory explains the existence of metabolically unhealthy lean individuals. In addition, the lack of expansion capacity of adipose tissue has been associated with loss of primary lipogenic function and formation of lipotoxic products (20).

Contrary to what was previously thought, fat tissue can hyperplasia throughout life, with stem cells. Protoadipocytes in stem cells are progenitor cells that differentiate into mature adipocytes through a complex gene expression program (21). Another variable directly related to the total number of fat cells is cell death, which can occur in various ways (22). In summary, factors directly related to the expansion and functionality of adipose tissue are lipogenesis, adipogenesis through stem cells, apoptotic and anti-apoptotic pathways, and angiogenesis (2).

Adipose tissue has several compartments, and these have different links with metabolic diseases. Visceral and intrahepatic fat are directly related to obesity, whereas subcutaneous fat is not directly related to metabolic disease. Another hypothesis is that the salutiferous way to accumulate fat is through the expansion of subcutaneous fat. According to this hypothesis, when this capacity decreases or disappears, fat accumulation must shift to other compartments. This situation leads to metabolic diseases (23).

c. Other Possible Mechanisms

A new potential factor to explain the differences between MHO and MUO might be circulating microRNA. IR in peripheral organs such as the liver may develop because of toxic stimuli. It induces IR in these tissues by initiating the secretion of IR-associated microRNAs in muscle and fat cells (24).

Adiponectin secreted from adipose tissue is a protein that has protective properties against obesity-related diseases, particularly T2DM and cardiovascular diseases (25). In a study, it was found that 20% of individuals with BMI over 40 kg/m² had adiponectin levels above the average of individuals with normal BMI. This result shows that adiponectin plays a vital role in the pathogenesis of obesity-associated metabolic complications.

Individuals with the MHO phenotype have similar adiponectin levels as normal weight individuals (11). In addition, individuals with the MHO have lower visceral fat, fatty liver, and muscle fat content than obese individuals without MHO or obese individuals with IR. This suggests that MHO is related to an increased ability to seize free fatty acids in adipose tissue. These differences in body composition between individuals with and without MHO are also consistent across sexes (8).

Lifestyle factors such as physical activity level or cardiorespiratory status also seem to play an important role in determining whether an individual has MHO or not. Individuals with the MHO have a higher level of physical activity than individuals with the MUO phenotype. Similarly, occupational physical activity or leisure physical activity is important because the two exercise regimens are differently related to obesity and IR (26).

METABOLICALLY HEALTHY OBESITY AND METABOLICALLY UNHEALTHY OBESITY

Obesity is a long-lasting, relapsing, and progressive disease (1). Individuals in long-term obesity treatment programs may undergo cycles of weight loss and weight gain as their phenotype changes from MUO to MHO and back to MUO. In general, subcutaneous fat distribution is observed in the MHO phenotype, whereas visceral and intrahepatic adiposity is observed in the MUO phenotype. In the MHO phenotype, adiposity is observed in the leg region, and abdominal obesity is observed in the MUO phenotype. Hyperplasia is seen in the MHO phenotype, and the fat cells are small. However, hypertrophy is more common in the MUO phenotype.

The MUO phenotype has a low degree of chronic inflammation and is usually IR (27).

In the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), almost 50% of participants initially identified as having MHO developed metabolic abnormalities during the approximately 12-year follow-up period (28). Supporting this finding is a meta-analysis of 12 studies involving more than 5900 individuals over a follow-up period of 3 to 10 years, showing that almost half of the participants classified as MHO developed at least 1 metabolic abnormality (29). The MHO phenotype can be seen in any age group, but the prevalence of MHO has been found to be lower in increasing age groups (30). The decreased prevalence of MHO in postmenopausal women compared with premenopausal women suggests that changes in

sex hormones may play a role in the transition from MHO to MUO (31).

The northwest Adelaide Health Study included males and females over 18 years of age, 51% of whom were female (n=3743). When the participants were re-examined 10 years later, it was reported that 16% changed from MHO to MUO, regardless of gender. The persistence of MHO was associated with younger age, lower waist circumference, greater peripheral fat distribution in women, and positively associated with diabetes and cardiovascular disease (32). Finally, 30-year follow-up data from 90257 participants in the Nursing Health Study confirm the frequent shift from the MHO phenotype to the MUO phenotype, and this study demonstrates a decline in metabolic health with age across all BMI ranges (33).

When all these data are considered, longitudinal studies show that metabolic health is not a stable state; it is not only dependent on obesity but, can also deteriorate with aging. On the other hand, MUO can also be considered as a temporary feature that can be converted to MHO with targeted interventions (27).

DISEASE RISK IN METABOLICALLY HEALTHY OBESITY

Obesity significantly increases the risk of developing T2DM and cardiovascular disease (13). Because the augmented cardiometabolic risk in obese individuals may be accompanied by metabolic and cardiovascular abnormalities, it has been hypothesized that people with MHO are protected against T2DM, atherosclerotic cardiovascular disease, and even death from all causes (34). Meta-analyses of prospective studies have steadily shown that MHO is associated with a significantly lower incidence of T2DM and cardiovascular diseases (33).

Individuals with MHO were not at risk of developing cardiovascular disease compared with metabolically healthy normal weight (MHNW) individuals (13). However, studies with longer follow-up periods (>15 years) have reported that individuals with the MHO phenotype are at increased risk for major cardiovascular disease events compared with individuals with the MHNW phenotype (35). Recently, researchers who systematically examined the relationships between BMI and metabolic status and total mortality and cardiovascular events reported that individuals with the MHO phenotype are at higher risk for cardiovascular diseases compared with individuals with

the MHNW phenotype. It was also concluded that obese individuals are at a higher risk for adverse long-term outcomes, even in the absence of metabolic abnormalities, compared with individuals with the MHNW phenotype (36). In a study evaluating the prevalence of elevated plasma high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and hepatic steatosis in MHO, MHNW, and metabolically unhealthy normal-weight (MUNW) individuals, both high plasma hs-CRP levels and hepatic steatosis were found to be higher in MHO and MUNW individuals. However, it was most frequently observed in individuals with the MHO phenotype. This suggests that obesity is not completely good in the absence of metabolic risk factors, but is associated with subclinical vascular inflammation (37).

In summary, evidence has accumulated in recent years to support the notion that obesity has harmful long-term consequences on cardiometabolic health, even in individuals with MHO. Although MHO is associated with a significantly lower risk than MUO, it does not protect against cardiometabolic disease (27).

CONCLUSION

MHO is a concept derived from clinical observations that a subset of people with obesity does not exhibit overt cardiometabolic abnormalities. People with MHO have a lower risk of developing cardiometabolic disease than those with MUO. However, metabolic and cardiovascular abnormalities should be considered to reduce the risk of early death, cardiovascular diseases, T2DM, and cancer in all obese individuals. Prospective research should identify determinants and modifiable risk factors for better prevention of MHO to MUO conversions and manifestations. In addition, the possible effects of fat distribution, body composition, subcutaneous adipose tissue extensibility, and genetic factors potentially contributing to MHO should be investigated.

Ethical Approval

Ethics committee approval is not required for review articles.

REFERENCES

1. Bray, G. A., et al. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity reviews* 2017;18:715-723.
2. Muñoz-Garach, A., et al. Does metabolically healthy obesity exist? *Nutrients* 2016;8:320.
3. Wu, H. J., & Wu, E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut microbes* 2012;3:4-14.

