

e-ISSN:2149-7869



Cilt: 25 Sayı: 3 / Temmuz 2024

Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

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

Prof. Dr. Necip BECİT

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

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Berrin ESEN

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Mehmet Sinan EVCİL

Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER

Doç. Dr. Hilal YEŞİL

Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ

Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN

Doç. Dr. Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR

Öğr. Grv. Hatice EKİZ

Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ

Öğr. Grv. Sevim EMECEN

Öğr. Grv. Aysu ÖZÜSTÜN KIRAL

ETİK EDİTÖRÜ /ETHICS EDITOR

Doç. Dr. Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR

Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Doç. Dr. Uğur AKSU

Doç. Dr. Şule ÇİLEKAR

Doç. Dr. Pakize ÖZYÜREK

Dr. Öğr. Üyesi Sevda ADAR

Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ

Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI

Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY

Öğr. Grv. Dr. Çiğdem KARACA

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ

Prof. Dr. Ferhan EMALİ

Prof. Dr. Elif Günay BULUT

Prof. Dr. Zafer ARIK

Prof. Dr. Hakan UZUN

Prof. Dr. Nader GHOTBI

Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM

Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER

Prof. Dr. Michiko WATANABE

İsmail Barış TÜRKBEY

Banu BAYRAM

Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI

Prof. Dr. Ferhan ATICI

Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ

Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING

Ayşe SÜRÜÇ

Cilt / Volume: 25 Sayı / Number: 3 / Temmuz 2024 Sayısı / July 2024

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

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

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt / Volume 25 Sayı / Number 3 / Temmuz / July 2024

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

- Ebeveynin Kendi Sünnet Deneyiminin Bir Sonraki Nesile Yansıması
Ahmet Ali TUNCER, Osman GERÇEK.....270-276
- Kan Kültüründen İzole Edilen *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae* ve *Staphylococcus Aureus* Bakterilerinin Kümülatif Antimikrobiyal Duyarlılık Verilerinin Değerlendirilmesi
Pınar ŞAMLIOĞLU, Nisel YILMAZ.....277-280
- Covid-19 Pandemisinde Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocukların Karşılaştığı Zorlukların Değerlendirilmesi
Ayşe GÜNGÖR, Ayşegül BÜKÜLMEZ.....281-288
- Endometriyal Kanserin Prognostik Faktörleri Üzerinde Tümörsüz Mesafenin Etkisi
Hasan BEYHEKİM, Fazıl AVCI, Tolgay Tuyan İLHAN, Mustafa Gazi UÇAR, Ayşegül KEBAPÇILAR, Setenay Arzu YILMAZ, Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU, Aybike TAZEGÜL PEKİN, Fatma BEYHEKİM, Çetin ÇELİK.....289-294
- Ayağın Morfometrik Özelliklerine Göre Plantar Fasya Kalınlığının Değerlendirilmesi
Sinan BAKIRCI, Mahmut ÇAY, Ali Yavuz KARAHAN.....295-299
- *Apium Graveolens* Ekstraktlarının LNCaP Hücrelerinde Kaspaz-3, -8, -9 ve Apaf-1 Üzerine Etkisi
Halit Buğra KOCA, Tülay KÖKEN, Tülay AKAN.....300-306
- Tıp ve Diş Hekimliği Öğrencilerinin Kaygı Durumları İle Anatomi Başarıları Arasındaki İlişkide Kişilik Özelliklerinin Aracı Rolü - Genital Modül Örneği
Berin TUĞTAĞ DEMİR, Dilara PATAT, Mehmet Özgen ALTINTAŞ, Hilal Melis ALTINTAŞ, Burak BİLECENOĞLU.....307-314
- Multipl Skleroz Hastalarında Platelet Lenfosit Oranı, Monosit Lenfosit Oranı, Nötrofil Lenfosit Oranı, Eritrosit Dağılım Genişliği ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi Duyarlılığı: Hastalık Alt Tipleri ve Engellilik İle İlişkisi
Melike DOĞAN ÜNLÜ, Serpil DEMİRCİ.....315-321
- Endometrial Biyopsi Öncesi Kaygı ve Depresyon Ağrı Algısını Arttırır mı?
Fatih ÇELİK, Ayşe YALÇINKAYA YILMAZ.....322-327
- Covid-19 Geçirmiş Hastalarda Arteriyel Sertliğin Hastalık Ciddiyeti İle İlişkisi
Lütfullah CANDAN, Merih KUTLU, Mürsel ŞAHİN.....328-333
- Anatomi Literatüründe Diş Yapısından Bağımsız Olarak Kullanılan "Dens" Terimlerinin İncelenmesi
Muhammet Mustafa GÜLAÇTI, Ahmet PAYAS.....334-340
- 85 Yaş ve Üzeri Hastalardaki Anestezik Yaklaşımlarımızın Retrospektif İncelenmesi
Merve AY, Elif DOĞAN BAKI, Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT, Bilal Atilla BEZEN.....341-347

- Maluliyet ve Engellilik Yönetmelikleri Bağlamında Travma Dışı Nörolojik Hastalıkların Kıyaslanması
Uğur KAYHAN, Zafer LİMAN, Zeynep ORHAN, Abdülkadir KOÇER.....348-354
- Astım Tanılı Hastaların D Tipi Kişilik, Anksiyete, Depresyon ve Bedensel Duyumları Abartma Düzeylerinin İncelenmesi
İbrahim YAĞCI, Gökhan PERİNÇEK.....355-360
- Elektrokonvulzif Terapi Alan Hastaların Öznel Deneyimlerinin Araştırılması
Seyhan OKTAR, İmran Gökçen YILMAZ KARAMAN, Elif BAŞTÜRK KARIMMOAJENİ, Çınar YENİLMEZ,
Cennet YASTIBAŞ KAÇAR.....361-369
- Yaşlı Yetişkinlerde İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tanımlayıcı Özellikleri, Etiyolojik Ajanlar ve Mortalite Risk Faktörleri
Cihan SEMET370-376
- Acil Servis Hekimlerinin Hasta Değerlendirmesinde Defansif Tıp Yaklaşımı
Nazım Onur CAN, Şenol ARSLAN, Furkan AKPINAR, Halil İbrahim DORU377-383
- Covid-19 Pandemisinin Palyatif Bakım Merkezindeki Kanser Hastaları Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi; Öncesi & Sonrası
Zeynep Irmak KAYA, İsmail BEYPINAR, Muslih ÜRÜN.....384-389

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

- Dental Girişim Sonrasında Streptococcus Anginosus'a Bağlı Gelişen Derin Boyun Enfeksiyonu
Berke KURUMANASTIRLI, Selda KARGIN KAYTEZ, Serap YAĞCI, Necmi ARSLAN.....390-395

DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE

- Nanotaşıyıcıların Kanser Hücrelerine Aktif ve Pasif Olarak Hedeflenmesinde Kullanılan Yöntemler
İsmail Mert ALKAÇ, Seda KESKİN, Burcu ÇERÇİ.....396-406

EBEVEYNİN KENDİ SÜNNET DENEYİMİNİN BİR SONRAKİ NESİLE YANSIMASI

REFLECTION OF A PARENT'S EXPERIENCE OF CIRCUMCISION ON THE NEXT GENERATION

Ahmet Ali TUNCER¹, Osman GERÇEK²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda; sağlık çalışanları ve birinci derece yakınlarında, kendi sünnet deneyiminin kaygı düzeyine etkisi ve kendi sünnet tecrübelerine dayanarak, çocuklarında sünnet ile ilgili hangi etkilenimlerin yansıtıldığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesinde 1 Nisan 2023 - 1 Mayıs 2023 tarihleri arasında, sağlık çalışanları ve birinci derece akrabaları üzerinde yapıldı. Çalışmaya sünnet olmuş 141 erkek katılımcı dâhil edildi. Katılımcılara; demografik veriler ve kendi sünnetine ilişkin soruların olduğu formlar doldurtuldu. Ayrıca; çocuğunu hangi yaşta, nerede, hangi anestezi şekli ile ve kime sünnet yaptırdığı ve sünnet kararında kötü tecrübelerinin etkisi olup olmadığına dair sorular soruldu. Katılımcıların kaygı düzeylerini ölçmek için Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (DSKÖ) kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 42,79±11,72 idi. Üniversite öğrenim düzeyindeki katılımcılarda ve cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan katılımcılarda DSKÖ durumluk puanının, 6 yaş üzeri sünnet olanlarda ise DSKÖ süreklilik puanlarının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu izlendi (sırasıyla p<0,001, p=0,015, p=0,029). Öğrenim durumu yüksek olan katılımcılar çocukları için; sağlık kurumunda ve doktor tarafından sünneti tercih etmişlerdir (sırasıyla; p<0,001, p<0,001). Komplikasyon yaşayan veya cinsel fonksiyon bozukluğu olan katılımcıların tümü çocuklarını doktora sünnet ettirmişlerdir. Sünnetle ilgili kötü tecrübelerine sahip katılımcılar; çocuklarının doktor tarafından, genel anestezi ile sağlık kurumunda sünnet ettirdiklerini belirtmişlerdir (sırasıyla; p=0,007, p=0,034, p<0,001).

SONUÇ: Nesiller arasında sünnete bakış açısında ve bilgi düzeyinde değişiklik izlenmektedir. Yüksek öğrenim düzeyi, sünnetin kötü hatırlanması ve yaşanan komplikasyonlar ebeveynin alt soya sünnet tercihlerini etkilemektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Sünnet, Erkek, Çocuk, Ebeveynler, Anksiyete.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, the effect of their circumcision experience on the anxiety level of healthcare professionals and their first-degree relatives, and what kind of effects on circumcision are reflected in their children were investigated based on their own circumcision experience.

MATERIAL AND METHODS: Our study was conducted at Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital between April 1, 2023 and May 1, 2023 with healthcare professionals and their first-degree relatives. The study included 141 circumcised male participants. Participants were asked to fill out forms containing demographic data and questions regarding their own circumcision. Moreover; questions were asked about at what age, where, with what type of anesthesia and by whom he had his child circumcised, and whether bad experiences had an impact on the circumcision decision. The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) was used to measure the anxiety levels of the participants.

RESULTS: The mean age of the study participants was 42.79±11.72 years. It was observed that the STAI state scores of the participants at university education level and those who did not have sexual dysfunction, and the whose STAI trait scores of those who were circumcised over the age of 6 were statistically significantly lower than the other groups (p<0.001, p=0.015, p=0.029, respectively). Participants with higher education levels preferred circumcision for their children in a health institution and by a doctor (respectively; p<0.001, p<0.001). All participants with complications or sexual dysfunction had their children circumcised by a doctor. Participants with bad experiences with circumcision; stated that they had their children circumcised by a doctor under general anesthesia in a health institution (p=0.007, p=0.034, p<0.001, respectively).

CONCLUSIONS: There is a change in the perspective and knowledge level of circumcision between generations. Higher education level, bad memory of circumcision, and the complications experienced affect the circumcision preferences of the parents in their descendants.

KEYWORDS: Circumcision, Male, Child, Parents, Anxiety.

Geliş Tarihi / Received:28.08.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 11.10.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof. Dr. Ahmet Ali TUNCER

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: drtaali@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-2750-7317, 0000-0002-8710-7171

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (06.01.2017/10).

GİRİŞ

Sünnet; penisin ucunu örten derinin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bu işlem tıp literatüründe sirkümsizyon olarak tanımlanır. Bilinen en eski cerrahi işlemlerden biridir ve dünya genelinde çok sık uygulanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sünnet sıklığı %75'lere ulaşırken bu oran Avrupa ülkelerinde %20'den daha azdır. Özellikle Müslüman nüfusun fazla yaşadığı bölgelerde sünnet oranları diğer bölgelere göre oldukça yüksektir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise hemen hemen tüm erkeklerin sünnet olduğu bildirilmiştir (2). Batı toplumlarındaki yenidoğan döneminde sünnet yaptırma eğiliminin aksine ülkemizde daha ileri yaşlarda sünnet yapılmaktadır ve ortalama sünnet yaşı 6 olup, bölgelere göre farklılık gösterebilmektedir (3, 4). Sünnet işlemi; dini, tıbbi-tedavi edici, kültürel ve hijyenik açıdan uygulanabilmektedir. Müslüman toplumlarda en sık dini sebepler ile sünnet işlemi gerçekleştirilmektedir (5).

Sünnet her ne kadar basit bir cerrahi işlem gibi gözükse de çok sayıda komplikasyon ile karşılaşabilmektedir. Komplikasyon oranları, sünnetin yapıldığı yaşa, yere ve sünneti yapan kişiye göre farklılık göstermektedir. Yetkin olmayan mahalli sünnetçiler tarafından cerrahiye uygun olmayan ortamlarda yapılan sünnetlerde daha fazla komplikasyon görülmesi kaçınılmazdır (6). Çocuğun cinsel kimlik gelişiminin sağlandığı fallik dönem olan 3 - 6 yaş arasında, zorunlu tıbbi durumlar dışında sünnet işlemi yapılması önerilmemektedir (7). Sünnetin doğru olmayan yaş aralığında, uygun olmayan ortamda ve yetkin olmayan kişiler tarafından yapılması; cerrahi komplikasyonların yanı sıra kaygı ve davranış bozuklukları gibi durumlara yol açabilmektedir (8). Ebeveynlerin ve çocuğun kaygı düzeyi, sünnet esnasında çocuğun operasyona uyumunu ve sünnet sonrası fiziksel ve ruhsal iyileşme sürecini etkilemektedir (9, 10).

Sağlıklı bir sünnet süreci için ebeveynlerin bilgi düzeyleri ve kendi tecrübeleri önemli bir yere sahiptir. Biz de çalışmamızda; sağlık çalışanları ve birinci derece yakınlarında; kendi sünnet deneyiminin kaygı düzeyine etkisini ve kendi sünnet tecrübelerine dayanarak, çocuklarında sünnet ile ilgili hangi etkilenimleri yansıttığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesinde 1 Nisan 2023 - 1 Mayıs 2023 tarihleri arasında, sağlık çalışanları ve birinci derece akrabaları üzerinde yapıldı. Çalışmaya sünnet olmuş ve çocuğunu sünnet ettirmiş 141 erkek katılımcı dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı. Tüm anketler aynı hekim tarafından dolduruldu. Mevcut veya daha önce tanı konulmuş psikiyatrik hastalığı olan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılara; yaşı, öğrenim durumu, sünnet olduğu yaş aralığı, anestezi şekli, sünneti kimin ve nerede yaptığı, komplikasyon gelişip gelişmediği, cinsel sorun varlığı, sünneti nasıl hatırladığı ile ilgili soruların olduğu form dolduruldu. Ayrıca; erkek çocuğu olup olmadığı, çocuğuna hangi yaşta, nerede, hangi anestezi şekli ile ve kime sünnet yaptırdığı, sünnet kararında diğer aile bireylerinin etkisi ve kötü tecrübelerinin çocuğunun sünnet kararına etkisi gibi bir sonraki nesile ait sorular soruldu. Katılımcıların kaygı düzeylerini ölçmek için Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (DSKÖ) kullanıldı. Bu ölçekte her biri 20 sorudan, toplam 40 sorudan oluşan 2 bölüm bulunmaktadır. Durumluk kaygı ölçeği kişinin belirli bir anda nasıl hissettiğini, süreklilik kaygı ölçeği ise o anki durumdan bağımsız olarak kendini nasıl hissettiğini ölçmektedir (11). Katılımcıların ve sonraki nesilin sünnet yaşı; 3 yaş altı, 3 - 6 yaş arası ve 6 yaş üzeri olarak, sünnette kullanılan anestezi şekli; anestezi, lokal veya genel olarak sınıflandırıldı. Sünnetin yapıldığı yer; sağlık kurumu veya sağlık kurumu dışı, sünneti kimin yaptığı ise; mahalli sünnetçi, doktor dışı sağlık çalışanı ve doktor olarak kategorize edildi. Kanama, enfeksiyon, tekrar operasyon ihtiyacı, ciddi ödem gibi durumlar komplikasyon olarak belirtildi. Eretil disfonksiyon, prematür ejakülasyon, peniste şekil bozukluğuna bağlı ilişkide zorlanma gibi durumlar ise cinsel problem olarak kaydedildi. Sünneti nasıl hatırladığı ile ilgili soru; hatırlamıyorum, çok kötü, biraz kötü, ne iyi ne kötü, oldukça iyi ve çok iyi olarak sınıflandırıldı. Katılımcıların sünneti hangi yaş aralığında, nerede, hangi anestezi yöntemiyle olduğu ve kimin yaptığı yanı sıra, komplikasyon gelişmesinin, cinsel fonksiyon bozukluğunun, öğrenim durumunun, yaşın ve sünneti nasıl hatırladığının durumluk ve süreklilik kaygı

puanları üzerine etkisi araştırılmıştır. Katılımcıların kendi sünnet deneyimlerinin bir alt nesile yansımaları çok gözlü çapraz tablolar ile karşılaştırılmış ve hangi deneyimlerin bir sonraki nesilin sünnet eğilimlerini etkilediği araştırılmıştır.

Etik Kurul

Bu araştırma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.01.2017 tarih ve 10 Karar No ile etik onay alınmış olup, araştırma yürütülürken Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Science Version 20, Chicago, ABD) paket programıyla yapıldı. Tüm tablolarda sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) değerleri, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi, histogram grafikleri ve Skewness-Kurtosis katsayılarına göre değerlendirildi. Çok gözlü çapraz tabloların değerlendirilmesi Ki-kare testi ya da Fisher Exact testi ile yapıldı. Sayısal değişkenlerle olan farklılık analizi ise normal dağılan değişkenler için Student t-testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U testi ile yapıldı. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık düzeyi, $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılanların ortalama yaşı $42,79 \pm 11,72$ idi. Katılımcıların 88'i (%62,4) üniversite mezunuydu. 72 (%51,1) kişi 3-6 yaş arası sünnet olmuştu. En sık anestezi şekli ise, 90 (%63,8) hastada lokal anesteziydi. 97 (%68,8) katılımcı sağlık kurumu dışında ve 72 (%51,1) hasta mahalli sünnetçi tarafından sünnet olmuştu. 41 (%29,1) hasta sünnetini hatırlamadığını belirtmiştir. 13 (%9,2) hasta sünnete bağlı çeşitli komplikasyonlar meydana geldiğini, 8 (%5,7) hasta ise cinsel fonksiyon bozukluğu olduğunu belirtmiştir (Tablo 1).

Katılımcıların kaygı düzeyleri incelendiğinde; üniversite öğrenim düzeyindeki hastalarda ve cinsel fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda DSKÖ durumluk puanının, 6 yaş üzeri sünnet olanlarda ise DSKÖ süreklilik puanlarının diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı dü-

şük olduğu izlendi (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,015$, $p = 0,029$) (Tablo 2).

Tablo 1: Katılımcıların demografik verileri ve sünnet deneyimleri

| | N=141 n (%) |
|---|-------------------|
| Yaş | 42,79 \pm 11,72 |
| Öğrenim Durumu | |
| İlköğretim | 8 (5,7) |
| Lise | 45 (31,9) |
| Üniversite | 88 (62,4) |
| Sünnet Yaşı | |
| 3 yaş altı | 26 (18,4) |
| 3-6 yaş arası | 72 (51,1) |
| 6 yaş üzeri | 43 (30,5) |
| Sünnet Anestezi Şekli | |
| Anestezisiz | 40 (28,4) |
| Lokal | 90 (63,8) |
| Genel | 11 (7,8) |
| Sünnetin Nerede Yapıldığı | |
| Sağlık kurumu | 44 (31,2) |
| Sağlık kurumu dışı | 97 (68,8) |
| Sünneti Kimin Yaptığı | |
| Mahalli sünnetçi | 72 (51,1) |
| Sağlık çalışanı | 36 (25,5) |
| Doktor | 33 (23,4) |
| Sünnetinizi Nasıl Hatırlıyorsunuz? | |
| Hatırlamıyorum | 41 (29,1) |
| Çok kötü | 20 (14,2) |
| Biraz kötü | 38 (27) |
| Ne iyi ne kötü | 25 (17,7) |
| Oldukça iyi | 14 (9,9) |
| Çok iyi | 3 (2,1) |
| Komplikasyon | |
| Olmadı | 128 (90,8) |
| Oldu | 13 (9,2) |
| Cinsel Fonksiyon Bozukluğu | |
| Yok | 133 (94,3) |
| Var | 8 (5,7) |

Tablo 2: Katılımcıların demografik verilerinin ve sünnet deneyimlerinin kaygı düzeyleri ile ilişkisi

| | DSKÖ Durumluk N=141 | p | DSKÖ Süreklilik N=141 | p |
|-----------------------------------|------------------------|--------|--------------------------|-------|
| Yaş Aralığı | | | | |
| 20-30 | 40,55 \pm 8,89 | | 42,41 \pm 8,72 | |
| 30-40 | 40,13 \pm 8,82 | | 43,13 \pm 11,53 | |
| 40-50 | 43,97 \pm 11,07 | 0,081 | 45,75 \pm 9,33 | 0,166 |
| 50-60 | 44,98 \pm 8,27 | | 44,58 \pm 6,84 | |
| 60-70 | 35,80 \pm 11,73 | | 36,80 \pm 10,80 | |
| Öğrenim Durumu | | | | |
| İlköğretim | 48,75 \pm 5,00 | | 43,75 \pm 6,79 | |
| Lise | 46,40 \pm 6,65 | <0,001 | 47,02 \pm 4,90 | 0,106 |
| Üniversite | 39,81 \pm 10,24 | | 42,22 \pm 10,65 | |
| Sünnet Yaşı | | | | |
| 3 yaş altı | 45,50 \pm 11,56 | | 47,00 \pm 9,33 | |
| 3-6 yaş arası | 42,94 \pm 8,52 | 0,078 | 44,51 \pm 8,59 | 0,015 |
| 6 yaş üzeri | 39,67 \pm 9,50 | | 40,79 \pm 9,53 | |
| Sünnet Anestezi Şekli | | | | |
| Anestezisiz | 42,30 \pm 9,92 | | 42,25 \pm 9,19 | |
| Lokal | 42,21 \pm 9,76 | 0,642 | 44,37 \pm 9,53 | 0,263 |
| Genel | 44,55 \pm 7,21 | | 45,27 \pm 6,29 | |
| Sünnetin Yeri | | | | |
| Sağlık kurumu | 40,41 \pm 8,47 | 0,084 | 43,36 \pm 9,24 | 0,700 |
| Sağlık kurumu dışı | 43,33 \pm 9,97 | | 44,05 \pm 9,27 | |
| Sünneti Kimin Yaptığı | | | | |
| Mahalli sünnetçi | 42,81 \pm 10,65 | | 43,15 \pm 10,16 | |
| Sağlık çalışanı | 43,75 \pm 7,98 | 0,292 | 46,67 \pm 6,82 | 0,134 |
| Doktor | 40,12 \pm 8,58 | | 42,24 \pm 8,94 | |
| Komplikasyon | | | | |
| Olmadı | 42,22 \pm 9,32 | 0,623 | 44,14 \pm 8,37 | 0,803 |
| Oldu | 44,38 \pm 12,23 | | 40,85 \pm 15,56 | |
| Cinsel Fonksiyon Bozukluğu | | | | |
| Yok | 41,89 \pm 9,31 | 0,029 | 43,75 \pm 9,25 | 0,964 |
| Var | 51,13 \pm 10,72 | | 45,25 \pm 9,42 | |

(DSKÖ: Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği)

Sünnetini hatırlayan hastalar değerlendirildiğinde; kötü hatırlayan hastaların hem DSKÖ durumluk hem de DSKÖ süreklilik puanlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0,023$, $p=0,021$) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Katılımcıların kendi sünnetini nasıl hatırladığı ile kaygı düzeyinin ilişkisi

| | DSKÖ Durumluk N=141 | p | DSKÖ Süreklilik N=141 | p |
|------------------------------------|------------------------|-------|--------------------------|-------|
| Sünnetinizi Nasıl Hatırlıyorsunuz? | | | | |
| Hatırlamıyorum | 44,00±8,85 | | 44,44±8,10 | |
| Çok kötü | 46,65±7,83 | 0,023 | 48,90±5,20 | 0,021 |
| Biraz kötü | 42,21±10,63 | | 44,32±9,37 | |
| Ne iyi ne kötü | 39,80±10,56 | | 41,48±8,69 | |
| Oldukça iyi | 38,43±6,82 | | 41,29±8,77 | |
| Çok iyi | 35,67±8,14 | | 36,33±12,74 | |

(DSKÖ: Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği)

Sonraki nesile dair sorularda; en sık sünnet yaptırma yaşı 68 (%48,2) katılımcı ile 6 yaş üzeriydi. 130 (%92,2) katılımcının çocuğu için sağlık kurumunda sünnet yaptırdığı, 73 (%51,8) katılımcının lokal anesteziyi tercih ettiği belirlendi. 132 (%93,6) katılımcının çocuğuna doktor tarafından sünnet yaptırdığı tespit edildi. 50 (%35,5) katılımcı çocuğunun sünnet kararında diğer aile bireylerinin etkisi olduğunu, 72 (%51,1) hasta ise sünnet sırasında yaşadığı tecrübenin çocuğunun sünnet kararında etkili olduğunu belirtmiştir (**Tablo 4**).

Tablo 4: Sonraki nesilin sünnet işlemine ait veriler

| | N=141 n (%) |
|--|----------------|
| Çocuğunuzu Sünnetini Hangi Yaş Aralığında Yaptırdınız? | |
| 3 yaş altı | 52 (36,9) |
| 3-6 yaş arası | 21 (14,9) |
| 6 yaş üzeri | 68 (48,2) |
| Çocuğunuzun Sünnetini Nerede Yaptırdınız? | |
| Sağlık kurumu | 130 (92,2) |
| Sağlık kurumu dışında | 11 (7,8) |
| Çocuğunuzun Sünnetini Hangi Anestezi Yöntemi ile Yaptırdınız? | |
| Lokal | 73 (51,8) |
| Genel | 68 (48,2) |
| Çocuğunuzun Sünnetini Kime Yaptırdınız? | |
| Mahalli sünnetçi | 2 (1,4) |
| Sağlık çalışanı | 7 (5) |
| Doktor | 132 (93,6) |
| Çocuğunuzun Sünnet Kararında Diğer Aile Bireylerinin Etkisi Oldu mu? | |
| Evet | 50 (35,5) |
| Hayır | 91 (64,5) |
| Kendi Sünnetinizde Yaşadığınız Kötü Tecrübenin Çocuğunuzun Sünnet Kararına Etkisi Oldu mu? | |
| Evet | 72 (51,1) |
| Hayır | 69 (48,9) |

Sünnet deneyiminin bir sonraki nesile etkileri incelendiğinde; yaşı daha düşük olan katılımcıların, çocuklarını daha fazla sağlık kurumunda ve doktor tarafından sünnet ettirdikleri izlendi (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). Öğrenim durumu yüksek olan katılımcılar; daha fazla sağlık kurumunda ve doktor tarafından sünneti tercih etmişlerdir (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$). Sağlık kurumunda genel anestezi ile sünnet olan katılımcılar, çocuklarının sünnetinde de sağlık kurumunda genel anesteziyi tercih etmektedir (sırasıyla; $p=0,014$, $p=0,012$). Kendi sünnetini çok kötü hatırlayan katılımcıların hepsi ($n=20$), çocuklarının doktor tarafından ve 2 yaş altında veya 6 yaş üzerinde sünnet edilmesini tercih etmişlerdir. Komplikasyon yaşayan ($n=13$) veya cinsel fonksiyon bozukluğu olan ($n=8$) katılımcıların tümü çocuklarının doktor tarafından sünnet ettirmişlerdir. Sünnetle ilgili kötü tecrübelerle sahip katılımcılar; çocuklarını doktor tarafından, genel anestezi ile sağlık kurumunda sünnet ettirdiklerini belirtmişlerdir (sırasıyla; $p=0,007$, $p=0,034$, $p<0,001$) (**Tablo 5, 6**).

Tablo 5: Kendi sünnet deneyiminin ve öğrenim durumunun sonraki nesile etkisine ait veriler

| | Çocuğunuz Sünnetini Kime Yaptırdınız? | | | p | Çocuğunuz Sünnetini Hangi Anestezi Yöntemi ile Yaptırdınız? | | |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------|---|------------------------|-------|
| | Mahalli Sünnetçi N=2 n (%) | Sağlık Çalışanı N=7 n (%) | Doktor N=132 n (%) | | Lokal N=73 n (%) | Genel N=68 n (%) | p |
| Yaş Aralığı | 20-30 | 0 (0) | 0 (0) | 29 (100) | 14 (48,3) | 15 | 0,754 |
| | 30-40 | 0 (0) | 0 (0) | 31 (100) | 15 (48,4) | (51,7) | |
| | 40-50 | 0 (0) | 3 (8,3) | 33 (91,7) | 19 (52,8) | 16 | |
| | 50-60 | 0 (0) | 3 (7,5) | 37 (92,5) | 21 (52,5) | (51,6) | |
| | 60-70 | 2 (40) | 1 (00) | 2 (40) | 4 (80) | 17 | |
| Öğrenim Durumu | İlköğretim | 1 (12,5) | 2 (25) | 5 (62,5) | 7 (87,5) | 1 (12,5) | 0,114 |
| | Lise | 1 (2,2) | 4 (8,9) | 40 (88,9) | 22 (48,9) | 23 | |
| | Üniversite | 0 (0) | 1 (1,1) | 87 (98,9) | 44 (50) | (51,1) | |
| Sünnet Yaşı | 3 yaş altı | 1 (3,8) | 1 (3,8) | 24 (92,4) | 14 (53,8) | 12 | 0,736 |
| | 3-6 yaş arası | 1 (1,4) | 5 (6,9) | 66 (91,7) | 35 (48,6) | (46,2) | |
| | 6 yaş üzeri | 0 (0) | 1 (2,3) | 42 (97,7) | 24 (55,8) | 37 | |
| Sünnet Anestezi Şekli | Anestezisiz | 2 (5) | 3 (7,5) | 35 (87,5) | 21 (52,5) | 19 | 0,012 |
| | Lokal | 0 (0) | 4 (4,4) | 86 (95,6) | 51 (56,7) | (47,5) | |
| | Genel | 0 (0) | 0 (0) | 11 (100) | 1 (9,1) | 39 | |
| Sünnetin Yeri | Sağlık kurumu | 0 (0) | 0 (0) | 44 (100) | 18 (40,9) | 26 | 0,082 |
| | Sağlık kurumu dışı | 2 (2,1) | 7 (7,2) | 88 (90,7) | 55 (56,7) | (59,1) | |
| Sünneti Kimin Yaptığı | | | | | | | |

Tablo 6: Kendi sünnet deneyiminin ve öğrenim durumunun sonraki nesile etkisine ait veriler

| | Çocuğunuz Sünnetini Hangi Yaş Aralığında Yaptırdınız? | | | | Çocuğunuz Sünnetini Nerede Yaptırdınız? | | | |
|---|---|--------------------------------|------------------------------|-----------|---|-------------------------------------|--------|--------|
| | 3 Yaş Altı N=52 n (%) | 3-6 Yaş Arası N=21 n (%) | 6 Yaş Üzeri N=68 n (%) | p | Sağlık Kurumu N=130 n (%) | Sağlık Kurumu Dışı N=11 n (%) | p | |
| Katılımcının Demografik Verileri ve Sünnet Deneyimi | Yaş Aralığı | | | | | | | |
| | 20-30 | 13 | 2 (6,9) | 14 (48,3) | 0,018 | 29 (100) | 0 (0) | <0,001 |
| | 30-40 | (44,8) | 0 (0) | 15 (48,4) | 30 (96,8) | 1 (3,2) | | |
| | 40-50 | 16 | 9 (25) | 14 (38,9) | 34 (94,4) | 2 (5,6) | | |
| | 50-60 | (51,6) | 10 (25) | 22 (55) | 35 (87,5) | 5 (12,5) | | |
| | 60-70 | 13 | 0 (0) | 3 (60) | 2 (40) | 3 (60) | | |
| | (36,1) | | | | | | | |
| | 8 (20) | | | | | | | |
| | 2 (40) | | | | | | | |
| | Öğrenim Durumu | | | | | | | |
| İlköğretim | 1 (12,5) | 2 (25) | 5 (62,5) | 0,088 | 4 (50) | 4 (50) | <0,001 | |
| Lise | 14 | 11 (24,4) | 20 (44,4) | 41 (91,1) | 4 (8,9) | | | |
| Üniversite | (31,1) | 8 (9,1) | 43 (48,9) | 85 (96,6) | 3 (3,4) | | | |
| 37 (42) | | | | | | | | |
| Sünnet Yaşı | | | | | | | | |
| 3 yaş altı | 13 (50) | 2 (7,7) | 11 (42,3) | 0,098 | 24 (92,3) | 2 (7,7) | 0,618 | |
| 3-6 yaş arası | 22 | 16 (22,2) | 34 (47,2) | 65 (90,3) | 7 (9,7) | | | |
| 6 yaş üzeri | (30,6) | 3 (7) | 23 (53,5) | 41 (95,3) | 2 (4,7) | | | |
| 17 | | | | | | | | |
| (39,5) | | | | | | | | |
| Sünnet Anestezi Şekli | | | | | | | | |
| Anestezisiz | 13 | 5 (12,5) | 22 (55) | 0,506 | 34 (85) | 6 (15) | 0,108 | |
| Lokal | (32,5) | 14 (15,6) | 39 (43,3) | 85 (94,4) | 5 (5,6) | | | |
| Genel | 37 | 2 (18,2) | 7 (63,6) | 11 (100) | 0 (0) | | | |
| (41,1) | | | | | | | | |
| 2 (18,2) | | | | | | | | |
| Sünnetin Yeri | | | | | | | | |
| Sağlık kurumu | 14 | 10 (22,7) | 20 (45,5) | 0,204 | 44 (100) | 0 (0) | 0,014 | |
| Sağlık kurumu dışı | (31,8) | 11 (11,3) | 48 (49,5) | 86 (88,7) | 11 (11,3) | | | |
| 38 | | | | | | | | |
| (39,2) | | | | | | | | |
| Sünneti Kimin Yaptığı | | | | | | | | |
| Mahalli sünnetçi | 30 | 5 (6,9) | 37 (51,4) | 0,073 | 63 (87,5) | 9 (12,5) | 0,104 | |
| Sağlık çalışanı | (41,7) | 9 (5) | 14 (38,9) | 35 (97,2) | 1 (2,8) | | | |
| Doktor | 13 | 7 (21,2) | 17 (51,5) | 32 (97) | 1 (3) | | | |
| (36,1) | | | | | | | | |

TARTIŞMA

Literatürde, sünnetin olası yararları ve gerekliliği hakkındaki tartışmalar süregelse de Müslüman ve Yahudi toplumlarda dini gelenekler nedeniyle en sık uygulanan cerrahi işlem olmaya devam etmektedir. Sünnetin tıbbi faydaları ile ilgili çalışmalarda sonuçlar farklılık göstermektedir. Özellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarını (İYE) önlemede etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (12, 13). 1 yaşından küçük sünnetsiz erkek bebeklerde İYE riskinin sünnetli gruba göre 4-10 kat fazla olduğu bildirilmiştir (14). Dünya Sağlık Örgütü, erkek sünnet ile ilgili yayınladığı raporda, İYE, sfiliz, şankroid ve HIV'e karşı koruyucu olduğu, ayrıca penis kanseri görülme sıklığını azalttığı belirtilmiştir (1). Literatürde, özellikle 1 yaşından önce yapılan sünnetin, İYE'ye karşı daha koruyucu olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 3 yaşından önce sünnet olma oranı %22,5 olarak saptanmıştır (3). Çalışmamızda ise katılımcıların sadece %18,4'ü 3 yaşından önce sünnet olmuştur ve

%36,9'u çocuğunu 3 yaşından önce sünnet yaptırdığını belirtmiştir. Çalışmamızda sonraki nesilde daha fazla küçük yaşlarda sünnet eğilimi olsa da bu oran Batı ülkelerine göre az gözükmektedir. Bunun nedenleri olarak ülkemizde sünnet işleminin dini, geleneksel ve kültürel bir olgu olarak görülmesi, sünnet işlemine eğlence organizasyonlarının eşlik etmesi ve çocuğun işlemi hatırlamasının istenmesi gösterilebilir. Sünnetin yapıldığı yaş ile ilgili bir diğer önemli konu ise çocuğun cinsel kimlik gelişiminin sağlandığı 3-6 yaş arası fallik dönemde çocuğa yapılacak bir müdahalenin çocuk tarafından benliğine bir saldırı ve kastre edilme olarak yorumlanmasıdır (15). Çalışmamızda, katılımcıların %51,1'i 3-6 yaş arasında sünnet olmuştur. Bir sonraki nesile ait bilgilerde ise bu oran %14,9 olup ciddi oranda azalma izlenmiştir. Bu durum toplumun bu konuda bilinç düzeyinin artmasına bağlanabilir. 7 yaş altında sünnet olanlarda travma sonrası stres bozukluğunun (TSSB) araştırıldığı az katılımcılı bir çalışmada, katılımcıların TSSB sebebinin sünnet işlemi olabileceği belirtilmiştir (16). Ülkemizde 6-11 yaş arasında sünnet olan çocuklarda yapılan bir çalışmada ise, sünnetin anksiyete ve depresyonda artışa sebep vermediği izlenmiştir (17). Çalışmamızda da 6 yaş sonrası sünnet olan katılımcıların DSKÖ süreklilik puanları anlamlı olarak diğer gruplara göre düşük bulunmuştur. Ayrıca sünnetini kötü hatırlayan katılımcılarda DSKÖ süreklilik ve durumluk puanlarının sünnetini iyi hatırlayan katılımcılara göre yüksek olması, sünnet sırasında ve sonrasında yaşanan endişenin, hayatın ileriki dönemlerinde de etkili olduğunu düşündürmektedir. Sünnetin uygulandığı yaş kadar, hangi ortamda yapıldığı, hangi anestezi yöntemi kullanıldığı ve kimin tarafından gerçekleştirildiği de önemlidir. Bilgilerimiz bize sağlık kurumu dışında, yetkin olmayan kişiler tarafından yapılan sünnetin fiziksel ve ruhsal problemlere davetiye çıkardığını göstermektedir. Bingöl ilinde sünnet komplikasyonları ile ilgili yapılan bir çalışmada; katılımcıların %73,7'si mahalli sünnetçiler tarafından sünnet edilmiş ve bu kişilerde komplikasyon oranları %93,1 olarak saptanmıştır. Bu oran uzman hekimler tarafından yapılan sünnetlerde %2,5 saptanmıştır (18). Yine Yüksekova ilçesinde yapılan sünnet komplikasyonlarını araştıran bir çalışmada komplikasyonların

%73,1'inin mahalli sünnetçilerin gerçekleştirdiği işlemlerden meydana geldiği belirtilmiştir (6). Bizim çalışmamızda da katılımcıların %51,1'i mahalli sünnetçiler tarafından sünnet edilmiştir ve %68,8'inin sünneti sağlık kurumu dışında gerçekleştirilmiştir. Bu durumun sonraki nesile yansımalarına bakıldığında; katılımcıların %92,2'si çocuğunun sünneti için sağlık kurumunu tercih ettiğini belirtmiştir. Katılımcıların sadece %1,4'ü çocuğunu mahalli sünnetçiye sünnet yaptırdığını belirtirken, %93,6 gibi yüksek bir oranda sünnet için doktor tercih edilmiştir. Özellikle yaşı küçük olan, üniversite mezunu ve sünnetle ilgili kötü tecrübesi olan hastaların sünnet için sağlık kurumunda doktor tercihi ağır basmaktadır. Ayrıca sünnetini çok kötü hatırladığını belirten katılımcıların hepsi, çocuklarına doktor tarafından, 2 yaş altında veya 6 yaş üzerinde sünnet yaptırdığını belirtmiştir. Bu duruma yaşanan kötü tecrübelerin ve bilgi, farkındalık düzeyinin yükselmesinin sebep olduğu düşünülebilir. Sünnet lokal veya genel anestezi ile yapılabilir. Eski yıllarda mahalli sünnetçiler tarafından anestezi uygulanmadan yapılan sünnet günümüzde uygulanmamaktadır. Yenidoğanın ağrı duymayacağı tezi üzerinden yapılan anestezi sünnetler, bu fikrin yanlış olduğu kanıtlandıktan sonra uygulanmamaktadır (19). Sünnetin anestezi şekli ile ilgili tartışmalar devam etse de genel anestezinin daha iyi bir tercih olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (20). Çalışmamızda çocuklarında daha sık genel anesteziyi tercih eden grup, kendi sünnetinde kötü tecrübeleri olan ve kendi sünneti genel anestezi ile gerçekleştirilen katılımcılardır. Bu durum kişinin kendi yaşadığı tecrübelerine dayanarak, genel anestezinin daha güvenli bir yöntem olduğunu düşünmesine bağlanabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlar sınırlı bir katılımcı ile çalışılmış olması ve küçük yaşta sünnet olanların sünnetini hatırlayamamasıdır. Ayrıca çalışma grubumuz sağlık çalışanı veya yakın akrabaları olması nedeniyle, genel halka göre daha yüksek sağlık bilgi ve farkındalığına sahip olduğu unutulmamalıdır. Çalışmamızın güçlü yanı ise; farklı kültüre sahip birçok katılımcının bulunması ve iki nesil arasındaki sünnete bakış farkının ayrıntılı olarak ortaya konmasıdır.

Sonuç olarak; sünnet operasyonu ülkemizde çok sık uygulanan ve yetkin olmayan kişiler ve uygun olmayan ortamlarda yapıldığında ciddi komplikasyonların izlenebildiği bir prosedürdür. Nesiller arasında sünnete bakış açısında ve bilgi düzeyinde değişiklik izlenmektedir. Daha önce mahalli sünnetçiler tarafından steril olmayan şartlarda yapılan sünnetin, günümüzde sağlık kurumlarında ve doktor tarafından yapılması eğilimi ağır basmaktadır. Yüksek öğrenim düzeyi, sünnetin kötü hatırlanması ve yaşanan komplikasyonlar ebeveynin alt soyda sünnet tercihlerini etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. Weiss H, Polonsky JA, Bailey RC, Hankins C, Halperin D, Schmid G. Male circumcision: global trends and determinants of prevalence, safety and acceptability. World Health Organization and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). https://data.unaids.org/pub/report/2007/jc1360_male_circumcision_en.pdf Erişim Tarihi: 11.10.2023.
2. Karaman Mİ, Öztürk M, Koca O. Sünnet komplikasyonları. *Androloji Bülteni*. 2013;15(53):75-8.
3. Şahin F, Beyazova U, Aktürk A. Attitudes and practices regarding circumcision in Turkey. *Child: care, health and development*. 2003;29(4):275-80.
4. Rhinehart J. Neonatal circumcision reconsidered. *Transactional Analysis Journal*. 1999;29(3):215-21.
5. Dekkers W, Hoffer C, Wils JP. Bodily integrity and male and female circumcision. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2005;8:179-91.
6. Tuncer AA, Tuncer N. Yüksekova'da Mahalli Sünnetçiler Tarafından Uygulanan İki Farklı Sünnet Tekniğinin Komplikeasyonlarıyla Birlikte Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*. 2015;22(4):273-7.
7. Yavuz M, Demir T, Doğangün B. Sünnetin Çocuk Ruh Sağlığı Üzerine Etkisi: Gözden Geçirme Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2012;23 (1):63-70.
8. Kestel M, Tarhan H, Şahin H. Erkek sünneti. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2018;5(1):27-31.
9. Kain ZN, Mayes LC, Caldwell-Andrews AA, Karas DE, McClain BC. Preoperative anxiety, postoperative pain, and behavioral recovery in young children undergoing surgery. *Pediatrics*. 2006;118(2):651-8.
10. Kain ZN, Caldwell-Andrews A, Wang S-M. Psychological preparation of the parent and pediatric surgical patient. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2002;20(1):29-44.

- 11.** Spielberger CS, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual For The State Trait Anxiety Inventory. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.1970.
- 12.** Wiswell TE, Roscelli JD. Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics*. 1986;78(1):96-9.
- 13.** Cason DL, Carter BS, Bhatia J. Can circumcision prevent recurrent urinary tract infections in hospitalized infants? *Clinical pediatrics*. 2000;39(12):699-703.
- 14.** Blank S, Brady M, Buerk E, et al. Circumcision policy statement. *Pediatrics*. 2012;130(3):585-6.
- 15.** Boyle GJ, Bensley GA. Adverse sexual and psychological effects of male infant circumcision. *Psychological Reports*. 2001;88(3):1105-6.
- 16.** Menage J. Post-traumatic stress disorder after genital medical procedures. *Male and female circumcision: medical, legal, and ethical considerations in pediatric practice*: Springer. 1999; 215-9.
- 17.** Yavuz M, Akdeniz B. The Effect of Circumcision on the Mental Health of Children Running Head: Circumcision and Mental Health. *Aydın İnsan ve Toplum Dergisi*. 2018;4(2):1-16.
- 18.** Benli E, Orhan K. Bingöl İlinde Sünnet Araştırması. *The New Journal of Urology*. 2011;6(1):24-7.
- 19.** Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1321-9.
- 20.** Balkan E, Kılıç N. Sünnet ve Komplikasyonları. *Güncel Pediatri*. 2005;3(1):22-23.

KAN KÜLTÜRÜNDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERİCHIA COLI*, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* VE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BAKTERİLERİNİN KÜMÜLATİF ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CUMULATIVE ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY DATA OF *ESCHERICHIA COLI*, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* AND *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACTERIA ISOLATED FROM BLOOD CULTURE

Pınar ŞAMLIOĞLU, Nisel YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bakterilerinin kümülatif antimikrobiyal duyarlılık verileri sunulmuş ve tedavi sürecinde antimikrobiyal seçimine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Ocak 2021 - Aralık 2021 arasında laboratuvarımızda çalışılan kan kültürleri dahil edilmiştir. Her hasta için ilk izolat çalışmaya alınmıştır. Kan kültürlerinden izole edilen *S. aureus*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları retrospektif olarak incelenerek kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları elde edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda *S. aureus*'da metisilin direnci %31.4 bulunmuştur. *E. coli* izolatlarında %68, *K. pneumoniae* izolatlarının %88'inde GSBL saptanmıştır. *E. coli* izolatlarının gentamisin, amikasin, ve piperasilin+tazobaktam duyarlılığının sırasıyla %46, %66, %54 olduğu, *K. pneumoniae* izolatlarının amikasin, gentamisin, piperasilin+tazobaktam ve siprofloksasin duyarlılığının ise sırasıyla, %30, %21, %13 ve %10 olduğu bulunmuştur.

SONUÇ: *S. aureus* izolatlarında ampirik tedavi için en uygun antibiyotiklerin vankomisin, teikoplanin ve linezolid olduğu; bu antibiyotiklere ek olarak gentamisin seçeneğinin olduğu görülmüştür. GSBL oluşturan *E. coli* izolatlarında sadece karbapenem grubu antibiyotikler tedavi için uygun bulunmuştur. GSBL pozitif *K. pneumoniae* için karbapenem direncinin de yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen yüksek direnç oranları nedeniyle, düzenli sürveyans yapılması gerekmektedir. Karbapenemleri de kapsayan çoğul dirençli mikroorganizmalar için antimikrobiyal kombinasyonların etkinliğini test eden ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELEER: Kan kültürü, Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık, Antimikrobiyal direnç.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, cumulative antimicrobial susceptibility data of *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bacteria isolated from blood cultures were presented and it was aimed to contribute to antimicrobial selection in the treatment process.

MATERIAL AND METHODS: Blood cultures studied in our laboratory between January 2021 and December 2021 were included in the study. The first isolate for each patient was included in the study. Cumulative antimicrobial susceptibility reports were obtained by retrospectively examining the antimicrobial susceptibility test results of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* isolated from blood cultures.

RESULTS: In our study, methicillin resistance in *S. aureus* was found to be 31.4%. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) rate was determined as 68% in *E. coli* isolates and 88% in *K. pneumoniae* isolates. The susceptibility of *E. coli* isolates to gentamicin, amikacin, and piperacillin+tazobactam was 46%, 66%, and 54%, respectively, and the susceptibility of *K. pneumoniae* isolates to amikacin, gentamicin, piperacillin+tazobactam, and ciprofloxacin was 30%, 21%, 13%, and 10%.

CONCLUSIONS: The most appropriate antibiotics for empirical treatment of *S. aureus* isolates were vancomycin, teicoplanin and linezolid. In addition to these antibiotics, gentamicin appeared to be an option. In *E. coli* isolates producing ESBL, only carbapenem antibiotics were found suitable for empirical treatment. Carbapenem resistance was also found to be high for ESBL positive *K. pneumoniae*. Due to the high resistance rates obtained in our study, regular surveillance is required. Further studies are needed to test the efficacy of antibiotic combinations for multi-resistant microorganisms, including carbapenems.

KEYWORDS: Blood culture, Cumulative antimicrobial susceptibility, Antimicrobial resistance.

Geliş Tarihi / Received: 28.12.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 11.10.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Pınar ŞAMLIOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

E-mail: psamlioglu@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8491-7777, 0000-0001-7435-2461

Etik Kurul / Ethical Committee: SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu (15.04.2022/28).

GİRİŞ

Antimikrobiyal ilaçlar özellikle bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde oldukça sık olarak kullanılmaktadır (1). Günümüzde antimikrobiyal ilaçlara çoklu direnç, dünya çapında giderek artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastanelerde en önemli sorunların başında gelen, bakterilerde artan direnç sorunu toplum kökenli enfeksiyonların tedavisinde de önemli problemler meydana getirmektedir. Antimikrobiyallere dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde, dikkatli seçim yapılmalı, uygun ajanın, yeterli dozda ve uygun süre kullanımına dikkat edilmelidir (2). Antimikrobiyal direnç süreçlerinin izlenmesi için hastanelerde yıllık olarak kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları olarak bilinen duyarlılık sonuçları hazırlanmaktadır (3). Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları klinisyenlere, enfeksiyonlarda kullanılacak antimikrobiyal ilaç seçiminde ve gelişebilecek direnç takibinde yol gösterici olmaktadır. Hastaya ait kültür sonuçlarının tamamlanmadığı durumlarda, kümülatif antimikrobiyal duyarlılık sonuçları sayesinde geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaçların fazla ve gereksiz kullanılmasının önlenebileceği düşünülmektedir (4, 5). Bu çalışmada, hastanemiz laboratuvarına gönderilen kan kültür örneklerinden tanımlanan *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) bakterilerinin kümülatif antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 01.01.2021 - 31.12.2021 tarihleri arasında çeşitli yoğun bakım ve servislerde yatan hastaların laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü örnekleri incelenmiştir. Üreme olan örneklerden izole edilen etkenler ve bunların antimikrobiyal duyarlılık sonuçları retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden alınmıştır.

Kan kültür şişeleri, laboratuvarımıza aerop ve anaerop olmak üzere set şeklinde gönderilmektedir. Gelen kan kültür şişeleri beş gün BACTEC (Becton Dickinson, ABD) otomatik kan kültürü sisteminde inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi içerisinde üreme sinyali uyarısı veren şişeler çıkarılarak çikolata agar ve eozin metilen blue agar (EMB) ve %5 koyun kanlı aga-

ra ekimleri yapıp, plaklar 24-48 saat 37°C'de etüvde inkübe edilmiştir. Anaerop kan kültür şişelerinde üreme sinyali olursa ekimler % 5 koyun kanlı agara yapıp, plakların anaerobik kavanozlarda Anaero-Gen (Oxoid) kullanılarak anaerobik ortamı sağlanmıştır. 2-5 gün arasında 37°C'de inkübe edilmiştir. Bakteri tanımlaması için matriks aracılı lazer dezorpsiyon/iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF-MS) (Bruker Biotyper), antimikrobiyal duyarlılık için Phoenix (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) tam otomatize sistemleri kullanılmıştır. Duyarlılık sonuçları European Committee for Antimicrobial Susceptibility Tests (EUCAST)'ne göre değerlendirilmiştir (6).

Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporu, "Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data (CLSI 2014, M39-A4)" ve buna bağlı kalınarak hazırlanmış olan KLİMUD 'Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi'nde yer alan kriterlere göre hazırlanmıştır (7, 8). Çalışmada *S. aureus*, ve *K. pneumoniae* için 30 ve üzeri sayıda bakteri izolatu, *E. coli* için standart öneri olan 30 izolattan daha az bakteri izolatu için hesaplama yapılmıştır. Tarama amaçlı toplanan örneklerden saptanan etkenler çalışmaya alınmamıştır. Rutin olarak test edilen ilaçlar ve bunlara ait duyarlılık yüzdeleri bildirilmiştir. Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları kurumumuza özgü duyarlılık verilerinden elde edilmiştir.

Etik Kurul

Çalışmamızın SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'dan Karar No: 2022/04-28 Tarih:15/04/2022 ile etik kurul onayı bulunmaktadır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel olarak ki-kare testi ile yoğun bakımlar ve servislerde tedavi gören hastalardan izole edilmiş bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonuçlarındaki farklılıklar incelenmiş ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

On iki aylık süre içinde kan kültürlerinden toplam 396 mikroorganizma tanımlanmıştır. *S. aureus* izolatlarında metisilin direnç oranı %31.4 bulunmuştur. Vankomisin, linezolid ve teikop-

lanin'in tedavi için en uygun antimikrobiyal ilaçlar olduğu; bunlara ek olarak gentamisin ve klindamisin seçeneğinin olduğu görülmüştür. *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem grubu antimikrobiyal ilaçlara düşük duyarlılık bulunmuş, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) oranları yüksek saptanmıştır. *E. coli* izolatlarında %68, *K. pneumoniae* izolatlarında %88 GSBL oranı saptanmıştır. *E. coli* izolatlarının gentamisin, amikasin ve piperasilin+tazobaktam duyarlılığı sırasıyla %46, %66, %54 olduğu, *K. pneumoniae* izolatlarının amikasin, gentamisin, piperasilin+tazobaktam ve siprofloksasin duyarlılığı sırasıyla, %30, %21, %13 ve %10 olarak bulunmuştur. Bakterilerin duyarlılık oranları gösterilmiştir (**Tablo 1, 2 ve 3**).

Tablo 1: Kültüründe üreyen *Escherichia coli* için kümülatif antibiyogram duyarlılıkları

| %S | İzolot sayısı | AMP | AMC | TZP | CZ | CXM | CAZ | CRO | CEP | AK | GN | CIP | SXT | TIG | ETP | MEM | GSBL |
|--------|---------------|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| SERVİS | 71 | 39 | 63 | 34 | 1 | 1 | 36 | 31 | 34 | 62 | 42 | 31 | 31 | 31 | 25 | 32 | 48 |
| YBÜ* | 25 | 4 | 32 | 26 | 4 | 8 | 25 | 29 | 33 | 75 | 54 | 29 | 41 | 58 | 23 | 21 | 71 |
| TOPLAM | 96 | 29 | 33 | 54 | 2 | 12 | 33 | 30 | 34 | 66 | 46 | 30 | 34 | 39 | 21 | 33 | 68 |

*Standart öneri olan 30 izolattan daha az sayıda izolat için hesaplama yapılmıştır.

%S: duyarlılık yüzdesi, AMP: ampicilin, CZ: sefazolin, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, CRO: seftriaksan, CEP: sefepim, AMC: amikasin, GN: gentamisin, CIP: siprofloksasin, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol, TIG: tigesiklin, ETP: ertapenem, MEM: meropenem, GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Tablo 2: Kan Kültüründe üreyen *Klebsiella pneumoniae* için kümülatif antibiyogram duyarlılıkları

| %S | İzolot sayısı | AMC | TZP | CZ | CXM | CAZ | CRO | CEP | AK | GEN | CIP | SXT | ERT | MEM | GSBL |
|--------|---------------|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| SERVİS | 53 | 11 | 13 | 0 | 0 | 11 | 12 | 12 | 19 | 13 | 13 | 18 | 19 | 21 | 65 |
| YBÜ | 145 | 7 | 13 | 0 | 0 | 6 | 5 | 4 | 48 | 33 | 6 | 27 | 15 | 25 | 62 |
| TOPLAM | 198 | 9 | 13 | 0 | 0 | 9 | 9 | 9 | 30 | 21 | 10 | 21 | 18 | 26 | 64 |

%S: duyarlılık yüzdesi, CZ: sefazolin, CXM: sefuroksim, CAZ: seftazidim, CRO: seftriaksan, CEP: sefepim, AMC: amikasin, GEN: gentamisin, CIP: siprofloksasin, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol, TIG: tigesiklin, ETP: ertapenem, MEM: meropenem, GSBL: genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Tablo 3: Kan Kültüründe üreyen *Staphylococcus aureus* için kümülatif antibiyogram duyarlılıkları

| %S | İzolot sayısı | OX | PEN | ER | KLİ | SXT | GEN | CIP | LEV | FA | FOS | VAN | TEC |
|--------------------------|---------------|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|
| MRSA* | 33 | 0 | 0 | 48 | 42 | 30 | 60 | 33 | 27 | 30 | 42 | 100 | 100 |
| MSSA** | 72 | 100 | 54 | 59 | 80 | 72 | 76 | 56 | 51 | 94 | 83 | 100 | 100 |
| Tüm <i>S.aureus</i> 'lar | 105 | 68 | 52 | 56 | 68 | 59 | 71 | 49 | 47 | 74 | 70 | 100 | 100 |

*MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* **MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*

%S : duyarlılık yüzdesi; MRSA, metisilin dirençli *S. aureus*; MSSA, metisilin duyarlı *S. aureus*; OX: oksasilin, PEN: penisilin, ER: eritromisin, KLİ: klindamisin, SXT: trimetoprim-sulfametoksazol, GEN: gentamisin, CIP: siprofloksasin, LEV: levofloksasin, FA: fusidik asit, FOS: fosfomisin, VAN: vankomisin, TEC: teicoplanin

TARTIŞMA

Dolaşım sistemi enfeksiyonları mortalite ve morbiditesi en yüksek olan hastalıkların başında gelmektedir. Tanısının altın standart yöntem olarak kan kültürü kabul edilmektedir (9). Yoğun

bakım ünitelerinde (YBÜ) enfeksiyon etkeni dirençli Gram-negatif bakteri oranlarının yakın tabii ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için önem taşımaktadır. Kritik durumdaki hastaların yattığı YBÜ gibi bölümlerde antimikrobiyal direncin takibinde kullanılacak yöntemlerden biri kümülatif antimikrobiyal duyarlılık testleridir. Bu testler aynı bölgedeki hastaneler arasında karşılaştırma yapmayı ve hastanelerdeki direnç profilini belirlemeyi kolaylaştırır. Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları, antimikrobiyal ilaç yönetim programlarının önemli bir unsurudur. Klinik örneklerden alınan kültür sonuçlarının raporlanması öncesinde şüpheli bakteri enfeksiyonunun ampirik tedavisinin seçiminde kullanılır (10, 11). Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporları düzenli olarak güncellenerek enfeksiyon durumunda kullanılacak ilaçlar konusunda kliniklere yol gösterici olmaktadır. Yöntemin standardizasyonu ile, farklı hastaneler arasında karşılaştırma yapılabilmekte ve bölgedeki direnç oranları hakkında bilgi sahibi olunup, yüksek dirence yol açan eksik olan noktalar tanımlanabilmektedir (12). Üçüncü basamak hastanelerde bazı türlerin direnç profilinde benzerlik olsa da dirençli olan bakteri türleri birbirinden farklıdır (13). Bu çalışmaya dahil edilen hasta örnekleri yoğun bakım ve servis olmak üzere iki farklı grup halinde incelenmiştir. *S. aureus*'da metisilin direnci %31.4 bulunmuştur. Şafak ve ark. 11559 kan kültüründen tanımlanan *S. aureus* izolatlarını 2010-2015 yılları arasında incelemişler ve Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) oranını %63,6 olarak bildirmişlerdir (14). Bu oran bizim çalışmamızda saptadığımızdan oldukça yüksektir. *Enterobacteriaceae* ailesine ait etkenler değerlendirildiğinde *E. coli*'de duyarlılık oranlarında yoğun bakım ve servisten izole edilenler arasında fazla bir fark bulunmazken *K. pneumoniae*'de incelenen antibiyotik duyarlılık oranlarının oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir. *E. coli* izolatlarında %88 GSBL oranı saptanırken *K. pneumoniae* izolatlarında %64 GSBL oranı görülmüştür. Şafak ve ark. çalışmalarında *E. coli* izolatlarında GSBL oranını %49 olarak bildirmiş, sırasıyla piperasilin+tazobaktam duyarlılığını %88, amikasin duyarlılığını %97,5, gentamisin duyarlılığını %68,6 olarak bulmuşlar ve karbapenem direncine rastlamadıklarını belirtmişlerdir. *K. pneumoniae* izolatlarının

piperasilin-tazobaktam duyarlılığını %48,5, siprofloksasin duyarlılığını %68, amikasin duyarlılığını %84,5 gentamisin duyarlılığını %60,5 olarak bulmuşlar ve karbapenem direncini %41 olarak saptadıklarını belirtmişlerdir (14). Kılınc ve ark. çalışmalarında 1646 kan izolatu incelemişler, izole edilen *E. coli* türlerinde gentamisin için % 63, kinolon için %36 ve seftazidim için %27 duyarlılık oranı bildirmişlerdir (15).

Bizim çalışmamızda *E. coli* izolatlarının gentamisin, amikasin ve piperasilin+tazobaktam duyarlılığının sırasıyla %46, %66, %54 olduğu, *K. pneumoniae* izolatlarının amikasin, gentamisin, piperasilin+tazobaktam ve siprofloksasin duyarlılığının ise sırasıyla, %30, %21, %13 ve %10 olduğu bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalara göre duyarlılık oranlarımızın oldukça düşük olduğu görülmüştür. Hastanelerin hizmet sunduğu bölgenin hasta grupları ve demografik özellikleri değişmektedir. Bununla bağlantılı olarak hastanelerdeki etken mikroorganizmaların ve direnç profillerinin dağılımında ayrıca antimikrobiyal kullanım politikalarında farklılık bulunmaktadır. Bu nedenle her hastanenin kendisine ait kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporlarını oluşturması uygundur. Kümülatif antimikrobiyal duyarlılık raporlarının hazırlanmasının daha pratik hale dönüştürülmesi açısından mevcut Hastane Bilgi Yönetim Sistemi ile uyumlu farklı yazılım sistemleri geliştirilebilir. Böylece her kurumun kendi kümülatif antimikrobiyal duyarlılık verilerini analiz etmesi kolaylaşacak bu da enfeksiyonlara uygun antimikrobiyal ilaç seçiminde önemli bir yol gösterici kaynak olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Horvat RT. Review of antibiogram preparation and susceptibility testing systems. Hosp Pharm. 2010;45(11):6-9.
2. Köksal İ. Hangi enfeksiyon? Hangi antibiyotik? ANKEM Dergisi. 2007;21(2):126-32.
3. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections, Clin Infect Dis. 2001;33(3):324-30.
4. Öksüz L, Aktaş Z. Bir Üniversite Hastanesinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakterilerin Kümülatif Antibiogram Sonuçları. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi. 2020;3(2):36-44.

5. Gürbüz M, Şen ET, Demir C, Esen B. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Yatan Hasta Kümülatif Antibiyotik Duyarlılık Raporu 2020. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2021;51(4):382-92.

6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST 2021. Available from: <http://www.eucast.org/>. Erişim tarihi: (15/05/2021).

7. CLSI. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data. 4th Edition. Document M39-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne: ABD; 2014.

8. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Antibiyotik Duyarlılık Verilerinin Analizi ve Sunumu Rehberi. KLİMUD Kaynak No: 15, Ankara, Mayıs 2019. Available from: <https://www.klimud.org/content/44/rehberler>. Available from: <https://www.klimud.org/content/44/rehberler>. Erişim tarihi: 15/05/2021.

9. Atik TK, Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Ünlü GV. Kan Kültürlerinden Soyutlanan Bakterilerin Tanımlanması ve Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Saptanması. ANKEM Dergisi. 2021;35(2):53-62.

10. Knorring NV, Nana T, Chibabhai V. Cumulative antimicrobial susceptibility data for a tertiary-level paediatric oncology unit in Johannesburg, South Africa. SA J Oncol. 2019;3(1):1-8.

11. Kurç MA, Tombak Ö, Gülen D, Topkaya AE. Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kümülatif Antibiyotik Duyarlılık Raporu (2014-2015). ANKEM Dergisi 2018; 32(1): 17-24.

12. Pakyz AL. The utility of hospital antibiograms as tools for guiding empiric therapy and tracking resistance. Pharmacotherapy. 2007;27(9):1306-12.

13. Yürüyen C, Dinçer ŞD, Yanılmaz Ö, Boz ES, Aksaray S. Yoğun Bakım Ünitelerinde Kümülatif Antibiyogram ile Antibiyotik Direncinin İzlenmesi. Mikrobiyol Bul. 2018;52(4):329-39.

14. Şafak B, Kılınc O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. KLİMİK Dergisi. 2016;29(2):60-4.

15. Kılınc Ç, Güçkan R, Kahveci M, ve ark. Kan kültürlerinde üreyen Gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. Int J Basic Clin Med. 2015;3(3):125-30.

COVID-19 PANDEMİSİNDE TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARIN KARŞILAŞTIĞI ZORLUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE CHALLENGES FACED BY CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Ayşe GÜNGÖR, Ayşegül BÜKÜLMEZ

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

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma ile Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı çocuk hastaların ve ailelerinin COVID-19 pandemisi sırasında yaşadıkları zorlukların değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde 1 Mayıs 2020 - 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya 4-18 yaş arası Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı ile takip edilen 102 hasta ve ebeveyn çifti dahil edildi. Tüm veriler, "Google Formlar" platformu aracılığıyla online anket yöntemiyle toplandı. İstatistiksel analiz için SPSS 26 paket programı kullanıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan hastaların 55'i kız (%53,9) ve 47'si ise erkek idi. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 13.02 ± 3.9 yıl olarak bulundu. Pandemi döneminde katılımcı olguların 62'sinin (%60,8) insülin tedavi dozunda artış olduğu, 21'inin (%20,6) hiperglisemi atağı, 61'inin (%59,8) hipoglisemi atağı yaşadığı saptandı. Olguların 44'ünün (%43,1) abur-cubur tüketiminin arttığı ve 60'nın (%58,8) uyku alışkanlığının etkilendiği bulundu.

SONUÇ: Bu çalışma, Diabetes Mellitus tanılı çocukları olan ebeveynlerin pandemi döneminde COVID-19 hakkında yeterli bilgiye sahip olduklarını gösterdi. Ayrıca pandemi sürecinde Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı alan hastaların diyetlerine uyum sorunları yaşadıkları, uyku düzenlerinin değiştiği ve hastalığı kontrol altında tutabilmek için profesyonel sağlık desteğine ihtiyaç duydukları belirlendi.

ANAHTAR KELİMELER: Diabetes Mellitus, COVID-19, Pandemi, Çocuk.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the difficulties experienced by pediatric patients diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus and their families during the COVID-19 pandemic.

MATERIAL AND METHODS: This study was conducted at the Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital Child Health and Diseases Clinic between May 1, 2020 and July 1, 2020. 102 patients and their parent pairs, aged between 4 and 18, diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus, were included in the study. All data were collected by an online survey method through the "Google Forms" platform. The SPSS 26 package program was used for statistical analysis and $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: Of the patients included in the study, 55 were female (53.9%) and 47 were male. The average age of the patients participating in the study was found to be 13.02 ± 3.9 years. It was determined that during the pandemic period, 62 (60.8%) of the participating cases had an increase in their insulin treatment dose, 21 (20.6%) experienced a hyperglycemia attack, and 61 (59.8%) experienced a hypoglycemia attack. It was found that junk food consumption increased in 44 (43.1%) of the cases and the sleeping habits of 60 (58.8%) were affected.

CONCLUSIONS: This study showed that parents of children diagnosed with Diabetes Mellitus had sufficient knowledge about COVID-19 during the pandemic. During the pandemic, it was also determined that patients diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus had problems adapting to their diet, their sleep patterns changed and they needed professional health support to keep the disease under control.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus, COVID-19, Pandemics, Children.

Geliş Tarihi / Received: 12.10.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 23.10.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Ayşe GÜNGÖR

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

E-mail: dr.aysegolcurgungor@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-2095-7606, 0000-0002-6013-5172

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (05.06.2020/2020-260).

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan şehrinde yeni bir bulaşıcı hastalık gözlemlendi. Birçok bilinmeyen kaynaklı pnömoni vakasının bildirildiği bu hastalık tüm dünyaya hızla yayılım gösterdi ve koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak tanımlandı (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Şubat 2020'de virüse Şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) adı verildi ve 11 Mart 2020'de pandemi ilan edildi (2, 3). COVID-19, asemptomatik hastalıktan solunum sıkıntısı, şok, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), kardiyak arrest, çoklu organ yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden durumlara kadar değişen bir klinik seyir gösterdi (4). Pandeminin ilk döneminde COVID-19 vakalarının %1-5'ini çocuk vakaların oluşturduğu bildirilirken Amerikan Pediatri Akademisi'nin raporlarına göre, çocuk vakaların tüm vakaların yaklaşık %19'unu oluşturduğu rapor edildi (5). Çocukluk çağı vaka serilerinde şiddetli ve kritik hastalık oranı %3-12, mortalite oranı %0,03-0,17 olarak bildirildi (6, 7).

Diabetes mellitus (DM), dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olup mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile kişilerin yaşam beklentisini etkilemektedir. Küresel Hastalık Yüklü raporlarına göre 1-19 yaş arası diyabet yaygınlığı 1990'da 5,7 milyonken, 2017'de 8,8 milyona ulaştığı bilinmektedir (8). COVID-19'un erişkinlerde obezite, diyabet ve regüle edilemeyen hiperglisemi sıklığında artış ve yoğun bakım ünitesinde yatış gibi olumsuz sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirildi (9, 10). Ayrıca pandemi sürecinde çocuklarda diyabet tanısının geciktiği, bilinen diyabet hastalarında ve yeni tanı alanlarda diyabetik ketoasidoz şiddetini değiştirdiği gözlemlendi. COVID-19 enfeksiyonunu asemptomatik geçiren çocuklarda bile Tip 1 DM gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirildi (11). Dünyada COVID-19 salgını nedeniyle bireylerin yaşam tarzlarının büyük ölçüde değiştiği ve bunun bazı fiziksel ve psikolojik sonuçlarının olduğu, daha önceden Tip 1 DM gibi kronik hastalığı olanların ise daha çok etkilendiği görüldü (12). Bu çalışmada COVID-19 pandemisi sırasında Tip 1 DM'li çocukların fiziksel aktivite ve beslenme alışkanlıklarının, sağlık kurumlarına başvuru durumlarının ve tedaviye ulaşmada yaşadıkları sıkıntılarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel tanımlayıcı bir çalışma olup Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde 1 Mayıs 2020 – 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmaya Tip 1 DM tanısı olan 4-18 yaş arası hasta ve ebeveynlerinin dahil edilmesi planlandı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin sözlü ve yazılı onamları alındı. Hariç tutulma kriterleri ise hastada eşlik eden başka fiziksel ya da ruhsal kronik hastalığın olması, hastanın 4 yaşından küçük olması olarak belirlendi. Tüm veriler, "Google Formlar" platformu aracılığıyla online anket yöntemiyle toplandı. Anket formunun ilk bölümü cinsiyet, yaş, boy, kilo, aile geliri gibi sosyodemografik özelliklerin sorgulandığı toplam 18 sorudan, ikinci bölümü ise COVID-19 pandemisi döneminde Tip 1 DM hastalarının ve ailelerinin karşılaşılabileceği zorlukların sorgulandığı toplam 55 sorudan oluşmaktaydı. Hastaların yaşa göre ağırlık (YGA) ve yaşa göre boy (YGB) Z skorları Child Metrics WHO referanslarına göre hesaplandı (13).

Etik Kurul

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 05.06.2020, Karar No:2020/260).

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler yüzde ve frekanslar olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ve Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik değişken karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişken karşılaştırmasında normal dağılımın olduğu durumlarda bağımsız gruplar t testi, normal dağılımın olmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analizler SPSS 26.0 (IBM Corp. 2019 IBM SPSS Statisticsfor Windows, version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı ile yapıldı ve $p < 0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Tip 1 DM tanılı 102 hasta - ebeveyn çifti katıldı. Ankete katılanların 75'ini (%73.5) anneler, 27'sini (%26.5) babalar oluş-

turmaktaydı. Ankete katılanların sosyodemografik özellikleri **Tablo 1**'de gösterildi.

Tablo 1: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri (n=102)

| Özellik | n (%) |
|-------------------------------|-----------|
| Katılımcı | |
| Anne | 75 (73.5) |
| Baba | 27 (26.5) |
| Medeni durum | |
| Evli | 71 (69.6) |
| Boşanmış | 31 (30.4) |
| Ebeveyn eğitim durumu | |
| Üniversite mezunu | 23 (22.5) |
| Ortaokul-Lise mezunu | 45 (44.1) |
| İlkokul mezunu | 30 (29.4) |
| Okur-Yazar | 4 (4) |
| Ebeveyn çalışma durumu | |
| Sadece baba çalışıyor | 73 (71.6) |
| Anne ve baba çalışıyor | 14 (13.7) |
| Sadece anne çalışıyor | 4 (3.9) |
| Ne anne ne de baba çalışmıyor | 11 (10.8) |
| Aile yapısı | |
| Çekirdek aile | 89 (87.3) |
| Geniş aile | 13 (12.7) |
| Ailedeki çocuk sayısı | |
| 1 | 6 (5.9) |
| 2 | 36 (35.3) |
| 3 | 42 (41.2) |
| ≥4 | 18 (17.6) |
| Yaşadığı yer | |
| Şehir merkezi | 58 (56.9) |
| Köy | 24 (23.5) |
| İlçe | 20 (19.6) |
| Aylık toplam gelir | |
| 3000 TL'nin altında (n-%) | 60 (58.8) |
| 3001-6000 TL (n-%) | 34 (33.3) |
| 6001-9000 TL (n-%) | 6 (5.9) |
| 9001 TL ve üzeri (n-%) | 2 (2) |

Hastaların 47'si (%46.1) erkek idi. Kızların yaş ortalaması 13.11 ± 4.1 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 12.91 ± 3.9 yıl idi. Hastaların tanı alma yaşı ortalamaları 8.07 ± 4.5 yıl idi. Erkek ve kız çocuklarının yaş grupları dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.545$). Hastaların YGB, vücut ağırlığı ve boy Z skorlarında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla; $p=0.848$, $p=0.837$, $p=0.224$). Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalamaları erkeklerde 19.71, kızlarda 20,80 olarak bulundu. VKİ Z skorları cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.365$).

Katılımcıların COVID-19 ile ilgili sorulara verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde, "COVID-19 nasıl bulaşır?" sorusuna 65'i (%63.7) "Damlacık ve kan yoluyla", 33'ü (%32.4) "Sadece damlacık yoluyla" ve 4'ü (%3.9) "Sadece kan yoluyla" bulaştığı cevabını verdi. "Çocuğunuzun diyabet hastalığı olmayan çocuklara göre COVID-19'a yakalanma riskinin yüksek olduğunu düşünüyor musunuz?" sorusuna 80'i (%80.4) "Evet", 20'si (%19.6) "Hayır" cevabını verdi.

"COVID-19'dan korunmak için aşağıdaki yöntemlerden hangisi etkilidir?" sorusuna 93'ü (%91.2) "Elleri sık sık su ve sabun ile yıkamak", 49'u (%48) "Grip benzeri semptomları olan kişi-

lerden uzak durmak", 40'ı (%39.2) "Yüze dokunmaktan kaçınmak" ve 38'i (%37.3) "Elleri alkol bazlı dezenfektanla temizlemek" cevabını verdi. "COVID-19 hangi yaş grubundakileri etkiler?" sorusuna 18'i (%17.6) "65 yaş üstü" ve 5'i (%4.9) ise "20-65 yaş arası", 79'u (%77.5) "Hepsi" cevabını verdi. Katılımcıların COVID-19 önlemleri ile ilgili sorulara verdikleri yanıtların dağılımı **Tablo 2**'de gösterildi.

Tablo 2: Katılımcıların COVID-19 önlemleri ile ilgili sorulara verdikleri yanıtların dağılımı (n=102)

| Soru | n (%) |
|--|-----------|
| COVID-19 virüsünü öldürmek için yüzde kaç alkol içeren dezenfektanlar kullanılmalıdır? | |
| %40 | 5 (4.9) |
| %50 | 12 (11.8) |
| %60 | 21 (20.6) |
| %70 | 64 (62.7) |
| COVID-19 virüsünü öldürmek için eller en az ne kadar süre yıkanmalıdır? | |
| 10 sn | 1 (1) |
| 15 sn | 6 (5.9) |
| 20 sn | 95 (93.1) |
| COVID-19 salgınında ev dışındaki bireylerle iletişiminizde sosyal mesafe kurallarına özen gösteriyor musunuz? | |
| Evet | 98 (96.1) |
| Hayır | 4 (3.9) |
| COVID-19 hastalığı salgınında dışarıya çıkarken maske kullanıyor musunuz? | |
| Evet | 102 (100) |
| Hayır | 0 (0) |
| COVID-19 hastalığından korunmak için sosyal mesafe ne kadar olmalıdır? | |
| Kişiler arası en az 2 metre | 61 (59.8) |
| Kişiler arası en az 1 metre | 41 (40.2) |
| COVID-19 hastalığından çocuklarınızı korumak ve bağışıklık sistemlerini güçlendirmek için beslenmesine dikkat etmenin önemli olduğunu düşünüyor musunuz? | |
| Evet | 102 (100) |
| Hayır | 0 (0) |
| COVID-19 hastalığı salgınında vitamin-mineral takviyesi veriyor musunuz? | |
| Evet | 29 (28.4) |
| Hayır | 73 (71.6) |

"Yeni tip koronavirüs hastalığından dolayı okulların kapanmasıyla beraber çocuğunuzda aşağıdaki belirtilerden hangilerinde artma gözlemlediniz?" sorusuna 50'si (%49) "Sinirlilik", 39'u (%38.2) "Kilo artışı", 24'ü (%23.5) "İştah artışı" cevabını verdi. Son 1 yıl içerisinde çocuklarına aşı yaptırap yaptırmadıkları sorgulandığında 84'ü (%82.3) son 1 yıl içerisinde herhangi bir aşı yaptırmadığını, 12'si (%11.8) grip aşısı ve 6'sı (%5.9) pnömokok aşısı yaptırdığını belirtti. "Pandemi döneminde çocuğunuzun uyku düzeni ve kalitesinde bir değişiklik oldu mu?" sorusuna 42'si (%41.2) "Hayır", 41'i (%40.2) "Uyku süresi arttı", 19'u (%18.6) "Uyku süresi azaldı" cevabını verdi.

"Pandemi döneminde çocuğunuzun abur-cubur alımı arttı mı?" sorusunu 44'ü (%43.1) "Evet", 58'i (%56.9) "Hayır" cevabını verdi. "Pandemi döneminde çocuğunuzun insülin dozu arttı mı?" sorusuna katılımcıların 62'si (%60.8) "Evet" cevabını verdi. Pandemi döneminde diabetes mellitus'un kontrolü ve tedavisi ile ilgili sorulara verilen yanıtların dağılımı **Tablo 3**'te verildi.

"Pandemi döneminde çocuğunuza egzesiz yaptırdınız mı?" sorusuna katılımcıların 71'i (%69.6) "Evet", 31'i (%30.4) "Hayır" cevabını

verdi. Katılımcıların pandemi döneminde egzersiz alışkanlıkları ile ilgili sorulara verdikleri yanıtların dağılımı **Tablo 4**'te gösterildi.

Tablo 3: Katılımcıların pandemi döneminde diabetes mellitusun kontrolü ve tedavisi ile ilgili sorulara verdikleri yanıtların dağılımı (n=102)

| Soru | n (%) |
|--|-----------|
| Pandemi döneminde çocuğunuzun ihtiyacı olan insülin dozu arttı mı? | |
| Evet | 62 (60.8) |
| Hayır | 40 (39.2) |
| Pandemi döneminde çocuğunuzda hiperglisemi atağı (kan şekeri 250 mg/dl'nin üzerinde) oldu mu? | |
| Olmadı | 21 (20.6) |
| Haftada 1-2 kez | 51 (50) |
| Hergün | 16 (15.7) |
| Ayda 1-2 kez | 14 (13.7) |
| Pandemi döneminde çocuğunuzda hipoglisemi atağı oldu mu? | |
| Olmadı | 61 (59.8) |
| Haftada 1-2 kez | 25 (24.5) |
| Hergün | 2 (2) |
| Ayda 1-2 kez | 14 (13.7) |
| Çocuğunuzun en son Hemogloblin A1c değeri kaçtı? | |
| Bilmiyorum | 14 (13.7) |
| 5.00-6.00 arasında | 8 (7.8) |
| 6.01-7.0 arasında | 12 (11.8) |
| 7.01-8.0 arasında | 30 (29.4) |
| 8.01-9.0 arasında | 18 (17.6) |
| 9.01-10.0 arasında | 11 (10.8) |
| ≥10.01 | 9 (8.8) |
| Pandemi döneminde insüline ulaşım konusunda sorun yaşadınız mı? | |
| Evet | 2 (2) |
| Hayır | 100 (98) |
| Pandemi döneminde çocuğunuz için diyabet konusunda telefonla profesyonel destek aldınız mı? | |
| Evet | 71 (69.6) |
| Hayır | 24 (23.5) |
| Evet, takipli merkezimin diyabet hemşiresinden | 3 (2.9) |
| Evet, diyetisyenden | 2 (2) |
| Evet, aile hekimimden | 2 (2) |
| Evet, takip eden hekimimden | 2 (2) |
| Pandemi döneminde çocuğunuz diyabet diyetine uyum konusunda problem yaşadınız mı? | |
| Ara ara diyetin dışına çıktık | 67 (65.7) |
| Diyetine uydu | 22 (21.6) |
| Hiç uymadık | 13 (12.7) |

Tablo 4: Katılımcıların pandemi döneminde egzersiz alışkanlıkları ile ilgili sorulara verdikleri yanıtların dağılımı (n=102)

| Soru | n (%) |
|---|-----------|
| Pandemi döneminde çocuğunuzda egzersiz yaptırınız mı? | |
| Evet | 71 (69.6) |
| Hayır | 31 (30.4) |
| Pandemi döneminde çocuğunuz hangi egzersizi ne kadar süre ile yaptı? | |
| Evede vücut egzersizleri | 32 (45.1) |
| Yürüyüş | 29 (40.8) |
| Diğer egzersiz türlerinden birini | 10 (14.1) |
| Günlük 30 dk | 37 (52.1) |
| Günlük 30-60 dk arasında | 19 (26.8) |
| Günlük 1-2 saat arasında | 12 (16.9) |
| Günlük en az 2 saat | 3 (4.2) |
| Evede egzersiz programının düzenlenmesinde bir uzmandan yardım aldınız mı? | |
| Evet | 12 (11.8) |
| Hayır | 90 (88.2) |
| Evede egzersiz düzenlenmesine ilişkin bir yardım aldığınız kimden aldınız? | |
| Diyabet uzmanı hekim | 5 (4.9) |
| Aile hekim | 5 (4.9) |
| Diyabet hemşiresi | 2 (2) |

TARTIŞMA

Tip 1 DM tanılı çocukların ebeveynlerinin COVID 19 ile ilgili bilgi düzeylerinin değerlendirildiği bu çalışmada katılımcıların %63,7'si (n=65) COVID-19 virüsünün damlacık yoluyla bulaştığını belirtti. Pal ve ark.'larının COVID-19 pandemisi sürecinde Tip 1 DM tanılı 30 adölesan ile yaptıkları çalışmada benzer şekilde katılımcıların %83'ü COVID-19 virüsünün damlacık yoluyla bulaştığını bildirdiler (14). Ayrıca bu çalışmada COVID-19 salgınından korunmak için katılımcıların %91,2'si (n=93) ellerini sık sık su ve sabun ile yıkadığını, %48'i (n=49) grip benzeri semptomları olan kişilerden uzak durduğunu, %39,2'si (n=40) yüze dokunmaktan kaçındığını ve %37,3'ü (n=38) ellerini alkol bazlı

dezenfektanla temizlediğini belirtti. Bükülmez ve ark.'ları çölyak hastası olan çocukların ebeveynlerinin COVID-19 hastalığından korunmak için %80,8'inin (n=59) elleri sık sık sabun ve su ile yıkamayı, elleri alkol bazlı dezenfektanla temizlemeyi, yüze dokunmaktan kaçınmayı önemli bulduklarını bildirdiler (15). Her iki çalışmada yanıtların farklı olmasının, katılımcıların sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel düzeylerinin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çünkü sosyo-ekonomik durum, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıklara ilişkin bilgi ve farkındalığın önemli bir belirleyicisidir (16). Ayrıca eğitim durumunun da hastalık hakkında bilgi sahibi olma ve hastalığın farkındalığında önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (17).

Bu çalışmada katılımcıların %69,6'sının (n=71) çocuğuna egzersiz yaptırdığı saptandı. Pal ve ark.'ları karantina sırasında katılımcıların karşılaştığı sorunları inceledikleri çalışmalarında, bireylerin %90'ının fiziksel aktivitesinin azaldığını bildirdiler (14). Tural'ın COVID-19 pandemisi dönemi ev karantinası altındaki 260 erişkin üzerinde yaptığı çalışmada olguların %50,8'inin (n=132) egzersiz yaptığı bildirilmiştir (18). Sankar ve ark.'ları 110 diyabetli erişkinde yaptıkları çalışmada COVID-19 karantinasının yaşam tarzı üzerindeki etkilerini araştırmış ve fiziksel aktivitenin yaşa bağlı olarak azaldığını bildirmişlerdir (19).

Çalışmamızda Tip 1 DM tanılı çocukların %82,3'üne (n=84) son 1 yıl içinde grip veya pnömokok aşısı yapılmadığı, %11,8'ine (n=12) grip aşısı ve %5,9'una (n=6) pnömokok aşısı yapıldığı bildirildi. Literatürde diyabetik hastalarda aşılama oranları ile ilgili farklı sonuçlar yer almaktadır. Moreno-Fernandez ve ark.'larının Tip 1 DM tanılı çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada grip aşısı ile (influenza) aşılama oranının %50, pnömokok aşısı ile aşılama oranının %18 olduğu bildirilmiştir (20). Almusalam ve ark.'larının birinci basamağa başvuran diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada ise influenza ve pnömokok aşısı yaptırma oranları sırası ile %48,8 ve %2,8 olarak tespit edilmiştir (21). Erbay ve ark.'ları, üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda yaptıkları çalışmada diyabetik grupta influenza ve pnömokok aşısı ile aşılama oranlarını %7,6 ve %0,2 olarak bulmuşlardır (22).

Çalışmamızda influenza ve pnömokok aşılı ile aşılanma oranları, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak düşük bulundu. Bu çalışmada katılımcıların %98'i (n=100) insüline ulaşım konusunda sıkıntı yaşamadıklarını, %60,8'i (n=62) çocuklarının ihtiyaç duydukları insülin dozunun arttığını ve %65,7'si (n=67) çocuklarının diyabet diyetine uyum konusunda problem yaşadığını belirttiler. Pal ve ark.'ları yaptıkları çalışmada katılımcıların %72'sinin karantinanın başlangıcından itibaren kan şekerelelerinin yüksek seviyelerde olduğunu, çoğunluğun ise insülin temininde veya sağlıklı bir diyetin sürdürülmesinde herhangi bir zorluk yaşamadığını bildirmişlerdir (14). Cicero ve ark.'ları COVID-19 ile ilgili karantinanın diyet alışkanlıkları üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada karantinanın, diyet alışkanlıklarını kötüleştirdiğini, sağlıksız besinlerin alımının artmasına neden olabileceğini ve bu alışkanlıkların kalıcı hale gelmesi halinde gelecekte sağlık sorunlarına sebep olabileceğini saptamışlardır (23). Bodur ve ark.'ları Tip 1 DM tanılı adölesanların diyet kalitesini etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmalarında katılımcıların %15,5'inin sağlıklı diyet kalitesine sahip olduklarını bildirmişlerdir (24). Tip 1 diyabetli ergenlere diyabet ve beslenme eğitiminin deneyimli bir çocuk diyabet ekibi tarafından verilmesinin, glisemik kontrolün sağlanması ve diyabetin prognozunun iyileştirilmesi açısından çok önemli olduğu gösterilmiştir (25). Pal ve ark.'larının yaptığı çalışmada hastaların %72'sinde glisemik kontrollerin kötüleştiği, fiziksel aktivitenin %90 azaldığı görülmüş olup glisemik kontrollerin kötüleşmesi fiziksel aktivitedeki azalmaya bağlanmıştır (14). Ancak yaptığımız çalışmada insülin ihtiyacının artmasının diyete uyumsuzluktan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Karantina döneminde okuldan uzak kalma, sosyal izolasyon ve eve bağımlı kalmanın çocuklarda stres oluşturduğu görülmüş olup yüksek miktarlarda yağ, karbonhidrat ve protein içeren gıdaların tüketilmesi alınan kalori miktarının artmasına yol açmıştır. Pandemi ile ilgili haberlerin izlenmesi ve okunmasının oluşturduğu stresin, çocuklarda sağlıksız gıda tüketiminde artışa yol açtığı görülmüştür (26).

Bu çalışmada karantina döneminde katılımcıların %43,1'i (n=44) çocuklarının abur-cubur tüketiminin arttığını belirtti. Pietrobelli ve ark.'ları

COVID-19 pandemisinin çocukların yeme alışkanlıkları üzerine etkilerini ortaya koymak için yaptıkları çalışmada, karantina sırasında cips, kırmızı et ve şekerli içecek alımının önemli ölçüde arttığını, spor aktivitelerinde geçirilen sürenin azaldığını, uyku süresinin arttığını tespit etmişlerdir (27). Sankar ve ark.'ları yaptıkları çalışmada katılımcıların % 80,9'unun (n=89) sebze tüketiminde, %42,7'sinin (n=47) meyve tüketiminde artış olduğunu ve %63,6'sında sağlıksız atıştırmalık tüketiminde azalma olduğunu bildirmişlerdir (19). Çalışmamızın bulguları Pietrobelli ve ark.'larının çalışmalarında elde ettikleri bulgular ile uyumlu iken Sankar ve ark.'larının bulguları ile uyum göstermemektedir. Bu çalışmada Tip 1 DM tanılı çocukların pandemi döneminde %38,2 (n=39)'unda kilo artışı, %23,5 (n=24)'inde iştah artışı tespit edildi. Pietrobelli ve ark.'ları COVID-19 pandemisi sırasında karantina nedeniyle evde kalan 41 çocukta yaptıkları çalışmada çocukların kilo alma eğilimlerinin arttığını bildirmişlerdir (27). Karantina dönemindeki sosyal izolasyonun anksiyete ve stresi arttırarak uyku bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir (28). Bükülmez ve ark.'larının yaptığı çalışmada ebeveynlerin %58,9'u (n=43) çocuklarının uyku düzeninin değiştiğini bildirmiştir (15). Aslan ve ark.'larının Tip 1 DM'li adölesan bireylerde uyku kalitesi ve beslenme durumlarını inceledikleri çalışmada, katılımcıların %40,8'i uyku kalitesinin kötü olduğunu belirtmiştir (29). Bhat ve ark.'larının pandeminin uyku bozuklukları ile ilişkisini inceledikleri çalışmada, pandeminin uyku kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğu; uykusuzluk, uyku bölünmesi, kabusların toplumda daha yaygın hale geldiği gösterilmiştir. Önceden var olan psikiyatrik hastalıkların, kentsel yaşamın, COVID-19 ile ilgili haberlere maruz kalmanın ana etkenler olduğu düşünülmüştür (30). Sankar ve ark.'ları yaptıkları çalışmada uyku kalitesinin pandemi öncesi döneme kıyasla daha az etkilendiğini, ayrıca uyku kalitesinin yaşlı grupta ve kadınlarda daha çok etkilendiğini bildirmişlerdir (19). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde pandemi döneminde uyku alışkanlıklarının değiştiği saptandı. Pla ve ark.'larının veri indirme sistemiyle elde edilen tahmini HbA1c değerlerini inceledikleri çalışmada, HbA1c düzeyleri karantina ön-

cesinde $7,21 \pm 0,78$, karantina döneminde $6,83 \pm 0,71$ olarak bulunmuştur ve bu sistemle hastalardan elde ettikleri kan şekeri ölçümleri ve HbA1c değerlerinin karantina öncesi döneme kıyasla önemli ölçüde iyileştiğini tespit etmişlerdir (31). Sankar ve ark.'ları ise karantina öncesi ($8,2 \pm 1,3$) ile karantina sonrası ($8,12 \pm 1,6$) HbA1c ortalamalarını karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (19). Çalışmamızda karantina sırasında $29,4$ ($n=30$) hastanın HbA1c değerine ulaşıldı ve HbA1c ortalamasının "7.01-8.0" aralığında olduğu saptandı.

Bu çalışmada pandemi sürecinde hastaların büyük çoğunluğunun profesyonel destek almadığı saptandı. Oysaki hastaların doktorları ve/veya diyabet eğitimcileri ile telekonsültasyon yoluyla insülin dozlarının ayarlanması ile tekrarlayan hiperglisemi ve hipoglisemi ataklarından kaçınabilecekleri bildirilmiştir (32). Ruiz ve ark.'larının yaptıkları çalışmada Tip 1 DM tanılı kişilerde teletıp kullanımının yüz yüze ziyaretlerle benzer etkin ve güvenilir sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (33). Alromaihi ve ark.'ları COVID-19 döneminde diyabet bakım hizmetlerinin sürdürülebilirliğini inceledikleri çalışmada telekonsültasyon yöntemiyle daha fazla hastaya ulaşabildiğini bulmuşlardır. COVID-19 sonrası dönemde telekonsültasyonun, özellikle diyabet gibi kronik hastalıklar için sağlık hizmeti sunumunun ayrılmaz bir parçası haline geleceğini, hastaların teknolojiye alışıkça bu hizmeti talep edeceklerini, birinci basamak hekimleri ve uzmanları arasındaki e-konsültasyon ve telekonsültasyonların da artacağını öngörmüşlerdir (34). Ek olarak, teledanışmalar, devam eden pandemi sırasında DM'li kişilere diyabet öz-bakım eğitimi vermenin bir yolu olabilir. Hekimler, Tip 1 DM tanılı kişilerin fiziksel aktivite türünü ve çeşidini seçmelerinde yardımcı olabilir ve örnek egzersiz videoları paylaşarak onlara rehberlik edebilir (35). Griffith ve ark.'ları çalışmalarında kırsal bir topluluktaki Tip 2 DM tanılı hastalarda telekonsültasyonun, diyabet ekibiyle eğitim ve tedavi yaklaşımlarını paylaşmak için yararlı bir araç olduğunu ve ayrıca HbA1c değerlerini iyileştirdiğini göstermişlerdir (36). Predieri ve ark.'ları yaptıkları çalışmada telekonsültasyon aracılığıyla sosyal mesafenin korunduğunu, SARS-CoV-2 bulaşma riskinin en aza indirildiğini ve hastalara daha iyi glisemik kontrol için

stratejiler önerildiğini bildirdiler (37). Banerjee ve ark.'ları COVID-19 döneminde hastaların diyabet öz bakımlarını inceledikleri çalışmada; hastaların ve doktorların yakın bir koordinasyon içinde çalışmasının diyabet bakımında önemli bir yer oluşturduğunu belirtmişlerdir (35).

Bu çalışma Tip 1 DM tanılı çocukların COVID-19 pandemisinde yaşadığı sıkıntıların değerlendirildiği literatürdeki az sayıdaki çalışmalardan biridir. Bu çalışma ile ebeveynlerin COVID-19 hastalığı ile ilgili bilgi düzeyi, çocukların beslenme alışkanlıklarındaki ve uyku düzenlerindeki değişiklikler, fiziksel aktiviteleri, aşı durumları, tedavilerine ulaşılabilirlikleri, hastalıkları ile ilgili profesyonel destek alma durumları değerlendirildi. Bu çalışmanın kısıtlılıkları örneklem büyüklüğünün küçük olması, kontrol grubunun olmaması ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışma ile ebeveynlerin çocuklarının COVID-19 hastalığına yakalanma riskinin sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olduğu ile ilgili farkındalıkları yüksek bulundu. Tip 1 DM tanılı çocuğu olan ebeveynlerin COVID-19 hastalığının bulaşma ve korunma yolları ile ilgili bilgilerinin yeterli olduğu saptandı. Çocukların iştahlarının arttığı ve buna bağlı olarak kilo alma durumlarının etkilendiği, uyku alışkanlıklarının değiştiği görüldü. Bu çalışma ile pandemi sürecindeki karantina uygulamasının Tip 1 DM'li çocuk hastalarda hastalığın kontrolü için gereken şartları olumsuz yönde etkilediği ortaya kondu.

KAYNAKLAR

1. Prosperi S, Chiarelli F. COVID-19 and diabetes in children. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2022;27(3):157-68.
2. International Committee on Taxonomy Viruses, Naming the 2019 Coronavirus. (2020). Available from: <https://talk.ictvonline.org/> (Accessed date: May 11, 2021).
3. World Health Organization, Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It. (2020). Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(COVID-2019\)-and-thevirus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(COVID-2019)-and-thevirus-that-causes-it) (Accessed date: July 6, 2021).
4. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infection in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-68.

5. American Academy of Pediatrics (August 2021). Children and COVID-19: state level data report. Erişim tarihi: 08.11.2022 <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-COVID-19-infections/children-and-COVID-19-state-level-data-report/>. Erişim tarihi: 08.11.20226.
6. Cui X, Zhao Z, Zhang T, et al. A systemic review and metaanalysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol.* 2021;93(2):1057-69.
7. Zacharia P, Jonhson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fisher A, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020;174:202430.
8. Lin X, Xu Y, Pan X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020;10(1):14790.
9. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* 2020;68(1):2-5.
10. Rezaei N, Montazeri F, Malekpour MR, et al. COVID-19 in patients with diabetes: factors associated with worse outcomes. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20(2):1605-14.
11. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care.* 2020;43(11):2870-2.
12. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):782-92.
13. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(2):182-4.
14. Pal R, Yadav U, Verma A, Bhadada SK. Awareness Regarding COVID-19 And Problems Being Faced By Young Adults With Type 1 Diabetes Mellitus Amid Nationwide Lockdown In India: A Qualitative Interview Study. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(1):10-5.
15. Bükülmez A, Baş MT, Çiftçi E. Evaluation Of Anti-COVID-19 Measures Taken By The Parents Of Children With Celiac Disease: A Cross-Sectional Study. *Sao Paulo Med J.* 2021;139(3):201-9.
16. Braveman P. Accumulating Knowledge On The Social Determinants Of Health And Infectious Disease. *Public Health Rep.* 2011;126(3):28-30.
17. Zhong BL, Luo W, Li HM, et al. Knowledge, Attitudes, And Practices Towards COVID-19 Among Chinese Residents During The Rapid Rise Period Of The COVID-19 Outbreak: A Quick Online Cross-Sectional Survey. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1745-52.
18. Tural E. COVID-19 Pandemi Dönemi Ev Karantinasında Fiziksel Aktivite Düzeyinin Yaşam Kalitesine Etkisi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2020;13 (Özel Sayı):10-8.
19. Sankar P, Ahmed WN, Mariam Koshy V, Jacob R, Sasidharan S. Effects of COVID-19 lockdown on type 2 diabetes, lifestyle and psychosocial health: A hospital-based cross-sectional survey from South India. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1815-9.
20. Moreno-Fernández J, García-Seco JA, Rodrigo EMO, Segura AMS, García-Seco F, Muñoz-Rodríguez JR. Vaccination Adherence to Influenza, Pneumococcal and Hepatitis B Virus in Adult type 1 diabetes mellitus patients. *Prim Care Diabetes.* 2019;14(4):343-8.
21. Almusalam YA, Ghorab MK, Alanezi SL. Prevalence of Influenza and Pneumococcal Vaccine Uptake in Saudi Type 2 Diabetic Individuals. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(6):2112-9.
22. Erbay A, Kader Ç, Ede H, et al. Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne Başvuran Risk Gruplarında ve ≥65 Yaşındaki Erişkinlerde İnfluenza ve Pnömonokok Aşılama Durumu. *Klimik.* 2018;31(3):205-9.
23. Cicero A, Fogacci F, Giovanini M, Mezzadri M, Grandi E. COVID-19-Related Quarantine Effect on Dietary Habits in a Northern Italian Rural Population: Data from the Brisighella Heart Study. *Nutriens.* 2021;13(2):309-319.
24. Bodur G, Keser A, Şıklar Z, Berberoğlu M. Tip 1 Diyabetli Adölesanların Diyet Kalitesini Etkileyen Faktörler Üzerine Kesitsel Bir Araştırma. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi.* 2021;84(4):552-8.
25. American Diabetes Association/ADA. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(1):38-50.
26. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional Recommendations for CoVID-19 Quarantine. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):850-1.
27. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity.* 2020;28(8):1382-5.
28. Sher L. COVID-19, Anxiety, Sleep Disturbances And Suicide. *Sleep Medicine.* 2020;70:124.
29. Aslan B, Saka M. Tip 1 Diyabetli Adölesan Bireylerde Uyku Kalitesi ve Beslenme Durumu Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Journal Of Health Sciences.* 2020;29(1):7-13.

- 30.** Bhat S, Chokroverty S. Sleep Disorders and COVID-19. *Sleep Medicine* 2021;91:253-61.
- 31.** Pla B, Arranz A, Knott C, et al. Impact Of COVID-19 Lockdown On Glycemic Control İn Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Endocr Soc.* 2020;4(12):1-8.
- 32.** Ekim A. Tip 1 Diyabetli Çocukların Yaş Dönemlerine Göre İnsülin Uygulama Becerileri. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul:Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 2007.
- 33.** Ruiz De Adana MS, Alhambra-Expósito MR, Muñoz-Garach A, et al. Randomized Study To Evaluate The Impact Of Telemedicine Care in Patients With Type 1 Diabetes With Multiple Doses Of Insulin And Suboptimal Hba1c in Andalusia (Spain): PLATEDIAN Study. *Diabetes Care.* 2020;43(2):337-42.
- 34.** Alromaihi D, Alamuddin N, George S. Sustainable Diabetes Care Services During COVID-19 Pandemic. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2020;166:108298.
- 35.** Banerjee M, Chakraborty S, Pal R. Diabetes Self-Management Amid COVID-19 Pandemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):351-4.
- 36.** Griffith M, Siminerio L, Payne T, Krall J. A Shared Decision-Making Approach To Telemedicine: Engaging Rural Patients İn Glycemic Management. *J Clin Med.* 2016;5(11): 103.
- 37.** Predieri B, Leo F, Candia F, et al. Glycemic Control Improvement İn Italian Children And Adolescents With Type 1 Diabetes Followed Through Telemedicine During Lockdown Due To The COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:595735.