4. Raucii, R. R., et al. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine* 2013;61:1-14.
5. van Vliet-Ostapchouk, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC endocrine disorders* 2014;14:9.
6. Phillips, C. Metabolically healthy obesity: Definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013;219-227.
7. Karelis, A. D. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*, 2008;372;1281-1283.
8. Stefan, N. K., et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. 2008;168;1609-1616.
9. Sutherland, J. P., et al. The metabolic syndrome and inflammation. *Metabolic syndrome and related disorders*, 2004;2;82-104.
10. DeBoer, M. D. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: a need for screening tools to target interventions. *Nutrition*, 2013;29;379-386.
11. Phillips, C. M., & Perry, I. J.. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013;98;E1610-E1619.
12. Blüher, S., & Schwarz, P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood—does weight status alone matter? *Metabolism*, 2014;63;1084-1092.
13. Lionetti, L., et al. From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2009;19;146-152.
14. Arner, E., et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*, 2010;59;105-109.
15. Virtue, S., & Vidal-Puig, A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS biology*, 2008;6:e237.
16. Spalding, K. L., et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, 2008;453;783-787.
17. Arner, P., & Spalding, K. L. Fat cell turnover in humans. *Biochemical and biophysical research communications*, 2010;396;101-104.
18. Blüher, S. et al. Who should we target for diabetes prevention and diabetes risk reduction? *Current diabetes reports*, 2012;12;147-156.
19. Zhang, T. et al. Plasma miR-126 is a potential biomarker for early prediction of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals. *BioMed research international*. 2013.
20. Achari, A. E., & Jain, S. K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 2017;18;1321.
21. Aguilar-Salinas, C., et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2008;93;9.
22. Katzmarzyk, P. T., et al. Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes care*, 2005;28;391-397.
23. Blüher, M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine reviews*, 2020;41;405-420.
24. Mongraw-Chaffin, et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018;71;1857-1865.
25. Nuotio, M. L., et al. The prevalence of Metabolic Syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders* 2014.
26. Kabat, G. C., et al. Metabolic phenotypes of obesity: frequency, correlates and change over time in a cohort of postmenopausal women. *International Journal of Obesity*, 2017;41;170-177.
27. Appleton, S. L., et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes care*, 2013;36;2388-2394.
28. Eckel, N., et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2018;6;714-724.
29. Lin, H., Zhang, L., Zheng, R., & Zheng, Y. (2017). The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA-compliant article. *Medicine*, 96(47).
30. Meigs, J., et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. 2006;91;12.
31. Ärnlöv, J. et al.. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*, 2010;121;230-236.
32. Kramer, C. K., et al. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 2013;159;758-769.
33. Shaharyar, S., et al. Obesity and metabolic phenotypes (metabolically healthy and unhealthy variants) are significantly associated with prevalence of elevated C-reactive protein and hepatic steatosis in a large healthy Brazilian population. *Journal of obesity*, 2015.
34. Stefan, N. K., Thamer, C., Rittig, K., & Häring, H. U. (2008). Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. 168(15), 1609-1616.
35. Karelis, A., et al. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*, 2004;30;72.
36. Wildman, R., et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*, 2008;168;24.
37. Lynch, L., et al. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring, Md)*, 2009;17;5.



HEMŞİRELERİN SAĞLIK HİZMETLERİNDE İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ KONUSUNDA ROL VE SORUMLULUKLARI

SİBEL YOLCU¹ , FATMA DEMİR² 

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yalnızca hastalık veya sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hâli olarak tanımlanan sağlıklı olma durumu, sağlık alanında görev yapan her mesleğin amacıdır. Bu meslek gruplarının arasında yer alan hemşireler ise yönetsel, iletişimsel ve eğitimsel müdahaleler aracılığıyla insan ve toplum sağlığını yükseltmek amacıyla girişimlerde bulunmaktadır. Günümüzde hızla gelişen küreselleşme hareketleri, sanayi, teknoloji, yeni hastalıklar ve ekonomik süreçler, beraberinde güvenlik yönetimi anlayışının da değişimine sebep olmuştur. Dünyada her yıl iş kazaları sonucunda ölümler, iş göremezlikler meydana gelmektedir. Bunların sonucunda insan kaybı ve artan maliyetler ortaya çıkmaktadır. Bu kayıpların azalması, güvenlik yönetimi kültürünün yaygınlaşmasında en etkili politika olan iş sağlığı ve güvenliği eğitimi vermek ile gerçekleştirilebilir. Eğitim, güvenlik bilincini ve önleme kültürünü geliştirerek sağlıklı çalışma ortamı anlayışının oluşturulmasına katkı sağlayacaktır. İş yerinde sağlıkla ilgili olarak hemşireler, girişimlerini yalnızca çalışma ortamına değil, aynı zamanda spesifik çalışma faaliyetinin sürdürüldüğü sağlık hizmeti özelliklerine de uyarlayabilirler. Bu bağlamda Dünya Sağlık Örgütü, iş sağlığı hemşiresi profili için bir belge yayımlamıştır. Bu belgeye göre iş sağlığı hemşiresi, nüfusun sağlığının korunmasında ve iyileştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir, işletmelerde ve topluluklarda sürdürülebilir kalkınmaya, gelişmiş rekabet gücüne, iş güvenliğine ve artan kârlılığa önemli bir katkı sağlayabilir. Bu derleme hemşirelerin sağlık hizmetlerinde iş sağlığı ve güvenliği konusunda rol ve sorumluluklarını incelemektedir.

Anahtar Sözcükler: İş sağlığı ve güvenliği; hemşire; sağlık çalışanları.

ROLES AND RESPONSIBILITIES OF NURSES IN HEALTH SERVICES ON OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY

ABSTRACT

The state of being healthy defined by the World Health Organization (WHO) as not just the absence of disease or disability, but as a complete state of wellness in physical, mental, and social terms is the aim of all professions active in the field of health. Nurses among such professional groups take initiatives to increase human and social health through managerial, communicative, and educational interventions. The globalization activities that develop fast in our day caused change in industry, technology, new diseases, and economic processes together with safety management understanding. Every year deaths and disabilities take place as a result of occupational accidents in the world. Loss of humans and increased costs come up as a result. Decreasing these losses can be achieved by giving occupational health and safety training that is the most effective policy in ensuring safety management culture becomes widespread. Education would raise awareness on safety and the culture of prevention, contributing to creation of "healthy workplace environment understanding". Regarding occupational health, nurses can apply their initiatives not just on workplace environment, but also on health service properties where specific work activities are carried out. In this context, the World Health Organization issued a document reflecting the profile of occupational health nurse. According to this document, occupational health nurse may play a significant role in protecting and improving the population's health, make a significant contribution to sustainable development, improved competitive power, occupational safety and increased profitability at businesses and communities. This review examines the roles and responsibilities of occupational health and safety in official health services.

Keywords: Occupational health and safety; nurse; healthcare professionals.

¹İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ, HEMŞİRELİK BÖLÜMÜ, İSTANBUL, TÜRKİYE

²İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ, İSTANBUL EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, İSTANBUL, TÜRKİYE

Sorumlu Yazar: SİBEL YOLCU

İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ, HEMŞİRELİK BÖLÜMÜ, İSTANBUL TÜRKİYE

Telefon: +905415579808

E-mail: skavrazli@msn.com

Gönderim Tarihi: 31 EKİM 2023

Kabul Tarihi: 29 KASIM 2023

YOLCU S, DEMİR F. HEMŞİRELERİN SAĞLIK HİZMETLERİNDE İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ KONUSUNDA ROL VE SORUMLULUKLARI. ATLJM. 2023;4(9):46-53.

GİRİŞ

İş Sağlığı ve Güvenliği Kavramı

İş sağlığı terimi, hizmet edilen iş gücünü önemsemek ve korumak anlamına gelir. Bu geniş tanım, nedeni neden kaynaklanırsa kaynaklansın meydana gelen hastalık ve yaralanmaları önlemek için ortaya konan her türlü geleneksel iş güvenliği ve sağlığı koruma uygulamalarını, iş yeri faaliyetleriyle bütünleştirerek oluşturur. Böylece tüm çalışanlar optimal sağlık ve esenlik düzeylerine ulaşma fırsatı elde eder (1).

20.06.2012 tarihinde resmi gazetede yayınlanan 6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanununun içinde 5 bölüm ve 39 madde bulunmaktadır. İçerik planı incelendiğinde; iş yerlerinde iş sağlığı ve güvenliğinin sağlanması, mevcut sağlık ve güvenlik şartlarının iyileştirilmesi için işveren ve çalışanların görev, yetki, sorumluluk, hak ve yükümlülüklerini düzenlemektedir (2).

İş sağlığı ve güvenliği konusu, ele alındığı tarihten bu yana sürekli gelişen dinamik bir yapıdır. İnsana yakışır işin iş sağlığı ve güvenliği hayati bir fonksiyondur. İş sağlığı ve güvenliği, çalışma hayatının önemli konularından biri olan iş sağlığı ve güvenliği, hayati bir konudur, çünkü işin tüm süreçlerini ele alan bir yapıya sahiptir ve etkisi çok büyüktür. Bu konuyu önemli yapan biri diğer kısım ise birçok disiplin tarafından etkilenmiş olması ve aynı zamanda bu disiplinler tarafından araştırma konusu olarak ele alınmasıdır. Bu başlıklardan bahsetmek gerekirse: Çalışanlara yönelik işçi güvenliğinin sağlanması, çalışma ortamının iş yeri güvenliği konusunun ele alınması ve üretim güvenliği konusudur (3). İş sağlığı ve güvenliğinde bakıldığında en temel amacının çalışma hayatında çalışanların sağlığını tehlikeye sokacak ya da çalışanlara zarar verecek olayları önceden belirleyerek bu konuya yönelik önlemlerin alınması, çalışan güvenliği açısından meydana gelebilecek risklere karşı güvenli ortam oluşturulması; iş kazaları ve meslek hastalıklarına karşı çalışanların bedensel, fizyolojik, sosyal ve psikolojik sağlıklarının korunmasıdır. Unutulmamalıdır ki İSG' de alınan önlemlerin ilk ve en önemli amacı temelde çalışan sağlığını korumaktır. Günümüz modern çalışma yaşamına kattığı önem sayılan nedenlerden ötürü tartışmasıdır (4).

Dünyada farklı iş kollarında binlerce meslek grubu tanımlanmıştır. Bu iş kollarına göre çalışanların maruz kalacağı riskler değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle tüm sektörlerde riskler, tehlikeler bulunmaktadır. Sağlık sektörünün diğer sektörlerden farkı, risk ve tehlikenin

beklenmedik anda gelmesidir. Çünkü sağlık çalışanlarının ilgilendikleri hasta ve hasta yakınları ya da sunulan hizmetlerden kaynaklı güven tehdit edicidir (5). Bu tehlike kavramı kendi içinde üçe ayrılır: Tehlikeli, az tehlikeli ve çok tehlikeli. Sağlık sektörü çalışanları uluslararası mevzuatta "çok tehlikeli sınıf" grubunda yer alır (<https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=16909&MevzuatTur=9&MevzuatTertip=5>). Günün en az sekiz saatinin çalışma ortamlarında geçtiği düşünülürse çalışma ortamı, çalışanın sağlığını olumsuz etkileyecek tehlike ve riskler taşımaktadır. Sağlık hizmeti sunarken kimyasal, biyolojik, fiziksel ve psikososyal riskler gibi birçok tehlikeli riske maruz kalmaktadırlar. Bireylerin bedensel, ruhsal ve sosyal sağlığı etkilenebilmektedir. Bu durum çalışma hayatını olumsuz etkilemiş ve iş sağlığı ve güvenliği kavramı, yeni bir anlam kazanmıştır. İş sağlığı ve güvenliğini sağlamak hem yasal bir yükümlülüktür hem de insani bir görevdir. Temelinde, iş kazalarının ve meslek hastalıklarının önlenmesi, çalışanların yaşam hakkının korunması, çalışanların güvenli bir ortamda çalışabilmeleri, maddi ve manevi kayıpların en aza indirgenmesi ve ülkenin kalkınmasına katkıda bulunmak vardır (6).

"İş sağlığı" ve "iş güvenliği" içerik ve anlam olarak farklı şekilde tanımlanmaktadır. 1951'de Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı tanıma göre iş sağlığı; çalışanın iş uyumunun sağlanması; bütün mesleklerdeki çalışanların, bedensel, ruhsal, sosyal iyilik hâllerinin korunması, geliştirilmesi ve sürdürülmesi olarak tanımlanmaktadır. İş sağlığının temel amacı, çalışanların sağlığını koruma, sağlık durumunda bozulma meydana gelenleri tedavi etme ve rehabilitasyonunu sağlamaktır. İş güvenliği ise, çalışanların iş yerinde kullanılan ekipmanlara karşı korunması anlamına gelmektedir. Buna göre, iş yerinde kullanılan ekipmanlardan kaynaklanabilecek risklerin belirlenmesi ve bunlara karşı koruyucu önlemlerin nasıl alınacağı ile ilgilidir (7).

Çalışma hayatı ve hukukunun önemli boyutunu İş sağlığı ve güvenliği oluşturmaktadır. Türkiye'de her yıl yaklaşık olarak 77.000 iş kazası yaşanmakta ve ne yazık ki bu kazalarda 1.000'den fazla işçinin 7 yaşamını yitirdiği, 5.000'den fazla işçi de ise sakatlık olduğu görülmektedir. İş kazası ve meslek hastalıklarının meydana gelmesinde temel neden ise iş yeri ve çalışma koşulları kaynaklı olmaktadır. Çalışma koşullarının düzenlenmesinin odağında insanı korumak vardır. Sağlığa zarar verebilecek tehlike ve koşullardan korunmak için oluşturulmuş bir çalışma ortamı yaratmak temel amaç olmalıdır (2).

Sağlık Bakım Hizmetlerinde İş Sağlığı ve Güvenliği

Hizmet sektörleri arasında sağlık sektörü çalışan sayısı bakımından geniş bir yer almaktadır. Sağlık hizmetlerinin sunulduğu hastaneler; fiziksel, biyolojik, kimyasal, ergonomik, çevresel ve psikososyal açıdan tehlike ve riskin yüksek olduğu çalışma grubudur. Bu etmenler ise sağlık çalışanlarında performanslarının azalması, iş yüklerinin artması, maddi kayıpların artması, hizmete erişimin sağlanmasında zorluklara sebep olmakta ve bu nedenle iş kazaları ile meslek hastalıklarının görülme oranını da arttırmaktadır (8).

Sağlık çalışanları, sağlığın devamlılığını ve sağlığı yükseltmeyi amaç edinmişlerdir. Bu amaçları gerçekleştirirken sağlık çalışanlarının meslek riskler ile karşılaşma olasılığı diğer meslek gruplarına göre daha yüksektir. Meslek türlerinin çeşitliliği, yapılan işin farklılığı, çalışılan bölümün aynı meslek grubunda farklı alanlarda sürdürülmesi gibi nedenlerden sağlık çalışanlarının meslek riskler ile karşılaşma olasılığı da birbirinden farklıdır. Her çalışanın sağlıklı bir ortamda çalışma hakkı vardır. Güvenli ve sağlıklı çalışma ortamının sağlanması özellikle sağlık çalışanlarının verdikleri sağlık bakım hizmetini kalitesini ve aynı zamanda yaşam kalitesini etkiler. Bu doğrultuda iş sağlığı ve güvenliği farkındalığının artırılması sağlık çalışanları açısından büyük önem taşımaktadır (9).

1970'lerde ILO sağlık personelinin "sağlıklı olma" ve "güvenli ve sağlıklı bir hastane ortamında çalışma" hakkına sahip olmakla beraber, bu hakkın de ancak hastanelerde ilgili birimin oluşturulmasıyla sağlanabileceğini ve her ülkede sağlık personellerine yönelik iş sağlığı ve güvenliği hizmetlerinin verilmesi kararı alınmıştır. Uluslararası Mesleki Sağlık Komisyonu (International Occupational Health Commission-IOHC) 1990 yılında, sağlık personelinin mevcut haklarını arttırmak amacıyla birimin kurulması gerektiğini tekrar gündeme getirmiştir. ABD'de Mesleki Sağlık ve Güvenlik Enstitüsü'nde (The National Institute for Occupational Safety and Health-NIOSH), sağlık çalışanları ile ölümcül olmayan iş kazası ve hastalık vakalarının, tüm endüstri sektörleri içinde en yüksek olanlar arasında olduğunu belirtmiştir. 1974 yılında hastane sağlık ve güvenlik programı geliştirilmiştir (10).

Sağlık çalışanları çok çeşitli tehlikelerle karşı karşıyadır: Keskin yaralanmalar, kimyasal ve ilaca maruz kalma, sırt yaralanmaları, lateks alerjileri, şiddet, stres ve benzeri. Bu tehlikeleri önlemek veya azaltmak mümkün olsa da sağlık çalışanları iş yerinde yaralanmalar ve hastalıklar

yaşamaya devam ediyor. Bu tehlike ve risk etkenlerini sıralamak gerekirse; fiziksel, kimyasal, biyolojik, ergonomik ve psikososyal olarak beş kategoride ele alınmaktadır. NIOSH, hastane ortamında olan 25 çeşit kimyasal, 29 çeşit fiziksel, 24 çeşit biyolojik, 10 çeşit psikososyal ve 6 çeşit ergonomik tehlike ve risk bildirimini yapmıştır (11).