ENDOMETRİYAL KANSERİN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ ÜZERİNDE TÜMÖRSÜZ MESAFENİN ETKİSİ

THE EFFECT OF TUMOR FREE DISTANCE ON THE PROGNOSTIC FACTORS OF ENDOMETRIAL CANCER

Hasan BEYHEKİM¹, Fazıl AVCI², Tolgay Tuyan İLHAN³, Mustafa Gazi UÇAR², Ayşegül KEBAPÇILAR², Setenay Arzu YILMAZ², Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU², Aybike TAZEGÜL PEKİN², Fatma BEYHEKİM¹, Çetin ÇELİK²

¹Ereğli Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Endometrial kanserin (EK) prognostik faktörlerinde tümörsüz mesafenin (TFD) önemini değerlendirmeyi ve ileri evre EK'ni öngörmek için en iyi TFD cut-off değerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya EK tanısı alan 153 olgu dahil edildi. Myometriyal invazyonun derinliği (DOI) ve TFD ölçüldü ve EK için prognostik faktörler ile DOI ve TFD arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

BULGULAR: TFD ve DOI'nin ortalama \pm standart sapma değerleri sırasıyla 12 ± 6 ve 7 ± 6 mm olarak hesaplandı. TFD ve DOI, lenf nodu (LN) metastazı, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) ve servikal tutulum ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Daha kısa TFD, daha yüksek tümör grade, pozitif sitoloji ve LVSI ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Daha kısa DOI, LN metastazı ve servikal tutulum ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. ROC eğrisi analizinde, LN metastazı için optimal TFD cut-off değerinin %48 olduğunu gösterildi ve %47'lik DOI, LN metastazı için en iyi sensitivite ve spesifiteye sahipti.

SONUÇ: TFD, DOI ile karşılaştırıldığında LVSI'yi öngörmeye daha üstün iken DOI, LN metastazını öngörmeye iyi bir tanısal performans gösterdi. Endometrial kanserin prognostik faktörleri üzerinde TFD ve DOI'nin etkisini öngörmeye daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Endometrial kanser, Lenfatik metastaz, Miyometrium, Prognoz.

ABSTRACT

OBJECTIVE: We aimed to evaluate the importance of tumor-free distance (TFD) in prognostic factors of endometrial cancer (EC) and determine the best TFD cut-off value for predicting advanced EC.

MATERIAL AND METHODS: This study included 153 patients diagnosed with EC. The depth of myometrial invasion (DOI) and TFD were measured, and the associations between prognostic factors for EC and DOI and TFD were evaluated.

RESULTS: The mean \pm standard deviation values of TFD and DOI were 12 ± 6 and 7 ± 6 mm, respectively. TFD and DOI were significantly related to lymph node (LN) metastasis, lymphovascular space invasion (LVSI) and cervical involvement. A shorter TFD was significantly associated with a higher tumor grade, positive cytology and LVSI. Shorter DOI was significantly associated with LN metastasis and cervical involvement. A receiver operating characteristics curve analysis demonstrated that the optimal TFD cut-off value was 48% for LN metastasis. A DOI of 47% had the best sensitivity and specificity for LN metastasis.

CONCLUSIONS: TFD was superior for predicting LVSI as compared to DOI, whereas DOI showed good diagnostic performance for predicting LN metastasis. Further studies are needed to predict the effect of TFD and DOI on the prognostic factors of endometrial cancer.

KEYWORDS: Endometrial cancer, Lymphatic metastasis, Myometrium, Prognosis.

Geliş Tarihi / Received: 06.06.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 25.10.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Fazıl AVCI

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

E-mail: fazilavci01@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0009 0007 1591 7822, 0000 0002 9244 9168, 0000-0002-2186-441X, 0000-0002-6888-0206, 0000-0002-4188-2199, 0000-0002-1106-6342, 0000-0003-2208-8712, 0000-0002-6399-0166, 0009-0000-8371-4743, 0000-0001-6165-5092

Etik Kurul / Ethical Committee: Selçuk Üniversitesi Etik Kurulu (2013/18).

INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC) is one of the most common gynaecological cancers in the world (1), and 417,000 new cases were diagnosed and 97,000 deaths were reported worldwide in 2020 (2). The main mechanism for the development of EC is unclear. Some of the risk factors for EC are obesity, hypertension, premature menarche and delayed menopause (3, 4). Surgical stage, histology and the presence of extra-uterine disease are major prognostic factors for EC (5, 6). Other risk factors are age, myometrial invasion, lymphovascular invasion (LVSI), cervical involvement, tumor-positive peritoneal cytology and tumor size (7). Total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy are the first treatment options for EC (8). Surgery plays an important role in EC treatment and staging according to the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) classification system (9). Routine lymphadenectomy has been associated with increased blood loss and operating time (10). Use of the "Mayo Clinic algorithm" has been proposed to predict lymph node (LN) involvement in patients with EC to avoid unnecessary LN dissection, and depth of myometrial invasion (DOI) is the most important criterion, as LN metastatic risk is 3–5% for superficial tumors based on this criterion. However, identifying the endometrial-myometrial junction and predicting myometrial invasion is challenging in some cases (11, 12). Tumor free distance (TFD), which is the distance from the uterine serosa to the deepest part of the tumor, has been suggested as an objective alternative for DOI. In this study, we evaluated the importance of TFD in prognostic factors of EC and determined the best TFD cut-off value for predicting advanced EC.

MATERIALS AND METHODS

Patients with EC who underwent for primary surgical therapy at the Gynecologic Oncology Department of a tertiary referral hospital from 2012 to 2014 were included in this retrospective study. Hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy and retroperitoneal LN dissection were performed in all patients. Patients were excluded if they were managed in other centres, had incomplete medical records,

or underwent histological evaluation at another centre. All pathological specimens were evaluated by the same pathologists, and DOI was defined as the distance from the deepest tumor level to the endometrial-myometrial junction. TFD was defined as the deepest tumor level to the uterine serosa. In the present study, histologic grade (1, 2, and 3), tumor diameter (<2 cm, and > 2 cm), LVSI, cervical involvement, positive peritoneal cytology, omental metastasis, adnexial metastasis, lymph node metastasis (pelvic, and para-aortic), DOI, TFD, and myometrial thickness were evaluated (9). In the univariant analysis of the cases in terms of DOI and TFD, grade (1 and 2 vs. 3), tumor diameter (<2 cm, and > 2 cm), LVSI, cervical involvement, positive peritoneal cytology, adnexial involvement and omental metastasis were evaluated, and significant factors were analyzed multivariant.

Ethical Committee

Approval for this study was obtained from Selcuk University, Faculty of Medicine, Ethics Committee with decision 2013/18 in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

The data were analyzed using SPSS for Windows software (ver. 15.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The associations between TFD and DOI and endometrial prognostic factors were determined using univariate and multivariate logistic regression analyses. A receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the best TFD and DOI cut-off values for predicting each prognostic factor. We computed percentages by dividing each variable by the total myometrial thickness.

RESULTS

A total of 153 patients with EC managed with primary surgery were included in this study. The mean age of the patients was 58.8 ± 10.3 years. The tumor histological types were endometrioid in 146 (95.5%), mixed adenocarcinoma in three (2%), undifferentiated adenocarcinoma in two (1.3%), mucinous adenocarcinoma in one (0.7%) and transitional adenocarcinoma in one (0.7%). Tumor grades were grade 1 in 95 (62.1%), grade 2 in 34 (22.2%) and grade 3 in 24 (15.7%) patients.

The mean \pm standard deviation values for myometrial thickness, TFD, DOI and anteroposterior diameter of the uterus were 18 ± 5 , 12 ± 6 , 7 ± 6 and 41 ± 15 mm, respectively. Twenty-five patients (16.3%) had LVSI, 22 (14.4%) had LN metastasis, 14 (9.2%) had adnexial involvement, 33 (21.6%) had lower uterine segment involvement, 17 (11.1%) had positive cytology and nine (5.9%) had omental metastasis. **Table 1** shows the baseline characteristics and FIGO stages of the patients.

Table 1: Clinical and pathologic characteristics of patients

| Variable | n (%) | |
|------------------------------------|-------------|------------|
| Grade | | |
| 1 | 95 (62,1%) | |
| 2 | 34 (22,2%) | |
| 3 | 24 (15,7%) | |
| Tumour diameter | | |
| <2 cm | 36 (23,5%) | |
| >2cm | 117 (76,5%) | |
| LVSI | 25 (16,3%) | |
| Cervical involvement | 33 (21,5%) | |
| Positive peritoneal cytology | 17 (11%) | |
| Omental metastasis | 7 (4,5%) | |
| Adnexial metastasis | 14 (9,1%) | |
| Lymph node metastasis | 22 (14,3%) | |
| | Pelvic | 22 (14,3%) |
| | Para-aortic | 12 (7,8%) |
| DOI \pm SD (mm) | 7 \pm 6 | |
| TFD \pm SD (mm) | 12 \pm 6 | |
| Myometrial thickness \pm SD (mm) | 18 \pm 5 | |

A univariate analysis was performed to compare the associations between TFD and DOI with different surgical-pathological prognostic factors. TFD and DOI were significantly related to LN metastasis, LVSI and cervical involvement. Neither TFD nor DOI were associated with adnexal or omental metastasis. Interestingly, shorter TFD had more predictive value than DOI for high-grade tumors and positive cytology ($p = 0.002$ and 0.005 , respectively) **Table 2**.

TFD and DOI were entered into a multivariate logistic regression analysis with LN metastasis, cervical involvement, high-grade tumor, positive cytology and LVSI. DOI had predictive value for LN metastasis ($p = 0.036$) and cervical involvement ($p = 0.017$), whereas TFD had predictive value for LVSI ($p = 0.014$) **Table 2**.

Table 2: Univariable and multivariable regression analysis of DOI and TFD as predictors of outcomes for endometrial cancer prognostic factors

| Outcome | Predictor | Univariable | | Multivariable | |
|-------------------------|-----------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | | Estimated OR (95%CI) | P value | Estimated OR (95%CI) | P value |
| Lymph node metastasis | DOI | 2,464 (1,294-4,692) | 0,006* | 2,771 (1,072-7,168) | 0,036* |
| | TFD | 0,177 (0,70-0,453) | 0,000* | 0,380 (0,130-1,107) | 0,076 |
| LVSI | DOI | 2,644 (1,389-5,035) | 0,003* | 2,358 (0,900-6,174) | 0,081 |
| | TFD | 0,125 (0,048-0,328) | 0,000* | 0,243 (0,078-0,755) | 0,014* |
| Tumour grade (1-2 vs 3) | DOI | 1,612 (0,953-2,725) | 0,075 | 1,265 (0,509-3,146) | 0,403 |
| | TFD | 0,470 (0,154-1,433) | 0,002* | 0,321 (0,114-0,903) | 0,031* |
| Cervical involvement | DOI | 1,999 (1,140-3,506) | 0,016* | 2,643 (1,187-5,884) | 0,017* |
| | TFD | 0,392 (0,203-0,756) | 0,005* | 0,702 (0,326-1,510) | 0,365 |
| Positive cytology | DOI | 1,563 (0,904-2,700) | 0,110 | 1,232 (0,093-1,053) | 0,689 |
| | TFD | 0,267 (0,104-0,685) | 0,006* | 0,314 (0,443-3,426) | 0,063 |
| Adnexial involvement | DOI | 1,386 (0,773-2,483) | 0,273 | | |
| | TFD | 0,694 (0,298-1,614) | 0,396 | | |
| Omental metastasis | DOI | 1,656 (0,895-3,065) | 0,108 | | |
| | TFD | 0,470 (0,154-1,433) | 0,185 | | |

The ROC curve demonstrated that the optimal TFD cut-off value was 48% (area under the curve [AUC], 0.754; 95% confidence interval [CI], 0.620–0.888) for LN metastasis and a DOI of 47% had the best sensitivity and specificity (AUC, 0.749; 95% CI, 0.616–0.882) for LN metastasis. TFD and DOI had the same sensitivity (72%) and specificity (78%) for these cut-off values to predict LN metastasis. A TFD of 68% had the best sensitivity (92%) and specificity (58%) for predicting LVSI (AUC, 0.812; 95% CI, 0.723–0.900), and a DOI of 68% had the best sensitivity (92%) and specificity (57%) (AUC, 0.805; 95% CI, 0.716–0.894). When the quantitative values for each measurement were compared, the optimal cut-off value for DOI was 6.5 mm with 72% sensitivity and 65% specificity (AUC, 0.745; 95% CI, 0.617–0.872), and the optimal cut-off value for TFD was 9.5 mm, with 73% sensitivity and 72% specificity (AUC, 0.762; 95% CI, 0.643–0.881) (**Figure 1**).

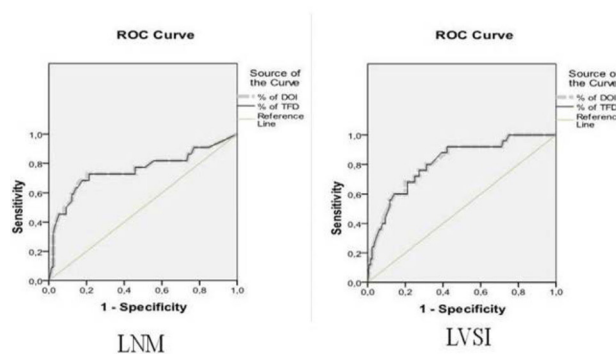


Figure 1: Receiver operator characteristics (ROC) curve for TFD and DOI in predicting lymph node metastasis and lymphovascular side invasion. LNM: Lymph node metastasis, LVSI: lymphovascular side invasion.

DISCUSSION

Myometrial invasion and lymph node metastasis are two of the most prognostic factors in endometrial cancer. While surgical resection of the uterus and ovaries is the first-choice treatment for EC, the lymphadenectomy procedure is still in debate (13). Surgical staging of EC is associated with higher mortality and morbidity rates, and predicting advanced disease is critical (14). Many studies have predicted the advanced stages of EC to avoid unnecessary LN dissection. It has been demonstrated that deeper myometrial invasion is associated with higher LN metastasis, recurrence and death rates (15-18). Our prediction of LN metastasis was similar to that in previous studies, and a relationship between DOI and LN metastasis was demonstrated in the univariate and multivariate models. Determining DOI can be difficult in patients with myometrial pathologies, such as adenomyosis and leiomyoma, or those with large intrauterine lesions (19). Measuring TFD is simpler than measuring DOI, and we determined and compared the diagnostic accuracies of TFD and DOI. Ali et al. demonstrated that 12% of pathological results involve change according to the invasion categories after re-evaluation (20). The most common reasons for miscalculating DOI are adenomyosis and exophytic tumors. We did not experience difficulties determining the endometrial-myometrial junction, or DOI. None of the pathological results changed after measuring TFD, and we did not demonstrate the superiority of TFD to DOI.

Lindauer et al. reported that TFD is a simple measurement that can be used to predict advanced disease. According to Lindauer et al., TFD has a higher predictive value than DOI for positive cytology, LVSI, tumor grade, cervical involvement, and death (21). Similarly, Chattopadhyay et al. showed that TFD was an independent predictor of death from disease, recurrence and lymph node metastasis. TFD was determined to be a better predictor than DOI and myometrial invasion (22). In this study, a negative correlation was found between TFD and LN metastasis, LVSI, cervical involvement and positive peritoneal cytology. The relationships between TFD and these variables were demonstrated in the univariate model.

However, only LVSI was a significant predictor in the multivariate model, suggesting that TFD is not an independent risk factor for advanced EC.

Geels et al. reported optimal DOI and TFD cut-off values of 3.75 and 7.25 mm, respectively for disease recurrence (23). In our study, the median DOI and TFD values were 4 and 7 mm, respectively. Another study suggested that a TFD cut-off value of 11 mm has the highest sensitivity and specificity for predicting LVSI (24). Different TFD and DOI cut-off values have been reported in several studies (25 - 27). In our series, the optimal DOI cut-off value was 6.5 mm, with 72% sensitivity and 65% specificity, and the optimal TFD cut-off value was 9.5 mm, with 73% sensitivity and 72% specificity. These data suggest that DOI and TFD vary among institutions and that it will be difficult to determine a universal cut-off value. Thus, the percentages of these variables are more valuable than actual quantitative measurements. Van der Putten et al.'s study showed that degree of myometrial invasion can be evaluated in more patients according to DOI and TFD and is a practical method in daily procedures (12). In the present study, the best TFD cut-off values as percentages of TFD and DOI for the LN metastasis were 48% and 47%, respectively. These cut-off values were all near 50%, which is the commonly accepted value to predict advanced-stage EC. Thus, these results are similar to previous studies and suggest that a 50% cut-off value is reasonable for both DOI and TFD.

Clinical outcomes have been compared in several studies by dividing the population according to DOI, TFD or myometrial invasion. Some studies have suggested that TFD has an unfavourable effect on recurrence and death rates (23, 26). Geels et al. reported that the number of patients who require adjuvant therapy increases when using TFD (23). Schwab et al. concluded that DOI has more predictive value than TFD (28). Besides, Doghri et al. showed that DOI and TFD were not statistically significant between clinicopathologic data and survival rates. But DOI was superior at predicting recurrence than TFD (27). Oge et al. reported that TFD, DOI and %myometrial invasion were not statistically significant in terms of prognosis and recurrence in early stage endometrium cancer (29).

Vasilios et al.'s meta-analysis showed that TFD was associated to with survival rates in studies, but not the presence of lymphovascular involvement and lymphatic methastasis. However, It may be a prognostic factor to predict survival (30). In this study, we compared the number of patients requiring adjuvant therapy by considering TFD, DOI and the conventional 50% rate of myometrial invasion. All of these methods determined the same number of patients for adjuvant therapy. We could not demonstrate the clinical consequences of TFD or DOI. The optimal DOI and TFD cut-off values for quantitative measurements were not reliable because of institutional differences. Therefore, the current concept, based on a percentage of myometrial invasion, is the most valuable method for determining advanced stage EC (12).

Our study had some limitations. We did not perform a survival analysis because of the short study duration, and this was a single-centre study. However, LN dissection was performed in all patients, which allowed us to discuss absolute LN metastatic rates. As a result, TFD was superior for predicting LVSI as compared to DOI, whereas DOI showed good diagnostic performance for predicting LN metastasis. Further studies are needed to predict the effect of TFD and DOI on the prognostic factors of endometrial cancer.

REFERENCES

1. Siegel RL MK, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7-33.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
3. Leslie KK TK, Goodheart MJ, De Geest K, Jia Y, Yang S. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(2):255-68.
4. Crosbie EJ KS, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022;9:399(10333):1412-28.
5. Roguz S, Krowiranda KW, Michalski T, Bieńkiewicz A. Histological grading of endometrial carcinoma. Clinical and patomorphological analysis. *Ginekol Pol.* 2015;86(5):340-5.
6. Solmaz U, Mat E, Dereli ML et al. Stage-III and -IV endometrial cancer: A single oncology centre review of 104 cases. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(1):81-6.
7. Amant F MP, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;6-12:366(9484):491-505.
8. Hamilton CA, Pothuri B, Arend RC et al. Endometrial cancer: A society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Gynecol Oncol.* 2021;160(3):817-26.
9. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):109.
10. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127(1):5-10.
11. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. *Adv Anat Pathol.* 2013;20(3):141-7.
12. van der Putten LJ, van de Vijver K, Bartosch C et al. Reproducibility of measurement of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2017;470(1):63-8.
13. Koskas M RR, Amant F. Staging for endometrial cancer: The controversy around lymphadenectomy - Can this be resolved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(6):845-57.
14. Bilgi A GA, Kulhan M, Ateş MC, Keser Şahin HH, Celik, C. The effect of myometrial invasion and histological grade on lymph node metastasis in patient with early stage endometrium cancer. *Journal of Health Sciences and Medicine.* 2021; 4 (5): 552-6.
15. Wang J, Xu P, Yang X et al. Association of Myometrial Invasion With Lymphovascular Space Invasion, Lymph Node Metastasis, Recurrence, and Overall Survival in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis of 79 Studies With 68,870 Patients. *Front Oncol.* 2021;11:762329.
16. Morrison J, Balega J, Buckley L, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Uterine Cancer Guidelines: Recommendations for Practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;270:50-89.
17. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;15:81(4):631-8.
18. Koskas M AF, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155:45-60.
19. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hirakawa T, Kamura T, Nakanu H. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1994;84(6):979-82.
20. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(2):115-23.

- 21.** Lindauer J, Fowler JM, Manolitsas TP et al. Is there a prognostic difference between depth of myometrial invasion and the tumor-free distance from the uterine serosa in endometrial cancer? *Gynecol Oncol.* 2003;91(3):547-51.
- 22.** Chattopadhyay S GK, Patel A, Fisher A, Nayar A, Cross P, et al. Tumour-free distance from serosa is a better prognostic indicator than depth of invasion and percentage myometrial invasion in endometrioid endometrial cancer. *BJOG.* 2012;119(10):1162-70.
- 23.** Geels YP, Pijnenborg JM, van den Berg-van Erp SH, Snijders MP, Bulten J, Massuger LF. Absolute depth of myometrial invasion in endometrial cancer is superior to the currently used cut-off value of 50%. *Gynecol Oncol.* 2013;129(2):285-91.
- 24.** Ozbilen O, Sakarya DK, Bezircioglu I, Kasap B, Yetimalar H, Yigit S. Comparison of myometrial invasion and tumor free distance from uterine serosa in endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(2):519-22.
- 25.** Lee KB, Ki KD, Lee JM, et al. The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(10):2882-7.
- 26.** Kondalsamy-Chennakesavan S, van Vugt S, Sanday K et al. Evaluation of tumor-free distance and depth of myometrial invasion as prognostic factors for lymph node metastases in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(7):1217-21.
- 27.** Doghri R CS, Houcine Y, Charfi L, et al. Evaluation of tumor-free distance and depth of myometrial invasion as prognostic factors in endometrial cancer. *Mol Clin Oncol.* 2018;9(1):87-91.
- 28.** Schwab KV, O'Malley DM, Fowler JM, Copeland LJ, Cohn DE. Prospective evaluation of prognostic significance of the tumor-free distance from uterine serosa in surgically staged endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):146-9.
- 29.** Oge T CD, Cakmak Y, Arık D. Is Tumor-Free Distance an Independent Prognostic Factor for Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer? *J Oncol.* 2020;14:2020:2934291.
- 30.** Pergialiotis V, Zachariou E, Vlachos DE, et al. Tumor free distance from serosa and survival rates of endometrial cancer patients: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;8:286:16-22.

AYAĞIN MORFOMETRİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE PLANTAR FASYA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF PLANTAR FASCIA THICKNESS ACCORDING TO THE MORPHOMETRIC OF THE FOOT

Sinan BAKIRCI¹, Mahmut ÇAY², Ali Yavuz KARAHAN³

¹Izmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

²Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

³Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda plantar fasya kalınlığı ile ayak morfometrik değerleri ve Aşil tendonu kalınlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırma, aktif düzenli spor yapmayan genç gönüllüler üzerinde gerçekleştirildi. Toplamda 64 ayakta (17 erkek, 15 kadın) morfometrik ölçümler yapıldı. Ultrason görüntüsündeki plantar fasyanın kalınlığı ölçüldü. Ayak morfometrik değişkenleri olarak ayak uzunluğu, ayak genişliği, topuk genişliği ve ayak bileği çevresi kullanıldı.

BULGULAR: Genç sağlıklı erkek bireylerin %14,7'sinde plantar fasya kalınlığının 4 mm'den fazla olduğu belirlendi. Genç kadın bireylerin tamamında plantar fasya kalınlığının 3,6 mm'den küçük olduğu görüldü. Erkeklerde plantar fasya kalınlığı ile ayak uzunluğu ve ayak bileği çevresi uzunluğu arasında orta derecede pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). Ancak plantar fasya kalınlığı ile ayak genişliği arasında herhangi bir korelasyonun olmaması dikkat çekiciydi. Tüm katılımcılar bir arada değerlendirildiğinde plantar fasya kalınlığı ile ayak uzunluğu, ayak bileği çevresi ve Aşil tendonu kalınlığı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunurken, ayak genişliği ve topuk çapı ile zayıf korelasyon bulundu ($p<0,001$).

SONUÇ: Farklı ırk ve coğrafi koşullara bağlı olarak ayak morfometrisi ve plantar fasya verilerinin literatüre eklenmesi anatomistlere ve antropologlara gerekli karşılaştırmaları yapma olanağı sağlamaktadır. Plantar fasiit tanısını desteklemek için kabul edilen "plantar fasya kalınlığının 4 mm'den büyük olması" hem erkekler hem de kadınlar için ayrı ayrı gözden geçirilmeli ve tartışılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Plantar fasya, Aşil tendonu, Ayak, Morfoloji.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, it was aimed to examine the relationship among plantar fascia thickness, foot morphometric values, and Achilles tendon thickness.

MATERIAL AND METHODS: The study was carried out on young volunteers who did not engage in any active regular sports. In total, morphometric measurements were performed on 64 feet (17 men, 15 women). The thickness of the plantar fascia on the ultrasound image was measured. Foot length, foot width, heel width, and ankle circumference were used as foot morphometric variables.

RESULTS: It was determined that the plantar fascia thickness was greater than 4 mm in 14.7% of young healthy male individuals. The plantar fascia thickness was found to be less than 3.6 mm in all young female individuals. In men, plantar fascia thickness was found to be moderately positively correlated with foot length and ankle circumference ($p<0.05$). However, it was interesting that there was no correlation between plantar fascia thickness and foot width. When all the participants were evaluated together, a moderate positive correlation was found between plantar fascia thickness and foot length, ankle circumference, and Achilles tendon thickness, while a weak correlation was found with foot width and heel diameter ($p<0.001$).

CONCLUSIONS: The addition of foot morphometry and plantar fascia data to the literature, depending on different racial and geographical conditions, allows anatomists and anthropologists to make necessary comparisons. To support the diagnosis of plantar fasciitis, the accepted "plantar fascia thickness greater than 4 mm" should be reviewed and discussed separately for both men and women.

KEYWORDS: Plantar fascia, Achilles tendon, Foot, Morphology.

Geliş Tarihi / Received: 28.08.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 08.11.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Mahmut ÇAY

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

E-mail: mcanatomi@gmail.com

Orcid No (Sirasıyla): 0000-0003-1170-6036, 0000-0002-7757-055X, 0000-0001-8142-913X

Etik Kurul / Ethical Committee: Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (18.07.2018/83-05).

INTRODUCTION

The plantar fascia is an important structure that provides support to the arch of the foot (1). While it provides active support to the arch of the foot during the progression phase of gait, it also passively prevents the deformation of the foot (2). Studies show the strong contribution of the plantar fascia to the stability of the foot (3 - 5). It has been observed that people who underwent plantar fasciotomy had a collapse in the arch of their feet and an increase in the tensile strength of the ligaments of the sole of the foot (6, 7).

There is a positive relationship between plantar fascia tension and the load transferred from the Achilles tendon to the sole of the foot. (8, 9). The relationship between the plantar fascia and the Achilles tendon is important for the stability of the foot arch and the resistance of the sole of the foot to the load carried (7, 10). Plantar fascia inflammation is one of the most common foot ailments. It is a condition that manifests itself with chronic heel pain. Ultrasound is important in the diagnostic approach. One of the most common evaluations for plantar fasciitis in cases presenting with heel pain is to look at the plantar fascia thickness on USG. There are several studies in the literature evaluating the relationship between foot morphometry and Achilles tendon thickness (11). However, there was no detailed study examining the relationship between plantar fascia thickness and foot morphometry. In our study, we aimed to examine the possible relationship between plantar fascia thickness, foot morphometry, and Achilles tendon thickness in asymptomatic healthy individuals.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out on 32 healthy and young volunteers aged between 18-22, in 64 feet (17 men, 15 women) in total. The purpose of the study was verbally explained to all individuals participating in the study and the "informed voluntary consent form" was asked to sign. Those with heel pain, inflammatory joint disease, a history of previous foot surgery, or sensory nerve disease were not included in this study. In addition, people who were actively involved in sports such as football, basketball, athletics, and volleyball were excluded from the study. All

measurements were repeated three times by a single researcher. Foot length, foot width, heel diameter, and ankle circumference measurements were taken from both feet of the subjects as morphometric variables. Morphometric measurements were carried out in the Anatomy Laboratory of Uşak University Faculty of Medicine.

Ultrasound Scanning Technique

The volunteers were placed on the examination table in the prone position. Plantar fascia thickness and Achilles tendon thickness measurements were performed by a medical doctor of physical therapy (with an anatomist), (**Figure 1 - 2**).

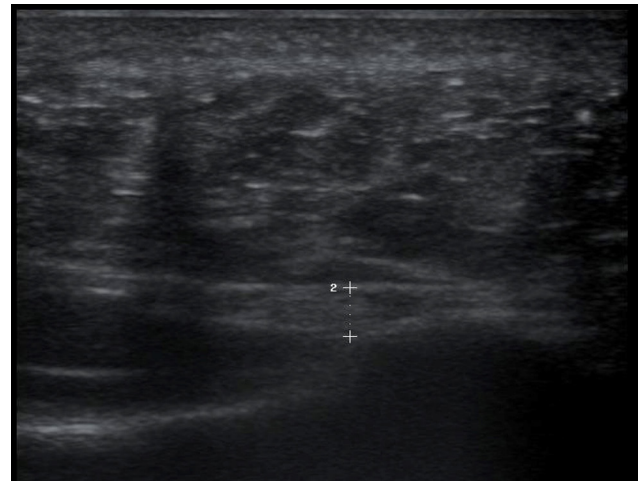


Figure 1: Plantar fascia thickness measurement

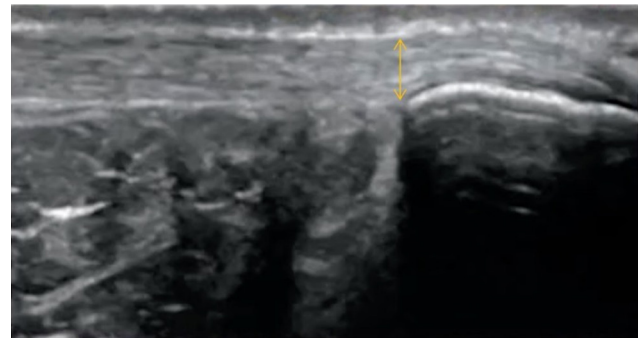


Figure 2: Achilles tendon thickness measurement

Measurements were made on the right and left feet of all volunteers. Standard ultrasound gel and a linear 10 megahertz probe (MINDRAY DC-8 EXP Mindray DS USA, Inc.) were used for measurements. Plantar fascia thickness was measured at the 5 mm distal from medial calcaneal tubercle. The Achilles tendon was measured from the inferior border of the malleus medialis. At the beginning of the measurement process, the probe was placed perpendicular to the long axis of the Achilles tendon and the antero-posterior thickness was measured in the axial plane. In-

dividuals with any pathological condition such as bursitis, calcification, or plantar fasciitis were excluded from the study. The ultrasonographic evaluation was carried out at the Uşak University Faculty of Medicine FTR outpatient clinic.

Ethical Committee

Approval for the study was granted by the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of the Uşak University Faculty of Medicine (date/number: July 18, 2018/83-05). The informed consent was obtained from the volunteers before starting the study.

Statistical Analysis

Microsoft Office 2016 and IBM SPSS version 20 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) were used for the statistical analysis. The conformity of the data to the normal distribution was tested with the Kolmogorow-Smirnov test. Pearson correlation analysis was used for the correlation between foot morphometric measurements and Achilles tendon thickness and plantar fascia thickness. The independent sample T test was used for the differences between the parties and the genders (12).

RESULTS

The mean (std) values of morphometric variables, plantar fascia thickness, and Achilles tendon thickness for both feet are given in **Table 1**. There was a significant difference between the sexes in terms of all measured variables except the plantar fascia and Achilles tendon thickness of the left side ($p < 0.05$) (Table 1). On the contrary, the differences between the values of the right and left sides were not significant in terms of all variables in both genders Table 1.

Table 1: Mean (std) values of the right and left foot variables of the groups

| | Men | | Women | | p | Total | |
|-------------------|---------------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------------|
| | Mean | (Std) | Mean | (Std) | | Mean | (Std) |
| Right foot | Foot_Length | 26.56 | (1.49) | 23.61 | (1.01) | * | 25.18 (1.96) |
| | Foot_Width | 10.37 | (0.69) | 8.85 | (0.51) | * | 9.66 (0.98) |
| | Heel_Diameter | 6.7 | (0.81) | 5.72 | (0.43) | * | 6.24 (0.82) |
| | Ankle_Circumference | 24.27 | (1.47) | 21.65 | (1.46) | * | 23 (1.96) |
| | Plantar_Fascia_Thickness | 0.33 | (0.74) | 0.28 | (0.38) | * | 0.31 (0.65) |
| | Achilles_Tendon_Thickness | 0.48 | (0.90) | 0.4 | (0.57) | * | 0.44 (0.86) |
| Left Foot | Foot_length | 25.18 | (1.63) | 26.58 | (0.91) | * | 23.58 (2.01) |
| | Foot_Width | 9.53 | (0.74) | 10.26 | (0.60) | * | 8.71 (1.02) |
| | Heel_Diameter | 6.81 | (0.77) | 5.65 | (0.45) | * | 6.27 (0.86) |
| | Ankle_Circumference | 22.83 | (1.38) | 24.11 | (1.44) | * | 21.47 (1.93) |
| | Plantar_Fascia_Thickness | 0.32 | (0.06) | 0.29 | (0.47) | * | 0.31 (0.56) |
| | Achilles_Tendon_Thickness | 0.46 | (0.75) | 0.42 | (0.63) | * | 0.44 (0.71) |

* $p < 0.05$ represents only the differences between the sexes. Also there was no statistically significant difference between the right and left side variables.

Plantar fascia thickness was positively correlated with foot length and ankle circumference in men ($p=0.004$; $p<0.001$). Contrary to expectations, no correlation was found between foot width and heel width, and plantar fascia thickness. Unlike men, there was no correlation between foot morphometric variables and plantar fascia thickness in women (**Table 2**).

Table 2: Correlation analysis of the plantar fascia thickness

| Gender | | Foot length | Foot width | Heel Diameter | Ankle Circumference | Achilles Tendon Thickness |
|--------|---|-------------|------------|---------------|---------------------|---------------------------|
| Men | r | .486** | .254 | .111 | .664** | .463** |
| | p | .004 | .147 | .532 | .000 | .006 |
| | n | 34 | 34 | 34 | 32 | 34 |
| Women | r | .169 | .037 | .109 | .174 | .261 |
| | p | .373 | .847 | .568 | .357 | .164 |
| | n | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| Total | r | .523** | .393** | .313* | .553** | .489** |
| | p | .000 | .001 | .012 | .000 | .000 |
| | n | 64 | 64 | 64 | 62 | 64 |

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

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Achilles tendon thickness correlated with the foot width and ankle circumference variables in men ($p<0.001$; $p=0.008$). However, it does not show any correlation with foot length. Achilles tendon thickness correlated only with the foot width in women ($p=0.002$) (**Table 3**). When all individuals were evaluated in total, a moderate positive correlation was found between Achilles tendon thickness and plantar fascia thickness, and foot morphometric variables (Table 2 - 3).

Table 3: Correlation analysis of the Achilles tendon thickness

| Gender | | Foot length | Foot width | Heel Diameter | Ankle Circumference | Plantar Fascia Thickness |
|--------|---|-------------|------------|---------------|---------------------|--------------------------|
| Men | r | .133 | .568** | .128 | .462** | .463** |
| | p | .452 | .000 | .472 | .008 | .006 |
| | n | 34 | 34 | 34 | 32 | 34 |
| Women | r | -.052 | .552** | -.002 | -.088 | .261 |
| | p | .786 | .002 | .992 | .644 | .164 |
| | n | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| Total | r | .346** | .631** | .318* | .412** | .489** |
| | p | .005 | .000 | .011 | .001 | .000 |
| | n | 64 | 64 | 64 | 62 | 64 |

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

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

DISCUSSION

Plantar fascia thickness can be affected by many factors and these factors can cause difficulties in clinical interpretation. One of the most important questions that may come to mind is whether gender and foot morphometric values have an effect on plantar fascia thickness. There is an insufficiency in the literature regarding studies evaluating plantar fascia thickness with foot morphometry. In our study, it was found that plantar fascia thickness showed a moderate positive correlation with both foot len-

gth and ankle circumference in men ($p < 0.01$). However, contrary to expectations, no correlation was found between plantar fascia thickness and foot width. It is interesting that, unlike men, no correlation was found between plantar fascia thickness and any of the foot morphometric variables in women. Our study was conducted on a very narrow age range. In their research, Abdul et al. mention a positive correlation between age and plantar fascia thickness (13). Their study results may answer the results we obtained from the women in our study.

Information that the plantar fascia thickness is over 4 mm on USG is interpreted by the clinician as a diagnosis of plantar fasciitis (13 - 15). In our study, the plantar fascia thickness was found to be greater than 4 mm and the maximal plantar fascia thickness was 4.6 mm in 14.7% of healthy young male individuals. Gadala et al. reported that in men, the plantar fascia thickness was greater than 4 mm in 21.5% of the feet and the maximal plantar fascia thickness was 7 mm (16). In our study, the plantar fascia thickness was found to be smaller than 3.6 mm in all young female individuals (unlike the literature). In their study, Gadala et al. reported that the plantar fascia thickness was greater than 4 mm in 26.5% of the feet in women and the maximal plantar fascia thickness value was 5 mm (16). The reason for the difference between these results and the results of our study may be that Gadala et al. studied a very wide age range (17-79 years). Wall et al. found the plantar fascia thickness to be greater than 4 mm in 25% of the feet in women and its maximal value to be 4.2 mm (17). In a study conducted by Abdul et al., they reported that the plantar fascia thickness was greater than 4 mm in 5.1% of individuals and the maximum thickness value was 4.3 mm (13). Both our study and many studies in the literature reveal that the plantar fascia thickness may be greater than 4 mm in some healthy individuals. From the results of Wall et al.'s study, it is understood that the plantar fascia thickness values are above 5.5 mm in the majority of people diagnosed with plantar fasciitis (17). When all these results are evaluated, it may be reasonable to reconsider the "4 mm" limit value mentioned in the literature to help diagnose plantar fascia inflammation. We would also like to draw the attention of clini-

ans to the "vast majority of plantar fascia thickness values" reported in Wall et al.'s article (17).

Plantar fascia thickness has been evaluated with different methods in the literature. Stecco et al. evaluated the plantar fascia in MR images. They found the plantar fascia thickness to be less than 4 mm in all individuals without Achilles tendinitis and its average value was 2.09 mm. They reported the maximum plantar fascia thickness as 2.46 mm in women and 2.43 mm in men (18). The plantar fascia thickness values obtained by Stecco et al. are much smaller than the values obtained in our study (Table 1). The difference between the two studies may be due to the age distribution of the individuals included in the study. In addition, the main reason for the difference may be that the studies were conducted with two different methods such as USG and MRI.

In our study, a statistically significant difference was found between genders in terms of plantar fascia thickness (Table 1). Wall et al. reported that there was no difference between genders (17). One of the reasons for the difference between the results of the two studies may be that the individuals in our study were younger. Wall et al. measured in older individuals, and it is likely that the thickness of the plantar fascia thickens with age (17). As a second reason for the difference between the results of both studies, it can be assumed that there may be racial differences between foot types. In our study, a moderate positive correlation was found between Achilles tendon thickness and both foot width and ankle circumference in both genders ($p < 0.01$). Unlike our study, in their study, Canbolat et al. found a weak positive correlation between Achilles tendon thickness and both foot length and foot width (11). In our study, no significant difference was found between right and left side Achilles tendon thicknesses. However, there are studies in the literature that obtain contrary results, showing lateralization and reporting a significant difference between right and left Achilles tendon thicknesses (19, 20). The possible reason for the differences may be the different age distributions of the people included in the studies or racial characteristics.

There seems to be a need for studies from different races and populations evaluating the cor-

relation between plantar fascia thickness and foot morphometry. To support the diagnosis of plantar fasciitis, the accepted "plantar fascia thickness greater than 4 mm" should be reviewed and discussed separately for both men and women. The fact that plantar fascia thickness does not correlate with foot morphometry in the evaluation of female patients in our society will facilitate the clinician's interpretation of heel pain.

REFERENCES

1. Fessel G, Jacob HA, Wyss C, et al. Changes in length of the plantar aponeurosis during the stance phase of gait--an in vivo dynamic fluoroscopic study. *Ann Anat.* 2014;196(6):471-8.
2. McKeon PO, Fourchet F. Freeing the foot: integrating the foot core system into rehabilitation for lower extremity injuries. *Clin Sports Med.* 2015;34(2):347-61.
3. Huang CK, Kitaoka HB, An KN, et al. Biomechanical evaluation of longitudinal arch stability. *Foot & ankle.* 1993;14(6):353-7.
4. Kitaoka HB, Luo ZP, An KN. Effect of plantar fasciotomy on stability of arch of foot. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;344:307-12.
5. Thordason DB, Hedman T, Lundquist D, et al. Effect of calcaneal osteotomy and plantar fasciotomy on arch configuration in a flatfoot model. *Foot & ankle Int.* 1998;19(6):374-8.
6. Gefen A. Stress analysis of the standing foot following surgical plantar fascia release. *J Biomech.* 2002;35(5):629-37.
7. Cheung JTM, Zhang M, An KN. Effects of plantar fascia stiffness on the biomechanical responses of the anklefoot complex. *Clin Biomech.* 2004;19(8):839-46.
8. Erdemir A, Hamel AJ, Fauth AR, et al. Dynamic loading of the plantar aponeurosis in walking. *J BJS.* 2004;86(3):546-52.
9. Józsa L, Kvist M, Bálint BJ, et al. The role of recreational sport activity in Achilles tendon rupture. A clinical, pathoanatomical, and sociological study of 292 cases. *Am J Sports Med.* 1989;17(3):338-43.
10. Huerta JP. The effect of the gastrocnemius on the plantar fascia. *Foot Ankle Clin.* 2014; 19(4):701-18.
11. Canbolat M. A Study of Morphometric Characteristics of Achilles Tendon by Using Ultrasound Imaging Over 18 Years Old Healthy Population. Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Doctoral Thesis, Malatya, Turkey 2015.
12. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Academic press. 2013.
13. Abul K, Ozer D, Sakizlioglu SS, et al. Detection of normal plantar fascia thickness in adults via the ultrasonographic method. *Journal of the American Podiatric Medical Association.* 2015;105(1):8-13.
14. McMillan A, Landorf K, Barrett J, et al. Diagnostic imaging for chronic plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. *J Foot Ankle Res.* 2011;4:1.
15. Karabay N, Toros T, Hurel C. Ultrasonographic evaluation in plantar fasciitis. *J Foot Ankle Surg.* 2007;46(6):442-6.
16. Gadalla N, Kichouh M, Boulet C, et al. Sonographic evaluation of the plantar fascia in asymptomatic subjects. *Journal of the Belgian Society of Radiology.* 2014;97(5):271-3.
17. Wall JR, Harkness MA, Crawford A. Ultrasound diagnosis of plantar fasciitis. *Foot & Ankle.* 1993;14(8):465-70.
18. Stecco C, Corradin M, Macchi V, et al. Plantar fascia anatomy and its relationship with Achilles tendon and paratenon. *Journal of Anatomy.* 2013;223(6):665-76.
19. Bohm S, Mersmann F, Marzilger M, et al. Asymmetry of Achilles tendon mechanical and morphological properties between both legs. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25:124-32.
20. Ogugua AE, Chukwudi OO, Salami E, et al. Normal thickness of the tendo calcaneus (TCT) in an adult Nigerian population: An imaging based normographic study. *British Journal of Medicine & Medical Research.* 2014;4(10):2100-11.

APIUM GRAVEOLENS EKSTRAKTLARININ LNCaP HÜCRELERİNDE KASPAZ-3, -8, -9 ve APAF-1 ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF APIUM GRAVEOLENS EXTRACTS ON CASPASE-3, -8, -9 AND APAF-1 IN LNCaP CELLS

Halit Buğra KOCA¹, Tülay KÖKEN¹, Tülay AKAN²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, prostat kanseri hücre hattı LNCaP hücrelerinde, *apium graveolens* (kereviz) bitkisinin etanolik ekstraktlarının hücre canlılığı ve apoptoziste rol alan kaspazlar ve apoptoz proteaz aktivasyon faktörü-1 (Apaf-1) üzerine indükleyici/baskılayıcı olarak anti-kanser etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda LNCaP hücre hattı kullanıldı. LNCaP hücreleri; 0, 1500, 2000, 2500 µg/mL arasında değişen ve artan konsantrasyonlarda *apium graveolens*'in etanolik ekstraktları ile muamele edilen 4 gruba ayrıldı. Belirtilen ekstrakt konsantrasyonları LNCaP hücrelerine 24 ve 48 saat ayrı ayrı uygulandı. Uygulama bitiminde hazırlanan hücre lizatından ELISA yöntemiyle; Kaspaz-3, -8, -9 ve Apaf-1 ölçümü yapıldı. Sonuçlar canlı hücre sayılarıyla oranlanarak ng/ml olarak verildi.

BULGULAR: LNCaP prostat kanser hücrelerinin *apium graveolens* ekstraktları ile 24 ve 48 saatliğine muamelesi kaspaz-3 ve kaspaz-9 düzeylerinde anlamlı bir farklılığa neden olmadı. Bununla birlikte; 24 ve 48 saatlik uygulamada, 2000 ve 2500 µg/ml ekstrakt konsantrasyonlarında kaspaz-8 değerleri kontrol gruplarına göre ve 2500 µg/ml ekstrakt konsantrasyonunda ise Apaf-1 düzeyi kontrol gruplarına göre doza ve zamana bağımlı olarak istatistiksel bakımdan anlamlı artış gösterdi.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonuçları, *apium graveolens* bitkisinin etanolik ekstraktlarının uygulandığı LNCaP prostat kanser hücre hattında kaspaz-8 ve Apaf-1 düzeylerini artırarak antikanser ve apoptotik özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bulgularımızı desteklemek için daha ileri in-vitro ve in-vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Prostat kanseri, Kaspazlar, Bitki ekstraktları, Hücre kültürü.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study it was aimed to investigate the anti-cancer effect of ethanolic extracts of *apium graveolens* (celery) plant on cell viability, caspases involved in apoptosis and apoptosis protease activation factor-1 (Apaf-1) as inducer/suppressor in prostate cancer cell line LNCaP cells.

MATERIAL AND METHODS: LNCaP cell line was used in our study. LNCaP cells were divided into 4 groups treated with ethanolic extracts of *apium graveolens* at increasing concentrations ranging from 0, 1500, 2000, 2500 µg/mL. The indicated extract concentrations were applied to LNCaP cells separately for 24 and 48 hours. Caspase-3, -8, -9 and Apaf-1 were measured by ELISA method from the cell lysate prepared at the end of the treatment. The results were expressed as ng/ml in proportion to the number of viable cells.

RESULTS: Treatment of LNCaP prostate cancer cells with *apium graveolens* extracts for 24 and 48 hours did not cause a significant difference in caspase-3 and caspase-9 levels. However, caspase-8 levels were significantly increased at 2000 and 2500 µg/ml extract concentrations and Apaf-1 levels were significantly increased at 2500 µg/ml extract concentration in a dose- and time-dependent manner compared to the control groups at 24 and 48 hours.

CONCLUSIONS: The results of this study show that ethanolic extracts of *apium graveolens* plant have anticancer and apoptotic properties by increasing caspase-8 and Apaf-1 levels in LNCaP prostate cancer cell line. Further in-vitro and in-vivo studies are needed to support our findings.

KEYWORDS: Prostate Cancer, Caspases, Plant extracts, Cell culture

Geliş Tarihi / Received: 09.08.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 08.11.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Halit Buğra KOCA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı

E-mail: bugrakoca@yahoo.com

Orcid No (Sirasıyla): 0000-0002-5353-3228, 0000-0001-5510-9415, 0000-0002-6222-315X

GİRİŞ

Prostat kanseri, 45 ila 60 yaşları arasındaki orta yaşlı erkekleri etkileyen, dünya çapında erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanser ve beşinci önde gelen kanser ölüm nedenidir (1, 2). Prostat kanseri için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Ayrıca etkin bir tedavisi olmadığı için metastatik hastalık her zaman tekrar eder. Kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedavinin, antikanser tedavisinde gerilemeye neden olan ilaç direnci de dahil olmak üzere olumsuz yan etkileri vardır (2). Bu nedenle, etkili ve yeni anti-prostat kanseri ajanlarının geliştirilmesine önemle ihtiyaç duyulmaktadır. Geleneksel tıpta doğal bitki ürünlerinin, dirençli tümör hücrelerinde kemosenesitiviteyi geri kazandırmanın yanı sıra yan etkileri azalttığı kanıtlanmıştır. Tıbbi bitki fraksiyonları ve bileşikleri ile genetik materyal ve hücresel yollara dayalı hedefli tedaviler, minimal yan etkilerle birçok farmakolojik etkiye sahip oldukları için prostat kanseri tedavisi için umut verici alternatifler gibi görünmektedir (2, 3). Bitkilerde bulunan birçok fitokimyasalın, apoptozun aktivasyonu, hücre döngüsünün durdurulması, proinflamatuar sinyalleme ve/veya anjiyogenezin inhibisyonu gibi farklı mekanizmalarla prostat kanseri gelişimini engellediği gösterilmiştir (1, 4). *Apium graveolens* (kereviz) apiaceae ailesinin üyesidir ve çok eski zamanlardan beri birçok ulusun geleneksel tıbbında baharat olarak kullanılan yenilebilir bir bitkidir. *Apium graveolens*, içerdiği glikozitler, tanenler, saponinler, flavonoidler, steroidler, terpenoidler, alkaloidler gibi kimyasallar ile anti-kanser, anti-obezite, anti-hepatotoksik ve antihipertansif ajanlar gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. *Apium graveolens*'in ham ekstraktlarının yüksek fenolik asit ve flavonoid içeriğe sahip olması kanser hücreleri ölümüne ve hücre büyümesi inhibisyonuna neden olduğunu göstermektedir (4).

Kanser hücrelerinde apoptoz düzgün bir şekilde oluşmazsa, hücreler süresiz olarak çoğalır, diğer dokuları istila ederek metastaz yapar ve kötü bir prognoz gösterir. Bu nedenle, kanser hücrelerinde apoptoz gerekli kabul edilir. İki apoptotik yol vardır. İntrinsik yolda, Bcl-2 ailesi tarafından mitokondriden salınan sitokrom-c, ATP, Apaf-1 ve pro-kaspaz-9 ile birleşerek apop-

totik bir kompleks oluşturur. Daha sonra kaspaz-9, kaspaz-3, -6 ve -7 aktive edilerek apoptoza neden olur. Ek olarak, PI3K/AKT gibi sinyal yolları ve P53 gibi çeşitli apoptoz düzenleyici proteinler, pro-apoptotik proteinleri (Bax, Bak, Bim, NoxaA) indükler ve anti-apoptotik proteinleri inhibe eder. Ekstrinsik yol ise ölüm reseptörleri tarafından indüklenir. Tümör nekroz faktör reseptörü (TNF), TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand reseptörü (TRAIL) ve Fas reseptörü gibi ölüm reseptörleri, ölüme neden olan bir sinyal kompleksi (DISC) oluşturmak için TNF reseptörü ile ilişkili ölüm alanı (TRADD) ve Fas ile ilişkili ölüm alanı (FADD) gibi ölüm alanlarına bağlanır ve kaspaz-8 ile kaspaz-3'ü aktive ederek apoptozu başlatır (5). Mevcut bilgilerimize göre diyebiliriz ki, intrinsik/ekstrinsik apoptotik yolları tetikleyen bitkisel kaynaklı ajanlar kanser tedavisi için umut vadeci niteliktedir. *Apium graveolens*, ftalid adı verilen kansere, kolesterole ve hipertansiyona karşı koruma gösteren aktif bileşikler içerir. Sahip olduğu sedanolid gibi çeşitli etken bileşikler kerevizin, kanser hücreleri üzerine antioksidan, antimutajenik, pro-apoptotik, antikanser etkilerine aracılık etmektedir. Özellikle son zamanlarda, potansiyel antitümör etkileri nedeniyle büyük ilgi görmesine rağmen, prostat kanserine karşı antitümör etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir (6, 7). LNCaP hücre hattında, *apium graveolens* ekstraktının antikanser etkisini araştırdığımız bir başka çalışmada; ekstraktın zamana ve doza bağlı olarak, poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) indüksiyonu ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ifadesini engellemesi yoluyla proliferasyonu sağladığını ve apoptozu indüklediği görülmüştür (8). Bu çalışmada ise, bir önceki çalışmada bulduğumuz sonuçları desteklemek için *apium graveolens*'in hücre canlılığı ve apoptozisteki rol alan kaspaz-3, -8 -9 ve Apaf-1 üzerine indükleyici/baskılayıcı olarak pro-apoptotik ve anti-kanser etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

LNCaP Hücre Hattı Kültürü

Çalışmamızda insan prostat kanser hücre dizisi LNCaP kullanıldı. Hücreler, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edildi. %10 fetal sığır serumu, 100 U/

mL penisilin G ve 100 mg/mL streptomisin ile desteklenmiş Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium'da kültürlendi. %5 karbondioksit ve %95 havadan oluşan atmosferik koşullar altında 37°C'de nemlendirilmiş bir inkübatörde tutuldu.