Hastanelerde verilen hizmetin kapsamlı olarak sunulması sonucunda kurumun genelinde tehlikelerle karşı karşıya kalınırken ayrıca her birim içinde o birime özel ek tehlikeler de oluşabilmektedir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının çalışma ortamları ve çalışma koşullarının değerlendirilmesi, iş sağlığı ve güvenliği kapsamında büyük bir önem arz etmektedir. Bunun için ilk başta çalışma ortamında sağlığı bozan faktörlerin tanımlanması, koruma önlemlerinin en erken zamanda ele alınması ve sağlık çalışanlarına doğru bir şekilde bilgilendirmenin yapılması gereklidir. Bunun sağlanabilmesi için ise iş sağlığı ve güvenliği hizmetlerinin doğru ve tam şekilde uygulanması gerekmektedir (12). Sağlık çalışanlarının tedavi uygulamaları sırasında uzun süre ayakta kalmaları, nöbet usulü çalışma şartları, uykusuzluk, beslenme düzensizlikleri, iş yükleri, dinlenme sürelerinin yetersizliği ve iş koşullarının kötü olması gibi nedenlerden dolayı stresli ortamda çalışmalarına neden olur. Buna ek olarak sağlık bakım hizmetleri alanının yoğun ve stresli olması, sağlığı bozulmuş bireyler ile bu hizmetin verilmeye çalışılması da yaşanan stresin daha da artmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda ise diğer iş alanlarından daha çok iş stresinin yaşandığı bir ortam meydana gelmekte ve uzun süre bu ortamda vakit geçiren bireylerde migren, kaslarda gerginlik, uyku sorunları, yorgunluk gibi fiziksel sağlık sorunları; anksiyete, depresyon gibi ruhsal sorunlar, iş veriminde azalma, işi bırakma gibi işle ilgili sorunlar, sigara, alkol, ilaç bağımlılığı, aile içi ilişkilerde bozulma, kişilerarası iletişim sorunları gibi sosyal sorunlar oluşmaktadır. Çalışma ortamı kaynaklı iş kazası ve meslek hastalıkları, insanların fiziksel ve ruhsal sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. (11). Sağlık çalışanlarının hasta veya sağlıklı bireylere bakım esnasında bu durumdan dolayı vermiş oldukları hizmetin kalite standartları düşebilmektedir.

Sağlık çalışanlarının sağlık ve güvenliklerini olumsuz olarak etkileme ihtimali olan risk ve tehlikelerin tanımlanması ve bu risk ve tehlikelerin sağlık çalışanlarının sağlığına olan etkisinin ise kesinlikle göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu riskleri saymak gerekirse, özellikle sağlık çalışanları arasında sıklıkla görülen "ergonomik faktör" olarak adlandırılan kas-iskelet sistemi sorunları olabilmektedir. Bu faktörler ya çalışma ortamından ya da yapılan işten kaynaklı olabilmektedir.

En sık görülenler arasında; ıslak zemin, yüksek basamak, zemindeki düzensizlikler yer almakla birlikte bunun sonucunda ise kayma, düşme, burkulma, çarpma gibi kazalar oluşmaktadır. İşin yapılması esnasında eldivenden lateks alerjisi, termometre ve barometrelerin hem kullanımı hem de sterilizasyonu sırasında kırılmasıyla birlikte deri ve solunum maruziyeti, kullanılan solventlerin karaciğeri, sinir sistemini etkilemesi, inorganik kurşunun kemik iliğinde hemoglobin sentezini engellemesi gibi istenmeyen durumlar meydana gelmektedir. Tanımlanan tehlike ve risklerin sıfıra indirilmesi için hastaneler içinde gerekli iş süreçlerinin ve alınması gereken önlemlerin öncelikli olarak belirlenmesi gerekir. Hasta ve çalışan güvenliği komitesinde, istenmeyen olay bildirimlerinin kök neden analizleri yapılarak değerlendirilmeli ve tüm sağlık kurumlarında iş güvenliği uzmanı ile iş yeri hekiminin görev alması gibi önlemlere yer verilmelidir (12). Sağlık kurumlarında iş kazası ve meslek hastalıklarını önlemek için tehlike ve risk tespitlerinin yapılması, kurumun üstüne düşen prosedürleri oluşturması, acil durum planlarının hazırlanması ve düzenli aralıklarla tatbikatların yapılması, bağışıklama programlarının hazırlanması, düzenli sağlık taramalarının yapılması, kaliteli ekipmanların kullanımının sağlanması, hastanede kullanılan ekipmanların düzenli olarak bakım ve kalibrasyonlarının yapılması ve güvenli atık yönetim süreçleri ile önlenabilir (13).

Hemşirelik Mesleğinde İş Sağlığı ve Güvenliği

İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetimi (Occupational Safety and Health Administration-OSHA), iş sağlığı hemşirelerini "iş görevleri ve tehlikeleri ile ilgili olarak işçinin sağlık durumunu bağımsız olarak gözlemleyen ve değerlendiren kayıtlı hemşireler" olarak sınıflandırır. 1900'lü yılların başından itibaren fabrikalarda işçi sağlığı hizmeti vermek için iş sağlığı hemşirelerinin çalıştırılması gündeme gelmiş, Birinci Dünya Savaşı sırasında ise iş gücü eksikleri nedeniyle meydana gelen sağlık sorunlarını çözmek, tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemek için fabrikalarda hemşirelerin istihdamı başlamıştır (14). Uzmanlık deneyimlerini ve eğitimlerini kullanan hemşireler, tehlikeden kaynaklanan maruziyetlerin sağlık üzerindeki etkilerini fark edip önleme, işçilerin yaralanmalarını ve hastalıklarını tedavi etmede sorumlulukları olan sağlık profesyoneli üyesidir (15). İş sağlığı hemşireliği vermiş olduğu bakım ile geniş bir alana hizmet etmektedir. Tablo 1, Amerikan İş Sağlığı Hemşireleri Derneği'nin (The American Association of Occupational Health Nurses-AAOHN) etkili olarak iş sağlığı hemşireliği uygulaması için gerekli tanımladığı dokuz yetkinlik kategorisini listeler.

Tablo 1. Amerikan İş Sağlığı Hemşireleri Derneği İş Sağlığı Hemşiresi Yetkinlikleri		
Klinik Uygulama	İş Gücü, İşyeri ve Çevre	Sağlık ve Güvenlik Eğitimi ve Öğretimi
Uygun standartlar ve yasalara göre değerlendirme, teşhis ve tedaviler yoluyla bakım yönetimindeki hemşirelik sürecini belgeleme	Bireyin sağlık taraması ve gözetim programlarının koordine edilmesi, çalışanların sağlığını ve güvenliğini korumak için çalışmaları izleme	İş, çevre sağlığı ve güvenliği eğitim ve öğretimi uygulama
Vaka Yönetimi	Yönetim, İşletme ve Liderlik	Araştırma
Vaka yönetimi müdahalesinde bireyin mevcut durumu ile vaka yönetiminde gereken ihtiyacı kapsamlı olarak belirlenmesi ve objektif değerlendirmesinin yürütülmesi	Uygun maliyetli iş sağlığı hizmetlerinin koordinasyonundan ve kaliteli, uygun maliyetli ürün ve hizmetlerin sürekli izlenmesinden sorumlu olma	İlgili kanıta dayalı uygulamaları desteklemeye yardımcı olan kaynakları ve uygulamaları belirleme ve paylaşma
Düzenleyici/Yasama	Sağlığı Koruma, Geliştirme ve Hastalıkları Önleme	Profesyonellik
Hemşirelik uygulamalarını, çalışanları, işyerlerini ve çevreyi etkileyebilecek mevcut yasal faaliyetler hakkında farkındalık yaratılması	İşçilerin ve işçi popülasyonlarının sağlık ihtiyaçlarını değerlendirme	Hemşirelik mesleğine uygun bilimsel, düzenleyici ve ticari bilgileri sürdürme
Kaynak: AAOH, https://www.aaoon.org/ (16)		

AAOHN' na göre iş sağlığı hemşireleri, sağlık ve güvenlik ihtiyaçlarını belirlemek için işçiler, işverenler, iş sağlığı ve güvenliği ekibinin üyeleri ve diğer profesyonellerle işbirliği yapar. İş sağlığı hemşireliği uygulamalarıyla ilişkili başlıca roller ve sorumluluklar şunları içerir:

1. Klinisyen; Klinik ve Temel Bakım
2. Eğitimci/Koordinatör; Eğitim, Hastalık Önleme
3. Yönetici/Danışman; Araştırma, Sağlık Bildirimi
4. Danışman; İşgücü Sorunları, İşyeri Sorunları, Çevre sorunları
5. Vaka yöneticisi: Düzenleyici sorumluluklar, Yasama yönetimi

Temel iş sağlığı faaliyetleri gerçekleştirilirken her bir rol kullanılır. Bu işyeri faaliyetleri arasında sağlığın sürdürülmesi, vaka yönetimi, ergonomi, işyeri güvenliği, enfeksiyon kontrolü ve afete hazırlık gibi alanlar yer alır. Bu geniş kategoriler içinde, The American Association of Occupational Health Nurses (ABOHN)(1) tarafından yakın zamanda yürütülen bir araştırma, çalışan iş sağlığı hemşirelerinin kendi uygulamalarıyla ilişkili aşağıdaki ilk on görevi kabul ettiklerini ortaya koymuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışan İş Sağlığı Hemşirelerinin Bildirdiği İlk On Görev	
1.	İş yerinde çalışanların iş ve sağlık arasındaki etkileşimlerini değerlendirin.
2.	Kişisel sağlık bilgilerinin gizliliğini sağlayın ve etik kurallara, yasal veya düzenleyici gerekliliklere uyun.
3.	İşle ilgili yaralanma veya hastalıkların tedavisini sağlayın.
4.	Kanun İş Sağlığı ve Güvenliği İdaresi'ni oluşturduğu için gerekli belgeleri koruyun.
5.	Çalışan sağlığı kayıt tutma sistemini kullanın ve sürdürün.
6.	İşçiler için tazminat davalarını yönetin.
7.	Çalışanları iş kısıtlamaları veya sınırlamaları ile değerlendirin ve uygun işe yerleştirme önerilerinde bulunun (örn. göreve uygunluk).
8.	Gizliliğin korunması için politika ve prosedürler uygulayın.
9.	Odyometri uygulamaları yapın.
10.	Belirli tehlikeler için bireylerin/grupların sağlık gözetimini gerçekleştirin (The American Association of Occupational Health Nurses-AAOHN http://www.abohn.org/documents/ABOHN2011PracticeAnalysisReport.pdf)

6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nu, kamu veya özel sektör ayrımı yapılmaksızın şunları sağlamaktadır: Kamu ve özel hastanelerde genel olarak iş sağlığı ve güvenliği uzmanı, iş yeri hekimi, sağlık personeli gibi uzmanlar görev yapmaktadır. Her bir çalışanın iş sağlığı ve güvenliği ile ilgili uygulamalardan yararlanması, meydana gelmiş meslek hastalıkları ve iş kazaları kayıtlarının tutulması sağlanmaktadır (8).

Sağlık çalışanları ve sunmuş oldukları ortamın güvenliğinin sağlanması amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından 14 Mayıs 2012 tarihinde "Çalışan Güvenliği Genelgesi" yayımlanmıştır. Bu genelgeye göre sağlık kurumlarında alınması gereken önlemler şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Çalışan güvenliğine yönelik komite kurulması,
2. Çalışan güvenliğine yönelik program hazırlanması,

3. Çalışanlara sağlık taramalarının düzenli olarak yapılması,
4. Çalışanların kişisel koruyucu önlemleri almalarının sağlanması,
5. Çalışanlara yapılan şiddetin önlenmesi konusunda düzenlemeler yapılması,
6. Enfeksiyon kontrolü ve önlenmesine yönelik program hazırlanması,
7. Beyaz kod uygulamasının devreye girmesi,
8. Çalışan güvenliği konusunda çalışan eğitimlerinin uygulanması (10).

Ülkemizdeki tüm sağlık kuruluşlarında hasta ve çalışan güvenliği açısından kritik öneme sahip olmasından kaynaklı sağlık hizmetleri sağlanmalıdır. Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı Sağlıkta Kalite Standartları Hastane Rehberi beş boyuttan oluşmaktadır. Bu boyutlar açısından ele alındığında, kurumsal hizmetlerin ve hasta ve çalışan odaklı verilen her türlü hizmetin, çalışan sağlığı ve güvenliğini tehdit eden risklere yönelik düzenlemelerde bulunulması gerektiği üzerinde durulur. Hastanelerde çalışan sağlığı ve güvenliği komitesi bulunması gerektiği ve gerekli iyileştirmeleri sağlık bakımında görev alan yöneticilerle birlikte yapılmasının sağlanmasını zorunlu kılar. Çalışan güvenliği açısından hastanelerde aşağıdaki konu başlıkları ele alınmalıdır:

1. Enfeksiyonların önlenmesi,
2. Çalışanların zarar görme risklerinin azaltılması,
3. Riskli alanlarda çalışanlara yönelik gerekli önlemlerin alınması,
4. Sağlık taramaları ve aşılama,
5. Kimyasal madde güvenliği,
6. Radyasyon güvenliği,
7. Gıda güvenliği,
8. Gürültü,

9. Aydınlatma,
10. Tesis kaynaklı riskler,
11. Ergonomik faktörler,
12. Çalışana yönelik şiddetin önlenmesi ve şiddet eylemine en kısa sürede müdahale edilmesi,
13. Mobbingin önlenmesi,
14. Çalışan güvenliğini tehdit eden atıkların yönetimi,
15. İş yükünün neden olduğu olumsuz unsurlar,
16. Stres yönetimi (17).

Hemşireler, hastayla daha fazla zaman geçiren bir meslek grubudur. Aynı zamanda sağlık hizmeti veren ekip üyeleri içinde sayısal olarak bakıldığında da en büyük grubu oluşturmaktadırlar. Bu nedenle oluşabilecek risklerle karşılaşma olasılıkları diğer sağlık çalışanlarına göre daha yüksektir. İş sağlığı ve güvenliği açısından tehlike ve riskli ortamlarından biri olan hastanelerde çalışan hemşireler önemli ölçüde risk altındadırlar. Bu tehlikeler hemşirelerin güvenliğini olumsuz yönde etkilemektedir. İş yerinde sağlıkla ilgili olarak, hemşireler girişimlerini yalnızca çalışma ortamına değil, aynı zamanda spesifik çalışma faaliyetinin sürdürüldüğü sağlık hizmeti özelliklerine de uyarlayabilirler. Bu bağlamda DSÖ, iş sağlığı hemşiresi profilini tanımlamak için bir belge yayımlamıştır. Bu belgeye göre iş sağlığı hemşiresi, nüfusun sağlığının korunmasında ve iyileştirilmesinde önemli bir rol oynayabilir, işletmelerde ve topluluklarda sürdürülebilir kalkınmaya, gelişmiş rekabet gücüne, iş güvenliğine ve artan kârlılığa önemli katkı sağlayabilirler (18).

Hastanelerde meydana gelebilecek tehlikenin hangi zamanlarda riske dönüştüğünün önceden bilinmesi ve tanınması gerekmektedir. Göz ardı edilmesi durumunda maalesef ki, hemşirelerin sağlıklı ve güvenli bir ortamda çalışması mümkün olamamaktadır. Çalışma ortamında tehlikeler önlenemediği zaman riskler ortaya çıkar, riskler önlenemediği zaman ise yapılan işe göre sağlık problemleri ortaya çıkar. Ortaya çıkacak diğer durumları sıralamak gerekirse; iş görmemezlilik ve iş devamsızlıkları şeklinde sıralanabilir. Hemşirelerin çalıştıkları alan, çevre, iş yükleri, iş yoğunlukları gibi birçok etken meslekssel hataların oluşmasına neden olabilmektedir (19)

Türkiye’de meslek hastalıkları, Sosyal Sigortalar Kanunu Sağlık İşlemleri Tüzüğü’ne ekli meslek hastalıkları listesinde A grubu kimyasal maddelerle olan meslek hastalıkları, B grubu mesleki cilt hastalıkları, C grubu pnömokonyozlar ve diğer mesleki solunum sistemi hastalıkları, D grubu mesleki bulaşıcı hastalıkları, E grubu fiziksel etkenlerle olan meslek hastalıkları olmak üzere 5 grupta sınıflandırılmıştır. Hastanelerde meslek hastalıklarının önlenmesi mesleki risklerin azalmasına aynı zamanda sağlık bakımı veren hemşirelerin sağlığının korunmasında ve sağlığının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. İş sağlığı hemşirelerinin hastanelerde; kişisel sağlık verilerini kaydetme ve gizliliği koruma, sağlıkla ilgili yasaları bilme ve aktarım, işe uygunluğu değerlendirme, sağlık izlemi, sağlık taramaları, sakatlıkların önlenmesi, iş kazalarını önleme, çalışma ortamını değerlendirme, ruhsal sağlıkla ilgili risk değerlendirmesi yapma gibi temel fonksiyonları vardır. İş sağlığı hemşireleri, meslek hastalıklarından korunmada; çalışanın işe girdiği andan itibaren gerek çalışanın iş ortamını gerekse çalışanın sağlığını takip edip, iyi gözlemlemeli ve düzenli kayıt tutmalıdır (20).

Dünya Sağlık Örgütü iş sağlığı hemşirelerinin öncelikli rollerini şu maddelerle sıralamıştır; iş sağlığı ve güvenliği stratejileriyle çalışma ortamında oluşacak tehlikeleri ve riskleri önleme, bireylerin çalışma ortamındaki kişisel yeteneklerinin gelişmesine katkı sağlama, çevre sağlığı yönetimini iyileştirme ve geliştirme.