***Apium Graveolens*'in Etanolik Ekstraktının Hazırlanması**

Apium graveolens bitkisinin etanolik ekstraktları Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi'nde (AÜBİBAM) hazırlandı. Kurutulmuş ve toz haline getirilmiş *apium graveolens* bitkisi, %70'lik etanol ile 12 saat ekstrakte edildi. Ekstraktlardaki etanol vakum altında uzaklaştırılarak kalan sulu ekstraktler liyofilizasyon yöntemi ile kurutuldu. *Apium graveolens* bitkisinin etanol ekstresinin verimi %44.45 olarak bulundu.

Kaspaz-3, -8, -9 ve Apaf-1 Ölçümü

Kaspaz-3, -8, -9 ölçümü için Invitrogen marka Human Kaspaz-3, -8 ve -9 Elisa Kitleri (Thermo Fisher Scientific 168 Third Avenue Waltham, MA USA 02451), Apaf-1 ölçümü için Sunred marka Human Apaf-1 Elisa kiti (Jufengyuan Road, Baoshan District, Shanghai, China) kullanıldı. Absorbans okuması ChemWell 2910 marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. (Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA). 1 mL'de bulunan canlı hücre sayısını belirlemek için tripan mavisi ile boyama yöntemi uygulandı ve her bir kuyucuğa 1×10^5 hücre gelecek şekilde 24 kuyucuklu kaplara ekim yapıldı. Ekimden 24 saat sonra apoptotik etkileri belirlemek için LNCaP hücreleri, 24 ve 48 saat ayrı ayrı olarak 0, 1500, 2000, 2500 µg/ml *apium graveolens* ekstrakt dozları ile muamele edildi. Uygulamadan sonra, medium uzaklaştırıldı ve hücreler soğuk PBS ile yıkandı. Yıkama sonrası PBS uzaklaştırıldı. Lizis işlemi için, 0.5 ml soğuk 1mM fenilmetilsülfonil florid (PMSF) eklendi ve hücreler 5 dk buz üzerinde bekletildi. Lizise uğramış hücreler başka bir tüpe alındı ve buz üzerinde sonike edildi. 10 dk +4 °C'de santrifüj edildikten sonra hücre lizatı bulunan süpernatant başka bir tüpe alınarak -80 °C'de çalışılincaya kadar (3 gün) saklandı. ELISA plakasının her oyuğunda yüz mikrolitre çözünür fraksiyon kullanıldı. Üretici firma talimatları doğrultusunda ELISA ölçümleri gerçekleştirildi. Absorbans, bir mikropilaka okuyucu ile 450 nm'de ölçüldü. Sonuçlar canlı hücre sayılarıyla oranlanarak ng/ml olarak verildi.

Deney Grupları

Daha önceki çalışmamızda 6 farklı doz kullanılarak (0, 1000, 1500, 2000, 2500 ve 3000 µg/ml) 48 saat sonra XTT ölçümü yapılmış, IC50 değeri olarak 2840 µg/ml konsantrasyonunun hesaplanmasının ardından etanolik ekstraktların hücredeki kaspazlar üzerine etkilerinin belirlenmesi için deneylerde kullanılmak üzere üç konsantrasyon (1500, 2000 ve 2500 µg/ml) kullanıldı (8). Etanolik ekstraktın apoptotik belirteçler üzerindeki etkilerini belirlemek için belirtilen ekstrakt konsantrasyonları LNCaP hücrelerine ayrı ayrı 24 ve 48 saat uygulanarak gruplar oluşturuldu. 1. Grup: Kontrol grubu, sadece besiyeri uygulandı. 2. Grup: 1500 µg/ml ekstrakt, 24 ve 48 saat (n=3); 3. Grup: 2000 µg/ml ekstrakt, 24 ve 48 saat (n=3); 4. Grup: 2500 µg/ml ekstrakt, 24 ve 48 saat (n=3).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Program for Social and Science) programı ile gerçekleştirildi. Çalışmada yapılan bütün ölçümler üç kez tekrar edildi ve sonuçlar ortalaması ± standart sapma olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile belirlendi. Normal dağılıma uyan değişkenler parametrik testlerden ANOVA ve Tukey post-testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenler ise Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

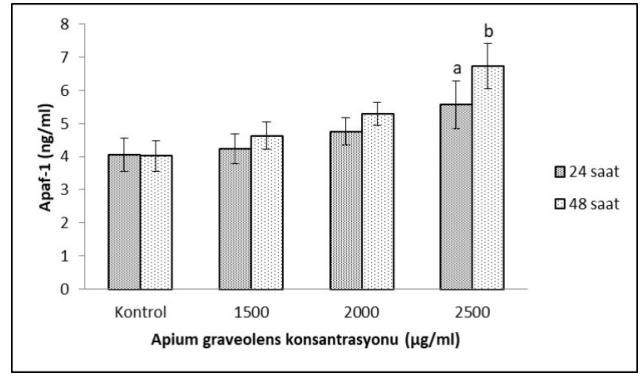
LNCaP hücrelerine 24 ve 48 saat sonrası 0, 1500, 2000, 2500 µg/ml *apium graveolens* ekstraktı uygulaması sonucunda ölçülen kaspaz-3, -8, -9 ve Apaf-1 düzeyleri ile deney grupları arasındaki karşılaştırmalar **Tablo 1**'de gösterilmiştir. LNCaP prostat kanser hücrelerinin *apium graveolens* ekstraktları ile 24 ve 48 saatliğine muamelesi kaspaz-3 ve kaspaz-9 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır (**Şekil 1 ve Şekil 2**). 2000 ve 2500 µg/ml konsantrasyonlardaki *apium graveolens* ekstrakt uygulamasının, 24 ve 48. saatlerde kaspaz-8 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselttiği gözlenmiştir (24 saatte $p=0,002$, $p=0,001$; 48 saatte $p=0,001$, $p=0,001$, sırasıyla), (**Şekil 3**). Apaf-1 düzeylerinde ise kaspaz -3 ve -9 düzeyine benzer şekilde 24 ve 48. saatte 1500 ve 2000 µg/ml *apium graveolens* ekstraktı uygulaması sonucunda gruplar arasında an-

lamalı farklılık gözlenmezken, 2500 µg/ml konsantrasyonda hem 24 hem de 48. saatte kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,037, p=0,001, sırasıyla) (Şekil 4).

Tablo 1: *Apium graveolens* ekstraktları uygulaması sonucunda ölçülen kaspaz-3, -8, -9 ve Apaf-1 düzeyleri

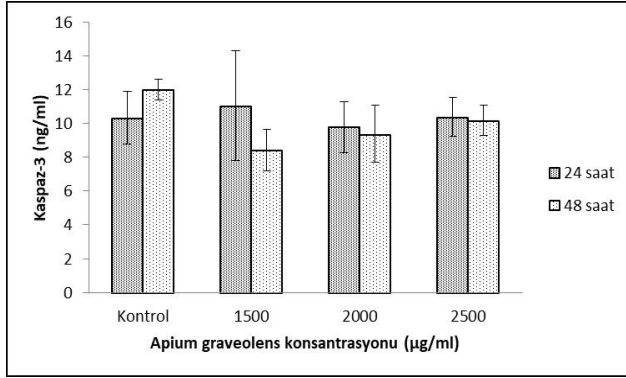
| | | Kaspaz-3 (ng/ml±SD) | Kaspaz-8 (ng/ml±SD) | Kaspaz-9 (ng/ml±SD) | Apaf-1 (ng/ml±SD) |
|------------|---------|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| Kontrol | 24 saat | 10,33 ± 1,54 | 2,47 ± 0,18 | 26,76 ± 1,95 | 4,04 ± 0,50 |
| | 48 saat | 11,99 ± 0,62 | 2,34 ± 0,09 | 26,30 ± 2,13 | 4,01 ± 0,47 |
| 1500 µg/ml | 24 saat | 11,04 ± 3,23 | 2,91 ± 0,05 | 25,39 ± 5,99 | 4,23 ± 0,45 |
| | 48 saat | 8,41 ± 1,22 | 2,59 ± 0,06 | 20,85 ± 3,64 | 4,62 ± 0,41 |
| 2000 µg/ml | 24 saat | 9,79 ± 1,51 | 2,97 ± 0,21 ^a | 23,92 ± 1,43 | 4,75 ± 0,41 |
| | 48 saat | 9,38 ± 1,68 | 3,37 ± 0,09 ^b | 21,44 ± 2,44 | 5,28 ± 0,35 |
| 2500 µg/ml | 24 saat | 10,39 ± 1,16 | 2,99 ± 0,02 ^c | 20,08 ± 1,99 | 5,56 ± 0,72 ^d |
| | 48 saat | 10,18 ± 0,88 | 4,06 ± 0,11 ^b | 19,24 ± 2,14 | 6,72 ± 0,69 ^b |

a: p=0,002; c: p=0,001; d: p=0,037, 24 saat kontrol grubuna göre; b: p=0,001 48 saat kontrol grubuna göre.

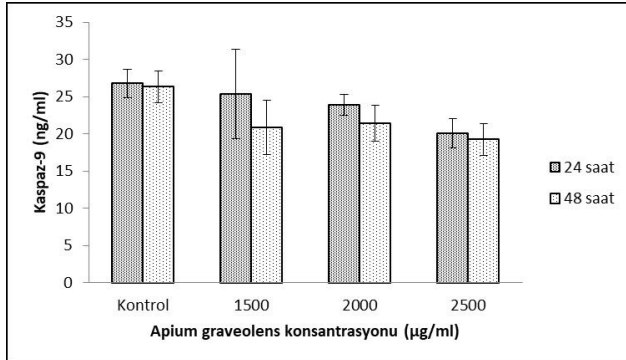


Şekil 4: *Apium graveolens* ekstraktının LNCaP hücrelerinde Apaf-1 üzerine etkisi.

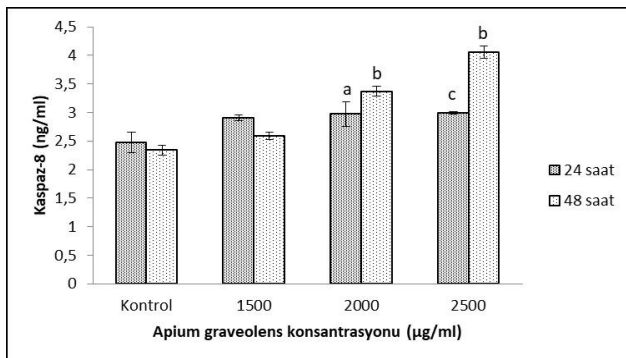
a: p=0,037, 24 saat kontrol grubuna göre; **b:** p=0,001 48 saat kontrol grubuna göre



Şekil 1: *Apium graveolens* ekstraktının LNCaP hücrelerinde Kaspaz-3 üzerine etkisi



Şekil 2: *Apium graveolens* ekstraktının LNCaP hücrelerinde Kaspaz-9 üzerine etkisi



Şekil 3: *Apium graveolens* ekstraktının LNCaP hücrelerinde Kaspaz-8 üzerine etkisi

a: p=0,002; c: p=0,001; 24 saat kontrol grubuna göre; b: p=0,001 48 saat kontrol grubuna göre

TARTIŞMA

Her yıl 8.8 milyon insanın ölmesiyle kanser, dünyanın en büyük ikinci ölüm nedenidir. Dünyaya çapında artan kanser yükü, alternatif bir tedavi çözümü gerektirmektedir. Fito bileşenler, kanser önleyici tedavilerin geliştirilmesinde; birçok moleküler yolu, bileşeni ve hedefi düzenledikleri için, sıklıkla kemopreventif etkilere sahiptir (9). Çeşitli kanser hücre hatlarında yapılan çalışmalar, bitkilerin kanser ile mücadelede vazgeçilmez bir rol oynadığını ortaya koymuştur. İn-vitro çalışmalar, DNA hasarı yoluyla kanser hücresi inhibisyonunu ve bitki özlerindeki sekonder metabolitler tarafından apoptozu indükleyen enzimlerin aktivasyonunu göstermiştir. Bu bitkilerin in-vivo aktivitelerini bildiren çalışmalar ile hayvan modellerinde kanserin inhibisyonunda dikkate değer sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenlerle daha fazla bitkinin aktif bileşenlerinin antikanser etkilerinin mekanizmasının keşfedilmesi ve standart bitkisel ilaç olarak kullanımı için daha ileri çalışmalar yapılması gerekliliği bildirilmektedir (10). *Apium graveolens* bitkisinin etanolik ekstraktının prostat kanseri LNCaP hücreleri üzerindeki antikanser etkilerini araştırdığımız çalışmamızda bitkinin apoptotik yolda önemli role sahip olan kaspaz-8 ve Apaf-1 üzerinden zamana ve doza bağımlı olarak pro-apoptotik etkiye sahip olduğu görüldü. Apoptoz veya programlanmış hücre ölümü, normal homeostaz için gerekli olan karmaşık ve iyi düzenlenmiş bir biyolojik süreçtir. Ölüm reseptörü veya ekstrinsik yol, mitokondriyal veya intrinsik yol olmak üzere iki sinyal yolundan birinin tetiklenmesiyle başlar ve aktif proteolitik enzimler

tarafından hücrel organellerin organize bozunması ile hücre ölümü gerçekleşir. Apoptoz, kanseri hem önleyen hem de tedavi eden bir hücre ölüm süreci olarak kabul edilir. Bu nedenle, prostat kanserinin ilerlemesini ve tedavi direncini önlemek için kanser hücrelerinde, doğrudan intrinsik veya ekstrinsik apoptotik yolları hedefleyen yeni ajanlar ile apoptotik etkileri arttırmak gereklidir (11). Bu bağlamda, prostat kanseri tedavisi için apoptotik yolun bitki ekstraktları ile manipülasyonu yararlı olabilir.

Kaspaz proteaz ailesinin üyeleri, apoptozun başlatılması ve düzenlenmesinde ayrılmaz roller oynar. Memeli kaspazları, cellat kaspazlar, başlatıcı kaspazlar ve inflamatuvar kaspazlar olarak adlandırılan üç geniş kategoriye ayrılır. Cellat kaspazlar, kaspaz-3, -6 ve -7'yi içerir. Kaspaz-3, birçok hedef hücrel proteinin proteolitik bölünmesinde doğrudan yer alan ana apoptoz düzenleyici bileşenlerinden biridir ve başlatıcı kaspazlardan biri ile aktive edilir. Kaspaz-2, -8, -9 ve -10, başlatıcı kaspazlardır. DISC, ekstrinsik yolda rol alan pro-kaspaz-8'i aktive eder ve sonuçta reseptör aracılı apoptozise neden olur. Kaspaz-9'un aktivatör proteini Apaf-1 ve p53'dür. İntrinsik yolda rol alan, kaspaz-9 – Apaf-1 apoptozomu, kaspaz-3'ü aktive eder. Hem intrinsik hem de ekstrinsik apoptotik yolda ortak son, kaspaz-3 veya -7'nin aktive olmasıdır. Üçüncü bir kaspaz grubu olan inflamatuvar kaspazlar ise kaspaz-1, -4, -5 ve 12'den oluşur, özellikle inflamasyon kaynaklı hücrel ölümden rol alırlar (12).

Apium graveolens ekstraktlarının LNCaP hücrelerinin güçlü bir şekilde apoptotik ölümüne neden olduğunu gösteren bulgularımıza dayanarak, bu çalışmada ekstraktların kaspaz yollarını aktive edip etmediğini değerlendirdik. Çalışmamızda, hücrelerin *apium graveolens* ekstraktı ile muamelesi kaspaz-3 ve kaspaz-9 düzeylerinde anlamlı artışa yol açmazken; kaspaz-8 ve Apaf-1'in doza ve zamana bağımlı olarak artışına neden olmuştur. Kaspazlar aktif hale getirildiğinde, LNCaP hücrelerinde apoptozun meydana geldiği gözlemi, bu kaspazların aktivasyonunun apoptozu teşvik etmek için potansiyel terapötik hedefler olduğu anlamına gelmektedir.

Prostat kanseri LNCaP hücreleri üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar; timol tedavisinin (7), polimetoksisflavonoidlerin (1), polygodial'in sente-

tik bir analogu olan DRP-27'nin (3) kaspaz-3'ü indükleyerek apoptozu neden olduğunu göstermiştir. Hepatosellüler karsinom hücrelerinde kereviz tohumu yağının (13), küçük hücreli dışı akciğer kanser hücrelerinde berberinin ve daidzeinin (14, 15), fare modelinde ise kerevizin metanolik ekstraktlarının kaspaz-3 ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür (16). Zhou ve ark. ise, CRISPR teknolojisi ile oluşturulan kaspaz-3 nakavt kolon kanseri hücre dizilerinde, kaspaz-3 inhibisyonunun, kanser hücresinin kemoterapi ve radyoterapiye duyarlılığını artırmakla kalmayıp, aynı zamanda kanser hücresi istilasını ve metastazını da inhibe ettiğini bulmuşlardır (17).

Biz çalışmamızda *apium graveolens*'in farklı dozlardaki ekstraktlarının kaspaz-3 aktivitesinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını gözlemledik. Elde ettiğimiz bu sonuç ve son raporlar bize; kaspaz-3'ün ayrıca tümör nüksetmesi ve tümör anjiyogenezinin teşviki gibi apoptotik olmayan rollere sahip olabileceğini göstermektedir. Kaspaz-3 aktivasyonu, konakçı hücrede hücre ölümüne neden olsa da, apoptotik olmayan komşu hücrelerde hücre çoğalmasını uyarmaktadır. Bu nedenle, kaspaz-3'ün tümör ilerlemesinin durdurulmasındaki rolleri net bir şekilde tanımlanmayı beklemektedir. Ayrıca, kaspaz-7 de kaspaz-3 ile benzer işlevlere sahiptir (17). LNCaP hücre hattında *apium graveolens*, apoptotik etkisini çalışmamızda değerlendirmedik; çalışmamızda kaspaz-7 üzerinden gerçekleştirmiş olabilir.

Kaspaz-8, hücre ölümü ve hayatta kalmasında ikili bir role sahip olan kaspazların eşsiz bir üyesidir. Örneğin, hepatosellüler karsinom ve pankreas karsinomu dahil olmak üzere bazı kanserlerde kaspaz-8'in normal dokulara kıyasla yukarı regüle edildiği bildirilmiştir (18). Tarçın bitkisinde yer alan monofenol bileşikler ile prostat kanseri hücrelerinde, kaspaz-8 aracılı proteazom inhibisyonun, proliferasyonu inhibe ettiği ve otofajiye bağımlı apoptozu yol açtığı belirlenmiştir (19). Mavi-yeşil alglerden elde edilen C-fikosiyanin ise, topotecan ile birlikte LNCaP hücrelerinde, kaspaz-8, kaspaz-9 ve kaspaz-3 gibi anahtar apoptotik proteazların aktivasyonu ile birlikte Bax (Bcl-2 ile ilişkili X proteini) ve Apaf-1 (pro-apoptotik proteinler) düzeylerinde artışa neden olarak antitümör etkiler göstermiştir (20). *Salvia miltiorrhiza* bitkisinden gümüş na-

nopartiküllerin biyosentezinin, LNCaP hücreleri üzerindeki terapötik etkisinin değerlendirildiği araştırmada ise; partiküllerin, Bcl-2 (B-hücre lenfoma gen2) ve Bcl-xl'in (B hücreli lenfoma-ekstra büyük) ekspresyonunda azalmaya, Bax, kaspaz-8, 9 ve 3 gibi apoptozu düzenleyen proteinlerin ekspresyonlarında artışa neden olarak apoptozu indüklediği görülmüştür (21). Safavi ve ark., dikloroflavanonların, LNCaP hücrelerinde kaspaz-8 ve -9'u aktive ederek apoptozu tetiklediğini ve böylece kanser hücrelerinin kemoterapötik ajanlarla yok edilmesinin normal olarak apoptoz yoluyla sağlandığını ortaya koymuşlardır (22). Apigenin, *apium graveolens* bitkisinde yer alan antikanser etkilere sahip bir flavonoiddir. Çeşitli kanser hücrelerinde kaspaz-3 ve -8'i aktive ederek apoptozu indüklediği gösterilmiştir (23). Mevcut çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, *apium graveolens* ekstraktları, LNCaP hücrelerinde kaspaz-8 seviyelerinin artışı yoluyla antikanser etkinlik sergilemektedir.

Mitokondriden salınan sitokrom-c, apoptozu yürütmek ve kaspaz kademesini başlatan heptamerik apoptozomu oluşturmak için Apaf-1 ve ATP ile etkileşime girer. ATP ayrıca kaspaz-9'a bağlanır ve apoptozom aracılı kaspaz aktivasyonunu düzenler (24). LNCaP hücrelerinin C-fikosiyanin ve topotecan ile birlikte muamelesi, Apaf-1 düzeyinde ve kaspaz-3 ile kaspaz-9 aktivitesinde artışı takiben PARP bölünmesinin artışına neden olmuştur. Sonuç olarak Bcl-2 düzeyindeki değişiklikler mitokondriyal apoptotik yolun tetiklenmesiyle Apaf-1/sitokrom-c kompleksi oluşmuş, komplekse ATP/dATP ile bağlandıktan sonra, Apaf-1 kompleksi kaspaz-9 ve -3 üzerinden apoptoza yol açmıştır (20). Bir başka çalışmada, çeşitli bitkilerde glikozid şeklinde bulunan ursolik asitin, sitokrom-c ve Apaf-1 aracılı kaspaz-3 ve -9'da artışa neden olarak apoptozu indüklediği belirlenmiştir (25). Mevcut çalışmamızın Apaf-1 ölçüm sonuçlarına göre *apium graveolens* ekstraktlarının 2500 µg/ml konsantrasyonda Apaf-1 düzeylerini artırdığı bulunmuştur. Kaspaz-8 ve Apaf-1 bulgularımız literatürle uyumludur.

Kaspaz-9, fizyolojik hücre ölümünü ve patolojik doku dejenerasyonunun düzenlenmesinde yer alan başlatıcı kaspazlardan biridir. Hücre sel farklılaşma/olgunlaşma, doğal bağışıklık,

mitokondriyal homeostaz ve otofajinin düzenlenmesi dahil olmak üzere apoptotik olmayan işlevleri, sağlık ve hastalıkta kaspaz-9 fonksiyonlarının çok yönlü olduğunu ortaya koymaktadır (26). LNCaP hücrelerinde çeşitli ajanların etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda (20, 21, 22, 25), kaspaz-9 aktivasyonunun apoptozu indüklediği gözlenmiştir. Ancak, bizim çalışmamızda, LNCaP hücrelerinin *apium graveolens* ekstraktları ile 24 ve 48 saatliğine muamelesi kaspaz-9 düzeylerinde anlamlı bir farklılığa ve kaspaz-9 üzerinden apoptotik bir etkinliğe neden olmamıştır. Elde edilen farklı sonuçlar, deneysel prosedür, koşul ve planlamanın, ayrıca kullanılan ajanın ve doz ayarının farklılığından ya da kanser hücrelerinin doğasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamız, doz ve zamana bağlı olarak *apium graveolens* bitkisinin etanolik ekstraktlarının LNCaP prostat kanser hücre dizilerinde apoptotik ve antikanser etkilerinin araştırıldığı az sayıdaki çalışmadan biridir. Bulgularımızı güçlendirmek için *apium graveolens* gibi bitki ekstraktlarının, LNCaP hücre hatlarında ve farklı prostat kanseri hücre hatlarında çeşitli apoptotik belirteçler üzerindeki etkilerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi yararlı olacaktır. Ek olarak, yiyecek olarak kullanılabilen doğal bitkiler ve bu bitkilerden izole edilen çeşitli bileşiklerin uygulanmalarının kanser hücreleri üzerine pro-apoptotik ve antikanser etkilerini gösterecek daha fazla in-vivo ve in-vitro çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tip çalışmaların artması kanser hücreleri üzerine olan etkilerinin araştırılması umut vadecidir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16.KARİYER.188 proje numarasıyla desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wei GJ, Chao YH, Tung YC, et al. tangeretin derivative inhibits the growth of human prostate cancer LNCaP cells by epigenetically restoring p21 gene expression and inhibiting cancer stem-like cell proliferation. *The AAPS Journal*. 2023;25(4):59.
2. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, et al. Prostate cancer review: Genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules*. 2022;27(17):5730.

3. Dasari S, Samy ALPA, Narvekar P, et al. Polygodial analog induces apoptosis in LNCaP prostate cancer cells. *European Journal of Pharmacology*. 2018;828:154-62.
4. AlAboody MS. Cytotoxic, antioxidant, and antimicrobial activities of Celery (*Apium graveolens* L.). *Bioinformation*. 2021;17(1):147.
5. Jeong SH, Kim HH, Park MY, et al. Flavones: The Apoptosis in Prostate Cancer of Three Flavones Selected as Therapeutic Candidate Models. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9240.
6. Khairullah AR, Solikhah TI, Ansori ANM, et al. Review on the Pharmacological and Health Aspects of *Apium Graveolens* or Celery: An Update. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2021;12(1):606-12.
7. Singhal B, Pandey P, Khan F, et al. In vitro elucidation of antiproliferative and apoptotic effects of thymol against prostate cancer LNCaP cells. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022;12(1):1279-89.
8. Köken T, Koca B, Özkurt M, et al. *Apium graveolens* extract inhibits cell proliferation and expression of vascular endothelial growth factor and induces apoptosis in the human prostatic carcinoma cell line LNCaP. *Journal of Medicinal Food*. 2016;19(12):1166-71.
9. Asati V. Perspectives of anti-cancer phytoconstituents in pharmacotherapy. *Int. J. Med. Pharm. Sci*. 2022;12:1.
10. Khan T, Ali M, Khan A, et al. Anticancer plants: A review of the active phytochemicals, applications in animal models, and regulatory aspects. *Biomolecules*. 2019;10(1):47.
11. Zielinski RR, Eigl BJ, Chi KN. Targeting the apoptosis pathway in prostate cancer. *The Cancer Journal*. 2013;19(1):79-89.
12. Boice A, Bouchier-Hayes L. Targeting apoptotic caspases in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2020;1867(6):118688.
13. Ahmedy O. Study of the anticancer potential of celery seed oil against chemically induced hepatocellular carcinoma in rats: a mechanistic approach. *Al-azhar Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;53(1):14-28.
14. Becit-Kizilkaya M, Oncu S, Sen S, Celik S. Berberine synergizes with cisplatin via inducing apoptosis on A549 non-small cell lung cancer cells. *European Journal of Therapeutics*. 2023; 29(3):488-496.
15. Oncu S, Becit-Kizilkaya M, Sen S, Ugur-Kaplan AB, Cetin M, Celik S. Daidzein nanosuspension in combination with cisplatin to enhance therapeutic efficacy against A549 non-small lung cancer cells: an in vitro evaluation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023: 38159158.
16. Lyngdoh A, Baruah TJ, Sharan RN, Kma L. Inhibitory Potential of *Apium graveolens* L. Extract on Inflammation in Diethylnitrosamine-induced Hepatocellular Carcinoma in Mice. *Pharmacognosy Magazine*. 2023;09731296231170931.
17. Zhou M, Liu X, Li Z, et al. Caspase-3 regulates the migration, invasion and metastasis of colon cancer cells. *International Journal of Cancer*. 2018;143(4):921-30.
18. Xia J, Zhang J, Wang L, et al. Non-apoptotic function of caspase-8 confers prostate cancer enzalutamide resistance via NF- κ B activation. *Cell Death & Disease*. 2021;12(9):833.
19. Gopalakrishnan S, Ismail A. Aromatic monophenols from cinnamon bark act as proteasome inhibitors by upregulating ER stress, suppressing FoxM1 expression, and inducing apoptosis in prostate cancer cells. *Phytotherapy Research*. 2021;35(10):5781-94.
20. Kaur P, Dhandayuthapani S, Venkatesan T, et al. Molecular mechanism of C-phycoyanin induced apoptosis in LNCaP cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020;28(3):115272.
21. Zhang K, Liu X, Samuel Ravi SOA, et al. Synthesis of silver nanoparticles (AgNPs) from leaf extract of *Salvia miltiorrhiza* and its anticancer potential in human prostate cancer LNCaP cell lines. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019;47(1):2846-54.
22. Safavi M, Shakeri R, Ardestani SK, et al. Caspase-dependent apoptosis induced by two synthetic halogenated flavanones, 3', 7-dichloroflavanone and 3', 6-dichloroflavanone, on human breast and prostate cancer cells. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*. 2018;54:136-46.
23. Javid H, Ahmadi S, Mohamadian E. Therapeutic applications of apigenin and its derivatives: micro and nano aspects. *Micro Nano Bio Aspects*. 2023;2(1):30-8.
24. Yadav N, Gogada R, O'Malley J, et al. Molecular insights on cytochrome c and nucleotide regulation of apoptosome function and its implication in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2020;1867(1):118573.
25. Mu D, Zhou G, Li J, et al. Ursolic acid activates the apoptosis of prostate cancer via ROCK/PTEN mediated mitochondrial translocation of cofilin-1. *Oncology Letters*. 2018;15(3):3202-6.
26. Avrutsky MI, Troy CM. Caspase-9: a multimodal therapeutic target with diverse cellular expression in human disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:701301.

TIP VE DIŞ HEKİMLİĞİ ÖĞRENCİLERİNİN KAYGI DURUMLARI İLE ANATOMİ BAŞARILARI ARASINDAKİ İLİŞKİDE KİŞİLİK ÖZELLİKLERİNİN ARACI ROLÜ - GENİTAL MODÜL ÖRNEĞİ

THE MEDIATOR ROLE OF PERSONALITY TRAITS IN THE RELATIONSHIP BETWEEN MEDICAL AND DENTISTRY STUDENTS' ANXIETY AND ANATOMY ACHIEVEMENT - GENITAL MODULE EXAMPLE

Berin TUĞTAĞ DEMİR¹, Dilara PATAT¹, Mehmet Özgen ALTINTAŞ²,
Hilal Melis ALTINTAŞ¹, Burak BİLECENOĞLU¹

¹Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı
²İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Fizyoloji Doktora Öğrencisi

ÖZET

AMAÇ: Tıp eğitiminde, genital sistem anatomisini öğrenirken öğrenciler, bu sistemin anatomik özelliklerinden dolayı mahcupiyet göstererek kaygılanabilirler. Bu kaygı duygusu öğrencilerin kişilik özellikleri ile birleşince akademik başarılarını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu doğrultuda, bu araştırmanın amacı, kaygının anatomik başarıya etkisinde kişilik özelliklerinin aracı rol oynayıp oynamadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmanın örneklemini Ankara Medipol Üniversitesi Tıp ve Diş Hekimliği 2. sınıf öğrencileri oluşturmaktadır. Araştırmada, öğrencilerin genital sistem anatomisi öğrenimindeki akademik başarıları ile kaygı ve kişilik özellikleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

BULGULAR: Katılımcıların %64,5'i kadın ve %58,1'i Tıp Fakültesi öğrencisi iken, %91,1'i Türkiye Cumhuriyeti vatandaşıydı. Kaygının anatomi başarısını tahmin etme gücünü gösteren c' katsayısında ($B=-.197$, $p=0.28$) anlamlı bir artış olduğu tespit edildi. Ayrıca kişilik faktörünün kaygı ile anatomi başarısı arasında aracı bir rol oynamadığı ortaya kondu.

SONUÇ: Analiz sonucunda sürekli kaygının anatomi başarısını doğrudan etkilediği belirlendi. Kişilik özelliği aracı olarak sisteme eklendiğinde herhangi bir aracı rolü oluşturmadığı belirlenmiştir. Bu doğrultuda Tıp Fakültesi öğrencilerine fakülteye başladıklarında kendilerini daha iyi tanımlayabilmeleri için kısa eğitimler verilebilir ve kişisel farkındalıkları artırılabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Anatomi başarısı, Kaygı, Kişilik özelliği.

ABSTRACT

OBJECTIVE: While studying the anatomy of the genital system in medical education, students may feel embarrassed and anxious due to the anatomical features of this system. This feeling of anxiety, combined with students' personality characteristics, can negatively affect their academic success. In light of this, the purpose of this study is to investigate whether personality traits play a mediating role in the effect of anxiety on anatomical success.

MATERIAL AND METHODS: The sample of the study consists of Ankara Medipol University Medicine and Dentistry 2nd year students. In the study, the relationship between students' academic achievement in genital system anatomy learning and their anxiety and personality traits was investigated.

RESULTS: While 64.5% of the participants were female and 58.1% were medical students, 91.1% were Turkish citizens. There was a significant increase in the c' coefficient ($B=-.197$, $p=0.28$) indicating the predictive power of anxiety on anatomy success. It was also found that personality factor did not play a mediating role between anxiety and anatomy achievement.

CONCLUSIONS: As a result of the analysis, it was determined that trait anxiety directly affected anatomy success. When the personality trait was added to the system as a mediator, it was determined that it did not create any mediation role. In this direction, short trainings can be given to the students of the Faculty of Medicine so that they can better define themselves when they start the faculty, and their personal awareness can be increased.

KEYWORDS: Anatomy success, Anxiety, Personality trait.

Geliş Tarihi / Received: 24.07.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 26.11.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Hilal Melis ALTINTAŞ

Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

E-mail: hilalmelisaltintas@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-8301-9257, 0000-0001-5237-4846, 0000-0002-0323-6153, 0000-0002-0801-0233, 0000-0001-7097-1572

Etik Kurul / Ethical Committee: Ankara Medipol Üniversitesi Etik Kurulu (2022/115).

INTRODUCTION

During basic medical education, the most difficult course for students is Anatomy due to its terminology, high content and easy loss of motivation, and students may experience deep anxiety due to the medical language they encounter (1). Although students think that Anatomy is difficult in general, there are various studies that show that they find it particularly difficult to learn certain subjects for various reasons. For example, the nervous system is emphasized as a difficult lesson for students to understand and learn, due to the complexity of structure-function relationships, difficulty in visualization, and the abundance of structures that need to be learned (2, 3). In addition, there may be subjects with medium difficulty such as genital system anatomy that students hesitate to learn and have difficulty in learning due to the natural anatomical features of the genital organs. Therefore, while the genital system is being studied, students both experience the anxiety of the difficulty of the Anatomy course and their academic success decreases because they participate less in the lessons that include these subjects (4).

One of the most important issues of educational research is to reveal the factors affecting academic achievement (3, 5). Miller et al. report that it is not correct to assume all effects on students' academic success are direct, and there are variables which directly affect academic achievements of students as well as variables which indirectly affect them (1). While anxiety directly affects the student achievement, personality traits have the feature of indirectly affecting academic achievement. In addition, it has been reported in many studies that anxiety has a significant effect on academic achievement and anxiety factors affect individuals by showing a close relationship with personality (6, 7). The Five Factor Model (FFM), which is a reliable model for evaluating personality and consists of five main characteristics such as extraversion, conscientiousness, agreeableness, openness to experience and neuroticism, is one of the most common measurement tools used in this field. There are many studies stating that these personality traits are correlated with anxiety (8 – 10). Vreeke and Muris (2012);

stated that neuroticism and compatibility are the most important personality traits that affect anxiety and that there is a negative correlation between these personality traits and anxiety (11). Studies have emphasized that conscientiousness, extraversion, responsibility and neuroticism play a determining role on anxiety (12 - 14). However, it has been determined that there are very limited data on how the personality traits of the students in the Faculty of Medicine affect their academic achievement. In fact, in the literature review, no data were found regarding whether the personality factor plays a mediating role in the effect of anxiety on academic success of medical school students.

While the mediation methodology is widely used in psychological, educational and sociological research, it is less used in health studies. The terms mediation and indirect effect are very important in health science research. Although the two terms seem to mean basically the same thing, the term mediation is used to denote a more rigorous process of statistical proof.

The main objective of mediation tests is to reveal the connection between the two variables with the presence of another variable (15). When learning the anatomy course, which is one of the most difficult basic science courses of medical school, the difficulties may cause loss of motivation and anxiety among students, but there is no study investigating that this situation may be related to personality traits (13, 16, 17). Therefore, this study aimed to reveal, using mediation tests, whether students' personality traits play a mediating role in the relationship between students' anxiety levels and academic achievements based on the grades they received in the genital system anatomy course.

MATERIALS AND METHODS

In this study, the relationship model, one of the research methods, was used. In the study, the relationship between students' anatomy education and anxiety and personality traits were investigated.

Study Design

The population of the study consisted of 136 students from Ankara Medipol University Faculty of Medicine and Faculty of Dentistry. In the study,

it is aimed to reach the whole universe. The number of students in the Faculty of Medicine was 79 and the number of dentistry students was 57. The students answered questions under the supervision of responsible researchers. 44 students refused to participate in the study. As a result, the results of the 124 participants were analyzed. The participation rate was 91 %.

We aimed to investigate whether personality traits play a mediating role in the relationship between academic achievement and anxiety. To achieve this objective, we devised five hypotheses to examine the mediating effect of individual personality traits on the association between anxiety and academic achievement.

Hypothesis 1 (H1): In the relationship between anatomy success and anxiety level, the external personality feature has a serial vehicle effect (Model 1).

Hypothesis 2 (H2): In the relationship between anatomy success and anxiety, the responsible personality feature has a serial vehicle effect (Model 2).

Hypothesis 3 (H3): In the relationship between anatomy success and anxiety, the compatible personality feature has a serial vehicle effect (Model 3).

Hypothesis 4 (H4): In the relationship between anatomy success and anxiety, the personality feature which is open to experience has a serial vehicle effect (Model 4).

Hypothesis 5 (H5): In the relationship between anatomy success and anxiety the neurotic personality feature has a serial vehicle effect (Model 5).

Collection of Data

Data were collected between the dates of 10.09.2022 - 10.10.2022. Within the scope of the research 124 students were reached. Classes visited by the researchers and data collection tools were given to the students, the researchers were found in the classroom during the completion of data collection tools, completed data collection tools were taken back from the students. In this respect, on the last lesson day of the genital module, the status / continuity anxiety inventory with five - factor personality inventory were applied to the students. Finally, the relationship between the

achievements of the students from anatomy questions and the scales applied were analyzed. The course success of the students was evaluated according to the scores they received from the anatomy course in the module exam. Surveys were answered within 10-15 minutes.

Ethical Committee

Approval (115/2022) was taken from Ankara Medipol University Ethics Committee (115/2022) in order to conduct the research. During the process of gathering the data face to face, the relevant approvals were obtained from the unit managers of the university in order to conduct the research in appropriate time periods. The students were informed about the purpose of the research, that participation in the research was based on a voluntary basis and informed consent was taken.

Statistical Analysis

IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics and SPSS Process 4.2 macro plug in was used to perform statistical analyzes using the data obtained. Normality analysis was performed to determine whether the data was distributed normally. It has been seen that the distortion values of the variables vary between 0.49-1.78 and the switch values (-0.605-1.139). These values are considered among the criteria of the assumption of normality. The relationships between variables were examined by the Pearson correlation coefficient. Before determining the intermediary effects of the research model, descriptive statistics of the variables were determined. It was measured using the series of multi -mediators (Process Model 4) whether the identified intermediary variable (personality traits) detects the relationship between dependent (anatomy success) and independent (anxiety) variables (18). According to the most widely used intermediary definition of Baron and Kenny (1986), the coefficient of regression obtained in case of adding the intermediary variable should be lower than the coefficient C before the addition of the intermediary variable (19, 20).

RESULTS

In Table 1, the demographic information of the participants included in the research is given.

While 64.5 % of the participants were women and 58.1 % of them were students of the Faculty of Medicine, 91.1 % were citizens of the Republic of Turkey. It was determined that 50.00 % of the participants were studying for 1-2 hours a day and 75.8 % were studying anatomy for 1-2 hours. The correlation between the anatomy achievements of the students and the scales is given in **Table 2**. According to the table, it was found that emotional imbalance did not show significant correlation between the success of anatomy and continuity anxiety. It was determined that continuity anxiety was correlated by other sub - dimensions (external, responsibility, compliance and clarity) except for emotional imbalance at a five -factor personality scale.

Table 1: Descriptive Information of the Participants

| | | N(%) |
|--|---------------------|------------|
| Gender | Female | 80 (64.5) |
| | Male | 44(35.5) |
| Faculty | Faculty of Medicine | 72(58.1) |
| | Dentistry | 52(41.9) |
| Education language | Turkish | 104 (83.9) |
| | English | 20 (16.1) |
| Nationality | TC citizen | 113(91.1) |
| | Not a TC citizen | 11(8.9) |
| How many hours a day do you study anatomy course? | 1-2 hours | 94(75.8) |
| | 3-4 hours | 30(24.2) |
| How many hours a day do you study? | 1-2 hours | 62(50.0) |
| | 3-5 hours | 58 (46.8) |
| | 6 and above | 4 (3.2) |
| Are the anxiety levels of individuals in your family high? | Yes | 43(34.7) |
| | No | 32(25.8) |
| | Partially | 49(39.5) |
| Do you have a psychiatric disease? | Yes | 22(17.7) |
| | No | 102(82.3) |
| What is your socioeconomic status? | Good | 46(37.1) |
| | Middle | 73(58.9) |
| | Bad | 5(4.0) |
| Preferred main expertise | Medical sciences | 38(30.6) |
| | Surgical sciences | 58(46.8) |
| | Basic sciences | 28(22.6) |

Table 2: Correlation analysis between students' anatomy achievements and scales

| | Anatomy | Outwardness | Responsibility | Compatibility | Clarity to experience | Neuroticism | Situationness | Continuity |
|-----------------------|---------|-------------|----------------|---------------|-----------------------|-------------|---------------|------------|
| Anatomy | 1 | | | | | | | |
| Outwardness | .047* | 1 | | | | | | |
| Responsibility | .004* | -.047 | 1 | | | | | |
| Compatibility | .023** | .006 | -.184* | 1 | | | | |
| Clarity to experience | .074* | .433** | -.045 | -.010 | 1 | | | |
| Neuroticism | -.039 | .078 | .090 | -.140 | .115 | 1 | | |
| Situationness | .031 | .150 | -.068 | -.194 | -.187 | .044 | 1 | |
| Continuity | -.197* | -.483* | -.03* | -.323* | .444** | .112 | .199* | 1 |

Serial Mediation Analyses

Since the situation does not have a correlational effect, the serial vehicle effects are not considered. As a result of the analysis, a meaningful model was not created, the analysis results of the personality characteristics and the analysis results of neuroticism could not be included in this research. (Model 5/Hypothesis 5 (H5) was

not able to established). Regression analysis using Process Macro was performed separately for each independent variable (**Figure 1**).

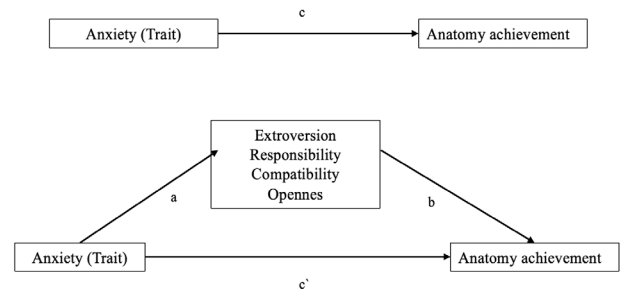


Figure 1: The mediator effect of personality on the relationship between anatomy success and anxiety
a; The direct effect of anxiety on personality traits, **b;** The direct effect of personality traits on anatomy achievement, **c;** The direct effect of anxiety on anatomy achievement, **c';** The mediating role of personality traits in the effect of anxiety on anatomy achievement

In these analysis, the average values of the answers given to the relevant scales of independent and dependent variables were used. The results of the analysis are given in the following **Table 3** and each line in the table shows the results of the analysis to test the hypotheses. In addition, all roads (A, B and C) specified in the model must be significant for the formation of the serial vehicle effect. As a result of the analysis, none of the personality traits such as extroversion (Model1), responsibility (Model 2), compatibility (Model 3) and openness to experience (Model 4) have built a serial vehicle model; however, it was found that extroversion (Model 1), compatibility (Model 3) and openness to experience (Model 4) personality traits could be used as partial tools. When the table is examined, it is seen that the anxiety (continuity) variable in the first step analyses significantly anatomy success (C) (B = 1.668, R2 = .142, p <0.05).

In the second step, it was found that the personality variable (path A) in H1, H3 and H4 hypotheses significantly predicted anxiety. In the third step, it was found that the variable of personality traits (extroversion, responsibility, compliance and openness) did not predict the anatomy success (B). Since two of the coefficient values in the first three steps are significant, the intermediary model was partially established. In addition, Bootstrap confidence intervals of the estimated roads (A-B-C roads) should not contain "0" value. In the results of the table, it is seen that bootstrap values show the total indirect effect (A-B-C paths) have negative values and do not have

any "0" value between among? these values. Therefore, it can be said that the model 1-3 and 4 can be accepted as partially (Table 3).

Table 3: Bootstrap Results belonging to Serial-Multi-Intermediary Effect

| | a wave (x→M ₁) | | | b wave (M ₁ →y) | | | c wave (Total effect) | | | c' wave (x→y, Direct effect) | | | Indirect effect | | |
|----|-------------------------------|-------------|--------|-------------------------------|-------------|--|--------------------------|-----------|--|---------------------------------|--------------|--|-----------------|-------------|--|
| | B | LLCI-ULCI | | B | LLCI-ULCI | | B | LLCI-ULCI | | B | LLCI-ULCI | | B | LLCI-ULCI | |
| H1 | .217 | -.284 -.161 | p=.010 | .897 | -.761 - | | 1.668 | -3.150 - | | 1.857 | -3.386 -.334 | | .180 | -.161 -.170 | |
| H2 | -.385 | -.287 -.165 | P=.702 | .016 | -1.359 - | | 1.668 | -3.150 - | | 1.667 | -3.167 - | | .007 | -.145 -.117 | |
| H3 | .290 | .056 -.053 | p=.016 | .430 | -.690 -1.56 | | 1.668 | -3.150 - | | 1.790 | -3.321 - | | .120 | -.150 -.453 | |
| H4 | .164 | .410 -.870 | P=.000 | .096 | -1.053 - | | 1.668 | -3.150 - | | 1.729 | -3.397 -.064 | | .065 | -.661 -.750 | |

x: Anxiety; y: Anatomy Achievement
H: Hypothesis

DISCUSSION

This text is a research article that aims to investigate the relationship between anxiety and anatomy course success among medical and dental students, as well as whether personality traits play a mediating role in this relationship. The study employs the genital module to investigate the relationship between students' anxiety levels, personality traits, and anatomy course success, with a particular emphasis on whether personality traits mediate anatomy success. The study's mediation effects were analyzed using Andrew F. Hayes' macro PROCESS, and the study is thought as a guide in medical education. The study discovered a moderate negative correlation between continuous anxiety and anatomy success, which is consistent with the literature.

According to Ayyıldız et al. (2014), there is a negative relationship between academic achievement and anxiety (21), whereas another study found that students with high academic achievement had lower anxiety scores than students with low academic achievement (22). According to Bozkurt (2004), students who perceived themselves to be unsuccessful had higher levels of depression than those who perceived themselves to be successful (23). It is believed that students with low academic achievement have high levels of anxiety because they are afraid of not meeting their goals and not meeting the expectations of their families. Students were generally anxious in our study (state anxiety 16.02 2.79, trait anxiety 17.37 2.44) and consistent anxiety showed a moderately negative

correlation with anatomy achievement, which was consistent with the literature (21 - 23). As anxiety levels rise, so does students' fear of failure, which may result in lower anatomy and other module and final exam scores. Medical education is widely regarded as a highly stressful experience that can have a negative impact not only on medical students' academic performance, but also on their physical health and psychosocial well-being (24). There is growing global concern about medical students' psychological health, with a focus on their vulnerability to depression and anxiety (13, 14).

In order to evaluate mediating effects, the levels of effect between the independent variable, the mediating variable, and the dependent variable must be measured (25). In our study, we discovered that the trait anxiety variable significantly predicted anatomy achievement by 14%, while the state anxiety variable did not show Students' anxiety during their education may be caused by the academic burden, highly competent peers, obstacles to achieving the desired specialization, and the transition from student to physician. These elements can have an impact on students' psychological well-being as well as their academic performance (26). All these factors are exacerbated by the fact that students are unable to participate in extracurricular activities such as hobbies due to the additional time required to complete academic work (26). Increased stress levels among medical students can have a variety of negative long-term consequences, including poor academic performance and a low quality of life (27). All these factors may be the reason why medical students have higher levels of depression and anxiety compared to the general population in the same age group (28).

It is well understood that depressive and anxiety symptoms are linked to a variety of personality traits, particularly neuroticism (29). In our study, we discovered that anxiety was an effective predictor of the results of the five-factor personality analysis ($p < 0.05$). According to our findings, the relationship between the five-factor personality inventory and anxiety is consistent with the literature. Although it has been observed in the literature that people with high

neuroticism respond negatively to daily stressful events, including internal cognitive stressors such as anxiety (30, 31) we found no relationship between neuroticism and either anxiety or academic performance in our findings. We believe this is because our sample was not mixed but only consisted of medical students, and these students used their feelings of neuroticism positively. It has been reported in the literature that neuroticism, when combined with personal strengths or other aspects of personality, can be beneficial rather than harmful for some people (32). Tamir et al. (2006), for example, stated that individuals with high neuroticism scores detected dangers faster and showed less negative emotion in the face of danger (33).

The relationship between the sub-dimensions of the five-factor personality traits and stress yields a variety of results. Some researchers contend that responsibility, agreeableness, and openness to experience predict lower perceived stress, whereas others contend that these personality traits are unrelated to stress (10, 34, 35). In our study, we discovered a link between openness to new experiences and trait anxiety. We believe this is due to the long hours and intense nature of medical school classes, as well as the high level of difficulty of the courses, which leads to the suppression of the curious, creative, and intellectual qualities of individuals with an open personality trait, which can result in the emergence of anxiety symptoms.

Some studies suggest that responsibility, agreeableness, and openness to experience predict lower perceived stress (29, 36), whereas others have found no relationship between these personality traits and stress. In our study, we discovered that agreeableness and responsibility have a negative relationship with trait anxiety. According to Wayne et al., being conscientious and organized, as well as effectively using time, can eliminate time pressure, reduce stress, and tension, and prevent stress-related problems (37). As a result, individuals who have a strong sense of responsibility are more likely to succeed in school and at work (38). We discovered that the responsibility dimension of the five-factor personality scale did not mediate anxiety or anatomy achievement in our study. Although

the literature suggests that responsible people are more successful and less anxious, we found that in our model, responsibility had no direct or indirect effect on anxiety or anatomy achievement. There were no studies in the literature that specifically looked at the role of personality traits in the relationship between academic achievement and stress in medical students. This is the first study to look into this topic. Extraversion, agreeableness, and openness to experience were found to be related to trait anxiety, and these personality traits mediated the relationship between anatomy achievement and anxiety. Schneiderjans (2005) and Uysal (2021) discovered a positive relationship between academic achievement and self-discipline, openness to experience, and agreeableness, and a negative relationship between academic achievement and neuroticism (39, 40). Maki et al. (2003) discovered a negative relationship between academic achievement and extraversion and a positive relationship between openness to experience and academic achievement (41). Vedel (2014) discovered that self-discipline, openness to experience, and agreeableness were significantly and positively related to overall academic performance in a meta-analysis of 20 studies (42). Propat et al. (2015) discovered that self-discipline, openness to experience, and agreeableness were significantly and positively related to academic achievement in a meta-analysis of 70,000 samples (43). Trapmann et al. (2007) have reported that self-discipline as a personality trait has a positive and significant correlation with academic achievement, while other personality traits do not have a significant effect on academic achievement (44). Our study found that although the five-factor personality inventory did not have a direct mediating role, personality traits such as extraversion, agreeableness, and openness to experience could play a partial mediating role in anatomy achievement. Therefore, we believe that our partial mediating model in this study provides a clearer explanation than the correlation results commonly reported in the literature.