2021 yılında yayımlamış olduğu Clinical Nurse Specialist Occupational Health St. Michaels Hospital’ın hemşirenin görevleri arasında ise;

- Gerektiğinde tüm personel için işe alım öncesi hizmet sağlamak,
- İşe batması yaralanmasını hastane politikasına göre yönetmek,
- İşle ilgili sağlık sorunlarının önceden belirlenmek ve önlenmek,
- Sağlıklı yaşam ve çalışma koşullarını teşvik etmek,
- İşin sağlık üzerindeki ve sağlığın iş üzerindeki etkilerini anlamak,
- Sağlık taraması hizmetlerini sağlamak,

- İşe en erken zamanda dönmeye yardımcı olmak için personelin rehabilitasyonunu yönetmek,
- İş gücü ve sağlık ihtiyaçlarını değerlendirmek,
- Sağlığın teşviki ve geliştirilmesini sağlamak,
- Eğitim, öğretim, danışmanlık ve destek vermek,
- Çevresel ve ergonomik risk değerlendirmeleri dahil olmak üzere risk değerlendirmesi ve risk yönetimi yapmak,
- Hepatit, grip ve COVID 19 dahil olmak ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere bağışıklama ve aşılama programlarının yönetimi ve koordinasyonunu sağlamak yer almaktadır.

İş sağlığında önemli yeri olan hemşireler, iş yerlerini güvenlik açısından değerlendirme ve olaylar meydana geldiğinde acil bakım sağlama gibi yardım müdahalelerini gerçekleştirmektedirler. İş sağlığı hizmetlerinin içeriği değiştikçe, sorumlu olan iş sağlığı hemşireleri daha kişisel, proaktif sağlık hizmeti sağlayıcıları olmak için çalışma alanında daha fazla sorumluluk almışlardır. Kuşkusuz, COVID-19 salgını da iş sağlığı hemşirelerinin bakım ve vaka yönetimi dışındaki önemli değere katkı sağlayan en önemli faktör olmuştur. Pandemi ile birlikte rutin ateş kontrolü, testlerin yapılması, COVID-19 güvenlik protokollerini oluşturmak, ekipmanları temin etmek gibi birçok alanda etkili ve hızlı girişimlerde bulunmuşlar ve virüs yayılırken aynı anda çalışanları da güvende ve çalışır durumda tutacak programları tasarlamak için kritik tıbbi uzmanlığı da sağlamışlardır.

Hastanelerde sağlıklı ve güvenli bir çalışma ortamı sağlamak için iş sağlığı hemşiresi düzenli aralıklarla iş kazası ve meslek hastalıkları ile ilgili eğitimler vermesi ve danışmanlık yapması gibi önemli rolleri vardır. Bu bağlamda hastane yönetiminin katılımı sağlayarak çalışanların zarar görme risklerini, kesici delici alet yaralanma risklerini, kan ve vücut sıvılarıyla bulaşma risklerini, tesis güvenliği risklerini ve çevre güvenliği risklerini analiz eder ve böylece çalışan sağlığını tehdit eden risk düzeylerini hesaplar. İş sağlığı hemşirelerinin görevlerinden bir diğeri ise iş kazaların önlenmesi için bütün sağlık çalışanlarının birlikte uyumlu çalışmasını sağlamak ve çalışanların hak ve sorumlulukları konusunda bilgilendirmektir (20).

Etik Kurul Onay Bilgileri

Bu çalışma ilgili alan yazından elde edilen bilgilerin derlemesiyle oluşturulduğu için herhangi bir etik kurul kararından geçmeden yazılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde sağlık sektöründe çalışan çok fazla hemşire vardır. Bu çalışma ortamlarında iş sağlığı ve güvenliği etkili ve etkin uygulandığı zaman ülke genelinde sağlık sektöründe kalite standartlarının yükseleceği, iş kazası ve meslek hastalıkları oranlarının düşebileceği düşünülmektedir. Hemşirelerin çalışma koşulları doğrultusunda hastanelerde iş sağlığı ve güvenliğini tehdit eden biyolojik, kimyasal, fiziksel, ergonomik, psikososyal ve daha fazla riskler ve tehlikeler olduğu bilinmektedir. Bu risk ve tehlikelerin ortadan kaldırılıp güvenli, nitelikli hizmetlerin sunulması için iç ya da dış denetimler ile düzeltici-önleyici çalışmalar yapılmalıdır. Hemşirelerin iş sağlığı ve güvenliği farkındalık düzeylerinin yüksek olması hem kendi sağlıklarının hem toplum sağlığının korunması açısından çok önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışanlara iş sağlığı ve güvenliği konusunda düzenli olarak eğitim vermek, çalışma ortamlarındaki risk faktörlerine karşı nasıl korunmaları gerektiği öğretmek, bilinçlendirmek, çevre sağlığını iyileştirmek, meslek hastalıkları ve iş kazaları kayıtlarını etkin bir şekilde kayıt altına almak hemşirelerin iş sağlığı ve güvenliği konusundaki rollerinin ne kadar önemli olduğunu gösterir. İş sağlığı ve güvenliğinin, sağlık sektöründe her geçen zaman diliminde daha da önemli bir süreç haline geleceği düşünülmektedir. Sağlık kuruluşlarının misyon ve hedeflerinde iş sağlığı ve güvenliği uygulamalarının yer alması önerilebilir. Hastanelerde iş sağlığı ve güvenliği komitesi, çalışan sağlığı ve güvenliği komitesi ve hasta güvenliği komitelerinin oluşturulması önerilmektedir. Hastanelerin her birimi için risk analizleri yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Board for Occupational Health Nurses. The Career Guide to Occupational Health Nursing. (2014). Erişim adresi: https://www.abohn.org/sites/default/files/ABOHNCarGde_032714WEB.pdf.
2. Avsallı, A. K. & H. (2012). Çalışma Hayatında Yeni Bir Dönem: 6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Yasası. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi, 2012(26), 153-167 .Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sufesosbil/issue/11411/136278>.
3. Yılmaz, F. (2009). Avrupa Birliği Ve Türkiye'de İş Sağlığı Ve Güvenliği: Türkiye'de İş Sağlığı Ve Güvenliği Kurullarının Etkinlik Düzeyinin Ölçülmesi. (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Çalışma Ekonomisi Ve Endüstri İlişkileri Anabilim Dalı. İstanbul.

4. Serin, Güngör., Çuhadar, Turan. (2015). İş Güvenliği ve Sağlık Yönetim Sistemi. *Teknik Bilimler Dergisi*, 5(2): 44-59.
5. Bayer, E., Günal, D. (2018). HEMŞİRELERİN İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ ALGILARININ İNCELENMESİ- INVESTIGATION OF OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY PERCEPTIONS OF NURSES. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 10 (25) , 503-519 . DOI: 10.20875/makusobed.440607.
6. Bulut, A., Ünal, E., Şengül, H. (2020). Makine ve Tıbbi Cihaz Kullanan Hastane Çalışanlarının İş Sağlığı ve Güvenliğine Yönelik Algılarının İncelenmesi. *Karaelmas İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi*, 4(1), 25-36, 2020 DOI: 10.33720/kisgd.712442.
7. Çalışkan, H. E., Ayberk, H. S. (2018). The importance, measurement, and comparison of the perception of the occupational safety culture in local governments. *International Journal of Environmental Trends (IJENT)*, 2(2), 75-95.
8. Alıcıoğlu, SC. (2018). Sağlık Bakım Hizmetleri Personelinin Meslek Hastalıkları Ve İş Kazalarına Karşı Bilinç Düzeyleri: Ankara'da Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Örnekleri. (Yüksek Lisans Tezi). Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İş Sağlığı Ve Güvenliği Programı, Ankara.
9. Terzi, B., Polat, Ş., Azizoğlu, F., Nimet, A., Güngörmüş, E., İşsever, H. (2019). Hemşirelerde iş güvenliğinin bazı değişkenler yönünden incelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(3), 260-267.
10. Yıldız, A. (2017). Hastanelerde iş sağlığı ve güvenliğinin sağlanmasında personel güçlendirmenin etkisi: hemşireler üzerinde bir çalışma. (Doktora Tezi). Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sağlık Yönetimi.
11. Solmaz, M., Solmaz, T. (2017). Hastanelerde iş sağlığı ve güvenliği. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 147-156.
12. Halaç, A. (2019). Bir hastane çalışanlarının iş sağlığı ve güvenliği kurulu hakkında farkındalık düzeylerinin değerlendirilmesi (Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İş Sağlığı Programı, Ankara.
13. Elçin, G. (2020). Sağlık Çalışanlarında İş Sağlığı Ve Güvenliği Algısının Belirlenmesi. *Istanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*.
14. Topcu, S., Ardahan, M. (2019). Occupational health nursing and pioneer leaders from past to present. *International Journal of Caring Sciences*, 12(3), 1931-1935.
15. Occupational Health Nurses Career Guide. The canadian career guide to occupational health nursing. (2012). Erişim adresi: <https://oohna.on.ca/wp-content/uploads/2018/04/34bfa-2015-oh-nursing-career-guide-highres.pdf>.
16. The American Association of Occupational Health Nurses-AAOHN. Erişim adresi: <https://www.aohn.org/>.
17. Sağlıkta Kalite Standartları Hastanesi (2020). Erişim adresi: <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/Eklenti/41258/0/skshastanese-ti-s-61--09082021pdf.pdf>
18. Torre, G, La., Andreano, FD., Lecce, G., Muzio, Di, M., Chiarini, M., Pulimeno, AML. (2020). The Occupational Health Nurse and his/ here role in the prevention of work-related diseases: results of an observational study. *Ann Ig* 2020; 32(1): 3-15 doi:10.7416/ai.2020.2325.
19. Sarıçam, H. (2012). İş Sağlığı Ve Güvenliği Kapsamında Hemşirelerin Karşılaştığı Risk Ve Tehlikelerin İş Stresi Düzeyleri Üzerine Etkisi. (Yüksek Lisans Tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İzmir.
20. Yeşiltepe, A., Karadağ, G. (2019). Meslek hastalığının boyutları ve meslek hastalıklarından korunmada iş sağlığı hemşiresinin rolleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 12(4), 294-302.



ATTENTION PLEASE!!! POSSIBLE RISK OF STROKE IN THE USE OF SILDENAFIL IN PEOPLE WITH COMORBIDITY OR BEHÇET DISEASE: A CASE REPORT

SULTAN ÇAĞIRICI¹ , SELİN BETAŞ AKIN² , BARIŞ HAYTI³ 

ABSTRACT

Sildenafil is one of the most commonly prescribed drugs for male erectile function. Transient ischemic attack (TIA) and ischemic/hemorrhagic stroke cases with sexual activity have been reported after sildenafil intake. Here, we describe an ischemic cerebrovascular disease case with a history of hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), Behçet's disease (BD) and who applied to the emergency department with the development of sudden vision loss after sildenafil use. The common use of sildenafil, especially in patients with comorbidities, should be kept in mind as it can lead to serious side effects. In patients with a history of cerebrovascular disease, questioning the use of the medication is crucial.

Keywords: sildenafil, cerebrovascular disease, Behçet's disease, hemiparesis, hypertension

LÜTFEN DİKKAT!!! KOMORBİDİTE VEYA BEHÇET HASTALIĞI OLAN KİŞİLERDE SILDENAFİL KULLANIMINDA OLASI İNME RİSKİ: OLGU SUNUMU

ÖZET

Sildenafil erkek ereksiyon işlevi için en sık reçete edilen ilaçlardır. Sildenafil alımı sonrasında cinsel aktivite ile birlikte geçici iskemik atak (GİA), iskemik/hemorajik inme olguları bildirilmiştir. Burada özgeçmişinde hipertansiyon (HT), diyabet (DM), Behçet hastalığı (BH) bulunan ve sildenafil kullanımı sonrasında ani görme kaybı gelişmesiyle acil servise başvuran bir iskemik serebrovasküler hastalık olgusu anlatılmaktadır. Sildenafil kullanımının yaygın olması ve özellikle komorbiditesi olan hastalarda ciddi yan etkilere sebep olabileceği akılda tutulmalıdır. Serebrovasküler hastalık öyküsü ile gelen hastalarda ilaç kullanımının sorgulanması oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: sildenafil, serebrovasküler hastalık, Behçet hastalığı, hemiparezi, hipertansiyon

¹SERVERGAZI STATE HOSPITAL, DEPARTMENT OF NEUROLOGY, DENİZLİ, TURKEY

²AFYONKARAHİSAR UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF NEUROLOGY, AFYONKARAHİSAR, TURKEY

³PAMUKKALE UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF NEUROLOGY, DENİZLİ, TURKEY

Sorumlu Yazar: SELİN BETAŞ AKIN

AFYONKARAHİSAR UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF NEUROLOGY, AFYONKARAHİSAR, TURKEY

Telefon: +905439720052

E-mail: selin__betas@hotmail.com

Gönderim Tarihi: 22 KASIM 2023

Kabul Tarihi: 06 ARALIK 2023

INTRODUCTION

Sildenafil is one of the most commonly prescribed drugs for male erectile dysfunction. Some kinds of adverse reactions like headache, flushing, dyspepsia, nasal congestion, vision disturbances, etc., related to its vasodilatory properties. Transient ischemic attack (TIA) and ischemic/hemorrhagic stroke cases have been reported during sexual activity after sildenafil intake. Therefore, extra caution should be taken in the use of sildenafil in patients with a history of hypotension, arrhythmia, previous myocardial infarction (MI), or stroke, and it should be seriously questioned whether it is an indication or not.

Here, we report a case presenting with ischemic cerebrovascular disease and a history of comorbidity and Behçet's disease (BD) to draw attention to increasing the possible risk of stroke in the use of sildenafil in such cases.

CASE

A right-handed, married, 62-year-old male patient was admitted to the Emergency Department with a complaint of vision loss following the coitus after sildenafil intake. It was learned that the patient's complaints started about 3 hours before the examination. He had a history of smoking for 20 years, hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), and BD. The patient had been receiving colchicine 0.5 milligram (mg)/day peroral and corticosteroids 32 mg/day peroral, oral antidiabetics (metformine 500 mg/day peroral), a thiazide diuretic medication (hydrochlorothiazide 12.5 mg/day peroral) and clopidogrel 75 mg/day peroral drugs. There were scars in the pelvic region from ulcers due to the history of Behçet's disease in his physical examination and bilateral homonymous hemianopsia, and Babinski sign positivity on the right in his neurological examination. His blood pressure was 145/70 mmHg, his fingerstick blood glucose was 163 mg/dl, and his electrocardiography (ECG) was in normal sinus rhythm. Routine hemogram and biochemical blood tests were unremarkable except for elevated creatinine (1.71 mg/dl) and glucose (201 mg/dl) levels. No hemorrhage was detected in the cranial non-contrast computed tomography (CT) of the brain. Diffusion magnetic resonance imaging (MRI) showed hyperintense signal changes on diffusion-weighted images (DWI) and hypointense signal changes in apparent diffusion coefficient (ADC) sections in the parafalcine area of the bilateral occipital

lobes (Figure 1). Intravenous (IV) thrombolytic (tPA) therapy at a dose of 0.9 mg/kg was administered to the patient with no contraindications for thrombolytic therapy, with the diagnosis of ischemic cerebrovascular disease. Although there was no improvement in the patient's vision after IV tPA in the follow-up, no deterioration was detected in the neurological examination. In his cardiologic examinations, transthoracic echocardiography was evaluated as normal.

During the hospitalization, a 24-hour rhythm Holter ECG examination could not be performed, but it was found to be normal in the outpatient follow-ups. On Brain CT Angiography imaging from the arcus aorta, widespread atherosclerotic wall calcifications were reported in cavernous and supraclinoid segments of both internal carotid arteries and atherosclerotic plaques in the right vertebral artery and basilar artery. He was consulted to the Ophthalmology department. Previous uveitis findings were detected in his ophthalmic examination. There was no sign of active uveitis. To ensure diabetes regulation, he was consulted to the Endocrinology department. The patient, whose vital signs were stable and whose general condition was good during the (inpatient) follow-ups, was discharged with dual antiaggregant therapy (acetylsalicylic acid 100 mg/day peroral and clopidogrel 75 mg/day peroral), and outpatient control was recommended.

DISCUSSION

Sildenafil is a potent selective phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor that increases cyclic guanosine monophosphate and nitric oxide in smooth muscles of the corpus callosum (1). Through this mechanism, muscle relaxation creates vasodilation that causes penile erection (2). It is a selective vasodilator that causes small reductions in systemic arterial pressure and moderate reductions in preload and afterload. It does not cause significant decreases in blood pressure even when administered with one or more standard antihypertensive agents. However, since PDE5 is also present in systemic vessels in small amounts, sildenafil may cause a synergistic and significant reduction in arterial pressure levels when used with organic nitrates (3). Our patient had been only receiving thiazide group antihypertensive treatment, thus no hypotension was observed.