As a result, in line with the literature, it was found that anxiety affects academic success. In addition, the mediating role of personality traits, which is the main research subject of

this study, in affecting anxiety and academic success, was revealed using mediation methodology. When assessing students' psychological states for academic success, issues such as the degree of overlap between their personality traits and their education or how much they can struggle can be predicted in advance, and solutions can be developed accordingly. In our study, we discovered a link between openness to new experiences and trait anxiety. We believe this is due to the long hours and intense nature of medical school classes, as well as the high level of difficulty of the courses, which leads to the suppression of the curious, creative, and intellectual qualities of individuals with an open personality trait, which can result in the emergence of anxiety symptoms.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the students of Ankara Medipol University for their participation.

REFERENCES

1. Miller SA, Perrotti W, Silverthorn DU, et al. From college to clinic: reasoning over memorization is key for understanding anatomy. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2002;269(2):69–80.
2. Parkin IG, Rutherford RJD. Feedback from dental students: performance in an anatomy department. *Med Educ*. 1990;24(1):27–31.
3. Kramer B, Soley JT. Medical student perception of problem topics in anatomy. *East Afr Med J*. 2002;79(8):408–14.
4. Gong Y, Shi J, Ding H et al. Personality traits and depressive symptoms: The moderating and mediating effects of resilience in Chinese adolescents. *J Affect Disord*. 2020 Mar 15;265:611–7.
5. Lieu RM, Gutierrez A, Shaffer JF. Student Perceived Difficulties in Learning Organ Systems in an Undergraduate Human Anatomy Course. *HAPS Educator*. 2018;22(1):84–92.
6. Digman JM, Takemoto-Chock NK. Factors in the natural language of personality: Re-analysis, comparison, and interpretation of six major studies. *Multivariate Behav Res*. 1981;16(2):149–70.
7. De Raad B, Schouwenburg HC. Personality in learning and education: A review. *Eur J Pers*. 1996;10(5):303–36.
8. Middeldorp CM, Cath DC, den Berg M, et al. The association of personality with anxious and depressive psychopathology. The biological basis of personality and individual differences. 2006; 251-272.
9. Fan J. Relationships between Five-Factor Personality Model and Anxiety: The Effect of Conscientiousness on Anxiety. *Open J Soc Sci*. 2020;08(08):462–9.
10. Kotov R, Gamez W, Schmidt F, Watson D. Linking “Big” personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: A meta-analysis. *Psychol Bull*. 2010;136(5):768–821.
11. Vreeke LJ, Muris P. Relations between behavioral inhibition, big five personality factors, and anxiety disorder symptoms in non-clinical and clinically anxious children. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2012;43(6):884–94.
12. Naragon-Gainey K, Simms LJ. Three-way interaction of neuroticism, extraversion, and conscientiousness in the internalizing disorders: Evidence of disorder specificity in a psychiatric sample. *J Res Pers*. 2017;70:16–26.
13. Arráez-Aybar L, Casado-Morales MI, Castaño-Collado G. Anxiety and dissection of the human cadaver: an unsolvable relationship? *The Anatomical Record Part B: The New Anatomist: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2004;279(1):16–23.
14. Reisoğlu S. Üniversite öğrencilerinin öznel iyi oluşlarını yordamada beş faktör kişilik özellikleri, mizah tarzları ve duygusal zekânın rolü/The role of university students' five factor personality traits, humor styles, and emotional intelligence on their interpretation of subjective well-being. *Journal of History Culture and Art Research*. 2017;6(4):888–912.
15. Şimşek ÖF. Yapısal eşitlik modellemesine giriş: Temel ilkeler ve Lisrel uygulamaları. 2007; Ekinoks Yayınları. Ankara.
16. Romo Barrientos C, José Criado-Álvarez J, González-González J et al. Anxiety among medical students when faced with the practice of anatomical dissection. *Anat Sci Educ*. 2019;12(3):300–9.
17. Bati AH, Ozer MA, Govsa F, Pinar Y. Anxiety of first cadaver demonstration in medical, dentistry and pharmacy faculty students. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2013;35(5):419–26.
18. Hayes AF. PROCESS: A versatile computational tool for observed variable mediation, moderation, and conditional process modeling. University of Kansas. 2012.
19. Baron RM, Kenny DA. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol*. 1986;51(6):1173.
20. Hayes AF. Partial, conditional, and moderated moderated mediation: Quantification, inference, and interpretation. *Commun Monogr*. 2018;85(1):4–40.
21. Ayyıldız T, Konuk Şener D, Veren F et al. Hemşirelik Öğrencilerinin Akademik Başarılarını Etkileyen Faktörler. 2014.
22. Wang DB. Family background factors and mathematics success: A comparison of Chinese and US students. *Int J Educ Res*. 2004;41(1):40–54.

- 23.** Bozkurt N, Bozkurt N. The Relationship Between the Levels of Depression and Anxiety in a Group of University Students and Various Variables. 2004; 29(133):52-59.
- 24.** Saravanan C, Wilks R. Medical students' experience of and reaction to stress: the role of depression and anxiety. *The Scientific World Journal*. 2014.
- 25.** Baptista C. Interaction processes in long-term relationships in the metal mining industry: Longitudinal case studies of capital equipment buying. *Industrial Marketing Management*. 2013;42(6):969–82.
- 26.** Kumar B, Shah MAA, Kumari R, Kumar A, Kumar J, Tahir A. Depression, anxiety, and stress among final-year medical students. *Cureus*. 2019;(3):11.
- 27.** Paro HBMS, Morales NMO, Silva CHM et al. Health-related quality of life of medical students. *Med Educ*. 2010;44(3):227–35.
- 28.** Dyrbye LN, Thomas MR, Shanafelt TD. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among US and Canadian medical students. *Academic Medicine*. 2006;81(4):354–73.
- 29.** Nikčević AV, Marino C, Kolubinski DC, et al. Modelling the contribution of the Big Five personality traits, health anxiety, and COVID-19 psychological distress to generalised anxiety and depressive symptoms during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord*. 2021;279:578–84.
- 30.** Prentice C, Zeidan S, Wang X. Personality, trait EI and coping with COVID 19 measures. *International Journal of Disaster Risk Reduction*. 2020;51.
- 31.** Hisler GC, Krizan Z, DeHart T, Wright AGC. Neuroticism as the intensity, reactivity, and variability in day-to-day affect. *J Res Pers*. 2020;87.
- 32.** Pandita S, Mishra HG, Chib S. Psychological impact of covid-19 crises on students through the lens of Stimulus-Organism-Response (SOR) model. *Child Youth Serv Rev*. 2021;120.
- 33.** Tamir M, Robinson MD, Solberg EC. You may worry, but can you recognize threats when you see them? Neuroticism, threat identifications, and negative affect. *J Pers*. 2006;74(5):1481–506.
- 34.** Steel P, Schmidt J, Shultz J. Refining the Relationship Between Personality and Subjective Well-Being. *Psychol Bull*. 2008;134(1):138–61.
- 35.** Bitlisli F, Dinç M, Çetinel E et al. The Relationship Between Five Factor Personality Traits And Academic Motivation: A Study On Students Of Isparta Vocational School Süleyman Demirel University. 2013;18(2):459-480.
- 36.** Han Y, Jang J, Cho E, Choi KH. Investigating how individual differences influence responses to the COVID-19 crisis: The role of maladaptive and five-factor personality traits. *Pers Individ Dif*. 2021;176.
- 37.** Wayne JH, Musisca N, Fleeson W. Considering the role of personality in the work–family experience: Relationships of the big five to work–family conflict and facilitation. *J Vocat Behav*. 2004;64(1):108–30.
- 38.** Somer O. Beş-faktör kişilik model. *Türk Psikoloji Yazilari*. 1998.
- 39.** Schniederjans MJ, Kim EB. Relationship of Student Undergraduate Achievement and Personality Characteristics in a Total Web-Based Environment: An Empirical Study. *Decision Sciences Journal of Innovative Education*. 2005;3(2):205–21.
- 40.** Uysal D. Emergency Distance Education Experience of Primary School Teachers Teaching First-Grade Students. *International Journal of Progressive Education*. 2021;17(3):229–49.
- 41.** Maki Rh, Maki Ws. Prediction of Learning and Satisfaction in Web-Based and Lecture Courses. *Educational Computing Research*. 2003; 28(3):197-219.
- 42.** Vedel A. The Big Five and tertiary academic performance: A systematic review and meta-analysis. *Pers Individ Dif*. 2014;71:66–76.
- 43.** Poropat AE. A Meta-Analysis of the Five-Factor Model of Personality and Academic Performance. *Psychol Bull*. 2009;135(2):322–38.
- 44.** Trapmann S, Hell B, Hirn JOW, Schuler H. Meta-analysis of the relationship between the Big Five and academic success at university. *Journal of Psychology*. 2007;215(2):132-151.

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA PLATELET LENFOSİT ORANI, MONOSİT LENFOSİT ORANI, NÖTROFİL LENFOSİT ORANI, ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ VE SİSTEMİK İMMÜN İNFLAMASYON İNDEKSİ DUYARLILIĞI: HASTALIK ALT TIPLERİ VE ENGELLİLİK İLE İLİŞKİSİ

SENSITIVITY OF PLATELET LYMPHOCYTE RATIO, MONOCYTE LYMPHOCYTE RATIO, NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO, RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH AND SYSTEMIC IMMUNE INFLAMMATORY INDEX IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS: RELATIONSHIP WITH DISEASE SUBTYPES AND DISABILITY

Melike DOĞAN ÜNLÜ, Serpil DEMİRCİ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin (MSS) süregelen, inflamatuvar otoimmün bir hastalıdır. Otoimmün yanıtın nasıl oluştuğu netlik kazanmasa da periferik kan hücrelerinin MS'te inflamatuvar yanıtın başlamasına ve şiddetlenmesine katkıda bulunabileceği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı MS'de nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SIII) duyarlılığını ve özgülüğünü değerlendirmek ve engellilik ile arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu tek merkezli, retrospektif vaka kontrol çalışmasına toplam 104 MS hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 65 sağlıklı birey alındı. Engellilik, Genişletilmiş Engellilik Durumu Ölçeği (EDSS) ile değerlendirildi ve buna göre hastalar, hafif ($EDSS < 3$), orta ($3,5 \leq EDSS < 4,5$) ve şiddetli ($EDSS \geq 5$) engelliler olarak sınıflandırıldı. Hastaların ve kontrol grubunun tam kan sayımlarına göre NLR, MLR, PLR, RDW ve SIII değerleri hesaplandı. Kontrol grubu ile MS hastaları, MS alt tipleri ve relapsing-remitting MS (RRMS) atak ve remisyon dönemi arasındaki inflamasyon belirteçleri karşılaştırıldı. Bu belirteçler ile hastalık süresi, atak sayısı ve özürülük arasındaki ilişkiye bakıldı.

BULGULAR: MLR ve RDW, MS'de kontrol grubuna göre daha yüksekti. MS alt tiplerin arasında bu değerlerde anlamlı farklılık yoktu. Hastalık süresi, atak sayısı ve EDSS arttıkça RDW'nin de arttığı görüldü.

SONUÇ: Çalışmamızda MLR ve RDW'nin PLR, NLR ve SIII'ye göre inflamasyonu değerlendirmede daha belirleyici olduğu görülmüştür. RDW'nin MS hastalarında daha yüksek olması ve hastalık disabilitesinden etkilenmesi, MS hastalarının takibinde ve özürülük derecesinin değerlendirilmesinde RDW'nin önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Multipl skleroz, inflamatuvar yanıt, inflamasyon, Lenfosit, Eritrosit dağılım hacmi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory autoimmune disease of the central nervous system (CNS). Although it is not clear how autoimmune responses occur, it is known that peripheral blood cells may promote the initiation and exacerbation of the inflammatory response in MS. The aim of this study was to evaluate the sensitivity and specificity of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), erythrocyte distribution width (RDW) and systemic immune inflammation index (SIII) in MS and to determine their relationship with disability.

MATERIAL AND METHODS: In this single-center, retrospective case-control study, 104 patients with MS and 65 healthy individuals were included. Disability was assessed with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score, and patients were classified as mild ($EDSS < 3$), moderate ($3.5 \leq EDSS < 4.5$), and severe ($EDSS \geq 5$) disabilities. NLR, MLR, PLR, RDW and SIII values were calculated according to the complete blood counts of the patients and the control group. Inflammation markers between the control group and MS patients, MS subtypes, and relapsing-remitting MS (RRMS) attack and remission periods were compared. The relationship between these markers and duration of illness, number of attacks and disability was examined.

RESULTS: MLR and RDW were higher in MS than the controls. There was no significant difference in these values between MS subtypes. It was observed that RDW increased as the disease duration, number of attacks and EDSS increased.

CONCLUSIONS: In our study, in evaluating inflammation it was seen that MLR and RDW were more determinative than PLR, NLR and SIII. The fact that RDW is higher in MS patients and is affected by disease disability indicates that RDW may have an important role in the follow-up of MS patients and in evaluating the degree of disability.

KEYWORDS: Multiple sclerosis, Inflammatory response, Inflammation, Lymphocyte, Erythrocyte distribution volume.

Geliş Tarihi / Received: 20.03.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 14.12.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Melike DOĞAN ÜNLÜ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

E-mail: dr.melikedoganunlu@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-4424-044X, 0000-0003-1561-1296

Etik Kurul / Ethical Committee: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (01.07.2021/75783).

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, autoimmune demyelinating disease of the central nervous system (CNS) affecting mostly young adults. The etiology of MS is still obscure; however, a complex interaction of genetic and environmental factors have been suggested to underlie the immune dysregulation observed in MS. The principal mediators of MS are activated myelin-reactive T cells crossing the blood brain barrier (BBB) and recruiting a diverse set of myeloid cells including neutrophils and monocytes/macrophages. These cells along with CNS-resident microglia and astrocytes promote and execute an inflammatory cascade that ultimately results in myelin, oligodendrocyte and axonal damage in the CNS through direct cell contact-dependent mechanisms and action of wide range of inflammatory, anti-inflammatory cytokines, autoantibodies, oxidative species and enzymes secreted by these cells (1 - 3).

T cells are presumed to be activated in the periphery. Though it is still an enigma how the autoimmune responses are generated, it is recently well recognized and documented that peripheral blood cells including neutrophils, monocytes, and platelets may contribute to the initiation and aggravation of inflammatory response in MS. Even more, some hematological indices are reported to be independent predictors of the neurological disability and brain atrophy (4 - 6).

It has been stated that the inflammatory response in the body can be assessed by changes in the composition of inflammatory proteins and inflammatory cells in peripheral blood. In relation to this, serum hematological indices including the systemic immune inflammatory index (SII), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), red blood cell distribution width (RDW) and others have emerged as useful biomarkers of pathogenic inflammation and prognostication in many inflammatory diseases because of their availability and affordability (5 - 11). Even more, SII is reported to be superior to NLR and PLR in reflecting the balance of one's inflammatory and immune status (12). The aim of this study was to evaluate

the sensitivity and specificity of SII, NLR, MLR, PLR and RDW and further to determine the prognostic accuracy of each in MS patients and relationship with acute exacerbation.

MATERIALS AND METHODS

Participants

The study was a single-center retrospective case-control study. A total of 104 patients with MS and 65 age- and gender-matched healthy individuals were enrolled into the study. Sample size was estimated in the G* Power program, with t tests and two-way method, the total minimum sample size required for the patient and healthy group was accepted as 5% type 1 error, 95% confidence interval, and the medium effect size suggested by Cohen as 0.50 and 80% power. It was calculated with 144. The patient group was planned as a minimum of 96, and the control group as 48. MS patients were selected consecutively among outpatient clinic of Süleyman Demirel University Medical Faculty Neurology Department between January 2019 and October 2021. Patients older than 18 years of age with a definite diagnosis of MS according to McDonald criteria were included (13). Presence of any hematological and autoimmune comorbidities (including rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, Behçet's disease and others), diabetes and hyperlipidemia, hypertension, cardiovascular diseases, liver and kidney dysfunction, malignancies, anti-coagulant or anti-platelet use, history of infection within the previous month were determined as exclusion criterias for both groups. Furthermore, MS patients who received corticosteroid within the last 3 months, who used any herbal medicine, or who were pregnant were excluded. Volunteers constituting the control group were recruited from individuals who applied to the outpatient clinic for routine controls, did not have any chronic diseases, and met the inclusion and exclusion criteria. All participants were assessed by a trained neurologist. Among a total sample of 183 patients, 79 were excluded (**Figure 1**). The remaining 104 MS patients were re-evaluated for clinical and demographic data prior to blood sampling. MS subtype, disease duration, disability status and current

disease modifying drugs the patients are on was recorded. Disability was estimated by the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score, and accordingly MS patients were grouped as those with mild ($EDSS < 3$), moderate ($3.5 \leq EDSS < 4.5$) and severe ($EDSS \geq 5$) disability (14, 15).

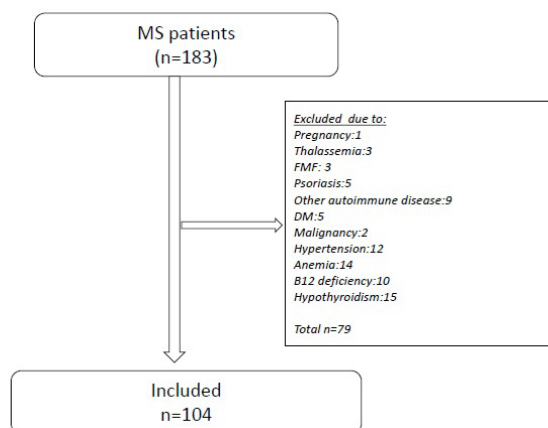


Figure 1: Flowchart of sample selection

Complete Blood Counts

Blood samples of the participants were drawn from the antecubital vein after 12 hours of fasting and flow cytometry method (Beckman Coulter LH 780 Analyzer; Beckman Coulter Inc., Miami, FL) was used for the analysis. The analyzer was calibrated twice a day by determining low and high parameters with the control blood samples. Results were determined and recorded. To evaluate the temporal change of hematological indices during remission and relapse, blood samples of RRMS patients during the acute attack, before receiving intravenous methylprednisolone therapy, were achieved retrospectively from hospital records. Total white and red blood cell and platelet counts were collected for both groups. In addition, red cell distribution volume, differential numbers of monocytes, lymphocytes and neutrophils were determined and NLR, PLR, MLR values were calculated from each component. SIII was calculated according to formula $SIII: (\text{platelet} \times \text{neutrophil}) / \text{lymphocyte}$.

Ethical Committee

The study was carried out according to the tenets of the Helsinki Declaration and has been approved by the institutional review board of Süleyman Demirel University Medical Faculty (01.07.2021/75783). Written informed consent form was obtained from all individuals participating to the study.

Statistical Analysis

SPSS 23.0 software was used to analyze data (SPSS Inc., Chicago, IL). Normality of variables was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov and the Shapiro-Wilk normality tests. Continuous variables were given as mean \pm standard deviation, and categorical variables as number and percentage. The Chi-square test was used to compare the ratios in the groups. The Student's t-test or Mann-Whitney U-test was used to compare the two independent groups according to their distribution state. Comparisons of more than two independent groups were assessed with one-way ANOVA and Kruskal-Wallis tests according to their Gaussian distribution. Post-hoc analysis was conducted using Duncan's and Dunn's multiple comparison test, when appropriate. The correlation between variables were evaluated with Pearson's and Spearman's correlation tests. Further, receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was used to determine the cut-off values of the hematological indices. For all the analyses, the significance level was established as $p < 0.05$.

RESULTS

Of the 104 patients included in the study, 77 were relapsing-remitting MS (RRMS) and 27 were secondary progressive MS (SPMS). Characteristics of all patients and healthy participants and blood test data are summarized in **Table 1**. Lymphocyte values were lower in MS patients ($p=0.017$). MLR, RDW and MPV were higher in MS than in controls ($p < 0.001$, $p=0.002$ and $p=0.027$ respectively). Although PLR, NLR and SIII were higher in MS patients compared to controls, this difference was not statistically significant (**Table 1**). Although MLR, PLR, NLR, RDW, SIII values were higher in RRMS compared to SPMS, no statistically significant difference was found (**Table 2**). When the RRMS attack and remission periods were evaluated, MLR and PLR were found to be higher in the remission period than in the attack period ($p < 0.001$ and $p=0.003$).

Although NLR, RDW and SIII were found to be higher in the remission period, these differences were not statistically significant (**Table 3**). When evaluated according to disability groups, NLR was statistically significantly higher in moderate disability ($p=0.008$). Although MLR, PLR,

SIII were higher in moderate disability, it was not statistically significant (**Table 4**). When the correlation of parameters with EDSS, duration of disease, number of attacks is examined, it was observed that NLR, RDW and SIII values were higher as the EDSS value increased. It was observed that NLR, PLR, SIII and RDW increased as the disease duration increased (**Table 5**). Relative to the ROC analysis results, when the cut-off value for MLR was taken as 0.28, the area under the curve (AUC) was obtained as 0.673. This value obtained is statistically significant ($p < 0.001$). Sensitivity was 64.36% and specificity was 67.69%. When the cut-off value for RDW is taken as 14.2, the area under the curve (AUC) is obtained as 0.641. This value obtained is statistically significant ($p = 0.002$). Sensitivity was 43% and specificity was 81.54% (**Table 6**).

Table 1: Demographic data of MS patients and comparison of inflammation parameters with the control group

| | MS | Control | Test statistic | P |
|-------------------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------|
| Gender (K) | 68 (65,4) | 43 (66,2) | $\chi^2=0,011$ | 0,918 |
| Age | 36,5 ± 9,9 | 34,8 ± 10,2 | U=3747,5 | 0,235 |
| Disease duration (year) | 7,6 ± 5,9 | | | |
| number of attacks | 3,2 ± 2,1 | | | |
| EDSS | 2,7 ± 2,1 | | | |
| EDSS groups | | | | |
| mild disability | 67 | | | |
| moderate disability | 13 | | | |
| severe disability | 24 | | | |
| Treatment | | | | |
| No drugs | 12 | | | |
| Interferon beta | 21 | | | |
| Glatiramer asetat | 19 | | | |
| Dimetil fumarat | 17 | | | |
| Ocrelizumab | 13 | | | |
| Fingolimod | 12 | | | |
| Teriflunomid | 9 | | | |
| Natalizumab | 1 | | | |
| Lymphocyte | 1,84 ± 0,76 | 2,10 ± 0,61 | t=2,416 | 0,017 |
| Neutrophil | 4,08 ± 1,40 | 4,08 ± 1,10 | t=0,003 | 0,998 |
| Monocyte | 0,57 ± 0,17 | 0,52 ± 0,15 | U=2792 | 0,080 |
| Platelet | 232,05 ± 60,18 | 245,75 ± 47,74 | t=1,631 | 0,105 |
| NLR | 2,78 ± 2,18 | 2,11 ± 0,85 | U=2834 | 0,114 |
| MLR | 0,39 ± 0,30 | 0,27 ± 0,11 | U=2149,5 | <0,001 |
| PLR | 157,72 ± 106,85 | 124,91 ± 41,14 | U=2920 | 0,195 |
| RDW | 15,40 ± 10,00 | 13,67 ± 1,22 | U=2331 | 0,002 |
| MPV | 9,08 ± 1,07 | 8,76 ± 0,80 | t=-2,228 | 0,027 |
| SIII | 640,15 ± 569,19 | 508,95 ± 206,56 | U=3036 | 0,360 |

EDSS: Expanded Disability Status Scale, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, MLR: Monocyte-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, RDW: Erythrocyte distribution width, MPV: Mean platelet volume, SIII: Systemic immune inflammation index. χ^2 : Chi-square test statistic, U: Mann-Whitney U test statistic, t: Two independent samples t-test statistics *Display: Mean ± s. deviation, frequency (percent)

Table 2: Comparison of parameters between RRMS and SPMS groups

| | RRMS | SPMS | Test statistic | P |
|------|---------------------|---------------------|----------------|-------|
| | Mean ± s. deviation | Mean ± s. deviation | | |
| NLR | 2,84 ± 2,47 | 2,62 ± 1,06 | U=883,5 | 0,328 |
| PLR | 163,30 ± 119,93 | 142,20 ± 55,43 | U=996 | 0,900 |
| MLR | 0,42 ± 0,33 | 0,32 ± 0,13 | U=858,5 | 0,365 |
| RDW | 15,61 ± 11,66 | 14,83 ± 2,00 | U=821 | 0,201 |
| MPV | 9,12 ± 1,11 | 8,96 ± 0,96 | t=0,679 | 0,498 |
| SIII | 653,29 ± 645,07 | 603,65 ± 268,96 | U=898 | 0,385 |

RRMS: Relapsing-remitting multiple sclerosis, SPMS: Secondary progressive multiple sclerosis, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, MLR: Monocyte-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, RDW: Erythrocyte distribution width, MPV: Mean platelet volume, SIII: Systemic immune inflammation index, t: Two independent samples t-test statistics *Display: Mean ± s. deviation, frequency (percent) t: Independent two-sample t-test statistic, U: Mann-Whitney U test statistic

Table 3: Comparison of the attack period and remission period parameters in the relapsing remitting MS (RRMS) group

| | Attack | Remission | Test statistic | P |
|------|---------------------|---------------------|----------------|------------------|
| | Mean ± s. deviation | Mean ± s. deviation | | |
| NLR | 2,75 ± 2,35 | 2,85 ± 2,48 | Z=-0,859 | 0,390 |
| MLR | 0,28 ± 0,13 | 0,42 ± 0,34 | Z=-4,231 | <0,001 |
| PLR | 131,19 ± 101,64 | 163,28 ± 120,75 | Z=-3,006 | 0,003 |
| RDW | 14,14 ± 2,83 | 15,64 ± 11,73 | Z=-1,698 | 0,090 |
| MPV | 9,16 ± 1,12 | 9,13 ± 1,12 | t=0,448 | 0,656 |
| SIII | 637,21 ± 565,02 | 656,77 ± 648,77 | Z=-0,617 | 0,537 |

NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, MLR: Monocyte-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, RDW: Erythrocyte distribution width, MPV: Mean platelet volume, SIII: Systemic immune inflammation index, t: Paired two sample t-test statistic, Z: Wilcoxon test statistic

Table 4: Comparison of parameters according to EDSS groups

| | mild disability | moderate disability | severe disability | Test statistic | P |
|------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|--------------|
| | Mean ± s. Deviation | Mean ± s. deviation | Mean ± s. deviation | | |
| NLR | 2,66 ± 2,46 | 3,90 ± 1,99 | 2,50 ± 1,06 | $\chi^2=9,76$ | 0,008 |
| MLR | 0,38 ± 0,29 | 0,58 ± 0,45 | 0,32 ± 0,13 | $\chi^2=1,09$ | 0,580 |
| PLR | 159,53 ± 120,27 | 182,79 ± 107,37 | 139,23 ± 56,13 | $\chi^2=5,56$ | 0,062 |
| RDW | 15,81 ± 12,55 | 14,11 ± 0,91 | 15,04 ± 2,01 | $\chi^2=4,322$ | 0,115 |
| MPV | 9,13 ± 1,11 | 9,05 ± 1,28 | 8,95 ± 0,85 | F=0,247 | 0,782 |
| SIII | 633,07 ± 665,34 | 803,88 ± 441,59 | 570,65 ± 262,34 | $\chi^2=4,776$ | 0,092 |

EDSS: Expanded Disability Status Scale, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, MLR: Monocyte-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, RDW: Erythrocyte distribution width, MPV: Mean platelet volume, SIII: Systemic immune inflammation index, χ^2 : Kruskal Wallis test statistic, F: One-way analysis of variance test statistics

Table 5: Correlation of parameters with EDSS, disease duration and number of attacks

| | EDSS | | Disease duration | | Number of attacks | |
|------|--------|--------------|------------------|--------------|-------------------|--------------|
| | r | p | r | p | P | R |
| | NLR | 0,252 | 0,011 | 0,245 | 0,013 | 0,221 |
| PLR | 0,136 | 0,173 | 0,211 | 0,033 | 0,134 | 0,180 |
| MLR | 0,085 | 0,396 | 0,118 | 0,242 | 0,010 | 0,918 |
| RDW | 0,291 | 0,003 | 0,198 | 0,049 | 0,283 | 0,004 |
| MPV | -0,078 | 0,436 | -0,038 | 0,706 | -0,026 | 0,793 |
| SIII | 0,198 | 0,046 | 0,215 | 0,030 | 0,176 | 0,077 |

EDSS: Expanded Disability Status Scale, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, MLR: Monocyte-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, RDW: Erythrocyte distribution width, MPV: Mean platelet volume, SIII: Systemic immune inflammation index, r: Spearman's rho correlation coefficient

Table 6: ROC analysis results

| Parametre | Cut-off | AUC (%95 CI) | p | Sensitivity (%) | Specificity (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|-----------|---------|-----------------------|--------------|-----------------|-----------------|---------|---------|
| NLR | --- | 0,573 (0,486 - 0,659) | 0,114 | --- | --- | --- | --- |
| PLR | --- | 0,56 (0,473 - 0,646) | 0,195 | --- | --- | --- | --- |
| MLR | ≥0,28 | 0,673 (0,59 - 0,756) | 0,000 | 64,36% | 67,69% | 75,58% | 55% |
| RDW | ≥14,2 | 0,641 (0,557 - 0,726) | 0,002 | 43% | 81,54% | 78,18% | 48,18% |
| MPV | --- | 0,587 (0,5 - 0,673) | 0,059 | --- | --- | --- | --- |
| SIII | --- | 0,542 (0,455 - 0,629) | 0,360 | --- | --- | --- | --- |

ROC: Receiver operating characteristics, AUC: Area under the curve, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, MLR: Monocyte-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, RDW: Erythrocyte distribution width, MPV: Mean platelet volume, SIII: Systemic immune inflammation index,

DISCUSSION

The BBB is a critical physiological barrier to protect the CNS from inflammatory cells found in peripheral blood. Disruption of the BBB in MS is one of the early signs of the disease. In the early stage of immune-inflammatory diseases, neutrophils can infiltrate the CNS, triggering and exacerbating the inflammatory response. Cytokines, including interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-6 and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), can be released from neutrophils in the acute phase of inflammation and impair BBB function and increase BBB permeability (16, 17). Moreover, platelets also play a vital role in inflammation by communicating with many types of cells, including white blood cells found in peripheral blood (18). Activated platelets pro-

mote the activation of neutrophils, monocytes and dendritic cells with selectin and CD40L (19). Proinflammatory stimulation in microglial cells contributes to the increase of inflammatory cells (lymphocytes, neutrophils, monocytes, and macrophages), destruction of the myelin sheath, and formation of demyelinating lesions (11).

The inflammatory response in the body is manifested by changes in inflammatory proteins and the number of inflammatory cells in the blood. The most common markers for assessing inflammation in the body include NLR, MLR, PLR, RDW, and SIII.

In recent studies have focused on NLR, which is the ratio of neutrophils to lymphocytes (20). In response to conditions such as systemic inflammation, an increase in the number of neutrophils and a decrease in the number of lymphocytes is observed. NLR increases due to this change (21). NLR has also been investigated in central and systemic neurological diseases such as ischemic and hemorrhagic cerebrovascular diseases, myasthenia gravis, and MS, and its relationship with prognosis has been demonstrated (22 - 25). In some studies, NLR level was higher in MS than in the control group (4, 25, 26). Although NLR levels were higher in MS patients in our study, this difference was not statistically significant. No statistically significant difference was found between RRMS attack-remission periods and between MS subtypes in terms of NLR. Güzel et al. determined NLR higher in patients with an EDSS score of 5 and above and reported that NLR could be a distinctive inflammatory marker in terms of disease progression (27). In our study, NLR was significantly higher in moderate disabilities. It was observed that the NLR value was as higher as the EDSS value and the number of attacks increased and the duration of the disease increased.

PLR was first defined in the literature in 2008 by Smith RA et al. The authors reported that thrombocytosis and lymphocytopenia indicate the degree of systemic inflammation of individuals and that PLR may be a critical marker (28). Our study demonstrated no significant difference in PLR between the MS patients and the control group. In RRMS, PLR was higher in the remission than in the attack period. No correlation was observed between PLR and disease disability.

It is thought that MLR may have a role in disability in MS by contributing to the proinflammatory process. Hemond et al. reported higher levels of MLR in the progressive MS subtype compared to the relapsing MS subtype. They found a strong correlation between high EDSS scores and increased MLR levels in MS patients. They reported that although increased MLR level did not affect T2 hyperintense lesion volume on MRI, it was strongly associated with brain atrophy (6). In our findings, MLR levels were significantly higher in MS patients than in controls and in RRMS in the remission period compared to the attack period. Contrary to the study by Hemond et al., MLR was higher in the form of MS with relapses in our study. There was no significant relationship between disease disability and MLR.

The relationship of various platelet markers, such as mean platelet volume (MPV), with inflammation and thrombosis, has been investigated. A relationship between thrombosis and many diseases with inflammation and platelet activation has been determined (29). While Uzar et al. reported no difference in MPV levels between MS patients and the control group (30). In our study, MPV level was statistically significantly higher in MS patients than in controls. There was no association between disease disability and MPV.

Oxidative stress is considered to shorten the effective erythrocyte lifespan and increase hemolysis susceptibility (31). It was suggested that neurohumoral activation might also cause an increase in RDW by increasing anisocytosis and that proinflammatory cytokines inhibit erythropoietin-induced erythrocyte maturation, resulting in increased RDW (32). Decreased erythrocyte deformability also increases RDW (33). Another hypothesis is that RDW may be increased, as enzymes produced by leukocytes cause changes in the red blood cell membrane (e.g., decrease in sialic acid), resulting in changes in cell shapes (34). In some studies, it was reported that RDW is increased in various inflammatory events (35 - 37).

Recent studies revealed that RDW is increased in stroke and MS (5, 38). RDW can be a useful marker for predicting disability status and treatment efficacy in patients with MS. Peng et al. found a higher RDW value in MS patients than

healthy controls and found a positive correlation between EDSS and RDW. They reported that the RDW values of 109 RRMS patients who received Rebiff treatment were lower than the RDW value measured after starting Rebiff treatment (5). In our study, RDW was higher in MS than the controls. It was seen that RDW increased as the duration of the disease increased, the number of attacks increased and EDSS progressed.

The SIII is highlighted as a new inflammatory marker calculated from platelet, lymphocyte, and neutrophil counts. SIII is associated with the severity and prognosis of acute stroke (39). Mei et al. found that the SIII value measured 30 days after the treatment in patients with a diagnosis of autoimmune encephalitis was higher in those who responded poorly to immunotherapy than in those who responded well. They emphasized that SIII is a potential biomarker that can be easily used to predict the prognosis of the disease and whether immunosuppressive therapy can be initiated (40). In Saçmacı et al.'s study, SIII was higher in MS patients. They found a significant relationship between EDSS and SIII and stated that a high SIII value could be an effective prognostic marker in demonstrating disease disability in MS (8). In our study, there was no difference between groups in SIII, and we did not find any correlation with disease disability.

In conclusion, MLR, PLR, RDW, MPV and SIII, which are included in routine whole blood analysis, can be considered as quickly accessible, practical and inexpensive markers for evaluating inflammation for MS patients. The fact that MLR and PLR are higher in the RRMS remission period compared to the attack period can be clarified by prospective studies in a large number of patients. It can be assumed that MLR and RDW are more predictive markers than PLR and NLR in evaluating inflammation. Due to the possibility of drugs used in MS treatment possibility of doing lymphopenia, just looking at the lymphocyte count may be misleading in assessing the degree of inflammation. The fact that RDW is higher in MS patients than in controls and is affected by disease disability indicates that RDW has an essential role in the follow-up of MS patients in evaluating treatment response and severity of the

disability. Hence, further prospective studies with larger numbers of patients are needed.

Acknowledgment

We thank all our patients and volunteers who participated in the study.

REFERENCES

1. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14:406–19.
2. Dendrou C, Fugger L, Friese M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545-58.
3. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, et al. Multiple sclerosis: immunopathology and treatment update. *Brain Sci.* 2017;7(7):78.
4. Demirci S, Demirci S, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 2016;126(8):700-6.
5. Peng YF, Cao WY, Zhang Q, Chen D, Zhang ZX. Assessment of the relationship between red cell distribution width and multiple sclerosis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(29):1182.
6. Hemond C, Glaz B, Bakshi R, Chitnis T, Healy B. The neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratios are independently associated with neurological disability and brain atrophy in multiple sclerosis. *BMC Neurology.* 2019;19:23.
7. Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The relationship between hematological indices and autoimmune rheumatic diseases (ARDs), a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:10833.
8. Saçmacı H, Aktürk T, Tanık N. The Predictive Value of the Systemic Immune-inflammation Index as a New Prognostic Marker for Disability in Patients with Multiple Sclerosis. *Turk J Neurol.* 2021;27:133-9.
9. Contentti E, López PA, Criniti J, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio differs between MS and NMOSD at disease onset and predict disability. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103507.
10. Arhan M, Onal I, Tas A, et al. The role of red cell distribution width as a marker in inflammatory bowel disease. *Turk J Med Sci.* 2011;41(2):227-34.
11. Dzedzic A, Bijak M. Interactions between platelets and leukocytes in pathogenesis of multiple sclerosis. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(2):277-85.
12. Liu X, Shao S, Wang L, et al. Predictive value of the systemic immune-inflammation index for intravenous immunoglobulin resistance and cardiovascular complications in Kawasaki disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;24;8:711007.

- 13.** Thompson AJ, Barwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.
- 14.** Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- 15.** Çınar BP, Yorgun YG. What we learned from the history of multiple sclerosis measurement: expanded disability status scale. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2018;55:69-75.
- 16.** Pierson ER, Wagner CA, Goverman JM. The contribution of neutrophils to CNS autoimmunity. *Clin Immunol.* 2018;189:23-8.
- 17.** Soulika AM, Lee E, McCauley E, et al. Initiation and progression of axonopathy in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci.* 2009;29:14965-79.
- 18.** Horstman LL, Jy W, Ahn YS, et al. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective. *J Neuro-inflam.* 2010;7:10.
- 19.** Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:264-74.
- 20.** Hershko KA, Hadi E, Asali A, et al. Neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio in pregnancy: a population study. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196706.
- 21.** Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14.
- 22.** Yang DH, Qian MZ, Wei MM, et al. The correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and activity of myasthenia gravis. *Oncotarget.* 2017;8:76099-107.
- 23.** Saliba W, Barnett-Griness O, Elias M, Rennert G. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of a first episode of stroke in patients with atrial fibrillation: a cohort study. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1971-9.
- 24.** Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage. *Oncotarget.* 2017;8:57489-94.
- 25.** Bisgaard AK, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as disease activity marker in multiple sclerosis and optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;18:213-7.
- 26.** Al-Hussain F, Alfallaj MM, Alahmari AN, et al. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and stress in multiple sclerosis patients. *J Clin Diag Res.* 2017;11:1-4.
- 27.** Guzel I, Mungan S, Oztekin ZN, Ak F. Is there an association between the expanded disability status scale and inflammatory markers in multiple sclerosis. *J Chinese Med Assoc.* 2016;79:54-7.
- 28.** Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, et al. The plateletlymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. *Surgery.* 2008;143:658-66.
- 29.** Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
- 30.** Uzar E, Arıkanoğlu A, Yücel Y, et al. Investigation of Mean Platelet Volume in Patients with Multiple Sclerosis. *Turk Norol Derg.* 2011;17:185-8.
- 31.** Marinkovic D, Zhang X, Yalcin S, et al. Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. *J Clin Invest.* 2007;117:2133-44.
- 32.** Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J.* 2009;50:301-12.
- 33.** Patel KV, Mohanty JG, Kanapuru B, et al. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability. *Adv Exp Med Biol.* 2013;765:211-6.
- 34.** Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, et al. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients. *Crit Care Med.* 2003;31:2156-62.
- 35.** Tecer D, Sezgin M, Kanik A, et al. Can mean platelet volume and red blood cell distribution width show disease activity in rheumatoid arthritis? *Biomark Med.* 2016;10:967-74.
- 36.** Song CS, Park DI, Yoon MY, et al. Association Between Red Cell Distribution Width and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digest Dis Sci.* 2012; 57:1033-8.
- 37.** Yuksel O, Helvacı K, Basar O, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets.* 2009;20:277-81.
- 38.** Ani C, Ovbiagele B. Relation of baseline presence and severity of renal disease to long-term mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci.* 2010;288:123-8.
- 39.** Hou D, Wang C, Luo Y, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) but not platelet-albumin-bilirubin (PALBI) grade is associated with severity of acute ischemic stroke (AIS). *Int J Neurosci.* 2020;26:1-6.
- 40.** Mei Y, Yang J, Yuan Y, et al. Systemic Inflammation Index Values Are Associated With Worsened Disease Severity and Poor Response to Autoimmune Encephalitis Treatment. *Front. Neurol.* 2021;12:709553.

ENDOMETRİAL BİYOPSİ ÖNCESİ KAYGI VE DEPRESYON AĞRI ALGISINI ARTTIRIR MI ?

DO ANXIETY AND DEPRESSION BEFORE ENDOMETRIAL BIOPSY INCREASE PAIN PERCEPTION ?

Fatih ÇELİK, Ayşe YALÇINKAYA YILMAZ

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

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, endometriyal küretaj uygulanan kadınlarda işlem öncesi anksiyete ve depresyon düzeylerinin ağrı algısı üzerindeki etkisini belirlemek ve bu kadınlarda ağrı algısına katkıda bulunan olası faktörleri araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, anormal uterin kanama nedeniyle endometriyal küretaj uygulanan 82 premenopozal kadın gözden geçirildi. Katılımcıların psikolojik durumlarını değerlendirmek amacıyla Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'nin (HADÖ) Türkçe versiyonu kullanıldı. Hastalardan işlem sırasında ve işlemden 60 dakika sonra hissettikleri ağrıyı görsel analog ölçekte değerlendirmeleri istendi.

BULGULAR: İşlem sırasındaki Vizüel Analog Skala (VAS) puanları, işlem öncesi HADÖ anksiyete puanları ($r=0,255$, $p=0,021$) ve depresyon puanları ($r=0,424$, $p=0,001$) ile pozitif ve anlamlı korelasyon göstermiştir. İşlemden 60 dakika sonra kaydedilen VAS skorları, işlem öncesi anksiyete skorları ($r=0,213$, $p=0,045$) ve depresyon skorları ($r=0,191$, $p=0,046$) ile pozitif ve anlamlı korelasyon göstermiştir. İşleme bağlı VAS skorları, hastane içi bekleme süresi ($p=0,001$) ve anksiyete skorlarından anlamlı derecede etkilenmiştir. ($p=0,001$). İşlemden 60 dakika sonra kaydedilen VAS skorları, işlem süresinden ($p=0,002$), anksiyete skorlarından ($p=0,128$) ve depresyon skorlarından ($p=0,002$) anlamlı derecede etkilenmiştir ($p=0,001$).

SONUÇ: Kaygılı ve/veya depresif ruh hali endometriyal biyopsiye bağlı ağrı algısını arttırabilmektedir. Bekleme süresinin kısaltılması veya bekleme süresi içerisinde hastanın bilgilendirilmesi gibi çeşitli önlemler, işlem öncesi kaygı ve depresyon düzeyinin azaltılmasına yönelik etki göstermesi açısından faydalı olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Anksiyete, Küretaj, Depresyon, Ağrı.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to determine the effect of pre-procedure anxiety and depression levels on pain perception in women undergoing endometrial curettage and to investigate the possible factors contributing to pain perception in these women.

MATERIAL AND METHODS: In this study, 82 premenopausal women who underwent endometrial curettage due to abnormal uterine bleeding were reviewed. The Turkish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to assess the psychological status of the participants. Patients were asked to evaluate the pain they felt during the procedure and 60 minutes after the procedure by using a visual analog scale.

RESULTS: The VAS (Visual Analog Scale) scores during the procedure showed a positive and significant correlation with the pre-procedural HADS anxiety scores ($r=0.255$, $p=0.021$) and depression scores ($r=0.424$, $p=0.001$). The VAS scores recorded 60 minutes after the procedure also showed a positive and significant correlation with pre-procedural anxiety scores ($r=0.213$, $p=0.045$) and depression scores ($r=0.191$, $p=0.046$). The VAS scores related to the procedure were significantly influenced by the waiting time in the hospital ($p=0.001$) and anxiety scores ($p=0.001$). The VAS scores recorded 60 minutes after the procedure ($p=0.001$) were significantly influenced by the duration of the procedure ($p=0.002$), anxiety scores ($p=0.128$), and depression scores ($p=0.002$).

CONCLUSIONS: Anxious and/or depressive mood may increase the perception of endometrial biopsy-related pain. Various precautions such as reducing the waiting time or informing the patient during the waiting period might be beneficial in terms of reducing pre-procedural anxiety and depression levels.

KEYWORDS: Anxiety, Curettage, Depression, Pain.

Geliş Tarihi / Received: 10.10.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 14.12.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof. Dr. Fatih ÇELİK

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

E-mail: drfatihcelik@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-5599-6093, 0000-0002-3977-8333

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (10.10.2023/10).

GİRİŞ

Endometrial küretaj, jinekoloji pratiğinde hem terapötik hem de diagnostik amaçlı oldukça sık başvurulan bir prosedürdür. İnkomplet ve missed abortus ve postpartum konsepsiyon ürünlerinin retansiyonu gibi gebelik komplikasyonlarının tedavisinin yanısıra, endometrial polip, endometrial hiperplazi, submüköz leiomyomlar ve endometrial kanser gibi hastalıkların tanı ve tedavisine yardımcı bir yöntem olarak da uygulanmaktadır (1 - 3). İşlem ayrıca hipovolemik, menorajisi olan hastalarda akut kanamaları durdurmak için de faydalıdır. Küretaj işlemi; biyopsi forsepsi, pipelle, novak küret ya da karmen kanülü gibi pek çok enstrüman ile uygulanabilmektedir. Bu enstrümanlar içerisinde pipelle, endometrial biyopsi planlanan hastalarda, önceleri daha çok kullanılan rijit metal küretlerin yerini alan fleksibl bir enstrümandır. Pipelle, daha ince olması ve daha az servikal dilatasyon gerektirmesi, daha minimal invaziv olması ve tanı koymada yüksek duyarlılığı olması sebebiyle, endometrial örnekleme amacıyla yapılan endometrial biyopsi işlemlerinde en sık tercih edilen enstrümanlardan biri olmuştur. Pipelle, ucunda yan açıklığı bulunan daha esnek bir plastik tüptür. Pipelle'in içindeki daha küçük bir tüp (dahili piston) emme oluşturmak için geri çekilir. Bu arada, küçük endometrial doku parçalarını toplamak için pipel döndürülür ve fundustan internal os'a dışarı doğru hareket ettirilir. Dilatasyon ve küretaj ile daha kapsamlı bir histolojik değerlendirme elde edilebilir (4, 5). Endometrial biyopsi işlemi hangi endikasyonla yapılırsa yapılsın, spekulumun sebep olduğu gerginlik, serviksin tenekulumla tutulması, serviksin dilatasyonu ve endometriumun kazınmasına bağlı olarak ciddi kramp tarzı ağrıya neden olabilmektedir (6 - 10). Bu nedenle işlem anestezi altında yapılabilmeyle birlikte, anestezi kullanılmayan durumlarda, servikse lokal anestezi uygulanması yada işlem öncesi ve işlem sonrası ciddi analjezi gerektirebilen bir prosedürdür. Hastalar tarafından prosedürün ağrılı olduğunun bilinmesi, ciddi bir anksiyete ve korkuya sebep olabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; tanısal amaçlı endometrial biyopsi endikasyonu bulunan ve pipelle ile endometrial örnekleme planlanan hastalar-

da, işlem öncesi anksiyete ve depresyon durumlarını değerlendirerek, bu durumun işlem esnasında ve işlem sonrasındaki ağrı algılarına ne oranda etki ettiğini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Katılımcılar

Bu gözlemsel çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Eylül 2023 ile Ekim 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Tüm katılımcılardan, depresyon, anksiyete ve ağrı anketleri için yazılı ve sözlü onam alınmıştır. Hastalara bu çalışma için hiçbir girişimsel işlem uygulanmamıştır. Bu çalışmaya, jinekoloji polikliniğine anormal uterin kanama sebebiyle başvuran ve endometrial örnekleme için kliniğe yönlendirilen 82 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların tamamı kadın hastalıkları ve doğum bölümüne başvuran ve pipelle endometrial doku örnekleme planlanan hastalardan ardışık olarak oluşturulmuştur. Doğum yapmamış, daha önce sezaryen doğum yapmış, anksiyete veya herhangi bir psikiyatrik hastalık nedeniyle tedavi gören, kronik pelvik ağrı veya dismenore öyküsü olan, endometriozis tanısı olan, menopoza girmiş, daha önce endometriyal biyopsi uygulanmış, genital enfeksiyon, servikal stenoz veya servikal operasyon öyküsü olan hastalar ile katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Psikolojik Değerlendirme

Hastaların anksiyete ve depresyon durumları, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'nin (HAD) ölçeğinin Türkçe versiyonu ile değerlendirilmiştir. HAD ölçeği, bedensel hastalıkları olan hastalarda anksiyete ve depresyonu değerlendirmek için tasarlanmış bir ölçektir. HAD ölçeği, son 7 gün içindeki depresyon ve anksiyetenin çeşitli yönlerini ele alan 14 maddelik sorudan oluşan bir ölçektir. Ölçek; kaygı ve depresyon alt ölçekleri olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Her iki alt ölçek de toplamaları 0'dan 2'ye kadar değişen yedi likert ölçekli soru içerir. Daha yüksek toplam puanlar sırasıyla daha fazla kaygı ve depresyona işaret eder. Toplam puanların 8'den küçük olması normal aralığı belirtirken, 8 ile 10 arasındaki puanlar hafif değişiklik yansıtır ve 10'un üzerindeki puanlar semptomların klinik durumla ilişkisini gösterir (11).

Tüm katılımcılara işlemden hemen önce HAD ölçüğü uygulanmıştır. Daha sonra tüm katılımcılara aynı hemşire tarafından işlemin sözlü açıklaması yapılmış ve bilgi formu verilmiş ve her katılımcıdan yazılı onam alınmıştır.

Endometrial Biyopsi Prosedürü

Hemşirenin işlemle ilgili bilgi vermeye başladığı andan işlemin başladığı ana kadar geçen süre hastane içi bekleme süresi olarak hesaplandı. Endometrial biyopsi yapılmadan önce bazal kan basıncı ve kalp atım hızı ölçüldü. Litotomi pozisyonunda yatan hastaya bimanuel pelvik muayene yapıldı; Daha sonra serviks, küçük boyutlu bir vajinal spekulum aracılığıyla görüntülendi. Bu noktada tenakulum serviks yerleştirildi ve Pipelle uterin kaviteye yerleştirildi. İşlem öncesinde herhangi bir analjezik preparat veya lokal anestezi uygulanmadı. Tüm hastalar işlem sonrası 60 dakika boyunca gözlemlendi ve işlem sırasında ve işlem sonrasında 60 dakika boyunca yaşadıkları en kötü ağrıyı değerlendirmek için görsel analog skala (VAS) puanlamaları istendi. VAS, hiç ağrının olmamasından (0-sayısal değer) maksimum ağrıya (10, sayısal değer) kadar doğrusal bir sürekliliğin olduğu, sırasıyla her cm ve mm'de majör ve minör onay işaretlerinin bulunduğu 10 cm'lik basılı yatay bir çizgiden oluşmaktaydı. Hastalardan işlemden sonra işaretsiz bir VAS'ın üzerine kalem kullanarak yaşadıkları ağrı düzeyiyle en tutarlı hissettikleri noktayı işaretlemeleri istendi.

Etik Kurul

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (10.10.2023/10).

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences version 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama \pm standart sapma (aralık: minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Betimleyici testler tamamlandıktan sonra veri dağılımlarını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Korelasyonları değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Farklı faktörlerin ağrı

üzerindeki etkileri doğrusal regresyon modeli kullanılarak değerlendirildi. P değerinin $< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya anormal uterin kanama nedeniyle endometriyal küretaj uygulanan toplam 82 premenopozal kadın dahil edilmiştir. **Tablo 1**'de çalışma popülasyonunun sosyodemografik ve klinik özelliklerini göstermektedir.

Tablo 1: Sosyodemografik ve Klinik özellikler

| | Ortalama \pm Standart sapma (Minimum-Maksimum) |
|----------------|---|
| Yaş | 47.4 \pm 10.2 (35-74) |
| Gravide | 4.0 \pm 2.4 (0-11) |
| Parite | 3.1 \pm 1.8 (0-9) |
| Spontan düşük | 1.0 \pm 0.6 (0-4) |
| | n(%) |
| Eğitim durumu | |
| Eğitimsiz | 5 (6.1%) |
| İlkokul | 49 (59.8%) |
| Ortaokul | 9 (11.0%) |
| Lise | 15 (18.3%) |
| Üniversite | 4 (4.9%) |
| | n(%) |
| Çalışma durumu | |
| Çalışmıyor | 68 (82.9%) |
| Çalışan | 14 (17.1%) |

İşlem sırasındaki VAS skorları, işlemden 60 dakika sonra kaydedilen VAS skorları ile pozitif ve anlamlı korelasyon gösterdi ($r=0,398$, $p=0,001$). İşlem sırasındaki VAS skorları, işlem öncesi anksiyete skorları ile pozitif ve anlamlı korelasyon gösterdi ($r=0,255$, $p=0,021$). Benzer şekilde işlem sırasındaki VAS puanları işlem öncesi depresyon puanlarıyla pozitif ve anlamlı korelasyon gösterdi ($r=0,424$, $p=0,001$). Öte yandan işlemden 60 dakika sonra kaydedilen VAS skorları, işlem öncesi anksiyete skorları ile pozitif ve anlamlı korelasyon gösterdi ($r=0,213$, $p=0,045$). İşlemden 60 dakika sonra kaydedilen VAS skorları da işlem öncesi depresyon skorları ile pozitif ve anlamlı korelasyon gösterdi ($r=0,191$, $p=0,046$). Ayrıca anksiyete puanları ile depresyon puanları arasında pozitif ve anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($r=0,727$, $p=0,001$) (**Tablo 2**).

Tablo 2: Çalışma Popülasyonunun Endometriyal Biyopsi ile İlgili Verileri

| | Ortalama \pm Standart sapma (Minimum-Maksimum) |
|--------------------------------|---|
| Hastanede bekleme süresi (dk) | 33.6 \pm 14.8 (18-60) |
| İşlem süresi (dk) | 15.1 \pm 1.7 (11-32) |
| Anksiyete skoru | 14.5 \pm 2.7 (10-19) |
| Depresyon skoru | 7.2 \pm 4.5 (1-19) |
| İşlem esnasında VAS skoru | 6.8 \pm 1.8 (2-10) |
| İşlemden 60 dk sonra VAS skoru | 3.2 \pm 1.6 (1-9) |

Doğrusal regresyon analizinde anksiyete ve depresyon puanları hastanın yaşı, eğitim düzeyi, çalışma durumu, doğum sayısı, hastanedeki bekleme süresi ve işlem süresinden etkilenmedi. Ancak işleme ilişkin VAS skorları hastane içi bekleme süresinden ($\beta=0,055$, standart

hata (SE) =0,005, $\beta=0,040-0,060$ için %95 güven aralığı (CI), $p=0,001$) ve HAD ölçeğinden de anlamlı düzeyde etkilenmiştir ($p=0,001$). İşlemden 60 dakika sonra kaydedilen VAS skorları, işlem süresinden ve anksiyete skorlarından anlamlı derecede etkileniyordu ($\beta=0,104$, $SE=0,039$, $\beta=0,038-0,221$ için %95 CI, $p=0,002$).

TARTIŞMA

Endometrial biyopsi gerekli fakat ağrılı bir jinekolojik ayaktan tedavi işlemidir. Bu prosedürle ilişkili ağrı, serviks ve uterus olmak üzere iki ayrı anatomik yapıdan kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Serviks ve uterus zengin bir şekilde innerve edilir ve serviks ve uterus korpusundan gelen ağrı algısı iki farklı sinir yolağından iletilmektedir. Serviks ve uterusun alt kısmını besleyen Frankenhäuser pleksus (parasempatik sinirler S2, S3 ve S4) ve sempatik sinirler, overyan pleksusdan infundibulopelvik bağ yoluyla uterus fundusunu innerve eder.

Endometriyal biyopsiye esnasındaki ağrı, tenakulum yerleştirilmesi, kateterin yerleştirilmesi için serviksin dilatasyonu ve uterin kontraksiyonların tetiklenmesi ve endometrial kazıma sırasında ortaya çıkabilir. Aslında endometriyal biyopsiye bağlı ağrının subjektif bir semptom olması nedeniyle şiddetini değerlendirmek zordur. Non-steroidal analjezikler, mizoprostol ve intrauterin analjezikler gibi bazı yöntemler endometrial biyopsi ile ilişkili ağrının değerlendirilmesine de tercih edebilir (12 - 14).

Ağrıya odaklanan klinik çalışmalar, beklenen ağrının ölçümünün gerçek ağrının belirlenmesinde değerli olabileceğini göstermektedir. Örneğin; işlem öncesi spekulum yerleştirmesinin, hastanın genel ağrı ve/veya kaygı toleransını etkileyerek, gerçek ağrının yerine algılanması muhtemeldir. Ayrıca spekulum yerleştirilmesiyle oluşan ağrı, disparoni, vulvar vestibüler sendrom ve vajinismus gibi birçok durumda ortaya çıkabilmektedir (15, 16). Bu olası karıştırıcı faktörün kontrol altına alınabilmesi için; çalışmamızda doğum yapmamış kadınlar, menopozdaki kadınlar, daha önce sezaryen doğum yapmış kadınlar, kronik pelvik ağrı veya disparoni öyküsü olan kadınlar, daha önce endometrial biyopsi yapılmış kadınlar ve genital enfeksiyon, servikal stenozu veya servikal cerrahi öyküsü olan kadınlar bu çalışmanın dışında tutulmuştur.

Hastalar arasındaki etnik ve kültürel farklılıklar da ağrı algısını ve toleransını etkileyebilmektedir (17). Bu nedenle çalışmamızda aynı coğrafi bölgede ikamet eden homojen bir Türk kadın popülasyonu incelemektedir.

Çalışma tasarımına uygun olarak endometrial küretaj uygulanan kadınlar steroid dışı antiinflamatuar ajanlar veya lokal anestezi uygulanmayan hastalardan seçilmiştir. Bu seçimin nedeni lokal anestezi veya analjezinin etkilerinin her birey tarafından farklı algılanabilmesidir. Başka bir deyişle, lokal anestezi veya analjezinin etkileri, işlem ağrısının algılanmasını subjektif olarak etkileyebilmektedir (18, 19).

Anksiyete ise başka bir potansiyel kafa karıştırıcı olabilmektedir. Ağrı algısına ilişkin klinik ve deneysel çalışmalar, artan durum anksiyetesinin sıklıkla artan ağrı bildirimleriyle ilişkili olduğunu ve yüksek sürekli kaygının da ağrıyı şiddetlendirdiğini bulmuştur (15, 16). Bunun nedeni, anksiyetenin fizyolojik etkileri ile ağrı algısı arasında biyolojik bir bağlantı olmasıdır. Akut duygusal anksiyete sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna neden olur. Buna karşılık, sempatik sinir sistemi, nörotransmitter asetilkolinin preganglionik salınımını uyarmak için hipotalamus yoluyla bir sinir sinyali iletecek ve bu da adrenal korteksten epinefrin ve norepinefrinin katekolamin salınımını daha da artıracaktır (17). Epinefrinin, adrenerjik reseptör aracılı mekanik hiperaljezi ürettiği ve vücuttaki nosiseptör benzeri nöronların hassaslaşmasına neden olduğu gösterilmiştir. Hiperaleji, vücuttaki epinefrin seviyesine bağlıdır ve ölçülebilir etkiler neredeyse anında görülür. Bu nedenle anksiyete, fizyolojik mekanizmalar yoluyla, esas olarak adrenerjik yanıtın aktivasyonu yoluyla ağrı algısını artırır (17, 18).

Bu çalışma, işleme ilişkin VAS puanlarının, hastanedeki bekleme süresi ve anksiyete puanlarından anlamlı düzeyde etkilendiğini göstermektedir. İşlemden 60 dakika sonra kaydedilen VAS puanları, işlem süresi ve işleme ilgili VAS puanlarının yanı sıra anksiyete puanları ve depresyon puanlarından da anlamlı olarak etkilenmektedir. Literatürde bunu desteklemektedir (19). Ayrıca anksiyete ve depresyon puanları arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon vardır. Bu çalışmanın gücü, nispeten küçük kohort büyüklüğü ve incelenen kadınların

fiziksel ve duygusal refahına ilişkin boylamsal bulguların bulunmaması nedeniyle sınırlıdır.

Son zamanlarda yayımlanan gözlemsel çalışmalar, ofis histeroskopi sırasındaki ağrı ile işlem için bekleme süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Yani, ofis histeroskopi öncesi daha uzun hastane içi bekleme süresinin, daha yüksek işlem ve işlem sonrası VAS skorları ile ilişkili olduğu ve ofis histeroskopi sırasındaki ağrı algısının, hastane içi bekleme süresinden önemli ölçüde etkilendiği bulunmuştur. Bu iki çalışma aynı zamanda ofis histeroskopisinin, muayene edilen hastanın ağrı toleransını etkileyebilecek önemli düzeyde anksiyete ile ilişkili olduğunu da bildirmiştir (20, 21).

Tanı amaçlı bir tıbbi işlem için bekleme süresi, kaygıyı artırarak rahatsız edici bir işleme yol açan stresli bir dönemdir. Bekleme süresinin bu olumsuz etkisi belirsizlikle ilişkili olabilir ve hastanın işlem hakkında bilgilendirilmesi, işlem sırasında ve sonrasında neler olabileceğinin bilinmesi gibi bazı hususlar faydalı olabilir. Bu nedenle bekleme süresinin azaltılması, kontrollü nefes alma ve ilerleyici kas gevşemesi gibi bazı önlemlerin işlemi kolaylaştırarak hasta uyumuna olumlu etki yapacağını varsaymak doğru olacaktır (21). Harkness ve ark. hemşire tarafından verilen erken eğitimin, kalp kateterizasyonu yapılacak hastaların anksiyete durumunu önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (22). Angioli ve ark.ları tarafından yapılan prospektif randomize bir çalışmada müzik terapisinin, anksiyeteyi kontrol etmede ve ofis histeroskopisine bağlı ağrı algısını azaltmada tamamlayıcı bir yöntem olarak faydalı olduğu rapor edilmiştir (23).

Sonuç olarak, kaygılı ve/veya depresif ruh hali endometriyal biyopsiye bağlı ağrı algısını etkileyebilmektedir. Bu, artan kaygı düzeylerinin ve depresyon puanlarının artan ağrı algısıyla ilişkili olduğu anlamına gelir. Ancak bekleme süresinin azaltılması veya bekleme süresi boyunca hastanın bilgilendirilmesi gibi bu faktörlerden bazılarını etkilemeye yönelik çabalar, işlem öncesi kaygı ve depresyon düzeylerini azaltıcı etki göstermesi açısından yararlı olabilir. Endometriyal küretaj yapılması planlanan kadınların işlem öncesi anksiyete ve depresyon durumunun ağrı algısı üzerindeki etkilerini açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR

Araştırmamıza katkılarından dolayı, Prof. Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ, Prof. Dr. Mine Kanat PEK-TAŞ'a teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Sharma S, Makaju R, Shrestha S, Shrestha A. Histopathological findings of endometrial samples and its correlation between the premenopausal and postmenopausal women in abnormal uterine bleeding. Kathmandu Univ Med J (KUMJ) 2014;12(48):275-8.
2. Damle RP, Dravid NV, Suryawanshi KH, et al. Clinicopathological spectrum of endometrial changes in peri-menopausal and post-menopausal abnormal uterine bleeding: a 2 years study. J Clin Diagn Res. 2013;7(12):2774-6.
3. Abid M, Hashmi AA, Malik B, et al. Clinical pattern and spectrum of endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding in Pakistan: need to adopt a more conservative approach to treatment. BMC Womens Health 2014;14:132.
4. Kitiyodom S. The adequacy of endometrial sampling: comparison between manual vacuum aspiration and metal curettage method. J Med Assoc Thai. 2015;98(6):523-7.
5. Liu H, Wang FL, Zhao YM, Yao YQ, Li YL. Comparison of Pipelle sampler with conventional dilatation and curettage (D&C) for Chinese endometrial biopsy. J Obstet Gynaecol 2015;35(5):508-11.
6. Kass-Wolff JH, Fisher JE. Evidence-based pain management for endometrial biopsies and IUD insertions. Nurse Pract 2014;39(3):43-50.
7. Kosus N, Kosus A, Demircioglu RI, et al. Transcervical intrauterine levobupivacaine or lidocaine infusion for pain control during endometrial biopsy. Pain Res Manag 2014;19(2):82-6.
8. Cengiz H, Dagdeviren H, Kaya C, Yesil A, Caypınar SS. Comparing the efficacy of intrauterine lidocaine and paracervical block in decreasing the pain associated with endometrial biopsy: a randomized trial. Arch Gynecol Obstet 2014;289(3):609-14.
9. Somchit W, Lertkhachonsuk AA, Vallipakorn SA. Naproxen for pain relief during endometrial biopsy: a randomized controlled trial. J Med Assoc Thai 2015;98(7):631-5.
10. Kaya C, Sener EB, Koksall E, et al. Comparison of placebo and intrauterine lidocaine with/or without rectal diclofenac sodium suppositories used in office endometrial biopsy. J Pak Med Assoc 2015;65(1):29-34.
11. Aydemir O, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun güvenilirliği ve geçerliliği. Turk Psikiyatri Dergisi 1977;8:280-7.

- 12.** Hui SK, Lee L, Ong C, Yu V, Ho LC. Intrauterine lignocaine as an anesthetic during endometrial sampling: a randomized double-blind controlled trial. *BJOG*. 2006;113(1):53-7.
- 13.** Güney M, Oral B, Mungan T. Intrauterine lidocaine plus buccal misoprostol in the endometrial biopsy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;97(2):125-8.
- 14.** Api O, Ergen B, Api M, Ugurel V, Emeksiz MB, Unal O. Comparison of oral nonsteroidal analgesic and intrauterine local anesthetic for pain relief in uterine fractional curettage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(1):28.e1-7.
- 15.** Tang J, Gibson SJ. A psychophysical evaluation of the relationship between trait anxiety, pain perception, and induced state anxiety. *J Pain*. 2005;6(9):612-9.
- 16.** Thompson T, Keogh E, French CC, Davis R. Anxiety sensitivity and pain: generalisability across noxious stimuli. *Pain*. 2008;134(1-2):187-96.
- 17.** Esteve MR, Camacho L. Anxiety sensitivity, body vigilance and fear of pain. *Behav Res Ther*. 2008;46(6):715-27.
- 18.** Miner J, Biros MH, Trainor A, Hubbard D, Beltram M. Patient and physician perceptions as risk factors for oligo analgesia: a prospective observational study of the relief of pain in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2006;13(2):140-6.
- 19.** Marinsek M, Kovacic D, Versnik D, Parasuh M, Golez S, Podbregar M. Analgesic treatment and predictors of satisfaction with analgesia in patients with acute undifferentiated abdominal pain. *Eur J Pain*. 2007;11(7):773-8.
- 20.** Carta G, Palermo P, Marinangeli F, et al. Waiting time and pain during office hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(3):360-4.
- 21.** Kokanali MK, Cavkaytar S, Guzel Ai, et al. Impact of preprocedural anxiety levels on pain perception in patients undergoing office hysteroscopy. *J Chin Med*. 2014;77(9):477-81.
- 22.** Harkness K, Morrow L, Smith K, et al. The effect of early education on patient anxiety while waiting for elective cardiac catheterization. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(2):113-21.
- 23.** Angioli R, De Cicco Nardone C, et al. Use of music to reduce anxiety during office hysteroscopy: a prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(3):454-9.

COVID-19 GEÇİRMİŞ HASTALARDA ARTERYEL SERTLİĞİN HASTALIK CİDDİYETİ İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL STIFFNESS AND DISEASE SEVERITY IN PATIENTS WHO HAVE HAD COVID-19

Lütfullah CANDAN¹, Merih KUTLU², Mürsel ŞAHİN²

¹İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: COVID-19 ile ilişkili hedef organ hasarının patogenezinde endotel disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. Güçlü inflamatuvar hasara bağlı kardiyovasküler (KV) komplikasyonlar yoğun bakımda yatan COVID-19 hastalarında, hastalığı ayakta geçirenlere göre daha sık görülmektedir. Bu çalışmayı COVID-19 geçirmiş hastalarda enfeksiyon ciddiyeti ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkinin, gelecekteki KV olayların bir öngördürücüsü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastalar COVID-19 şiddetine göre yoğun bakımda yatan (ağır grup) ve hastalığı ayakta geçiren (hafif grup) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya kontrol grubu olarak COVID-19 geçirmemiş hastalar alındı. Hastaların enfekte iken bakılan biyokimyasal parametreleri ise retrospektif olarak hastane veri tabanından elde edildi. Tüm grupların arteriyel sertlik ve ekokardiyografik ölçümleri COVID-19 enfeksiyonu sonrası ilk 1 ay içinde yapıldı.

BULGULAR: Çalışmaya 27'si kontrol, 32'si hafif ve 25'i ağır hastalık grubunda olmak üzere toplam 84 hasta alındı. Tüm popülasyonun yaş ortalaması 48.68±12.9 olup 58'i (%69) erkekti. AS ölçümlerinde elde edilen ortalama pulse wave velocity değerleri kontrol grubunda 8.02 m/s, hafif hastalık grubunda 8.07 m/s, ağır hastalık grubunda ise 8.75 m/s idi. Yoğun bakımda tedavi gören ağır hasta grubunun AS değerleri, kontrol ve hafif hasta grubuna göre daha yüksek olarak izlendi (sırasıyla p=0.007, p=0.008). Ancak hafif hastalık geçirenlerle kontrol grubu arasında AS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.681).

SONUÇ: Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçiren hastaların arteriyel sertlik değerlerini daha yüksek bulduk. Bu sonuç abartılı ve kontrolsüz inflamasyona sekonder endotel hasarı ile açıklanabilir. Bu nedenle böyle hastalarda yüksek PWV değerleri, gelecekteki kardiyovasküler olayların bir öngördürücüsü olarak kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMELER: COVID-19, Arteriyel Sertlik, Endotel Hasarı, İnflamasyon.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Endothelial dysfunction plays an important role in the pathogenesis of target organ damage associated with COVID-19. In patients with COVID-19, cardiovascular (CV) complications due to strong inflammatory damage are more frequently observed in intensive care unit patients compared to outpatients. In this study, we aimed to investigate whether the relationship between the severity of COVID-19 infection and arterial stiffness (AS) could be a predictor of future CV events, in patients who had COVID-19 infection.

MATERIAL AND METHODS: Patients were divided into two groups as those admitted to the intensive care unit (severe group) and outpatients (mild group), based on the COVID-19 severity. Patients without COVID-19 were included in the study as a control group. The biochemical parameters of the patients were obtained retrospectively from the hospital database. AS and echocardiographic measurements for all groups were performed within the first month after COVID-19 infection.

RESULTS: A total of 84 patients, 27 of whom were in the control, 32 in the mild disease and 25 in the severe disease groups, were included in the study. The mean age of the study population was 48.68±12.9 years, and 58 (69%) were male. The mean pulse wave velocity values obtained in AS measurements were 8.02 m/s in the control group, 8.07 m/s in the mild disease group and 8.75 m/s in the severe disease group. AS value of patients with severe disease who were treated in intensive care unit was significantly higher compared to controls and those with mild disease (p=0.007, p=0.008, respectively). However, there was no statistically significant difference in AS values between the patients with mild disease and control group (p=0.681).

CONCLUSIONS: In our study, we found higher arterial stiffness values in patients who had severe COVID-19 infection. This result may be explained by endothelial damage secondary to exaggerated and uncontrolled inflammation. Therefore, high pulse wave velocity values in such patients may be used as a predictor of future cardiovascular events.

KEYWORDS: COVID-19, Arterial stiffness, Endothelial damage, Inflammation.

Geliş Tarihi / Received: 04.11.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 21.12.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Lütfullah CANDAN

İzmir Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

E-mail: lutfullahcandan@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-6384-8007, 0000-0001-5331-8563, 0000-0003-0245-2038

Etik Kurul / Ethical Committee: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu (2020/372).

GİRİŞ

COVID-19 hastalarının baskın klinik tablosu viral pnömoni olmasına rağmen, miyokard hasarı, kalp yetmezliği (KY) ve tromboembolizm gibi kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) sıklıkla izlenmektedir (1). İleri yaş ve eşlik eden hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler COVID-19'a yatkınlığı, hastaneye yatışı ve mortaliteyi artırmaktadır (2). Kardiyovasküler (KV) komplikasyonlar güçlü inflamatuvar hasara bağlı olarak kritik şiddetteki COVID-19 hastalarında, hafif şiddetteki hastalara göre daha sık görülmektedir (3). COVID-19 ile ilişkili hedef organ hasarının (HOH) patogenezinde endotel disfonksiyonunun önemli bir rolü vardır.

COVID-19 hastalarındaki histopatolojik çalışmalarda, endotel hücrelerinin doğrudan viral invazyonla endotelit, subintimal inflamasyon, ödem ve dolaşım sisteminde tromboz ile vasküler remodellinge neden olduğu gösterilmiştir (1). Vasküler sistemdeki remodelling ile başlayan endotel disfonksiyonu ise organlarda bozulmuş mikro dolaşıma neden olabilir (4). Endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan arteryel sertlik (AS) artışı arteryel duvarın kalınlaşması ve elastik özelliğini kaybetmesi sonucu gelişen, kompleks, inflamatuvar ve ilerleyici bir süreçtir (5). AS artışının böbrek hastalığı, inme, miyokart enfarktüsü, KY gibi birçok vasküler hastalıkta HOH'ı ile ilişkili olduğu ve artmış KV olayların öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (6). Özellikle kritik COVID-19 hastalarında görülen sitokin fırtınası, hipoksi ve hemodinamik bozukluklar gibi sebeplerle vasküler endotelial sistemde gelişen remodellingin ateroskleroza ve vasküler yaşlanmayı hızlandırabileceği ve/veya önceden var olan AS'yi artıracak tahmin edilmektedir (7). COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda, enfeksiyon şiddeti ile AS arasındaki olası ilişkinin gelecekteki KV olayların öngördürücüsü olabileceği düşüncesi ile bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Prospektif gözlemsel çalışmamıza, izolasyon günlerini tamamladıktan sonraki ilk 1 ay içinde polikliniğe başvuran ve SARS-Cov-2 PCR sonucuna göre çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ardışık 65 hasta alındı. 18 yaş altı ve

70 yaş üstü olan, gebelik ve malignitesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ekojenitesi iyi olmayan, kalıcı atriyal fibrilasyonu, kronik KY (SoV-EF < %50), kronik böbrek hastalığı (eGFR < 30 ml/min/1.73m²) ve geçirilmiş miyokard infarktüsü ya da aortakoronar by-pass operasyonu öyküsü olan 9 hasta çalışma dışı bırakılarak, çalışmaya 57 hasta ile devam edildi. COVID-19 PCR (+) ve hastaneye yatış gerektirmeyen asemptomatik/hafif şiddetteki 32 hasta Grup 1, yoğun bakım yatış öyküsü olan orta/ciddi/kritik şiddetteki 25 hasta Grup 2 ve COVID-19 PCR (-) olan 27 hasta ise kontrol grubu (Grup 3) olarak çalışmaya alındı. Her üç grupta biyokimyasal tetkikler, ekokardiyografik (EKO) incelemeler ve AS ölçümleri yapılarak gruplar birbiriyle karşılaştırıldı.

Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Elde Edilmesi

Hastaların taburculuk sonrası ortalama 1. ayda yapılan kontrollerinde demografik verileri alındı. Mevcut kronik hastalıkları ve sigara kullanımını kaydedildi. Hastaların biyokimya sonuçları ise COVID-19 nedeniyle hastaneye yattıkları dönemden geriye dönük incelenmesi ile elde edildi.

Arteryel Sertlik Ölçümleri

Arteryel sertlik ölçümünde SphygmoCor sistem (ArtCor, Sydney, Australia) cihazı kullanıldı. Cihazın kalibrasyonu için brakial kan basıncı, boy ve kilo ölçümü alındı. Ardından kalem tipi aplasyon tonometrisi ile sağ radyal arter nabız dalgası elde edildi ve pulse wave velosite (PWV) ölçümü için hastalara cihazın elektrokardiyografi (EKG) leadleri bağlandı. Karotis-femoral PWV ölçümü için önce karotis, hemen sonrasında da femoral arterden EKG eşliğinde ardışık nabız dalgası kaydı alındı. Cihaz tarafından 10 kardiyak siklusun ortalaması otomatik olarak alındı.

Ekokardiyografi Ölçümleri

Tüm hastalara Philips Epiq7 (Andover, MA, ABD) X5 dönüştürücü EKO cihazı ile hastaneden taburcu olduktan ortalama 1 ay sonra deneyimli bir kardiyolog tarafından EKO incelemesi yapıldı. EKO görüntüleri, standart transdüser pozisyonları ile parasternal uzun aks, kısa aks, apikal iki, üç ve dört boşluk görüntülerden kaydedildi. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği Kılavuzu'nun önerilerine uygun olarak ölçüldü (8).

Etik Kurul

Çalışma Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu "Lütfullah CANDAN-2020-12-11T14-02-44" formunun onayı ve ardından Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'nun 2020/372 protokol numarası ile onayını takiben dünyada aşı çalışmalarının başlamadığı 21.12.2020 - 01.03.2021 tarihleri arasında, Helsinki deklarasyonuna uygun olacak şekilde yapıldı. Çalışmaya dahil olan tüm hastalara çalışmanın amacı ve detayları hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin analizi SPSS 23.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler niteliksel değişkenler için sayı (n), yüzde (%), ölçümsel değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bağımsız üç grup arasında ölçümsel değişkenler için normal dağılıma uyan verilerde One-Way ANOVA testi, normal dağılıma uymayan verilerde ise Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırma yapıldı. Post-hoc analizler Mann-Whitney U testi ile elde edilerek Bonferroni düzetmeli p değeri kullanıldı. Bağımsız gruplarda niteliksel değişkenler ki-kare testi karşılaştırıldı. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 48.68 ± 12.9 olan toplam 84 hasta alındı. Tüm popülasyonun 58'i (%69) erkek, 26'sı (%31) kadındı. 30 (%35,7) hastada HT, 10 (%11,9) hastada DM, 11 (%13,1) hastada koroner arter hastalığı (KAH) mevcut olup, 11 (%13,1) hasta sigara içmekteydi. Grupların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 1'** de özetlenmiştir.

Tablo 1: Demografik veriler

| | Grup 1 (n: 32) | Grup 2 (n: 25) | Grup 3 (n: 27) | Toplam (n: 84) | p* |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Yaş (yıl) | 42.94±9.35 | 52.00±13.09 | 52.41±13.9 | 48.68±12.9 | 0.005 |
| Erkek n (%) | 19 (%59.4) | 21 (%84) | 18 (%66.7) | 58 (%69) | 0.130 |
| Kadın n (%) | 13 (%40.6) | 4 (%16) | 9 (%33.3) | 26 (%31) | 0.130 |
| Boy (cm) | 169.09±8.73 | 172.1±8.8 | 168.56±8.37 | 169.8±9.2 | 0.386 |
| Kilo (kg) | 80.03±13.5 | 81.1±12.4 | 80.3±13.5 | 79.0±13.15 | 0.310 |
| VKI (kg/m ²) | 26.3±3.91 | 27.12±3.47 | 28.25±4.55 | 27.17±4.06 | 0.268 |
| HT n (%) | 7 (%21.9) | 12 (%48) | 11 (%40.7) | 30 (%35.7) | 0.1 |
| DM n (%) | 1 (%3.1) | 6 (%24) | 3 (%11.1) | 10 (%11.9) | - |
| KAH n (%) | 1 (%3.1) | 4 (%16) | 6 (%22) | 11 (%13.1) | - |
| Sigara n (%) | 1 (%3.1) | 1 (%4) | 7 (%25.9) | 11 (%13.1) | - |

*Anlamlılık düzeyi: $p < 0.05$ VKI: Vücut Kitle İndeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HPL: Hiperlipidemi

Grupların AS (ortalama PWV) ve EKO sonuçları **Tablo 2'**de gösterilmiştir. Hastaların ortalama PWV değerleri ise 8.25 ± 1.21 olarak tespit edildi. Grup 1'in ortalama PWV değeri 8.07 ± 1.35 m/s, grup 2'nin 8.75 ± 1.19 m/s, grup 3'ün ise 8.02 ± 0.93 m/s olarak bulundu. Grup 2'nin ortalama PWV değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p = 0.009$).

Tablo 2: Arteriyel Sertlik ve Ekokardiyografi sonuçları

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | p* |
|---------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| PWV m/s(ort.) | 8.07±1.35 | 8.75±1.19 | 8.02±0.93 | 0.009 |
| SoAÇ (mm) | 34.25±3.23 | 36.12±4.00 | 34.15±3.17 | 0.073 |
| SoVSSÇ (mm) | 31.88±4.32 | 32.52±4.53 | 30.15±3.05 | 0.093 |
| SoVDSÇ (mm) | 45.03±5.22 | 46.80±5.27 | 45.56±3.95 | 0.702 |
| IVS (mm) | 9.88±1.54 | 11.44±1.75 | 10.85±1.83 | 0.003 |
| PW (mm) | 9.44±1.19 | 10.88±1.61 | 9.93±1.26 | 0.001 |
| SoV-EF (%) | 63.9±3.04 | 57.40±6.94 | 60.74±7.03 | <0.001 |
| SoV-DD | 0.53±0.52 | 0.92±0.27 | 0.51±0.50 | 0.003 |
| SoV-MPI | 0.36±0.12 | 0.55±0.12 | 0.37±0.11 | <0.001 |
| SoV-GLS | -20.86±2.29 | -17.26±2.86 | -19.72±2.35 | <0.001 |

*Anlamlılık düzeyi: $p < 0.05$ PWV: Pulse Wave Veloviste, SoAÇ: Sol atriyum Çapı, SoVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, SoVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, SoV-EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, SoV-DD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu, SoV-MPI: Sol Ventrikül Miyokardiyal Performans İndeksi, SoV-GLS: Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain

Çalışmamızda grupların laboratuvar sonuçları **Tablo 3'**te, 3 grup arasında anlamlı çıkan tüm değerlerin ikili post-hoc analizlerinin sonuçları ise **Tablo 4'**de gösterilmiştir.

Tablo 3: Laboratuvar sonuçları

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | p* |
|---|-------------|--------------|--------------|--------|
| Hemoglobin (g/dL) | 14.2±1.15 | 12.9±1.88 | 14.98±17.4 | <0.001 |
| Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 6.59±1.93 | 11.9±4.48 | 7.63±2.09 | <0.001 |
| Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 1.93±0.68 | 0.94±0.63 | 2.49±0.65 | <0.001 |
| Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 3.62±1.37 | 10.6±4.8 | 4.14±1.70 | <0.001 |
| Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | 238.63±536 | 260.04±76.19 | 252.44±62.09 | 0.437 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0.82±0.20 | 1.06±1.06 | 0.84±0.17 | 0.360 |
| C Reaktif Protein(mg/L) | 13.7±15.66 | 139.30±79.32 | 2.43±2.35 | <0.001 |
| hs-Tn-T (ng/L) | 4.03±1.78 | 14.79±15.54 | 3.00±0 | <0.001 |
| Glukoz (mg/dL) | 97.44±22.6 | 140.52±45.6 | 105.59±17.4 | <0.001 |
| LDL Kolesterol (mg/dL) | 121.97±41.5 | 136.04±35.5 | 119.74±39.5 | 0.271 |

*Anlamlılık düzeyi: $p < 0.05$ hs-Tn-T: Yüksek duyarlılık troponin T, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Grup 1 ve Grup 3 arasındaki PWV değerlerinde istatistiksel olarak fark yoktu ($p = 0.681$). PWV değerleri Grup 1-Grup 2 ve Grup 2-Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p = 0.008$ ve $p = 0.007$). Tüm gruplar arasındaki ikili post-hoc karşılaştırmada SoV-EF değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Grup 1- Grup 2 arasında $p < 0.001$, Grup 1- Grup 3 ve Grup 2- Grup 3 arasında ise $p = 0.013$). SoV-GLS değerleri Grup 1- Grup 3 arasında benzerdi ($p = 0.087$). Ancak Grup 1- Grup 2 ve Grup 2- Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.001$).

Tablo 4: 3 Grup arasında anlamlı çıkan sonuçların 2'li Post-hoc analizleri

| | Grup 1-Grup 3 | Grup 2-Grup 3 | Grup 1-Grup 2 |
|----------|---------------|---------------|---------------|
| | p* | p* | p* |
| PWV | 0.681 | 0.007 | 0.008 |
| SoV-EF | 0.013 | 0.013 | <0.001 |
| SoV-GLS | 0.087 | 0.001 | <0.001 |
| SoV-MPI | 0.856 | <0.001 | <0.001 |
| SoV-DD | 0.923 | 0.002 | 0.002 |
| IVS | 0.034 | 0.198 | 0.001 |
| PW | 0.198 | 0.023 | <0.001 |
| hs-Tn-T | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| CRP | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| Lenfosit | 0.001 | <0.001 | <0.001 |
| Lökosit | 0.042 | <0.001 | <0.001 |
| Nötrofil | 0.071 | <0.001 | <0.001 |
| Glukoz | 0.024 | 0.001 | <0.001 |

*Anlamlılık düzeyi: p<0.0167

PWV: Pulse Wave Velosite, SoV-EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, SoV-DD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu, SoV-MPI: Sol Ventrikül Miyokardiyal Performan İndeksi, SoV-GLS: Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain, IVS: İntervenriküler septum kalınlığı, PW: Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı, CRP: C Reaktif Protein, hs-Tn-T: Yüksek duyarlılık troponin

TARTIŞMA

Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların taburculuk sonrası ilk 1 ayda yapılan AS ve EKO sonuçlarını değerlendirdik. Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının AS ölçümleri, EKO bulguları ve laboratuvar değerleri hastalığı hafif geçirenlere ve kontrol grubuna göre farklı idi. Güçlü inflamatuvar hasarın olduğu ağır şiddette COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda, hastalık şiddetiyle ilişkili olarak daha yüksek PWV değerleriyle saptanan AS artışı vardı. Ayrıca yoğun bakımda takip edilen ağır hastaların EKO incelemelerinde, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmayla birlikte subklinik miyokardiyal deformasyon daha sık ve hastalık şiddetiyle ilişkili idi. Bu sonuç ağır hastaların COVID-19 sonrası dönemde HOH'ı ve kötü KV sonuçları yönünden sıkı takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Yoğun inflamasyonun olmadığı hafif gruptaki COVID-19 hastalarında PWV değerlerinin kontrol grubuyla benzer olması, hastaların daha genç ve ek hastalıklarının daha az olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Schnaubelt ve ark. yaş, cinsiyet ve komorbiditelerden bağımsız olarak COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda daha yüksek PWV değerleri bulmuşlardır (5). Kumar ve ark. COVID-19 enfeksiyonunun ciddiyeti ile PWV artışının birlikteliğini göstermişlerdi (9). Szeghy ve ark. COVID-19 ile enfekte olan genç erişkinlerde saptanan karotis intima-media kalınlığı ve AS artışının, vasküler remodelling ve yaşlanmaya yol açarak gelecekte KV olay riskini artırdığını belirtmişlerdir. Akut miyokart hasarı, yüksek duyarlılık troponin (hs-Tn)'in referans aralığının üst sınırından yüksek olması olarak tanımlanmaktadır (10).

Akut kardiyak hasar gelişen hastalarda malign aritmi, akut böbrek hasarı, ARDS insidansı ve mortalite oranları, kardiyak hasarı olmayan hastalardan daha yüksektir (10). COVID-19 tanılı hastaların hastanede yatışları sırasında Tn düzeylerinde yükselme sıklıkla izlenmekte ve bu yüksek miyokardiyal hasar ile ilişkili mortalite oranları, ileri yaş, diyabetes mellitus ve kronik pulmoner hastalıkla ilişkili mortaliteden daha yüksek bulunmuştur (11). 1527 COVID-19 hastasıyla yapılan altı çalışmanın meta-analizinde, hastaların %8'inde akut miyokart hasarı tespit edilmiş, bu riskin ciddi gruptaki hastalarda hastalığı hafif geçirenlere göre 13 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızda miyokart hasarı göstergesi olarak hs-Tn-T yüksekliği kritik gruptaki hastalarda daha sık izlenmiş ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur.

Inflamatuvar kardiyomyopati, ventriküler negatif remodelling ile ilişkili kardiyak disfonksiyon olarak tanımlanır. Etiyolojide çoğunlukla viral enfeksiyonlar ve daha az sıklıkta bakteriyel enfeksiyonlar, toksik maddeler, ilaçlar ve sistemik immün aracılı hastalıklar vardır. Virüsler kalbe doğrudan ya da sitokin fırtınası veya otoimmüniteye bağlı dolaylı olarak miyokardiyal hasar ile SoV disfonksiyonu, KY veya aritmeye neden olabilir (13). Bazı hastalar rezidüel miyokart hasarı olmadan iyileşirken, bazılarında dilate kardiyomyopati gelişebilir (14).

Ludwig ve ark. miyokardiyal hasarı olan 18 COVID-19 hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, EKO'da SoV-EF'nin hafif %52.5, SoV-GLS ise yüksek oranda %-11.2 azaldığını tespit etmişlerdir (15). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SoV-GLS'nin SoV-EF'den daha yüksek oranda azaldığı görülmüştür. Giustino ve ark. hastaların %62.3'ünde miyokart hasarı olduğu, miyokardiyal hasarı olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında, daha yüksek inflamatuvar biyobelirteçler, daha sık global SoV disfonksiyonu tespit edilmiştir. Miyokart hasarı olmayan, miyokart hasarı olan ancak EKO'da yapısal ve işlevsel disfonksiyonu olmayan ve miyokart hasarıyla birlikte EKO'da yapısal ve işlevsel disfonksiyonu olan hastaların hastane içi mortalite oranları sırasıyla %5.2, %18.6 ve %31.7 bulunmuştur. Bu nedenle miyokart hasarı olan COVID-19 hastalarında EKO bulguları yararlı prognostik bilgiler sağlayabilir (16).

Çalışmamızda yoğun bakımda yatan hastalarda diğer gruplara göre: SoV-EF'de azalma, SoV-GLS'de miyokardiyal deformasyon, SoV-diyastolik fonksiyonlarda bozulma, SoV-MPI'de artış izlenmiş, bu durum hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. SoV-GLS, SoVDD ve SoV-MPI'nin kontrol grubu ve hafif gruptaki hastalar arasında benzer olmasının nedeni, hafif gruptaki hastaların COVID-19 ile enfekte olmalarına rağmen daha genç yaşta ve ek hastalıklarının daha az olmasıyla ilişkili olabilir. Kontrol grubunda hafif gruptakilere göre KAH'nın daha sık olması, azalmış SoV-EF'nin istatistiksel olarak anlamlı olmasını açıklayabilir.

COVID-19'da viral infeksiyonun neden olduğu abartılı ve kontrolsüz inflamatuvar konak yanıtı hastalık şiddetinde ve kötü prognozda rol oynayan en önemli süreçtir (17). Bu inflamatuvar yanıtta rol oynayan pek çok farklı molekül olsa da ağır hastalık tablosu ve mortalite ile en belirgin ilişkisi bulunan akut faz proteini CRP'dir (18). Çalışmamızda CRP yüksekliği kritik grupta daha sık izlenmiş ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur.

COVID-19 infeksiyonu geçiren özellikle de yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lökositoz daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda lökositoz ek olarak nötrofillerde artış, lenfosit, monosit ve eozinofil sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir (19). Çalışmamızda lenfopeni kritik grupta daha sık izlenmiş ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca kritik gruptaki hastalarda lökositoz ve nötrofil diğeri iki gruptaki hastalardan daha sık izlenmiş, ancak hafif hastalık geçirenlerle kontrol grubu arasında lökositoz ve nötrofil açısından farklılık saptanmamış ve hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır.

Çalışmamız COVID-19 infeksiyonu için yoğun bakım yatışı olan hastalarda güçlü inflamatuvar hasara bağlı olarak ciddi oranda biyokimyasal anormallikler, subklinik miyokardiyal hasar ve AS artışı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; Arteryel sertlik artışı, sadece vasküler yaşlanmanın bir göstergesi olmayıp, rezidü sistemik inflamasyon ve prokoagülan aktivite ile artmış aterosklerotik yüke bağlı HOH ile ilişkili birçok KV olayı öngördüğünden, özellikle ağır COVID-19 infeksiyonu geçiren ve AS artışı olan hastalar yakından izlenmelidir.

• Yüksek duyarlıklı-Tn-T yüksekliğiyle öngörülen miyokardiyal hasarın, EKO'da SoV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve SoV-GLS'de azalma ile subklinik miyokardiyal deformasyonun gösterildiği ağır COVID-19 infeksiyonu geçiren hastalar, klinik KV olaylar açısından yakın takip edilmelidir.

• COVID-19 infeksiyonu geçiren ve akut miyokart hasarı olan hastaların kronik inflamatuvar kardiyomiyopatiye geçiş sıklığının, rol oynayan faktörlerin ve yüksek riskli hastaların belirleneceği, bunun sonucunda da hem progresyonu önlemeye yönelik hem de erken tanı ve tedavi iyileştirilmesi yapabilecek yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise; çalışmamız tek merkezliydi ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısı rölaf olarak azdı. Ayrıca COVID-19 semptomlarına göre oluşturulan gruplar arasında yaş açısından farklılık olması ve çalışmaya dahil edilen hastaların, COVID-19 infeksiyonu öncesi AS ve miyokardiyal hasarın bilinmemesi çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca kontrol grubu ve ağır grubundaki Mİ geçirmemiş ancak koroner arter hastalığı olan hastaları çalışmamızdan dışlamadık.

Çalışmamızda <55 yaş hastaların dahil edildiği gruplar arasında arteryel sertlik açısından fark olup olmadığı ile ilgili alt grup analizi yapmak istedik ancak hasta sayısı yetersiz olduğu için değerlendiremedik. Çoklu değişken analizleri, korelasyon analizleri gibi ileri istatistiksel değerlendirmeler açısından çalışmamızın gücünün zayıf olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Fuchihata M, Maeda N, Toda R, et al. Characteristics of corneal topographic and pachymetric patterns in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2014;58(2):131-8.
2. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Public Health—Seattle and King County, EvergreenHealth, and CDC COVID-19 Investigation Team. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2005-11.
3. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818.

- 4.** Jud P, Gressenberger P, Muster V, et al. Evaluation of Endothelial Dysfunction and Inflammatory Vasculopathy After SARS-CoV-2 Infection-A Cross-Sectional Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:750887.
- 5.** Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med.* 2021;290(2):437-443.
- 6.** Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236-41.
- 7.** Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol.* 2022;107(7):694-707.
- 8.** Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
- 9.** Kumar N, Kumar S, Kumar A, et al. The COSEVAST Study Outcome: Evidence of COVID-19 Severity Proportionate to Surge in Arterial Stiffness. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(10):1113-1119.
- 10.** Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. *Exp Physiol.* 2022;107(7):694-707.
- 11.** Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10.
- 12.** Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-38.
- 13.** Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):169-93.
- 14.** Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells.* 2020;10(1):51.
- 15.** Ludwig T WT, Curta A, Bieber S, et al. Myocardial Inflammation and Dysfunction in COVID-19-Associated Myocardial Injury. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(1):e012220
- 16.** Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2043-55.
- 17.** Iwasaki M, Saito J, Zhao H, et al. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation.* 2021;44(1):13-34.
- 18.** Luo X, Zhou W, Yan X, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2174-79.
- 19.** Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):791-96.

ANATOMİ LİTERATÜRÜNDE DİŞ YAPISINDAN BAĞIMSIZ OLARAK KULLANILAN "DENS" TERİMLERİNİN İNCELENMESİ

EXAMINATION OF "DENS" TERMS USED INDEPENDENTLY OF TOOTH STRUCTURE IN THE ANATOMY LITERATURE

Muhammet Mustafa GÜLAÇTI¹, Ahmet PAYAS²

¹Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü

²Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Anatomi terimi olarak kullanılan "dens" kelimesi çoğu zaman diş anlamının dışında kullanılmaktadır. Bu çalışmada asıl anlamı dışında kullanılan dens terimlerinin Latince terminolojisini incelemek ve Türkçe karşılıklarını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Terminologia Anatomica ve diğer anatomik terminolojiyle ilgili güncel literatür tarandı ve gerçek anlamı dışında kullanılan "dens" terimleri belirlendi. Elde edilen "dens" terimleri; köken, derece ve şekil açısından değerlendirildi. Anatomi terimleri içerisinde bulunan "dens" kelimesinin dişin anatomik yapısıyla olan benzerlik ve farklılıkları belirlendi.

BULGULAR: Güncel anatomi kaynaklarının taranması sonucu asıl anlamı dışında kullanılan 23 adet "dens" kelimesi tespit edildi. Tespit edilen "Dens" kelimelerinin 15 tanesi sıfat yapısındaki terimlerde kullanıldığı görülmektedir.

SONUÇ: Bu çalışmada anatomi terimleri içerisinde kullanılan "dens" kelimesinin çekimleri, birlikte kullanıldığını terimler hakkında bilgi sunmakta ve dens kelimesinin eğitimci ve öğrenciler tarafından daha net anlaşılacağı kanısındayız. Ayrıca bu çalışmanın Türkiye'de terminoloji konusunda yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Anatomi, Dens, Terminoloji.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The word "dens", which is used as an anatomy term, is often used beyond its primary meaning of "tooth." In this study, it is aimed to examine the Latin terminology of dens terms used in contexts other than its original meaning and to determine their Turkish equivalents.

MATERIAL AND METHODS: The current literature on Terminologia Anatomica and other anatomical terminology was reviewed, and the terms "dens", which were used beyond their literal meaning, were determined. The obtained "dens" terms; were evaluated in terms of origin, grade and shape. The similarities and differences between the word "dens" within anatomy terminology and the anatomical structure of the tooth were determined.

RESULTS: As a result of scanning current anatomy resources, 23 "dens" words that were used outside of their original meaning were identified. It is seen that 15 of the identified "Dens" words are used in terms with an adjective structure.

CONCLUSIONS: In this study, we provide information about the conjugation of the word "dens" used in anatomy terms and the terms used together, and we believe that the word dens will be understood more clearly by educators and students. In addition, we think that this study will be a guide for the studies to be carried out on terminology in Turkey.

KEYWORDS: Anatomy, Dens, Terminology.

Geliş Tarihi / Received: 25.08.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 23.01.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet PAYAS

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Ana Bilim Dalı

E-mail: fizyopayass@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9384-1399, 0000-0002-1629-9794

INTRODUCTION

Word nomenclature and terminology are two fundamental tools to make anatomy understandable. Word nomenclature should be precise, concise, globally accepted and approved (1). This prevents possible misunderstanding and misinterpretation among experts. Terminology is defined as a standardized, normalized system of terms used in the scientific field, organized according to certain classification principles (2). The history of anatomical terminology is more than two thousand five hundred years old and dates back to Ancient Greece and Rome (3).

The branch of science that investigates the origin of anatomical terms and the word groups derived from this origin is called etymology (etymologia) (4, 5). When the etymology of anatomical terms is examined, it is seen that the location, function, size, shape of the structure to be named and sometimes its similarity to plant or animal structures are taken into consideration (6). Although most anatomical terms originate from Greek and Latin languages, they have different meanings (7). Therefore, anatomy education can sometimes be a problem for students studying medicine or health-related branches to learn and understand (7, 8). In order to overcome this problem, terminology knowledge is of great importance in understanding the features of the language, the root of the words and how the suffixes are used. Knowledge of terminology also contributes to the correct production of new terms (9, 10).

It is seen that the word "dens", which is related to tooth structure, is frequently used as an anatomy term other than its original meaning. Our aim in this study was to examine the Latin terminology of the word "dens" used in anatomy terminology and to determine its Turkish equivalents. In addition, it was aimed to grouping the anatomical structures named with the word dens by examining their similarities to dental structures or structures associated with dental structures.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Data Collection

The study was conducted by two researchers between January and June 2023. Terminologia Anatomica (TA), where updated

and comprehensive lists of anatomical terms are published, was scanned (11, 12). In these scans, anatomical terms that are not related to tooth structure but include "dens" and their conjugations are recorded; evaluated in terms of origin, degree and shape. As a result of the evaluations, the main structures containing the word "dens" were grouped and their similarities and differences with the anatomical structure of the tooth were explained.

Linguistic Analysis of the Word "Dens"

The noun stem of the word "dens" is "dent", and it can become an adjective like "dentalis" (for masculine and feminine) and "dentale" (for genderless) by adding "-alis, -ale". Although Latin has rules of noun declension, there are terms that do not follow this rule. If the nominativus of a noun is monosyllabic and ends in "s", it does not follow the Latin rules of noun declension. The word "dens" also does not follow this rule and its plural genetivus ends not with "mm" but with "ium" and is conjugated just like a noun that cannot be plural (12). The inflectional forms of the word "dens" are given in the **Table 1**.

Table 1: Conjugations of the word "dens"

| INFLECTIONAL FORMS OF THE NAME | Singularis | Pluralis |
|--------------------------------|------------|----------|
| Nominativus | Dens | Dentes |
| Genitivus | Dentis | Dentium |
| Dativus | Denti | Dentibus |
| Accusativus | Dentem | Dentes |
| Ablativus | Dente | Dentibus |

It is also seen that new words are derived using the word "dens". Some words derived from the word dens are listed as follows; dens, dentis (m) : tooth
dentalis, to : of or pertaining to the tooth, dental
dentatus, -a, -um : toothed. Example nucleus dentatus
denticulus, -a, -um : denticle
dentinum, -i (n)-: dentin
dentitio, -onis (f) : tooth eruption, tooth row

There are also some words in the anatomy literature that are not derived from the word "dens" but have the meaning of "dens". Examples of these words are serratus (serrata, serratum: saw-like, toothed) and odous (odontus: tooth).

Exclusion Criteria

Anatomical terms that are related to tooth structure and include inflections of the word "dens" were not included in the study. In addition,

words such as ascendens, descendens, pudendus, which are not related to tooth structure but contain the word "dens", and the word "densus, -a, -um (frequent, dense)", which is similar to the word "dens", were not included in the study. The list of excluded words is given in **Table 2** (12, 13).

Table 2: List of words not included in the study

| Terms related to tooth structure and excluded | Terms excluded including the word "dens" but not related to tooth structure | Densus, -a, -um (frequent, intense) to terms excluded as containing the structure |
|---|---|---|
| Plexus dentalis superior | Ascendens | Macula densa |
| Plexus dentalis inferior | Descendens | Densitas subaxolemmalis |
| Radix dentis | Includens | Linea densa major |
| Dentes incisivi | Splendens | Linea densa minor |
| Dentes canini | Arteria pharyngea ascendens | Densitas axolemmalis nodi |
| Dentes molares | Cervicalls ascendens | Divisio lineae densae majoris |
| Corona dentis | Neuron amacrinum campi lati substantiam P includens | Vesicula densonuclearis parva |
| Pulpa dentis | Linea splendens | Vesicula densonuclearis magna |
| Foramen apicis dentis | Rami articulares arteria descendens genus | Densitas postsynaptica |
| Apex radialis dentis | Arteria palatina descendens | Densitas presynaptica |
| | | Stratum densocellulare |

Ethical Committee

This study was carried out within the framework of ethical principles. Data for the study were obtained from Terminologia Anatomica (TA), other written anatomy sources and web archive records. Resources that are open and accessible to everyone were used. There was no use of any personal data as study data.