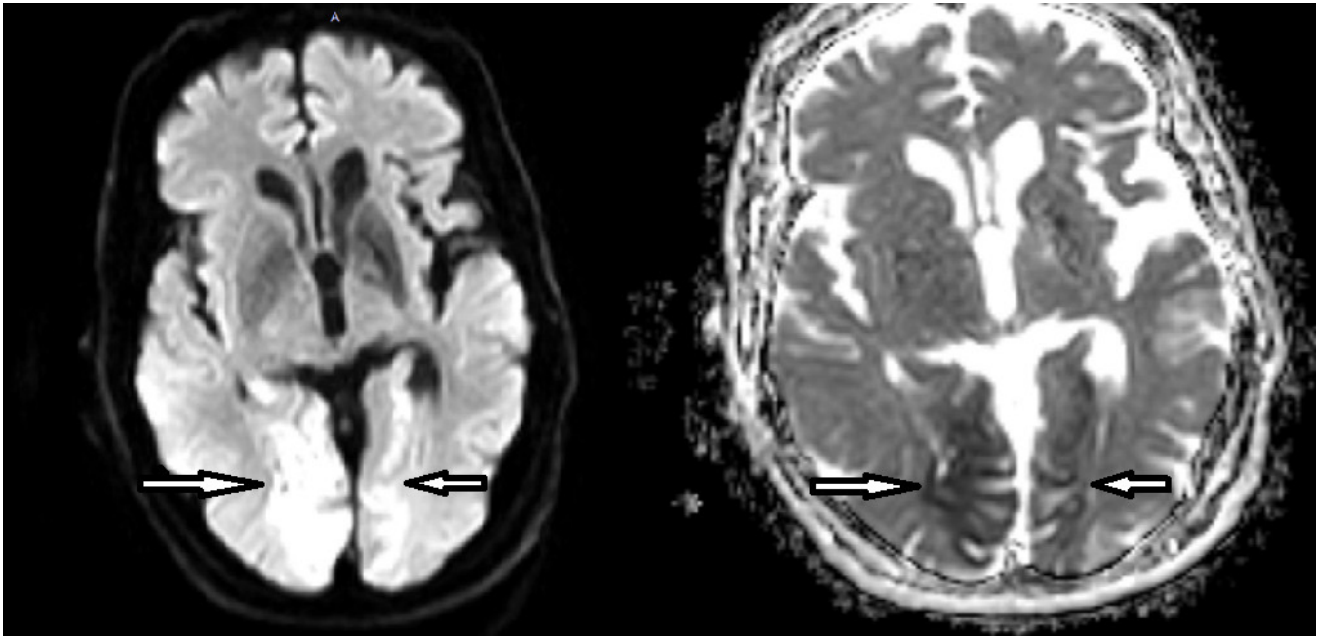


Figure 1

Sildenafil has several adverse effects, including nasal congestion, headache, flushing, and changes in pulmonary blood flow, showing us that the vasodilator effect is not limited to the corpus cavernosum. Cardiovascular adverse events reported with sildenafil use are typically minor and transient in normal healthy populations. However, sudden cardiac death, symptomatic non-fatal ventricular arrhythmia, acute MI, TIA and ischemic and hemorrhagic stroke are documented clinical manifestations in patients using sildenafil as an adjunct to sexual activity (4). There are also cases of sildenafil intake causing transient global amnesia and anterior ischemic optic neuropathy (5, 6). The causality remains unclear as to how it causes a TIA, stroke, and intracerebral hemorrhage (7). Although the exact mechanism has not yet been known precisely, there are hypotheses regarding the etiology of ischemia after sildenafil intake. Hypotension, cardioembolism, or hypercoagulability have been hypothesized to be responsible in a few reports

(4). Hypotension and atrial fibrillation are the relatively known side effects of sildenafil. Arrhythmias cases of WPW, atrial fibrillation, and continuous hypotension induced by the use of sildenafil have also been reported (8). Our patient's admission ECG was in normal sinus rhythm. Although a 24-hour Holter ECG could not be

performed during the hospitalization, no arrhythmia attacks were observed in cardiac rhythm monitoring during the follow-up of the patient in the intensive care unit due to IV tPA administration. Another hypothesis of the stroke mechanism is the unidentified effect of Sildenafil on the blood vessels already damaged by other diseases such as HT and DM. In our case, the patient's blood pressure at admission was within normal limits, and besides age and gender, predisposing risk factors were smoking for 20 years, HT, DM, and BD. Therefore, in our case, especially with the accompanying predisposing factors, it can be assumed that stroke may have been triggered by the effect of PDE inhibitor use on the damaged blood vessels.

Considering the relationship between BD and stroke, BD is a multisystem inflammatory disease of unknown origin, which occurs with mucocutaneous, ocular, articular, vascular, gastrointestinal, and central nervous system symptoms. The cerebral infarction and cerebral vasculitis pattern represents a specific and rare form of neuro-Behçet manifestation. It has been mostly associated with venous thrombosis, and a few cases for ischemic stroke and cerebral vasculitis have been reported so far (9). Although cases of BD and sildenafil-related stroke are not found in the literature, one acute inferior MI case is associated with BD after sildenafil intake (10).

Therefore, it is possible that vascular damage secondary to BD may worsen by sildenafil intake, and result in ischaemic cerebrovascular disease. Sexual activity, effects of PDE5 inhibitors, drug interactions, underlying diseases, or unknown genetic abnormalities may all play a role in the onset of stroke. However, our case report suggests that, although rare, ischemic stroke on the background of loaded predisposition may be a possible adverse effect of PDE5 inhibitors prescribed for impotence.

In conclusion, it is thought that it would be appropriate to inform and warn potential users of the drugs belonging to this group, especially sildenafil, about the risk of stroke before prescribing them, especially if the patient has other risk factors.

Ethical Approval

Ethics committee approval is not obtained for case reports. Informed consent: Written informed consent was obtained from the patient.

REFERENCES

- 1) Stefanović-Budimkić M, Jovanović DR, Beslać-Bumbaširević L, Ercegovac MD. Recurrent ischemic stroke associated with sildenafil and tadalafil use in a young adult. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 May;114 (4):405-7. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.11.003.
- 2) Byoun HS, Lee YJ, Yi HJ. Subarachnoid Hemorrhage and Intracerebral Hematoma due to Sildenafil Ingestion in a Young Adult. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010 Mar;47 (3):210-2. doi: 10.3340/jkns.2010.47.3.210.
- 3) Kloner RA. Sex and the patient with cardiovascular risk factors: focus on sildenafil. *Am J Med*. 2000 Dec 18;109 Suppl 9A:13S-21S; discussion 29S-30S. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00656-2.
- 4) Kim KK, Kim DG, Ku YH, Lee YJ, Kim WC, Kim OJ, Kim HS. Bilateral cerebral hemispheric infarction associated with sildenafil citrate (Viagra) use. *Eur J Neurol*. 2008 Mar;15(3):306-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02025.x. PMID: 18290852.
- 5) September 27 Highlight and Commentary: Effect of sildenafil (Viagra) on cerebral blood vessels *Neurology* 2005;65:785 DOI 10.1212/01.wnl.0000182169.91597.6c
- 6) Finsterer J. Transient global amnesia associated with sildenafil use. Report of one case. *Rev Med Chil*. 2019 Apr;147(4):527-529. doi: 10.4067/S0034-98872019000400527.
- 7) Carter JE. Anterior ischemic optic neuropathy and stroke with use of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction: cause or coincidence? *J Neurol Sci*. 2007 Nov 15;262 (1-2):89-97. doi: 10.1016/j.jns.2007.06.018.
- 8) Hayashi K, Minezaki KK, Narukawa M, Ookubo M, Mitsuhashi T, Shimada K. Atrial fibrillation and continuous hypotension induced by sildenafil in an intermittent WPW syndrome patient. *Jpn Heart J*. 1999; 40:827-830.
- 9) Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Taşçı B. Behçet hastalığında nörolojik tutulumun klinik paternleri: 200 hastanın değerlendirilmesi. *Nöro-Behçet Çalışma Grubu Beyin*. (1999) 122 (Sayfa 11): 2171-82. 10.1093 / brain / 122.11.2171
- 10) Cetin M, Ozturk U, Cakici M, Yildiz E. Acute inferior myocardial infarction in a young male patient associated with Behçet's disease and sildenafil. *BMJ Case Rep*. 2014 Jan 21;2014:bcr2013201189. doi: 10.1136/bcr-2013-201189.