RESULTS

A total of 23 Latin terms related to dens were identified and analyzed among 8738 terms in TA (12). The analyzed terms are given in **Table 3**.

Table 3: List of terms reviewed

| Terminologia Anatomica (General Anatomy) | | | | | | Netter's Atlas |
|--|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------|--|---|
| Latin term | Latin synonym | UK English term | American English term | English synonyms and eponyms | Notes | |
| Termini generales | | General terms | General terms | | | |
| 1 Fovea dentis | - | Facet for dens | Facet for dens | - | - | - |
| 2 Dens axis | - | Dens | Dens | Odontoid process | - | Dens, dens axis |
| 3 Apex dentis | - | Apex | Apex | - | - | - |
| 4 Facies articularis anterior dentis | - | Anterior articular facet | Anterior articular facet | - | - | Facies articularis anterior, facies articularis anterior, facies articularis dentis |
| 5 Facies articularis posterior dentis | - | Posterior articular facet | Posterior articular facet | - | - | Facies articularis posterior dentis, facies articularis dentis |
| 6 Sutura denticulata | - | Denticulate suture | Denticulate suture | Denticulated suture | - | - |
| 7 Ligamentum apicis dentis | - | Apical ligament of dens | Apical ligament of dens | - | - | Lig. Apicis dentis |
| 8 Ligamentum atlantodentale anterius | - | Anterior atlantodental ligament | Anterior atlantodental ligament | - | Anterior atlantodental ligament is present in over 80%, frequently connecting with the anterior Atlantooccipital ligament. | - |
| 9 Linea pectinata | - | Pectinate line | Pectinate line | Dentate line | - | Linea pectinata (dentate) |
| 10 Margo dentatus folioli | - | Scalloped edge of leaflet | Scalloped edge of leaflet | - | - | - |
| 11 Rami gyri dentati | - | Branches to dentate gyrus | Branches to dentate gyrus | - | New term to be added. | - |
| 12 Ligamentum denticulatum | - | Denticulate ligament | Denticulate ligament | - | - | Ligamentum denticulatum |
| 13 Nucleus dentatus | Nucleus lateralis cerebelli | Dentate nucleus | Dentate nucleus | Lateral cerebellar nucleus | - | Nuclei cerebelli dentatus, nuc.dentatus |
| 14 Hilum nuclei dentati | - | Hilum of dentate nucleus | Hilum of dentate nucleus | - | - | - |
| 15 Limbus fasciae dentatae | Band of dentate gyrus | Band of dentate gyrus | - | - | Ibid eponym: Giacomini | - |
| 16 Gyrius dentatus | - | Dentate gyrus | Dentate gyrus | - | - | - |
| 17 Sulcus fimbriodentatus | - | Fimbriodentate sulcus | Fimbriodentate sulcus | - | - | - |
| 18 Dentes subiculi | Gyri subspleniales | Gyri of Andreas Retzius | Gyri of Andreas Retzius | Subsplenic gyri | See Footnote 100; eponym: A.Retzius. | - |
| 19 Gyrius dentatus | - | Dentate gyrus | Dentate gyrus | - | - | Gyrius dentatus |
| 20 Strata gyri dentati | - | Layers of dentate gyrus | Layers of dentate gyrus | - | - | - |
| 21 Interneura gyri dentati | - | Interneurons of gyrus dentatus | Interneurons of gyrus dentatus | - | - | - |
| 22 Dentes acustici | - | Acoustic teeth | Acoustic teeth | - | - | - |
| 23 Epitheliocytus interdentalis | - | Interdental cell | Interdental cell | - | - | - |

By scanning the anatomical literature, 23 anatomical terms not related to the tooth, including the word "dens" and its inflections, were identified. The structures in which they are found or in connection with which they are found are indicated under the headings.

1. Atlas and Axis

Main Structure: Dens axis

Related Structures: Ligamentum apicis dentis, Facies articularis anterior dentis, Facies articularis posterior dentis, Apex dentis, Fovea dentis, Column dentis, Ligamentum atlantodentale anterius.

Dens axis

In TA it is called "Odontoid process" under the English synonym and eponym (12). The word dens is used in the Vocative form; that is, the word dens in the structure is directly addressed. It is a structure belonging to the axis and can be defined as the tooth-shaped projection of the axis that articulates with the atlas. For this reason, the word "dens" is used in the nomenclature. It is similar in shape to the dens caninus in the mandible. Ligamentum apicis dentis, which attaches to the dens axis, is located between the apex dentis and the clivus (for. magnum) (14).

Ligamentum apicis dentis

apex, apicis (m): hill

dentis: used in the genitive case and in the sense of dens

The word dens is used in the genitive form and can be translated as the ligament of the apex of the dens. Ligamentum apicis dentis (apical ligament of the odontoid process) is a developmental remnant derivable from the notochord. This ligament has no mechanical properties, arises from the tip of the dens axis and enters the midsagittal point of the anterior margin of the foramen occipitale magnum (15). This term may be confused with the periodontal ligament around the tooth root when approached as a translation, but essentially it has received its designation as the ligament attached to the dens axis. Again, in this respect, the ligament has no resemblance to a tooth.

Facies articularis anterior dentis and Facies articularis posterior dentis

facies, faciei (f): face, surface

articularis, to: of or pertaining to a joint, articular anterior, -ius: more anterior, front

posterior, -ius: back, towards the back

dentis: used in the genitive case and in the sense of dens

They are the articular faces of the anterior and posterior parts of the dens axis that allow the rotational movement of the neck to be easily performed (16). As a term related to the tooth structure, *facies mesialis dentis* is translated as *facies mesialis dentis*: the mesal face of the tooth and it is noticeably similar in concept.

Apex dentis

apex, apicis (m): hill

dentis: used in the genitive case and in the sense of dens

This apex structure, which belongs to the dens axis, is pointed and anchors the *lig. apicis dentis*; below the apex the process widens slightly and presents a rough impression for the attachment of the alar ligaments on both sides; these ligaments connect the process to the occipital bone (17). In the TA it is called "apex" under the heading "Anatomia Generalis". Considering the terminological similarity between "apex cuspidis" and "apex radialis dentis" in the dentition, it is likely to cause confusion. However, *apex cuspidis* (*cuspidis*, *cuspidis* (f): pointed tip, *cuspid*) means the cuspid apex and "apex radialis dentis" means the tooth root tip.

Fovea dentis

fovea, -ae (f): round pit

dentis: used in the genitive case and in the sense of dens

The oval articular surface on the posterior inner surface of the atlas is called the *Fovea dentis* (16). As it is understood from its definition, it is the depression where the dens axis sits as the articular surface. *Alveolus dentalis*: is used in the sense of tooth socket. Although there are similar expressions in meaning, this complexity is eliminated by using the *alveolus* structure.

Ligamentum atlantodentale anterius

ligamentum, -i (n): ligament, band, ligament anterior, -ius: more anterior, front

It is a ligament that connects the anterior aspect of the dens axis to the posterior aspect of the anterior arch of the atlas. Due to the absence of a disc and the horizontal nature of the facet joints, the stability of the atlanto-axial joint depends primarily on the specialized ligaments and muscles of this region (18).

Collum dentis

collum, -i (n): neck

dentis: used in the genitive case and dens

The thin part of the dens axis where it joins the

body is called the *collum dentis* (16). It is also used to mean the neck of the tooth. Considering that it is also used in dental anatomy because it belongs to the tooth structure, it can be seen that it creates terminological confusion. Although similar in expression, the anatomical structures they describe are different because they mean the place where the tooth crown narrows into a neck where it meets the root. As can be understood from the anatomical structures mentioned under these headings, the main structure is the dens axis and the fact that other anatomical structures contain the word *dens* is because they are related to this structure. At the same time, it is seen that some words cause confusion when translated.

2. Pia mater and Dura mater

Ligamentum denticulatum

ligamentum, -i (n): ligament, band, ligament denticulatus, denticulata, denticulatum: fine-toothed, serrated/toothed, furnished with small teeth/protrusions

Ligamentum denticulatum is 21 pairs of tooth-like projections. They run laterally with the arachnoid and dura, between the exits of the roots of adjacent spinal nerves. Its highest process attaches just above the foramen magnum. The *ligamentum denticulatum* holds the spinal cord in place (18). This structure is probably so named because of its tooth-like indentation and protrusion.

3. Hippocampus

Main Structure: *Gyrus dentatus*

Related Structures: *Limbus fasciae dentatae*, *Sulcus fimbriodentatus*, *Stratum moleculare gyri dentati*, *Sulcus fimbriodentatus*, *Dentes subiculi*, *Interneura gyri dentati*, *Margo dentatus folioli*.

Gyrus dentatus

gyrus, -i (m): fold, gyrus dentatus, -a, -um: gear

The hippocampus is composed of the intricately folded layers of the dentate gyrus and the *cornu ammonis* (Latin Ammon horn), named after the Egyptian god Amun (Ammon to the Greeks), classically depicted with a ram's horn (19). Translated into Turkish, it means toothed folds; it is likely to have received this name because of its toothed and curved structure.

Limbus fasciae dentatae

limbus, -i (m): border, edge

facies, -ei (f): face, surface

dentatus, -a, -um: gear

Sulcus fimbriodentatus

sulcus, -e (m): groove

fimbria, -ae (f): fringe, fimbria

dentatus, -a, -um: gear

The fimbria hippocampi is the extension of the hippocampus that protrudes into the ventricle parallel to its long axis. The shape of the fimbria is highly variable but is separated medially by the sulcus fimbriodentalis from the serrated edge of the gyrus dentatus (19).

Dentes subiculi

dentes: simple plural form of dens

sub-: a preposition meaning below, under

subiculum: litter

Strata gyri dentati

stratum, -i (n): layer, stratum

gyrus, -i (m): fold, gyrus

dentatus, -a, -um: gear

Interneura gyri dentati

inter-: a prefix meaning between, between
neuron, -i (n): neuron, functional unit of the nervous system

gyrus, -i (m): fold, gyrus

dentatus, -a, -um: gear

Rami gyri dentati

gyrus, -i (m): fold, gyrus

ramus, -i (m): branch, arm

dentatus, -a, -um: gear

Margo dentatus foliolioli

margo, marginis (f): edge

dentatus, -a, -um: gear

foliatus, -a, -um: leafy

folium, -ii (n): leaf

"Scalloped edge of leaflet" in the UK English terms section of TA (12).

4. Cerebellum

Main Structure: Nucleus dentatus

Related Structures: Hilum nuclei dentati

Nucleus dentatus

nucleus, -i (m): nucleus, nucleus

dentatus, -a, -um: gear

The gray matter of the cerebellum consists of the cerebellar cortex and cerebellar nuclei. One of the four pairs of nuclei is the nucleus dentatus, which is neocerebellar (19). It is likely that the naming of this structure is due to the fact that its structure is indented and toothed.

Hilum nuclei dentati

hilum, hilus, -i (m): navel, hilus

nucleus, -i (m): nucleus, nucleus

dentate: gear

5. Rectum**Linea dentate**

linea, -ae (f): line

dentate: gear

The border between the ampulla recti and canalis analis is separated by a thin saw-like line, called linea pectinata in TA and linea dentata or linea pectinata in Terminologia Histologica (16).

6. Sutura**Sutura denticulata**

sutura -ae (f): stitch

denticulatus, denticulata,

denticulatum: fine-toothed, serrated/toothed, furnished with small teeth/protrusions (19).

Sutura denticulata means toothed suture and is so named because of its shape. An example of this type of suture is the sutura lambdoidea (19).

7. Membrana Tectoria**Dentes acustici**

dentes: simple plural form of dens

acusticus, -a, -um : relating to hearing, acoustic

Epitheliocytus interdentalis

epithelium, -i (n): epithelium

cysticus, -a, -um: of or pertaining to cystis, cystic

inter: a prefix meaning between, between

dentalis, to: of or pertaining to the tooth, dental

DISCUSSION

Although the word dens is a word related to teeth or dental structures, 23 "dens" terms were found among anatomy terms that were not related to teeth or dental structures. When the terms with the word dens are examined, it is seen that the word dens is mostly inspired by the shape of the anatomical structure. In order for scientific communication to be very robust, it is important that a term express the same thing for everyone dealing with that science. Knowing the origin, structural features, meanings and usage characteristics of the terms belonging to the branch of science contributes to learning that science more easily (13).

Anatomy terminology contains the oldest and most basic terms in medical branches. Most of the terms of other branches are derived based

on these terms. In this respect, it serves as a basic resource for all health-related disciplines (5). The correct use of anatomical terminology, which is of such great importance for the development of medical sciences, is of great importance for both students and practicing physicians. Learning, remembering and understanding specialized anatomical terms is one of the biggest challenges faced by students. Lack of anatomical knowledge guiding physicians in surgical or invasive interventions can cause difficulties in defining and expressing applications, and the use of incorrect or different terminology can affect patient safety and lead to serious consequences in communication (20).

For this reason, studies have been conducted to examine the terminology of anatomy according to their own languages in order to better understand and facilitate learning. In Turkey, Esersoy et al., examined the terms related to the locomotor system in TA and the adjectives in these terms in terms of origin, degree and form. They also explained the Turkish equivalents of these terms (21). In the present study, 23 "dens" words used independently of tooth structure among anatomy terms were analyzed and grouped together with their Turkish equivalents. It is seen that the word "dens" is mostly used in terms with adjective structure. This will make it easier to understand the word "dens" used in anatomy terminology without causing confusion.

Our anatomical terminology is generally rooted in Classical Latin and Greek. This makes it difficult for students to learn anatomical terms in many parts of the world. Some nations have made efforts to make medical terminology easier to learn and better understood. In the study conducted by Shikano and Yamashita, the names and adjectives of the anatomical structures of the head and neck were examined in terms of Japanese (22). In the present study, the anatomical structures containing the word "dens" in TA and other anatomy sources were examined and their meanings in Turkish were examined. In this way, anatomical structures containing the word dens will be more easily understood by students and researchers.

Anatomical terms can refer to a place (suprahyoidei), a function (adduction), a shape (delto-

id), another living thing (vermis), an object (calyx), a letter (sigmoid), a mythological character (Atlas, Achilles), plant or animal. In a study by Unur et al., after examining all terms in the TA published in 1998 and prepared by the Federative Committee for Anatomical Terminology (FACT), those derived from plant names were identified and their Turkish equivalents were found from 13 dictionaries and tabulated (6). In the study, 23 words containing the word dens but not related to the anatomy of the tooth were identified. While naming these anatomical structures, it is seen that the word dens is used inspired by the shape of these structures.

In the study, 23 dens words that were not related to teeth were identified among anatomical terms. It was observed that 15 of the identified dens words were used as adjectives. In this study, information is given about the conjugation of the word "dens" and the terms used with it, and we think that the terms related to the word dens will be understood more clearly by educators and students. We also believe that this study will guide studies on terminology in Turkey.

REFERENCES

1. Kachlik D, Musil V, Baca V. Contribution to the anatomical nomenclature concerning general anatomy and anatomical variations. *Surg Radiol Anat.* 2016;38(7):757-65.
2. Wulff HR. The language of medicine. *J R Soc Med.* 2004;97(4):187-8.
3. Smith SB, Carmichael SW, Pawlina W, Spinner RJ. Latin and Greek in gross anatomy. *Clin Anat.* 2007;20(3):332-7.
4. Gungek KA. Introduction to Medical Terminology. Samsun: OMU Publications. No. 53, 1990: III-13.
5. Kachlik D, Musil V, Baca V. Terminologia Anatomica after 17 years: inconsistencies, mistakes and new proposals. *Ann Anat.* 2015;201:8-16.
6. Unur E, Ertekin T, Acer N et al. Names which originate from plants within terminologia. *J Turgut Ozal Med Cent.* 2016;23(4):488-491.
7. Kachlik D, Baca V, Bozdechova I, Cech P, Musil V. Anatomical terminology and nomenclature: past, present and highlights. *Surg Radiol Anat.* 2008;30(6):459-66.
8. Kachlik D, Bozdechova I, Cech P, Musil V, Baca V. Mistakes in the usage of anatomical terminology in clinical practice. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009;153(2):157-62.

- 9.** Whitmore I. Terminologia anatomica: new terminology for the new anatomist. *Anat Rec.* 1999;257(2):50–53.
- 10.** Strzelec B, Chmielewski PP, Gworys B. The Terminologia Anatomica matters: examples from didactic, scientific, and clinical practice. *Folia Morphol.* 2017;76(3):340–47.
- 11.** Allen WE. Terminologia anatomica: international anatomical terminology and Terminologia Histologica: International Terms for Human Cytology and Histology. *J Anat.* 2009;215(2):221.
- 12.** Terminologia Anatomica, International Anatomical Terminology, Federative Committee on Anatomical Terminology. Thieme Stuttgart; 1998.
- 13.** Netter FH. Atlas of human anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference.com Access with full downloadable image Bank. Elsevier Health Sciences. 2014.
- 14.** Singla M, Goel P, Ansari MS, Ravi KS, Khare S. Morphometric Analysis of Axis and Its Clinical Significance -An Anatomical Study of Indian Human Axis Vertebrae. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(5):AC04-AC9.
- 15.** Hofmann E, Prescher A. The clivus: anatomy, normal variants and imaging pathology. *Clin Neuroradiol.* 2012;22(2):123-39.
- 16.** Varga I, Blankova A, Konarik M, Baca V, Dvorakova V, Musil V. The Terminologia Histologica after 10years: Inconsistencies, mistakes, and new proposals. *Ann Anat.* 2018;219:65-75.
- 17.** Dvorak J, Schneider E, Saldinger P, Rahn B. Biomechanics of the craniocervical region: the alar and transverse ligaments. *J Orthop Res.* 1988;6(3):452-61.
- 18.** Sakka L, Gabrillargues J, Coll G. Anatomy of the Spinal Meninges. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2016;12(2):168-188.
- 19.** Paluzzi A, Fernandez-Miranda J, Torrenti M, Gardner P. Retracing the etymology of terms in neuroanatomy. *Clin Anat.* 2012;25(8):1005-14.
- 20.** Balğöbin S, Jeppson PC, Wheeler T et al. Standardized terminology of apical structures in the female pelvis based on a structured medical literature review. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222:204-218.
- 21.** Esersoy S, Erdoğan U. Examination of addictions in terminology related to the motion system in terminologia anatomica. *Journal of Health Sciences.* 2001;29(3):192-204.
- 22.** Shikano S, Yamashita Y. Adjectives that have different meanings in various Latin anatomical names, and expression of these adjectives in Japanese anatomical names. *J Med Dent Sci.* 1998;45(2):97-102.

85 YAŞ VE ÜZERİ HASTALARDAKİ ANESTEZİK YAKLAŞIMLARIMIZIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ANESTHETIC APPROACHES IN PATIENTS AGED 85 AND ABOVE

Merve AY, Elif DOĞAN BAKI, Bilge Banu TAŞDEMİR MECİT, Bilal Atilla BEZEN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Yaşlanma ile birlikte oluşan değişiklikler nedeniyle yaşlılar daha fazla tıbbi desteğe gereksinim duyarlar. Bu tıbbi gereksinimler içerisinde cerrahi operasyonlarda yer almaktadır. Çalışmamızda 85 yaş ve üzeri hastalarda anestezi yaklaşımlarımızı incelemeyi, geliştirmeyi ve güncel literatürle kıyaslamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2020 – Ocak 2022 tarihleri arasında 85 yaş ve üzeri olup operasyona alınan 242 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, ek hastalıkları, operasyon sırasında uygulanan anestezi tipleri, operasyon süreleri, postoperatif servis/yoğun bakım takip süreleri, intraoperatif kan ürünü kullanımı ve postoperatif mortalite gibi verileri, uygulanan anestezi türlerine göre genel, spinal ve sedasyon anestezisi olmak üzere 3 grupta retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Hastaların 130'u kadın, 112'si erkekti. Yaş ortalamaları $87,95 \pm 2,57$ idi. Hastaların % 93,8'inde ek hastalık mevcuttu. Hastaların %65,3'üne genel anestezi, %29,8'ine spinal anestezi ve %4,9'una sedasyon anestezisi uygulandı. Ameliyat sonrası hastaların %30,6'sı yoğun bakıma çıkarken, %69,4'ü servise çıktı. Hastaların %88'i şifa ile taburcu oldu, %12'si ilk 1 ayda exitus oldu. Mortalite görülenerde %86,2 genel anestezi, %13,8 spinal anestezi uygulandı, mortalite gözlenmeyenlerde %62,4 genel anestezi, %5,6 sedasyon anestezisi, %31,4 spinal anestezi uygulandı ($p=0,036$). Mortalite en çok genel cerrahi hastalarında, yoğun bakıma çıkan hastalarda ve ASA III hastalarda gözlemlendi. Kan ürünü kullanılanlarda kullanılmayanlara göre mortalite daha fazla gözlemlendi ($p<0,001$).

SONUÇ: Uygun, yaşlı hastalarda spinal anestezinin tercih edilmesi, kan ürünü kullanımı ve postoperatif yoğun bakıma çıkış endikasyonlarında daha dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Yaşlı, Geriatri, Genel anestezi, Ölüm, Spinal Anestezi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Due to the changes that occur with aging, the elderly need more medical support. These medical requirements include surgical operations. In our study, we aimed to examine, improve and compare our anesthetic approaches for people aged 85 and above with the current literature.

MATERIAL AND METHODS: A total of 242 patients aged 85 years and above underwent surgery between 01.01.2020 and 01.01.2022 were included in this study. The data of the patients including gender, age, comorbidities, types of anesthesia administered during the surgery, duration of surgery, postoperative ward/intensive care unit (ICU) follow-up periods, intraoperative blood product usage and postoperative mortality were retrospectively analyzed in 3 groups according to the types of anesthesia administered: general, spinal and sedation anesthesia.

RESULTS: Of the patients, 130 of the patients were female and 112 were male. The mean age was $87,95 \pm 2,57$ years. 93.8% of patients had comorbidities. 65.3% of the patients were applied general anesthesia, 29.8% spinal anesthesia and 4.9% sedation anesthesia. While 30.6% of the patients were admitted to ICU after surgery, 69.4% of them were admitted to the ward. While 88% of the patients were discharged with recovery, 12% died in the first 1 month. While 86.2% general anesthesia and 13.8% spinal anesthesia were applied in patients with mortality, 62.4% general anesthesia, 5.6% sedation and 31.4% spinal anesthesia were applied in those without mortality ($p=0.036$). Mortality was mostly observed in general surgery patients, patients admitted to intensive care unit, and ASA III patients. Mortality was observed more in those who used blood products compared to those who did not ($p<0.001$).

CONCLUSIONS: We think that spinal anesthesia should be preferred in appropriate elderly patients and more caution should be exercised in indications for blood product use and postoperative intensive care unit admission.

KEYWORDS: Elderly, Geriatrics, General Anesthesia, Mortality, Spinal anesthesia.

Geliş Tarihi / Received: 20.07.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 13.02.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Bilal Atilla BEZEN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

E-mail: drbilalatilla@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000 0002 5573 6651, 0000-0002-3861-8442, 0000-0002-7994-7816, 0000-0002-3435-9690

Etik Kurul (Ethical Committee): Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (No:2011-KAEK-2, 15.04.2022).

INTRODUCTION

Estimates place the number of persons over 60 in the world at an all-time high of 1.2 billion by 2025 and 2 billion by 2050, most of whom would live in developing countries (1, 2). All facets of society are impacted by this demographic transformation, which offers both tremendous potential and challenges (2). All around the world, the percentage of older people is predicted to rise (3).

Aging is a universal and progressive physiological condition characterized by degenerative changes in both the structure and functions of organs and tissues (4). The physiological and psychological changes that occur with aging and delayed recovery processes have led to older people needing more medical treatment (5). In addition, morbidity and mortality increase depending on the anesthesia and surgery preferred in patients aged 65 and over (6). For this reason, a special place should be reserved for the geriatric age group in anesthesia applications. An appropriate anesthetic technique should be chosen to minimize hemodynamic changes and maintain a near-normal physiological state (7). Although there are studies in the literature on anesthesia methods in patients older than 65 years, we did not find any studies comparing anesthesia methods in elderly patients older than 85 years.

In this study, we aimed to see the effects of the type of anesthesia on postoperative hospital stay and mortality in elderly patients. We also aimed to see the effects of Alzheimer's disease and dementia, which are common in this age group and intraoperative blood product use on postoperative discharge and mortality.

MATERIALS AND METHODS

Age, gender, comorbidity, preoperative echocardiography (ECHO) reports, anesthesia types, distribution of surgeries according to surgical branches, intraoperative use of blood products, postoperative discharge status, the length of stay in the ward and/or intensive care unit, and mortality were investigated retrospectively. Afterward, the patients were evaluated in detail by classifying them in terms of mortality, use of blood products, and Alzheimer's-dementia.

Patients whose complete data were not available or who had a change in anesthesia method during the operation were not included in the study. Before the trial began, informed consent was acquired from the patients and their guardians. Patient data were examined in 3 groups according to the anesthesia method applied: patients who received general anesthesia, spinal anesthesia and sedation anesthesia.

Ethical Committee

The study was approved by Afyonkarahisar Health Science University Non-Interventional Clinical Studies Ethics Committee (No:2011-KA-EK-2, 15.04.2022). In this retrospective study, patients aged 85 and over who underwent anesthesia between January 2020 and January 2022 were included after the approval of the Ethics Committee. All procedures were carried out in accordance with the ethical rules and the principles of the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics 20 version (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Data were expressed as ratio, median; Interquartile Range (IQR), mean \pm standart deviation (SD), and conformity of variables to normal distribution was determined by visual (histogram) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov test). Student T or Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables, Kruskal-Wallis test was used for triple variables, and Chi-square test was used to compare categorical variables. A p values of lower than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

A total of 242 patients aged 85 years and older who were operated in our hospital between January 2020 and January 2022 were included in our study. 130 of the patients were female and 112 were male, mean age was 87.95 ± 2.57 . The mean body mass index (BMI) of the patients was 26.11 ± 3.99 . 32.6% of the patients were ASA II, 57.9% ASA III and 9.5% ASA IV. Comorbid disease was present in 93.8% of the patients. The most common comorbidity was hypertension with 70.7%. Echocardiography results were available for a total of 39 (16.1%) patients and the distribution of valvular diseases was as shown in (Table 1).

Table 1: Demographic data, comorbidities and ECHO results of patients

| | n=242 |
|--------------------------------------|-------------------------|
| Gender, F/M, n (%) | 130 (53.7) / 112 (46.3) |
| Age, year, mean ± SD | 87.95 ± 2.57 |
| BMI, mean ± SD | 26.11 ± 3.99 |
| ASA, n (%) | |
| II | 79 (32.6) |
| III | 140 (57.9) |
| IV | 23 (9.5) |
| Comorbidity, none/yes, n (%) | 15 (6.2) / 227 (93.8) |
| HT, none/yes, n (%) | 71 (29.3) / 171 (70.7) |
| DM, none/yes, n (%) | 197 (81.4) / 45 (18.6) |
| CAD, HF, none/yes, n (%) | 158 (65.3) / 94 (34.7) |
| COPD, asthma, none/yes, n (%) | 205 (84.7) / 37 (15.3) |
| Malignancy, none/yes, n (%) | 224 (92.6) / 18 (7.4) |
| Hypothyroidism, none/yes, n (%) | 231 (95.5) / 11 (4.5) |
| CVD, none/yes, n (%) | 230 (95) / 12 (5) |
| CRF, none/yes, n (%) | 226 (93.4) / 16 (6.6) |
| Alzheimer, dementia, none/yes, n (%) | 201 (83.1) / 41 (16.9) |
| EF %, median; IQR | 55; 15 |
| PAP mmHg, median; IQR | 35; 33 |
| ECHO, n (%) | |
| MR | 1 (2.6) |
| TR | 7 (17.9) |
| AR | 3 (7.7) |
| AR+MR+TR | 15 (38.3) |
| MR+TR | 13 (33.3) |

Datas were expressed as number of patients (%), mean ± Standard Deviation (SD) and median; Inter quartile range (IQR) BMI; Body Mass Index, F/M; Female/Male, ASA; American Society of Anesthesiologists, HT; Hypertension, DM; Diabetes Mellitus, CAD; Coronary Artery Disease, HF; Heart Failure, COPD; Chronic Obstructive Pulmonary Disease, CVD; Cerebrovascular Diseases, CRF; Chronic Renal Failure, EF; Ejection Fraction, PAP; Pulmonary Artery Pressure, ECHO; Echocardiography, MR; Mitral Regurgitation, TR; Tricuspid Regurgitation, AR; Aortic Regurgitation

While 60.7% of the patients were taken to surgery for elective operation, 39.3% of them were taken to the operation urgently. General anesthesia 65.3%, spinal anesthesia 29.8%, and sedation 4.9% were applied to the patients (**Table 2**).

Table 2: Surgical characteristics and mortality of the patients

| | N=242 |
|---|------------------------|
| Anesthesia method, n (%) | |
| General | 158 (65.3) |
| Sedation | 12 (4.9) |
| Spinal | 72 (29.8) |
| The departments where the surgeries were performed, n (%) | |
| Orthopedic | 87 (36) |
| General Surgery | 110 (45.5) |
| Neurosurgery | 7 (2.9) |
| Thoracic Surgery | 2 (0.8) |
| Gynecology | 1 (0.4) |
| Eye Diseases | 4 (1.7) |
| Plastic Surgery | 7 (2.9) |
| Urology | 22 (9.1) |
| Ear, Nose & Throat | 1 (0.4) |
| Cardiovascular Surgery | 1 (0.4) |
| General Surgery operations | |
| Mesenteric ischemia-ileus | 16 (14.5) |
| Incisional-inguinal Hernia | 9 (8.1) |
| ERCP | 69 (62.7) |
| Cholecystectomy | 16 (14.5) |
| Surgery Type, n (%) | |
| Elective | 147 (60.7) |
| Urgent | 95 (39.3) |
| Duration of surgery, minute, mean ± SS | 122 ± 58.69 |
| Postoperative discharge, n (%) | |
| Intensive care unit | 74 (30.6) |
| Ward | 168 (69.4) |
| Duration of hospital stay, day, median; IQR | 7; 9 |
| Mortality, n (%) | |
| none | 213 (88) |
| First 7 days | 13 (5.4) |
| 8 th -30 th days | 16 (6.6) |
| Blood product usage, none/yes, n (%) | 212 (87.6) / 30 (12.4) |

Datas were expressed as number of patients (%), mean ± standard deviation (SD), median; Inter quartile Range (IQR). ERCP; endoscopic retrograde cholangiopancreatography

When the distribution of surgeries performed is examined; the surgeries performed were mostly (45.5%) in the general surgery department, while the lowest rate was in the gynecology, otorhinolaryngology (ORL) and cardiovascular surgery (CVS) departments (0.4%).

Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) constituted 62.7% of general surgery cases, while mesenteric ischemia-ileus 14.5%, cholecystectomies 14.5%, and hernias 8.1%, respectively. While 30.6% of the patients were admitted to the intensive care unit after the surgery, 69.4% of them were admitted to the ward. While the mean operation time of the patients was 122±58.69 minutes, the median hospital stay was 7 days. During surgery, 12.4% of the patients used blood products. While 88% of the patients were discharged with a cure, 5.4% died within the first 7 days and 6.6% died between days 8-30 (Table 2). In **Table 3**, when we classified the patients according to their mortality status, no statistical difference was observed in terms of gender (p=0.15) and type of surgery (p=0.061), while in terms of the distribution of surgeries performed according to departments (p=0.043), anesthesia methods (p=0.036), duration of operation (p=0.003) and postoperative discharge (p<0.001) were found significant. General anesthesia was administered more frequently in patients with mortality than in patients who survived (p=0.036). Of the patients with mortality, 58.6% were ASA III patients, 34.5% were ASA IV patients, and 6.9% were ASA II patients. In none of the operations were patients routinely discharged to the intensive care unit postoperatively. Patients who needed mechanical ventilation, patients who were debilitated, postoperatively hypotensive, and who had massive intraoperative bleeding were followed in the postoperative intensive care unit. While 72.4% of those with mortality were patients who went to the intensive care unit, 75.4% of those who did not have mortality constituted the patients who went to the ward. Among the patients with postoperative mortality, the highest rate was seen in General Surgery patients with 51.7%, Orthopedics patients with 31%, Neurosurgery patients with 10.3%, and Urology and ENT patients with 3.4% (Table 3). If we examine the mortality rate in general surgery patients in detail, 46.7% of the 15 patients with mortality had mesenteric ischemia-ileus, 6.7% had incisional hernia, 33.3% had ERCP, 13.3% had cholecystectomy and the mortality distribution was statistically significant (p=0.002, Table 3).

Table 3: Comparison of Patients According to Mortality Status

| | Patients died (n=29) | Patients alive (n=213) | P |
|---|-----------------------|------------------------|---------|
| Gender, F/M, n (%) | 12 (41.4) / 17 (58.6) | 118 (55.4) / 95 (44.6) | 0.155 |
| ASA, n (%) | | | <0.001* |
| II | 2 (6.9)/ | 77 (36.2)/ | |
| III | 17 (58.6)/ | 123 (57.7)/ | |
| IV | 10 (34.5) | 13 (6.1) | |
| Surgery type, n (%), Elective/emergency | 13 (44.8) / 16 (55.2) | 134 (62.9) / 79 (37.1) | 0.061 |
| Department of surgeries, n(%) | | | 0.043* |
| Orthopedic | 9 (31) | 78 (36.6) | |
| General Surgery | 15 (51.7) | 95 (44.6) | |
| Neurosurgery | 3 (10.3) | 4 (1.9) | |
| Thoracic Surgery | 0 | 2 (0.9) | |
| Obstetrics & Gynecology | 0 | 1 (0.5) | |
| Eye Diseases | 0 | 4 (1.9) | |
| Urology | 1 (3.4) | 21 (9.9) | |
| Plastic Surgery | 0 | 7 (3.3) | |
| Ear, Nose & Throat | 1 (3.4) | 0 | |
| Cardiovascular Surgery | 0 | 1 (0.5) | |
| General Surgery | | | 0.002* |
| Mesenteric ischemia-ileus | 7 (46.7) | 9 (9.5) | |
| Incisional-inguinal hernia | 1 (6.7) | 8 (8.4) | |
| ERCP | 5 (33.3) | 64 (67.4) | |
| Cholecystectomy | 2 (13.3) | 14 (14.7) | |
| Anesthesia method | | | 0.036* |
| General | 25 (86.2) | 133 (62.4) | |
| Sedation | 0 | 12 (5.6) | |
| Spinal | 4 (13.8) | 68 (31.9) | |
| Duration of surgery, minute, median; IQR | 140;170 | 90;95 | 0.003* |
| Postoperative discharge, Intensive care unit Ward | | | <0.001* |
| | 21 (72.4) / 8 (27.6) | 53 (24.6) / 160 (75.4) | |

Data were expressed as number of patients (%) and median; Inter quartile Range (IQR). *Chi Square, *Mann - Whitney U

The comparison of anesthesia methods and mortality in patients with and without Alzheimer's dementia in our study were shown in **Table 4**.

Table 4: Comparison of Anesthesia Methods and Mortality Rates in Patients with Alzheimer's-Dementia

| | Alzheimer's-Dementia, absent (n=201) | Alzheimer's-Dementia, present (n=41) | Total (n=242) | P |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------|
| Anesthesia method, n (%) | | | | |
| General | 140 (69.7) | 18 (43.9) | 158 (65.3) | 0.007* |
| Spinal | 52 (25.9) | 20 (48.8) | 72 (29.9) | |
| Sedation | 9 (4.5) | 3 (7.3) | 12 (5) | |
| Mortality, yes / no, n (%) | 23 (11.4) / 178 (88.6) | 6 (14.6) / 35 (85.4) | 29 (12) / 213 (88) | 0.566 |
| Duration of hospital stay, day, median; IQR | 5;4.5 | 7;10.5 | 5;5 | 0.046* |

Data were expressed as number of patients(%), and median; Interquartile Range (IQR). *ChiSquare, Mann - Whitney U

Patients with Alzheimer's dementia utilized spinal anesthesia more frequently (48.8%), whereas patients without the disease used general anesthesia more frequently (69.7%). This difference was statistically significant ($p=0.007$, Table 4). While there was no statistically significant difference in mortality between patients with and without Alzheimer's dementia ($p=0.566$), patients with Alzheimer's dementia had a considerably longer median length of hospital stay than individuals without the condition ($p = 0.046$, Table 4). In Table 5, comparisons of the blood products usage and the anesthesia method applied, the type of surgery, the ASA status, and the mortality relationship were seen. While there was no significant relationship between the use of blood products and the anesthesia method ($p=0.217$), the ASA status ($p=0.329$), there

was significance between the type of surgery ($p=0.021$) and mortality ($p<0.001$). Of the patients who used blood products, 80% were elective and 20% were emergency cases; in contrast, 42% of the patients who did not use blood products were elective. Furthermore, the rate of blood product use in emergency surgeries was 6.3%, while the rate of blood product use in elective cases was 16.3%. Forty percent of the patients who took blood products died, compared to eight percent of those who did not (**Table 5**).

Table 5: Blood usage of patients

| | Blood usage, no(n=212) | Blood usage, yes(n=30) | P |
|-------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Anesthesia type, | | | |
| General | 140 (66)/ | 18 (60)/ | 0.217 |
| Sedation | 12 (5.7)/ | 0/ | |
| Spinal | 60 (28.3) | 12 (40) | |
| Type of surgery, | | | 0.021 |
| Elective | 123 (58)/ | 24 (80)/ | |
| Urgent | 89 (42) | 6 (20) | |
| ASA | | | 0.329 |
| II | 71 (33.5)/ | 8 (26.7)/ | |
| III | 123 (58)/ | 17 (56.7)/ | |
| IV | 18 (8.5) | 5 (16.7) | |
| Mortality Yes /no | 17 (8)/195 (92) | 12 (40)/ 18 (60) | <0.001 |

Data were given as number of patients (%). *Chi-Square

DISCUSSION

According to the data obtained today, while 15% of the population in developed countries is 65 years and older, more than 10% of this elderly population is over the age of 85 (8). Although there are many studies on the elderly patient population in the literature, we did not find many studies related to anesthesia and mortality in patients over the age of 85. The most important results of this study; while 86.2% general anesthesia and 13.8% spinal anesthesia were applied in patients with mortality, 62.4% general anesthesia, 5.6% sedation and 31.9% spinal anesthesia were applied in those without mortality, this difference was statistically significant ($p=0.036$). While mortality was mostly observed in general surgery patients, it was most frequently observed in patients admitted to intensive care unit and in ASA III patients. Mortality was observed to be higher in those who used blood products compared to those who did not ($p<0.001$). Spinal anesthesia was used more frequently in patients with Alzheimer's-dementia ($p=0.007$), and no significant difference in mortality was observed between those with and without Alzheimer's-dementia ($p=0.566$).

Physiological differences seen with aging, comorbidities, type of surgery, postoperative pain

management and preferred anesthesia affect morbidity and mortality. The incidence of cardiac, pulmonary and endocrine diseases have increased in patients over 80 years of age (9). In our study, 93.8% of the patients had additional diseases. The most common co-morbidities were; hypertension, coronary artery disease, diabetes mellitus, and chronic obstructive pulmonary disease. Hypertension is one of the most common diseases in the elderly and is the main risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases such as heart failure and stroke (10). As the age of the population increases, the prevalence of hypertension increases linearly, exceeding 60% in people aged 60 and over and 70% in people aged 70 and over (11). Recent findings also highlight the role of hypertension in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Decreased cerebral blood flow due to atherosclerosis resulting from long-standing hypertension suggests that hypertension may be an important biological pathway linking cognitive decline and dementia (12). Alzheimer's disease is one of the main causes of senile and pre-senile dementia, characterized by memory loss, mental retardation and loss of fine motor skills (13). Dementia also includes progressive cognitive decline with at least one impaired cognitive domain (such as language, reasoning, visual perception) that hinders functionality (14). According to a study by Seitz et al. in which a total of 15 case-control studies were included, no significant association was found between exposure to general anesthesia and the risk of Alzheimer's disease (15). In another population-based retrospective cohort study conducted by Seitz et al.; when patients with dementia who received general anesthesia were compared with those who received regional anesthesia; it was observed that anesthesia type did not affect postoperative 30-day mortality, hospital stay and postoperative complications (16). In our study, general anesthesia was used more frequently in patients without Alzheimer's dementia, and spinal anesthesia was used more frequently in patients with Alzheimer's dementia. Similar to these studies, there was no significant difference in mortality in patients with and without Alzheimer's dementia. Preservation of perioperative hemodynamics, reduction of complications (such as hypoten-

sion, embolism, mortality), reduction of bleeding, and minimizing the length of stay in the postoperative intensive care unit and hospital should be determined as the main objectives for determining the anesthesia method to be applied in the elderly. Neuraxial anesthesia has physiological advantages such as reducing post-operative hypercoagulability in elderly patients, reducing the risk of respiratory depression, and suppressing the response to surgical stress (9). General anesthesia should be preferred to control blood pressure in elderly people with severe cardiovascular disease (17).

In the study of Li et al. (18) in which they examined anesthesia-induced mortality rates, it has been suggested that the mortality rate due to anesthesia is high starting from the age of 75. In the study conducted by Kojima et al. on 406 patients aged 80 and over, the independent risk factors that reduced survival were male gender, bed ridden life, and abdominal surgery (19). In our study, the highest mortality was seen in general surgery operated patients. We think that the reason is due to the fact that it took the highest place in the population included in the study, and the number of higher emergency operations. In addition, ERCP operations constitute a large proportion of general surgery operations and ERCP procedures performed in outpatient surgery clinic are a riskier group of procedures.

In the meta-analysis conducted by Parker et al. with 2305 patients, it was concluded that regional anesthesia reduced the mortality rates in the first 30 days, but there was no difference between them when compared with general anesthesia in terms of long-term mortality rate such as 3 months (20). Again, in the study of Şahin et al. they compared spinal, general and epidural anesthesia techniques and stated that there was no significant difference between these groups in terms of mortality rates on the 7th and 30th days of the patients (21). In our study, no significant difference was found on mortality in terms of gender and emergency or elective surgery type. However significant differences were found in terms of the distribution of surgeries according to departments, anesthesia management and postoperative intensive care needs. Mortality rates were higher in patients who underwent general anesthesia and admit-

ted to the postoperative intensive care unit. General anesthesia may have been preferred more due to the prevalence of cardiovascular diseases and the high rate of emergency operations.

Reasons such as susceptibility to hypovolemia due to advanced age and anemia make it more difficult to maintain hemodynamic stability during intraoperative bleeding. It is expected that fewer hypertensive episodes will occur due to the suppression of the stress response with neuraxial anesthesia, and therefore less bleeding during surgery (22). In the literature, studies comparing general anesthesia and neuraxial anesthesia have reported that neuraxial anesthesia reduces bleeding and there is no significant relationship (23 - 26). In current study, while there was no significant relationship between the use of blood products and the anesthesia method, ASA classification of the patients, a significant relationship was found between the type of surgery and mortality. It has been observed that mortality increases as the use of blood products increases.

When the distribution of patients who received blood products according to the operations performed was analyzed, 63.3% of the patients underwent orthopedic surgery, 20% general surgery, 10% neurosurgery and 6.7% urology operations. And when these operations were classified as emergency/elective, 90.5% of the patients undergoing emergency operations were general surgery patients and 3.2% were orthopedic operations. Therefore, it was observed that blood and blood product use was higher in patients undergoing elective and orthopedic surgery. We believe that we should be more careful in elective orthopedic surgery patients in terms of patient blood management.

The most important limitation of our study was that it was a retrospective study. Some surgeries are inherently not suitable for spinal anesthesia and sedation anesthesia. Lack of standardization in terms of operations can lead to inconsistency of outputs. Therefore, the fact that our study included a wide variety of surgeries may have an effect on the results. The incomplete data such as the postoperative mortality reasons, irregular record keeping, and not being able to access the patients' hemodynamic data during the case were the limiting factors.

We concluded that blood product usage is associated with mortality and type of surgery.

On the other hand, anesthesia type does not affect mortality. In conclusion, prospective studies are needed to optimize surgical and anesthesia methods in elderly patients over 85 years of age, as these patients will be encountered more frequently in the coming years.

REFERENCES

1. Sonawane, NV. Ageing Population and Healthy Aging Framework. *Nursing Journal of India*. 2013;104(2):57.
2. Kalache, A, Keller, I. Ageing in the Twenty-first Century. In *New Pharmacological Approaches to Reproductive Health and Healthy Ageing: Symposium on the Occasion of the 80th Birthday of Professor Egon Diczfalusy*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2. p. 17-41.
3. Klevmarken, A, Lindgren, B. (Edited by). *Simulating an Ageing Population: A Microsimulation Approach Applied to Sweden*. In: Klevmarken, A, Lindgren, B. *An Ageing Economy in an International Perspective*. Emerald Group Publishing Limited. 2008:1-29.
4. Kanonidou Z, Karystianou G. Anesthesia for the elderly. *Hippokratia*. 2007;11(4):175-7.
5. Blommers E, Klimek M, Hartholt KA, et al. Perioperative care of the older patient. *Z Gerontol Geriatr*. 2011;44(3):187-91.
6. Yang W, Tao Z, Chen H, et al. Amyand's hernia in elderly patients: diagnostic, anesthetic, and perioperative considerations. *J Invest Surg*. 2009;22(6):426-9.
7. Das S, Forrest K, Howell S. General anaesthesia in elderly patients with cardiovascular disorders: choice of anaesthetic agent. *Drugs & Aging*. 2010;27(4):265-82.
8. Kimmick G, Muss HB. Breast cancer in older patients. *Semin Oncol*. 2004;31(2):234-48.
9. Koç M, Arıkan M, Arıkan O, Dikmen B. Retrospective Evaluation of Different Methods of Anesthesia For Hip Arthroplasty In Advanced Aged Patients. *Ortadoğu Medical Journal*. 2012;4(4):182-7.
10. Jung HW, Kim KI. Blood Pressure Variability and Cognitive Function in the Elderly. 2013;1(1):29-34.
11. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
12. Lee JH, Kim KI, Cho MC. Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):687-95.
13. Song B, Zhu J. A narrative review of the impact of cerebellar dysfunction and sleep disturbances after general anesthesia in patients with Alzheimer's disease. *Ann Palliat Med*. 2021;10(6):6919-25.

- 14.** Kumar CM, Gopal L, Seet E. Choosing anesthesia options for cataract surgery in patients with dementia. *J AnaesthesiolClinPharmacol*. 2019;35(1):81-4.
- 15.** Seitz DP, Shah PS, Herrmann N, et al. Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2011;11:83.
- 16.** Seitz DP, Gill SS, Bell CM, et al. Postoperative medical complications associated with anesthesia in older adults with dementia. *J AmGeriatrSoc*. 2014;62(11):2102-9.
- 17.** Cengiz M, Ölmez Kavak G. Preoperative preparation and anesthesia in geriatric patients. *Turkiye Klinikleri J Orthop&Traumatol-Special Topics*. 2008;1(2):61-8.
- 18.** Li G, Warner M, Lang BH, Huang L, Sun LS. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999–2005. *Anesthesiology*. 2009;110(4):759-65.
- 19.** Kojima Y, Narita M. Postoperative outcome among elderly patients after general anesthesia. *ActaAnaesthesiolScand*. 2006;50(1):19-25.
- 20.** Parker MJ, Handoll HH, Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;18(4):CD000521.
- 21.** Sahin S, Heybeli N, Colak A, et al. Comparison of Different Anesthetic Techniques on Postoperative Outcomes in Elderly Patients with Hip Fracture. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. 2012;32:623-9.
- 22.** Kara I, Celik JB, Oc B, Apillioğullari S, Karabagli H. Comparison of spinal and general anesthesia in lumbar disc surgery. *Journal of Neurological Sciences*. 2011;28(4):487-96.
- 23.** Richman JM, Rowlingson AJ, Maine DN, Courpas GE, Weller JF, Wu CL. Does neuraxial anesthesia reduce intraoperative blood loss?: A meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2006;18(6):427-35.
- 24.** Heidari SM, Soltani H, Hashemi SJ, Talakoub R, Soleimani B. Comparative study of two anesthesia methods according to postoperative complications and one month mortality rate in the candidates of hip surgery. *J Res Med Sci*. 2011;16(3):323-30.
- 25.** Haughom BD, Schairer WW, Nwachukwu BU, et al. Does Neuraxial Anesthesia Decrease Transfusion Rates Following Total Hip Arthroplasty?. *J Arthroplasty*. 2015;30(9):116-20.
- 26.** Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2000;84(4):450-5.

MALULİYET VE ENGELLİLİK YÖNETMELİKLERİ BAĞLAMINDA TRAVMA DIŞI NÖROLOJİK HASTALIKLARIN KIYASLANMASI

COMPARISON OF NON-TRAUMATIC NEUROLOGICAL DISEASES IN THE CONTEXT OF DISABILITY GUIDES

Uğur KAYHAN¹, Zafer LİMAN², Zeynep ORHAN³, Abdülkadir KOÇER⁴

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Ana Bilim Dalı

²Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Ana Bilim Dalı

³İstanbul Adli Tıp Kurumu

⁴Özel Göztepe Medical Park Hastanesi, Nöroloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Türkiye’de kişilerin anatomik ve fonksiyonel kayıpları nedeniyle değerlendirmelerinde birden fazla yönetmelik kullanılmaktadır. Birden fazla yönetmeliğin, uzmanlar tarafından öğrenilmesi ve uygulanmasında sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Standart bir yönetmelik oluşturulması amacıyla yönetmeliklerin benzerlik ve farklılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 2008 - 2012 arasında Adli Tıp Kurumuna maluliyet için başvuran nörolojik olgular engellilik ve maluliyet oranları açısından değerlendirilmiş, Amerikan Tıp Birliği tarafından yayımlanan American Medical Association Guides to the Evaluation of Permanent Impairment rehberi (AMA) ile kıyaslama yapılmıştır.

BULGULAR: En sık başvuru nedeni Serebrovasküler Hastalık (SVH) olarak bulunmuş, SVH’ya bağlı hareket ve konuşma bozuklukları yönetmeliklerin ilgili maddelerine göre kıyaslandığında; hareket bozukluğunda oranlar arasında orta dereceli korelasyon olup, konuşma bozukluğu oranları arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

SONUÇ: İş ve trafik kazası, meslek hastalığı gibi farklı amaçlarla yürürlüğe konulmuş birden fazla yönetmeliğin, uzmanlar tarafından öğrenilmesi ve uygulanmasında sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamız sonucu tek bir yönetmelik uygulanmasının standart değerlendirme, uzman eğitimi ve denetleme gibi konularda fayda sağlayacağı, hastalar açısından hak kaybına engel olacağı kanaatine varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Maluliyet değerlendirmesi, Amerikan tıp birliği, Nörolojik hastalıklar, Adli tıp.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In Turkey, more than one regulation is used in the evaluation of people due to their anatomical and functional losses. Problems arise in the learning and implementation of more than one regulation by experts. It is aimed to determine the similarities and differences of the regulations in order to create a standard regulation.

MATERIAL AND METHODS: In our study, neurological cases applied for disability by the Forensic Medicine Institute between 2008 and 2012 were evaluated in terms of disability and disability rates, a comparison was made with the American Medical Association Guides to the Evaluation of Permanent Impairment (AMA) published by the American Medical Association.

RESULTS: The most common reason for admission was found to be Cerebrovascular Disease (SVH). When movement and speech disorders due to SVH were compared according to the relevant articles of the regulations; there was a moderate correlation between the rates of movement disorders, but no significant correlation was observed between the rates of speech disorders.

CONCLUSIONS: Problems arise in experts learning and implementation of multiple regulations put into effect for different purposes, such as work and traffic accidents and occupational diseases. As a result of our study, it was concluded that the implementation of a single regulation would provide benefits in matters such as standard evaluation, expert training and supervision, and would prevent loss of rights for patients.

KEYWORDS: Disability evaluation, American Medical Association, Neurologic Diseases, Forensic Medicine.

Geliş Tarihi / Received: 13.10.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 13.02.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Uğur KAYHAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Ana Bilim Dalı

E-mail: ugur.kayhan@afsu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-5604-8255, 0000-0002-8689-9808, 0009-0001-1635-778X, 0000-0003-2866-555X

Etik Kurul (Ethical Committee): Karabük Üniversitesi Girişimsel Araştırmalar Etik Kurulu (27.02.2023/2023/178).

GİRİŞ

Engellilik kişinin fiziksel veya zihinsel fonksiyonlarını tam olarak yerine getirememesi olarak (1), özürülük ise doğuştan veya sonradan; bedensel, zihinsel, ruhsal, duyuşsal ve sosyal yeteneklerini çeşitli derecelerde kaybetmesi nedeniyle toplumsal yaşama uyum sağlama ve günlük gereksinimlerini karşılamada güçlükleri olan ve korunma, bakım veya rehabilitasyon, danışmanlık ve destek hizmetlerine ihtiyaç duymak olarak tanımlanmaktadır (1, 2).

Maluliyet tanımı ise; fiziksel, kimyasal ve psikolojik faktörlerden etkilenme sonucu organ ve/veya vücut sistemlerinde oluşan arızanın, uygulanan tedaviler sonrası tamamen iyileşmeden devam etmesi durumu ve kişinin bu arıza sonucu yaşına göre mesleki kazanma yeteneğinin azalması olarak kabul edilmektedir (3). Maluliyet tayini, Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü, Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği (MTY), Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği ve son olarak 28.09.2021 tarihinde yayımlanan Maluliyet ve Çalışma Gücü Kaybı Tespiti İşlemleri Yönetmeliği ile belirlenmektedir. Yönetmelikler kişide mevcut arızanın yaş ve mesleğine göre maluliyet oranını belirlediği gibi malulen emeklilik kriterlerini belirtmektedir. Tarihe göre farklılık gösterse de aynı cetvelleri kullandığı için çalışmada MTY olarak kısaltılmıştır. Engellilere tanınan haklar, erken emeklilik ve iş gücü kaybı gibi nedenlerle hastalar sağlık kurullarına başvurular yapmaktadır. Kurul tarafından kişiler kendilerinde mevcut hastalıklara göre uzman hekimlerce değerlendirilmekte, hastalığının ağırlığı ölçüsünde ve yönetmelik maddelerince kişiler hakkında oran belirlenmektedir. Ortalama yaşam süresi ve yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte non-travmatik nörolojik hastalıklara bağlı olarak son yıllarda sağlık kurullarına başvuru sayılarının arttığı görülmektedir (4). Nörolojik fonksiyon kayıplarının çok geniş bir spektruma sahip olması bu hastaların değerlendirilmesini ve bu değerlendirme sonucunda sorulan hususlarda karar aşamasını güçleştirmektedir. Yapılan çalışmalarda Sağlık Kurullarında en çok görülen travma dışı nörolojik hastalıkların sebrovasküler hastalıklar ve sekelleri, demans ve epilepsi olarak saptandığı görülmektedir (2).

Sağlık kurulu raporları dışında çalışanlarda gelişen hastalık ve arızalar, meslekte kazanma gücü kaybı (maluliyet) ve beden çalışma gücünde kayıp derecesi belirlenerek erken emeklilik değerlendirmesi yapılmaktadır (5). Kişinin klinik bulguları ve kısıtlılık derecesi yapılan muayeneler sonrasında Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ilgili kurulları, Adli Tıp Kurumu (ATK) ve Üniversite Adli Tıp Anabilim Dalları tarafından değerlendirilmekte ve karar verilmektedir. Kurumlar arasında aynı hastaların muayene bulguları aynı olmasına rağmen farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Kurumlar arası bu farklı yaklaşım dava sürelerinin uzamasına ve tekrar muayene ve değerlendirmelerle adalet algısında bozulmalara neden olmaktadır (5).

Türkiye’de kişilerin anatomik ve fonksiyonel kayıpları başvuru nedenine bağlı olarak birden fazla yönetmelikle değerlendirilmektedir. ‘Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik’ (EEY) (1) ile MTY, kişilerde fonksiyonel veya anatomik arazların değerlendirilmesinde kullanılan yönetmeliklerdendir (3). MTY’ye bağlı değerlendirmelerde EEY’den farklı olarak kişinin mesleği ve yaşı da dikkate alınmaktadır. Bu husus hem hukuki ve tıbbi karışıklıklara neden olmakta, hem de davaların sonuçlanma süresine olumsuz etki etmektedir. Birden fazla yönetmeliğin mevcut olması aynı zamanda değerlendiren uzmanların da iş yükünü artırmakta, değerlendirmelerde farklı sonuçlara neden olmaktadır. Tüm bu hususlar birlikte değerlendirildiğinde konunun tüm paydaşları tarafından kavram birliği ve standart bir yaklaşım geliştirilmelidir (6).

Amerikan Tıp Birliği Kalıcı Yetersizlik Kılavuzu (American Medical Association Guides to the Evaluation of Permanent Impairment: AMA)

Amerika’da birçok eyalette, dünyada da farklı coğrafyalarda kabul gören Amerikan Tıp Birliği (American Medical Association) tarafından fonksiyonel ve/veya anatomik yetersizlik konularında kanaat belirten hekimlere ve konu ile ilgili hukuk çalışanlarına yol gösterici ve yardımcı olması, ayrıca muayene ve yetersizlik değerlendirmelerinin objektif ve eksiksiz yapılması amacıyla Amerikan Tıp Birliği Kalıcı Yetersizlik Ölçüm Rehberi olan ‘American Medical Association Guides to the Evaluation of Permanent Impairment’ (AMA) oluşturulmuştur.

İlk olarak 1971 yılında yayımlanan rehber, 1958-1970 yılları arasında farklı organ ve sistemler için yapılan yetersizlik araştırmalarının derlenmesi ile geliştirilmiştir. En son 2008 yılında yapılan 6. baskısı ile Amerika ve diğer devletlerin maluliyet/yetersizlik değerlendirmelerinde ciddi bir katkı sağlamaktadır (Rondinelli vd., 2008). AMA rehberi fonksiyonel ve anatomik kayıplara bağlı özürülük veya yetersizlik değerlendirmelerinde esas kaynak olarak kabul görmüş olup, değerlendirmeler bu rehber çerçevesinde yapılmaktadır (7). Rehberde değerlendirme yapılırken 4 soruya cevap aranmaktadır;

- Klinik problem (tanı) nedir ?
- Hastanın belirttiği güçlükler (semptomlar, fonksiyonel kısıtlılıklar) nelerdir ?
- Fizik muayenede neler saptanmıştır ?
- Klinik çalışma sonuçları nelerdir ?

Yetersizlik değerlendirmesinde hastalığın ilerleyişi, uygun tedavi uygulanması, tedavisinin tamamlanmasıyla birlikte 12 aylık bir süre geçtikten sonra yeniden değerlendirilmekte, bir yetersizlik durumu saptanırsa bu araz kalıcı olarak raporlanmaktadır (**Tablo 1**).

Tablo 1: AMA kalıcı yetersizlik temel değerlendirmesi

| Sınıf | Sınıf 0 | Sınıf 1 | Sınıf 2 | Sınıf 3 | Sınıf 4 |
|-------------------------------|---|---|--|---|---|
| Yeter-Sizlik Oranı (%) | 0 | Düşük % | Orta % | Yüksek % | Çok Yüksek % |
| Derece Ağırlığı (%) | | A B C D E | A B C D E | A B C D E | A B C D E |
| Tıbbi Özgeçmiş | Semptom yok veya Tedavi gerektirmeyen aralıklı semptomlar | Tedavi ile kontrol altında semptomlar veya Tedaviye rağmen aralıklı hafif düzeyde semptomlar | Tedaviye rağmen sürekli hafif düzeyde semptomlar veya Tedaviye rağmen aralıklı orta düzeyde semptomlar | Tedaviye rağmen sürekli orta düzeyde semptomlar veya Tedaviye rağmen aralıklı şiddetli düzeyde semptomlar | Tedaviye rağmen sürekli şiddetli düzeyde semptomlar veya Tedaviye rağmen aralıklı çok şiddetli düzeyde semptomlar |
| Fizik Muayene | Muayene bulgusu yok | Tedavi altında muayene bulgusu yok veya aralıklı hafif düzeyde muayene bulguları | Tedaviye rağmen sürekli hafif düzeyde muayene bulguları veya aralıklı orta düzeyde muayene bulguları | Tedaviye rağmen orta düzeyde muayene bulguları veya aralıklı şiddetli düzeyde muayene bulguları | Tedaviye rağmen şiddetli düzeyde muayene bulguları veya aralıklı çok şiddetli düzeyde muayene bulguları |
| Klinik Çalışmalar | Normal tetkik sonuçları | Tedavi altında normal tetkik sonuçları veya tetkik sonuçlarında aralıklı hafif düzeyde sapmalar | Tedaviye rağmen tetkik sonuçlarında sürekli hafif düzeyde sapmalar veya tetkik sonuçlarında aralıklı orta düzeyde sapmalar | Tedaviye rağmen tetkik sonuçlarında sürekli orta düzeyde sapmalar veya tetkik sonuçlarında aralıklı şiddetli düzeyde sapmalar | Tedaviye rağmen tetkik sonuçlarında sürekli şiddetli düzeyde sapmalar veya tetkik sonuçlarında aralıklı çok şiddetli düzeyde sapmalar |

AMA= American Medical Association Guides to the Evaluation of Permanent Impairment

AMA Rehberi Nöroloji Değerlendirme İlkeleri

Rehberde Nörolojik hastalıkların tutulumu, yetersizlik oluşturma durumu, hastanın günlük yaşam aktivitelerini (GYA) yerine getirip getiremediği dikkate alınarak yapılmaktadır. GYA temel ve ileri düzey olarak iki ayrı sınıfta belirlenmektedir (**Tablo 2**).

Tablo 2: AMA Günlük Yaşam Aktiviteleri Değerlendirmesi

| Temel | İleri Düzey |
|---------------------------|--|
| Tuvalet yapma | Araba kullanmak |
| Banyo yapma | Cinsel ilişki |
| Kişisel temizlik | Tıbbi bakım: hazırlama ve doğru ilaçları alma |
| Merdiven çıkma | Para idaresi |
| Yemek yeme | İletişimsel aktiviteler: telefon kullanma, çek yazma, mektup yazma |
| Sandalyeden yatağa geçme | Araba, otobüs veya trende yolcu olarak seyahat etme |
| Ev içi hareket kabiliyeti | Alışveriş: yiyecek poşetlerini kaldırma veya taşıma |
| Giyinme | Yemek hazırlama |
| | Ev işleri |
| | Hareket sağlayan bir alete ihtiyaç duymadan, yardımcı aletle veya yardımcı alet olmadan dışarı çıkma |
| | Orta düzeyde aktiviteler: masayı hareket ettirmek, elektrik süpürmesini itmek, bowling, golf oynamak |
| | Ağır aktiviteler: koşmak, ağırlık kaldırmak, spor yapmak |

AMA= American Medical Association Guides to the Evaluation of Permanent Impairment

AMA ilgili bölümler incelendiğinde; afazi veya disfazi değerlendirilmesinde kişinin kognitif durumu da değerlendirilerek, spontane konuşması, sorulara cevap verebilme yeterliliği, tekrarlaması, yüksek veya alçak ses kullanabilmesi, yazması ve heceleyerek okuması incelenmektedir. Santral nedenli üst ekstremitelerde dominant el belirlenmesi önemlidir.

Gündelik yaşamın temel işleri dominant üst ekstremitelerde kullanılmaya dayanmaktadır. Dominant ekstremitenin kullanıma etkisi farklı olduğu gibi yetersizlik oranı da farklı olmaktadır. Omurilik bozukluğu her iki üst ekstremiteyi etkilediğinde derecelendirme baskın ve baskın olmayan üst ekstremitelerde derecelendirmeleriyle birleştirilir. Santral nedenli postür ve yürüme bozuklukları için yetersizlik derecelendirmeleri yürüyüş üzerindeki etkisine dayanarak yapılmaktadır. Diğer gövde sistemlerinden kaynaklanan başka anatomik veya işlevsel değişiklikler sonuç puanına eklenmektedir.

Çalışmamızda Adli Tıp Kurumu'na mahkemeler tarafından maluliyet, özürülük oranları sorulan travma öyküsü olmayan nörolojik hastalığı bulunan olgular değerlendirilerek MTY'e göre maluliyet oranları ile EEY'e göre engellilik oranları belirlenerek yönetmelikler arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Ayrıca elde edilen sonuçların AMA'nın değerlendirme kriterleri ile kıyaslanması amaçlanmıştır. Böylelikle ülkemizde kullanılan rehberlerin birbirleri arasında ve uluslararası rehberlerle benzerlik ve farklılıkları tespit edilerek standart bir yaklaşım geliştirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda mahkemeler tarafından ATK'ya 2008 - 2012 yılları arasında 5 yıllık sürede gönderilen 37.453 olgu incelenmiş, bu olgulardan ilk aşamada beden çalışma gücünün en az 2/3'ünü - %60'ını kaybedip kaybetmediği veya özürlülük oranı sorulan olgular değerlendirilmeye alınmış, daha sonraki aşamada nörolojik hastalık/arıza nedeniyle başvuru olan olgular ayrılmış ve kalan dosyalarda travma öyküsü dışlanarak 199 vaka elde edilmiştir.

Yapılan değerlendirmede hastalık nedeni olarak travma illiyeti bulunduğu konusu tam olarak aydınlatılmamış, hastalık ve derecesi belirtilmemiş veya yeterli muayene verisi içermeyen 16 olgu çalışma dışı bırakılmıştır.

Olgular yaş, cinsiyet, nörolojik hastalıkları, ek hastalık, hastalık türü ve klinik durumları dikkate alınarak engellilik ve maluliyet oranları açısından değerlendirilmiş, AMA rehberi ile oran açısından kıyaslanmıştır. Ayrıca ATK öncesi SGK tarafından değerlendirilmiş olgularda kurumlar arası oran farkı ele alınmıştır.

Etik Kurul

Çalışmamız için Adli Tıp Kurumu Bilimsel Kurulu 12.03.2013 tarih ve 165 sayılı ve Karabük Üniversitesi Girişimsel Olamayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.02.2023 tarih ve 2023/178 sayılı karar ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İlk aşamada yazılı olarak toplanan veriler, sonraki aşamada Microsoft Excel 2010 programına aktararak kaydedilerek sonrasında veriler SPSS 16.0 paket programına aktarılmış, yüzde oran kullanılarak tanımlanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiş olup, sürekli değişkenler Spearman Korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 183 olguya ait cinsiyet, yaş ve dahil edilme gerekçesi **Tablo 3**'te gösterilmektedir. Değerlendirilen olguların klinik bulguları EEE, MTY ve AMA rehberleri ilgili tablolarınca puanlanmıştır. En sık başvuru nedeni olan

hastalık olan Serebrovasküler Hastalık (SVH)'a bağlı hareket bozuklukları olgularının klinik durumlarına göre maluliyet, engellilik ve yetersizlik puanlaması yapıldığında; AMA-MTY arasında (r:0,508 p:0,001) ve EEE-MTY arasında orta dereceli (r:0,584 p:0,0001) korelasyon saptanmıştır. Yine SVH'a bağlı konuşma bozukluğu olan hastaların klinik durumları yönetmeliklere göre puanlandığında ise AMA-EEE arasında düşük dereceli (r:0,473 p:0,017), AMA-MTY arasında orta dereceli (r:0,575 p:0,003) oranlarında anlamlı ilişki görülmemiştir. En sık ikinci başvuru nedeni olan epilepsi hastalarının klinik bulgularına göre rehberlerden puanlamasında benzer şekilde AMA-EEE arasında orta dereceli (r:0,503 p:0,02) korelasyon olup, AMA-MTY oranlarında anlamlı ilişki (r: 0,148 p:0,523) izlenmemiştir (**Tablo 4**). En sık görülen 3 hastalık nedeniyle değerlendirilen 104 olgunun 9 olgu; vaskülit, enfeksiyon veya polio hastalığı, 8 olgu Alzheimer hastalığı veya demans, 8 olgu; Multipl Skleroz, 7 olgu Parkinson hastalığı, 5 olgu; myopati, distrofi veya Myastenia Gravis hastalığı olarak belirlenmiştir. 42 olguda listedeki birden fazla hastalığın beraber görülmesi nedeniyle değerlendirme dışı tutulmuştur.

Tablo 3: Olguların cinsiyet, yaş grubu ve sorulan yönetmelik oranları

| | | n | % |
|---------------|--------------------------------------|-----|-------|
| Cinsiyet | Erkek | 153 | 83,6 |
| | Kadın | 30 | 16,4 |
| | Toplam | 183 | 100,0 |
| Yaş (yıl) | <18 | 6 | 3,3 |
| | 18-30 | 6 | 3,3 |
| | 31-40 | 32 | 17,6 |
| | 41-50 | 53 | 29,1 |
| | 51-60 | 55 | 30,2 |
| | >61 | 30 | 16,5 |
| Sorulan husus | Özür oranı | 4 | 2,2 |
| | Maluliyet (Beden Çalışma Gücü kaybı) | 179 | 97,8 |

Tablo 4: En sık travma dışı nörolojik hastalıklara bağlı EEE, MTY ve AMA arası korelasyon

| | n | % | AMA ² -EEE ² ** r _s (p) | AMA ² -MTY ³ ** r _s (p) | MTY ³ -EEE ² ** r _s (p) |
|---|----|-----|--|--|--|
| SVH'a bağlı parezi/pleji ve konuşma bozukluğu | 70 | %38 | 0,723;(0,0001) | 0,508;(0,01) | 0,584 (0,0001) |
| Epilepsi | 21 | %12 | 0,503 (0,02) | 0,148 (0,523) | 0,478 (0,028) |
| Beyin tümörü/AVM ⁴ | 13 | %7 | 0,867 (0,001) | 0,482 (0,095) | 0,732 (0,004) |

AMA- American Medical Association Guides to the Evaluation of Permanent Impairment **EEE: Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik ***MTY: Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği ****AVM: Arteriovenöz malformasyon

TARTIŞMA

Çalışmamızda başvuran olgularda en sık serebrovasküler Hastalık (SVH)'a bağlı parezi/pleji ve konuşma bozukluğu tanısı saptanmış olup literatür ile benzer sonuçlar elde edildi (4). İkinci en sık epilepsi hastalığına bağlı başvurular görüldü. Literatürün aksine çalışmamızda epilepsinin ikinci en sık görülmesi farklı yönetmeliklere bağlı başvurulardan kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda olguların %84 (n=153) erkek olup, cinsiyet dağılımı literatüre uygun şekilde benzer bulundu (8). Olguların başvuru anındaki yaşları değerlendirildiğinde çalışmamızda en sık 51-60 yaşları arasında (%30,2) olduğu, Orhan'ın çalışmasında ise en fazla olgu 18-30 yaş arası olup diğer çalışmalardan farklı olduğu görüldü (4, 9 – 11). Travmaya bağlı arızaların aktif yaşam dolayısıyla gençlerde daha sık görüleceği, ilerleyen yaşla birlikte travma maruziyetinin azalacağı, primer hastalık oranlarının artacağı dikkate alınır çalışmamızda tespit edilen yaş grubu dağılımı beklenen bir sonuç olarak düşünüldü. Çalışmamızda 18 yaş altındaki olguların %3,3'ünün (n=6) çocukluk çağı nörolojik hastalıklarından olan polio, kas hastalıkları ve serebral palsi tanılı olduğu görüldü. Elde edilen bulgular literatürdeki benzer çalışmalarla uyumluluk sergilemekteydi (2, 12).

Başvuruda en sık görülen hastalıkların maluliyet/engellilik/yetersizlik oranlarının korelasyon açısından değerlendirilmesinde; SVH'ya bağlı parezi/pleji veya hareket bozukluğu arızasının, AMA ve EEY'de hareket bozukluğu, MTY'de hemiparezi/hemipleji olarak tanımlandığı görülmüş olup, AMA-MTY ve EEY-MTY arasında orta dereceli korelasyon saptanmışken, AMA-EEY arasında kuvvetli korelasyon tespit edildi. Yönetmelikler arasındaki farklılık ayrıntılı incelendiğinde; hastalıkların/arızaların AMA ve EEY'de hareket bozukluğu başlığı altında benzer şekilde sınıflandırıldığı ve yakın oranlarla derecelendirildiği, üst ve alt ekstremitelerde olmak üzere ayrı tablolar halinde sınıflandırıldığı, dominant üst ekstremitenin daha yüksek orana sahip olduğu görüldü. Hastalıklar/arızalar MTY'de ise üst ve alt ekstremitelerde ayrımı yapılmaksızın hemiparezi/hemipleji ve paraparezi/parapleji alt başlığı altında tutulum şiddetine göre hafif-orta-ağır

şeklinde değerlendirildiği izlendi. Burada üst ekstremitelerde tutulumu hafif, alt ekstremitelerde tutulumu ağır olan olguların hangi sınıflamaya bağlı derecelendirileceği somut verilere dayalı olmayıp, standart bir sonuç tayini öngörülmedi. Her iki ekstremitenin ayrı ayrı değerlendirilmesini sağlayan AMA ve EEY'nin, MTY'e göre daha tanımlanabilir veriler içerdiği, üst ekstremitelerde için dominant ekstremitelerde yüksek oran verildiği görüldü. MTY'de yine benzer şekilde dominant olmayan üst ekstremitelerde belirlenen oranın 1/5'i verildi. Tüm yönetmeliklerde ve uluslararası rehberde yapılan bu oranlama benzer ve anlamlı bulundu. SVH'ya bağlı konuşma bozukluğu arızasının maluliyet/özürlülük/yetersizlik oranlarının korelasyon açısından değerlendirilmesinde; MTY-AMA ile MTY-EEY arasında orta dereceli korelasyon izlenirken, AMA-EEY arasında hareket bozukluğuna zıt şekilde düşük korelasyon saptanmıştır. Farkın AMA'da afazi-disfazilerin EEY'e göre farklı değerlendirilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Afazi/disfazi arızası ise MTY ve EEY'de motor ve sensöriyel olarak ikiye ayrılmış olup ve şiddetine göre derecelendirilirken, AMA'de sınıflandırma günlük aktivitelere etkisi açısından yapılmıştır.

AMA rehberleri ile ülkemizde kullanılan yönetmelikler arasında kıyaslanmanın yapıldığı çok sayıda çalışma yer almaktadır. Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda sıklıkla travma sonrası kas iskelet sistemi yaralanmalarının incelendiği görülmüş olup, nörolojik hastalıklar açısından oranların kıyaslanmasına yönelik çalışma izlenmemektedir (13). Yalnızca maluliyet ya da engellilik açısından olmamakla birlikte ayrıca ceza kanunumuzda belirtilen "duyularından ya da organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması veya yitirilmesi" hükümlerinin de AMA rehberi ile kıyaslandığı çalışmalar bulunmaktadır (14). Farklı hastalık grupları hakkında yapılacak çalışmalar ile ulusal yönetmeliklerimizin güncellenmesine katkı sağlanması gerekmektedir. Yönetmeliklerin birbirlerinden önemli farkları incelendiğinde; MTY'de diğer rehberlerden farklı olarak herhangi bir kranial patoloji olmaksızın trepenasyon ve travmaya bağlı kafatası kemik açıklığı için puan değerlendirmesi mevcuttur. Denge bozuklukları MTY'de vertigoyla birlikte değerlendirilmiş olup, ayrıca AMA ve EEY'den farklı olarak Parkinsonizm farklı bir

başlık altında ele alınmaktadır. MTY'nin diğer rehberlerden farklarından bir diğeri ise meslekte kazanma gücü kaybını hesaplarken, kişinin mesleği ve yaşının gözeterek oran belirlenmesidir. EEE'ye göre yapılan değerlendirmede, 65 yaş üstü başvuranlarda kişide mevcut arızaya ek olarak %10 Balthazard formülü ile eklenmektedir. Mesleklerin oranlara etkisi değerlendirildiğinde mesleğini eli ile icra eden mesleklerin el arızalarının oranı ile diğer meslek gruplarının el arıza oranlarından daha yüksek olmaktadır.

Çalışmamız hem ülkemizde kullanılan yönetmelikler hem de AMA arasında nörolojik sekelerin skorlanması yönünden bir korelasyonu göstermektedir. Özellikle ülkemizde kullanılan iki yönetmelik arasında, meslek ve yaşın etkisinin yönetmeliklerden birisinde hiç esas alınmaması durumunu dışlayarak bir değerlendirme yapacak olursak, korelasyon bulunduğu halde farklı iki yönetmelik kullanılmasının sorunlara yol açtığını söylemek mümkün görünmektedir. Öncelikle yönetmelikleri uygulayan hekimler için iki ayrı yönetmelik olması uyum sorunlarını beraberinde getirmektedir. Hastalar açısından ise, her ne kadar yönetmelikler arasında korelasyon olsa da bazen küçük farklılıkların büyük hak kayıplarına neden olması, hak arayışı kısmında hukuksal işlemlerin bu farklılıklar nedeniyle aksaması muhtemeldir.

Adli tıbbi pratikte kişilerin standart bir protokole bağlı olarak muayenelerinin yapılması ve elde edilen bulguların yine standardize bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirmenin sonuçlanmasında rehber ve yönetmelikler, standart sonuç verme açısından önemli bir işlev görmektedir. Ülkemizde hastalıkların değerlendirilmesinde birden fazla yönetmelik ve kurumsal yapı görev yapmaktadır.

Yönetmelikler iş kazası, trafik kazası, meslek hastalığı gibi farklı amaçlarla yürürlüğe konulmuş ancak zamanla her birinden farklı farklı kazalarda mütalaa istenmektedir. Birden fazla yönetmeliğin, uzmanlar tarafından öğrenilmesi ve uygulanmasında sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca aynı hastanın farklı sağlık kuruluşlarında değerlendirilmesinde farklı oranlar çıkması da standart bir uzman yaklaşımı gerekliliğini, karar verici pozisyonundaki uzmanların eğitim ihtiyacını göstermektedir.

Çalışmamızda kıyas yaptığımız AMA farklı ülkelerde uygulana gelen, tazminat, emeklilik ve özürülük gibi farklı amaçlara cevap veren tek yönetmelik olarak bilinmektedir. Öte yandan farklı yönetmeliklerin kullanılmasına bağlı gelişecek riskler, teknolojinin ve yapay zekanın hekimlik pratiğine katılımı ile en aza da indirilebilecektir. Hem tanı konmasında, hem yaş ve meslek gibi değişkenlerin uygulanmasında yapay zekanın ya da yeni gelişen teknolojilerin kullanılması için önemli çalışmalar yapılmaktadır (15). Bu durum aynı zamanda hekimler için oto-kontrol sağlayacağı için önemli bir avantaj olarak da görülmektedir.

Sonuç olarak AMA, EEE ve MTY travmayla illiyeti bulunmayan nörolojik hastalıklarda birbiri ile korele sonuçlar vermektedir. Ancak mevcut duruma göre ülkemizde iki ayrı yönetmelik olması hem uygulayıcılar hem de hastalar açısından potansiyel bir sorundur. Standart bir yönetmeliğin tüm paydaşların katılım ve katkısı ile oluşturulması önemli bir gereklilik olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Erişkinler İçin Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/02/20190220-2.htm>. Erişim tarihi 25.06.2024.
2. Özözen Ayas Z. Sağlık Kurulu'nda Değerlendirilen Hastaların Nörolojik Özürülüklerinin İncelenmesi. *Sakarya Medical Journal*. 2020;10(3):373-80.
3. Maluliyet Ve Çalışma Gücü Kaybı Tespiti İşlemleri Yönetmeliği. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/09/20210928-4.htm>. Erişim tarihi 25.06.2024.
4. Çabalar M, Tatlıdede AD, Yazar T, Güveli B, Yayla V. Nörolojik hastalıkların özürülük derecelerinin sağlık kurulunda değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 01 Eylül 2011;7(4):142-6.
5. Kaya K, Hilal A, Çekin N. Maluliyet kavramı ve hesaplamada öne çıkan sorunlar. *Adli Tıp Dergisi*. 2017;31(1).
6. Ata U, Şenol E, Çelik C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalına Başvuran Olguların Meslekte Kazanma Gücünde Kayıp Oranları ile Engellilik Oranlarının Karşılaştırılması. *Adli Tıp Bülteni*. 2021;26(3):180-8.
7. Rondinelli RD, Genovese E, Katz RT, et al. AMA Guides to the Evaluation of Permanent Impairment. 6th Edition, American Medical Association. 2008: 321-44.
8. Serap Aytuğ Ş, Gamsız Bilgin N. Maluliyet Olgularının Ulusal Yönetmeliklerle Amerikan Tıp Birliği Kalıcı Engellilik Değerlendirme Kılavuzu'na Göre Karşılaştırılması. *Adli Tıp Bülteni*. 2022;27(3):262-71.

9. Senol E, Ata U. EÜTF Adli Tıp Anabilim dalında düzenlenen meslekte kazanma gücündeki azalma oranı raporlarının engelli sağlık kurulu raporları ile karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.
10. Ağır H, Tuna M. Evaluation of Locomotor System Disability Rates of Patients Who Apply to the Adult Health Board. Turk Osteoporoz Dergisi. 2022;28(3):193-9.
11. Orhan Z. Yaralama Olgularında Ekstremitte Fonksiyonlarının İşlev Zayıflaması ve Yitilmesi Yönünden Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul. Adli Tıp Kurumu. 2013.
12. Şencan R, Dürmüş PT. Engelli Sağlık Kurulunda Nörolojik Hastalıkların Etkisi ve Kronik Hastalıklarla İlişkisinin Değerlendirilmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022;11(2):395-401.
13. Gamsız NB. Amerikan Hekimler Birliği (AMA) Kalıcı Engelliliğin Değerlendirmesi Kılavuzu. Adli Tıp Bülteni. 2019;24(3):236-51.
14. Çelik C, Ata U. Türk Ceza Kanunu'nda Yer Alan Duyularından veya Organlarından Birinin İşlevinin Sürekli Zayıflaması veya Yitilmesi Kavramları: Sistematik Derleme. Adli Tıp Bülteni. 2022;27(3):279-87.
15. Hoşgör H, Güngördü H. Sağlıkta Yapay Zekanın Kullanım Alanları Üzerine Nitel Bir Araştırma. European Journal of Science and Technology. 2022;35:395-407.

ASTIM HASTALARINDA D TİPİ KİŞİLİK, BEDENSEL DUYUMLARI ABARTMA, ANKSİYETE VE DEPRESYON BELİRTİLERİ

TYPE D PERSONALITY, SOMATOSENSORY AMPLIFICATION, ANXIETY AND DEPRESSION SYMPTOMS AMONG PATIENTS WITH ASTHMA

İbrahim YAĞCI¹, Gökhan PERİNÇEK²

¹Kars Harakani Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği

²Kars Harakani Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Solunum sisteminin en sık görülen hastalıklarından biri astımdır. Yaşam kalitesinde belirgin olarak azalmaya neden olduğu için kişilerin işlevselliğini önemli derecede etkilemektedir. Bu hastalığın sık görülmesi ve bireylerin işlevselliğini etkilemesi nedeni ile psikososyal özelliklerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya, Göğüs hastalıkları polikliniğinde, astım tanısı ile izlenen, ardışık poliklinik başvuruları olan hastalar arasından seçilen 100 hasta dahil edildi. Yüz kişilik gönüllü kontrol grubu, yaş, cinsiyet, medeni durum açısından hasta grubuyla eşleştirilerek oluşturuldu. Her olguya sosyodemografik veri formu, Beck Depresyon Envanteri (BDE), Beck Anksiyete Envanteri (BAE), Bedensel Duyumları Abartma Ölçeği (BDAÖ) ve D Tipi Kişilik Ölçeği (DS-14) doldurulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda araştırılan sosyodemografik verilerden olan yaş, medeni durum, öğrenim durumu, cinsiyet, çalışma durumları karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki grup arasında BDÖ, BAÖ, BDAÖ, DS-14 ölçeklerden alınan puanlar karşılaştırıldığında DS-14 dışındaki tüm ölçekler için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur.

SONUÇ: Çalışmamızda astım grubunda anksiyete-depresif belirtilerin yoğun olduğunu, D Tipi kişilik oranının daha fazla olduğunu ve bedensel duyumları abartma skorlarının daha yüksek olduğunu bulduk. Astım tanılı kişilerin yaşam kalitelerinin artırılması, gereksiz tetkiklerle ortaya çıkan ekonomik maliyetin azaltılması için psikiyatrist tarafından muayene edilmeleri ile psikiyatrik belirtilerin sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Anksiyete, Astım, Depresyon, Somatizasyon bozukluğu.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Asthma is one of the most common diseases affecting the respiratory system. It severely impacts the functionality of individuals as it leads to a significant decrease in the quality of life. Due to the high prevalence of this disease and its impact on the functionality of individuals, we aimed to investigate its psychosocial characteristics.

MATERIAL AND METHODS: One hundred consecutive outpatients with a diagnosis of asthma who were followed up in the outpatient clinic of chest diseases were included in the study. One hundred volunteer controls were matched with the patient group for age, gender, and marital status. Sociodemographic data form, Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Somatosensory Amplification Scale (SSAS), and Type D Personality Scale (DS-14) were applied to each subject. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS: No statistically significant difference was found between the patient and control groups regarding age, marital status, educational status, gender, and employment status, which were among the sociodemographic data investigated in our study. A significant difference was found between the groups for all scales except DS-14 when the scores obtained from the BDI, BAI, SAS, and DS-14 scales were compared between the two groups.

CONCLUSIONS: We found that anxiety-depressive symptoms were more prevalent in the asthma group, Type D personality was more prevalent and the scores for somatosensory amplification were higher. We believe that patients diagnosed with asthma should be examined by a psychiatrist, and psychiatric symptoms should be investigated, in order to improve their quality of life and reduce the economic cost of unnecessary examinations.

KEYWORDS: Anxiety, Asthma, Depression, Somatization disorder.

Geliş Tarihi / Received: 05.02.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 13.02.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. İbrahim YAĞCI

Kars Harakani Devlet Hastanesi Psikiyatri Kliniği

E-mail: ibrahimyagci53@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-0755-2695, 0000-0003-2400-6346

Etik Kurul (Ethical Committee): Kafkas Üniversitesi Etik Kurulu (31.03.2021/46).

GİRİŞ

Astım göğüste sıkışma, nefes darlığı gibi tekrarlayan şikâyetler ile birlikte geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonunun görüldüğü bir hastalıktır (1). Solunum sisteminin en sık görülen hastalıklarından birisi astımdır (2). Dünyada yaklaşık olarak 300 milyon kişinin astımdan etkilendiği tahmin edilmekle birlikte 2025 yılına kadar bu sayının 400 milyona ulaşması beklenmektedir (2). Bu hastalık yaşam kalitesinde belirgin olarak azalmaya neden olduğu için kişilerin işlevselliğini önemli derecede etkilemektedir. Ayrıca 2005 yılında 255000 kişinin ölüm nedeni olduğu için önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir (3).

Astım tanılı bireylerde depresif ve anksiyete bozuklukları daha sık görülmektedir. Yapılan güncel çalışmada astım tanılı bireylerde bu tanısı olmayanlara göre anksiyete ve depresif belirtilerin anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (4). Astım hastalığının kronik olması nedeni ile kişilerin duygusal tepki göstermeleri sonucunda bu kişilerde yaşam boyu ruhsal bozukluk oranının %42 düzeylerine kadar yükseldiği gösterilmiştir (5, 6). Ayrıca sağlıklı topluma göre anksiyete-depresif belirtileri ve diğer ruhsal bozukluklar daha sık görülmektedir (7, 8).

Astım kronik bir fiziksel rahatsızlık olması ile birlikte depresyon ile ortak fizyopatolojik özellikleri olduğu bildiren çok sayıda araştırma mevcuttur. Atopik kişilerde anksiyete, depresif bozuklukların diğer bireylere göre daha yüksek oranda görülmekle birlikte depresyon tanısı olanlarda Ig E ile ilişkili rahatsızlıkların daha sık gözüktüğü bildirilmiştir (9). Kişilerin yaşamış oldukları psikolojik stresin bronşlarda inflamasyonda rol oynayan pek çok hormon, nörotransmitter ve nöropeptidleri etkilemektedir (10).

Kişilik, insanların yaşadıkları şartlara göre önemli farklılıklar göstermeyen davranış bütünü olmasından dolayı tutarlı olması ile birlikte bireylerin güdüsel, duygusal, bilişsel anlamda tüm içsel yaşantıları kapsadığından dolayı kişiler arası değil kişi içi süreçlerin toplamıdır (11). Kişilik özellikleri ise insanları etkileyen duygu, düşünce ve davranış örüntüleridir. Bireylerin gösterdiği kişilik özellikleri ise bu kişilerin olumsuz durumlarda nasıl davranışlar sergileyeceği, hissedeceği ya da nasıl düşüneceği konusunda

tahminde bulunmamıza olanak sağlar (12). D tipi kişilik örüntüsünün görüldüğü bireylerde çökün ruh hali, anksiyete, huzursuzluk, tepkisellik, öfke gibi negatif duyguları göstermekle birlikte çevresinden kabul edilmeme ve onaylanmama durumlarından kurtulmak için kendini ifade edememe gibi davranışlar gösterirler (13).

Astım hastalarında anksiyete, depresyon, bedensel duyumları abartma ile ilgili birçok yayın yapılmış olmasına karşın astım tanılı bireylerde D Tipi kişilik ile ilgili yayın literatürde bulunamamıştır. Bu nedenle yayıнымız bir ilk olma özelliğini taşımakta olup astım hastaların genel psikiyatrik durumları ile birlikte kişilik örüntüleri ile ilgili literatüre katkı sağlamak için bu araştırma yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

01.05.2021 ile 01.11.2021 tarihleri arasında Kars Harakani Devlet Hastanesi Göğüs hastalıkları polikliniğinde astım tanısı ile takip edilen hastalar psikiyatri polikliniğine yönlendirilerek hasta grubu oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol gruplarında 100'er kişi olmak üzere toplamda 200 olgu ile bu araştırma tamamlanmıştır. Hastalar seçilirken kota örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Araştırma süresi içinde 500 hasta belirlenmiş olup bu hastalardan çalışmaya dahil edilme koşullarına uygun olan poliklinik hastalarından 100 olgu çalışmaya alınmıştır. Bağımsız örneklem t testi için yapılan önsel güç analizinde güç: 0,80, α :0,05 ve geniş büyüklükte bir etki (d:0,5) için örneklem büyüklüğü her iki grupta 64'er kişi olacak şekilde toplam 128 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza her 2 grupta 100 kişi olmak üzere 200 kişi alınmış olduğundan dolayı olgu sayımız yeterlidir.

Hasta grubundakiler için astım tanısı ile tedavi altında olmak, araştırmaya katılmayı onaylamak, psikiyatrik tedavi altında olmamak ve 18 yaşın üzerinde olmak; kontrol grubuna alınan olgular için araştırmaya katılmayı onaylamak, kronik hiçbir hastalıklarının olmaması ile birlikte 18 yaşın üzerinde olunması dâhil edilme ölçütü olarak belirlenmiştir. Her iki gruba alınan olgular için araştırmaya katılmayı onaylamamak, zekâ geriliği tanısının olması ile birlikte okuma-yazma bilinememesi dışlama kriteri olarak belirlenmiştir.

Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik Veri formu: Olguların yaş, medeni hali, cinsiyet, çalışma durumu, öğrenim durumlarını içeren sorulardan oluşmaktadır.

Beck Depresyon Envanteri (BDE): Bireylerdeki depresif belirtileri ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (14). Ölçek sonuçları değerlendirilirken alınan puanlara göre depresif belirti şiddeti tespit edilir. Minimal 0-9 puan, Hafif 10-16 puan, Orta 17-29, Şiddetli 30-63 puanlar olarak değerlendirilir (14). Bu ölçeğin ülkemizde güvenilirlik ve geçerlik araştırması yapılmıştır (15).

Beck Anksiyete Envanteri (BAE): Kişilerde bulunan kaygı belirtilerinin şiddetini değerlendirmek için geliştirilen ölçektir (16). Bu ölçek toplamda 21 maddeden oluşmakta olup her soru 0 ile 3 arasında puanlanır. Ölçekten alınan puan arttıkça anksiyete şiddeti artmaktadır. Toplamda en fazla 63 puan alınabilir (16). Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (17).

Bedensel Duyumları Abartma Ölçeği (BDAÖ): Bu ölçek 10 maddeden oluşmakta olup kendi kendini değerlendirme ölçeğidir. Ölçekten alınan yüksek puanlar yüksek bedensel duyumu göstermektedir (18). Kişilerin bedensel belirtilerini ne şiddette yaşadığını göstermektedir (18). Ülkemizde bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Güleç ve ark. tarafından çalışılmıştır (19).

D Tipi Kişilik Ölçeği: Bu ölçek, Sosyal inhibisyon (SI) ve Negatif affektivite (NA) olmak üzere iki alt ölçek içermektedir. Ölçekte bulunan her soru 0 ile 4 puan arasında skorlanan 5 maddeden oluşmaktadır (20). Hem SI hem de NA alt ölçeklerinde eşit ve 10 puan, denekleri D Tipi kişiliğe sahip olarak tanımlamak için kullanılır (SI \geq 10 ve NA \geq 10) (21).

Etik Kurul

31.03.2021 tarihinde 3 no'lu oturumda 46 sayılı numarası ile Kafkas Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra hasta ve kontrol grubundaki olgular çalışmaya alınmaya başlanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (21.0) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. İki grubun ortalamaları arasındaki farkın tespiti için bağımsız örneklem t testi, kategorik değişkenler için Ki-Kare test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırma da her iki grupta 100'er kişi olmak üzere toplamda 200 olgunun verileri kullanılmıştır. Hasta grubundaki olguların yaş aralığı 27-57 arasında değişmekte iken kontrol grubundaki olguların yaş aralığı 27-54 arasında değişmektedir. Kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması 41.89 ± 7.207 iken hasta grubundaki olguların yaş ortalamasını 42.43 ± 7.68 'dir ($p=0.805$). Kontrol grubuna alınan olguların %34'ü erkek, yüzde %66'sı kadın iken hasta grubundaki olguların %29'u erkek, %71'i kadındır ($p=0.447$) (**Tablo 1**). Ayrıca, çalışmamızda araştırılan sosyodemografik verilerden olan medeni durum ($p=1$), öğrenim durumu ($p=0.461$), çalışma durumları ($p=0.241$) karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1). Her iki gruptaki olgulara uygulanan BDI ($p=0.00$), BAI ($p=0.00$), BDAÖ ($p=0.00$), DS-14 ($p=0.07$) ölçeklerden alınan puanlar karşılaştırıldığında DS-14 dışındaki tüm ölçekler için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (**Tablo 2**).

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

| | Hasta (n=100) | Kontrol (n=100) | P |
|----------------|---------------|-----------------|-------|
| Yaş (yıl) | 42,43±7,68 | 41,89±7,207 | 0,805 |
| Cinsiyet | | | 0,447 |
| | Kadın | 71 | 66 |
| | Erkek | 29 | 34 |
| Medeni Hal | | | |
| | Evlü | 100 | 100 |
| | Bekar | 0 | 0 |
| Çalışma Durumu | | | 0,241 |
| | Çalışıyor | 33 | 41 |
| | Çalışmıyor | 67 | 59 |
| Öğrenim Durumu | | | 0,461 |
| | İlkokul | 38 | 33 |
| | Ortaokul | 38 | 34 |
| | Lise | 22 | 28 |
| | Üniversite | 2 | 5 |

Tablo 2: Çalışma gruplarının BDE, BAE, BDAÖ, DS-14 puanlarının karşılaştırılması

| | Hasta (n=100) | Kontrol (n=100) | P |
|----------------|---------------|-----------------|--------|
| BDE | 14,11±7,794 | 8,05±4,029 | <0,001 |
| BAE | 11,97±6,847 | 5,98±3,632 | <0,001 |
| BDAÖ | 17,67±5,013 | 13,51±3,043 | <0,001 |
| DS-14 | 20,18±8,505 | 16,68±7,671 | >0,05 |
| D Tipi kişilik | | | >0,05 |
| | Var | 26 | 11 |
| | Yok | 74 | 89 |

BDE: Beck Depresyon Envanteri, BAE, Beck Anksiyete Envanteri, BDAÖ: Bedensel duyumları abartma ölçeği, DS-14, D Tipi kişilik ölçeği

TARTIŞMA

Bu çalışmada astım hastaları ile sosyodemografik özellikler, psikiyatrik belirtiler, D Tipi kişilik örüntüsü açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre astım hastalarında kontrol grubuna göre anksiyete, depresyon, bedensel duyuları abartma ölçek puanları anlamlı olarak daha yüksektir.

Psikiyatrik bozukluklar kronik hastalıkların klinik gidişini olumsuz şekilde etkilebilmektedir. Psikiyatrik bozukluğu da olan kronik hastalığı olan bireylerin hastanede yatış süreleri uzamakta olup sosyal işlevsellikleri etkilenmektedir (22). Bu nedenle, süregelen hastalığı olan kişilerde aynı zamanda psikiyatrik hastalık bulunma oranları da yüksektir.

Çalışmamızda kullanılan sosyodemografik verilerden olan cinsiyet, medeni hal, yaş, cinsiyet, çalışma durumu bakımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçlarının tutarlılığı açısından bu sonucun önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın sonuçlarına göre anksiyete ölçeğinden alınan skorlar hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir. Anksiyete bozukluğunda huzursuzluk, gerginlik, endişe hali, titreme, uyku bozuklukları gibi belirtiler sık olarak görülmektedir. Bu belirtilerin yoğunluğu astım hastalığının tedavi sürecinde birçok olumsuzluk yaratmaktadır (23). Anksiyete kronik hastalığa bağlı olduğunda kişi bu sorundan kurtulmak için hastalığı önemsememe, tedavi programlarına uymama gibi kaçınma davranışları gösterebilir. Anksiyete bozukluğu ile astımın belirtileri birbirine benzediğinden hastalara gereksiz sık hastane başvurularına ve ileri derecede tetkikler yapılmasına neden olduğundan ayırımın yapılması önemlidir. Ayrıca astımlı bireylerde anksiyete bozukluğu için psikiyatriste başvuru oranları yaklaşık olarak %20'nin altında olup bu oran olması gerekenin altındadır. Ayrıca hastaların astım ilaçlarını gereksiz olarak daha fazla aldığı bilinmektedir (24, 25). Bu nedenlerle ayırıcı tanının yapılması ve tedavi edilmesi önemlidir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre depresyon ölçeğinden alınan skorlar hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir.

Depresyon tanılı hastalarda görülen ana belirtilerden çökkünlük, mutsuzluk, unutkanlık, karamsarlık gibi ana belirtiler nedeni ile astımlı kişilerde tedavi uyumları etkilenir (26). Toplum temelli yapılan araştırmalarda kronik bedensel hastalığı bulunmayan bireylerde depresyon tanısının bulunma oranları %3.7-6.7 iken kronik bedensel hastalıklarından dolayı tedavi altında olan bireylerde depresyon tanısının bulunma oranlarının yaklaşık olarak %9-16'ya yükseldiği gösterilmiştir (27). 2000 yılında Büyükoğlan ve ark.'nın yaptıkları araştırmada hastaneye yatarak tedavi gören astımlı hastaların tamamında depresyon tanısının olduğunu ve bunun cinsiyet, steroid kullanımı, belirti süresi ile ilişkisi olmadığını göstermiştir (28).

Ayrıca astım hastalığında sadece lokal olarak bronşlarda değil, sistemik olarak da oksidatif stresin yükseldiği gösterilmiştir. Depresyon tanılı bireylerde reaktif oksijen metabolitlerinin artması sonucu oksidatif hasarın olduğu bilinmektedir (29). Siklooksijenaz (COX2) ve metabolitleri de diğer inflamatuvar mediyatörler gibi akciğerleri etkilemektedir. Depresyon ve astım tanısı olan bireylerde prostoglandin seviyelerinin ve COX2 aktivitesi yükselmektedir (30). COX2 aktive olması ve prostaglandin E2 (PGE2) seviyelerinin artması sonucu Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA) aksı da uyarılmaktadır. Depresyon da PGE2 düzeyinin arttığı ve bunun da depresif belirtilerin şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31). Literatürde astım atağıyla kandaki serotonin düzeyinin arttığı, tedavi ile atak sonlanmasıyla serotonin seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (32). Diğer bir görüşte astım tedavisinde kullanılan ilaçların serotonin düzeylerini azaltarak depresyona neden olabildikleridir (33). Bu veriler ışığında astım ile depresyon arasında neden-sonuç ilişkisi kurmak zor olmakla birlikte astım tanısı olan bireylerin uzun süreli takip edildiği ve çok sayıda atak yaşayan kişilerdeki değişimlerin incelendiği çalışmalar ile daha kesin sonuçlara ulaşılması mümkün olabilir.

Araştırmamızdan elde edilen sonuçlara göre hasta grubundaki olguların Tip D kişilik puanları kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte D tipi kişilik oranı hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksektir. Kişiliğin birçok tanımı olmakla birlikte; insanların kendine has

olan psikolojik özellikleri, bireylerin yaşam şekillerini oluşturan ve alışkanlık durumuna getirmiş olduğu, bilinçli ya da bilinçdışı ortaya çıkan davranış ve düşünce kalıpları olarak tanımlanmıştır (34). Astım tanısı olan bireylere özgü kişilik patolojisi gösterilmemiş iken bu kişilerin duygularını dışarıya kolaylıkla gösteremeyen utangaç, çevreye duyarlı ve obsesyonel yapıda kişiler olduğu bildirilmiştir. Bireylerin gösterdiği kendilerine özel kişilik özellikleri hastalıklarını nasıl algıladıkları, nasıl tepki gösterdikleri, tanı-tedavilerini kabul etme ve bu duruma uyum göstermelerinde önemlidir (35).

Literatürde birçok çalışmada D Tipi kişilik yapısının kronik fiziksel hastalıklar ile doğrudan ilişki halinde olduğu gösterilmiştir. Tip D kişilik ile ilgili yapılan araştırmaların büyük çoğunluğu kardiyovasküler sisteme aittir. Son zamanlarda bu kişilik örüntüsü ile ilgili çok fazla sayıda çalışma yapılmaya başlanılmış olup genellikle Diyabetes mellitus, dermatolojik, onkolojik hastalıklar ile kronik böbrek yetmezliği tanısı olanlarda D Tipi kişilik araştırılmıştır (13, 36, 37). Literatürde D Tipi kişilik örüntüsü ile ilgili yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre bu kişilik yapısının kronik fiziksel hastalığı olan kişilerde daha sık görüldüğü, bu kişilerin tedavi süreçlerine uyumlarının iyi olmadığı ve hastalık progresyonlarının daha kötü olduğu yaşam kalitelerinin azalmış olduğu görülmüştür (13, 36, 37). Bu nedenlerle D Tipi kişilik örüntüsünün astım tanılı hastalarda göz ardı edilmemesi gerektiği düşünüyoruz.

Çalışmamızın bulgularına göre, hasta grubunda bedensel duyumları abartma puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksektir. Somatizasyon ya da başka bir deyişle bedenselleştirme; yapılan tetkiklerle ya da muayene bulguları ile açıklanamayan fiziksel şikâyet ve sıkıntıları dışarıya yansıtma, bu abartılı şikâyetleri fiziksel hastalık belirtisi olarak adlandırma sonucunda sürekli olarak tıbbi yardım arayışı içinde olma olarak tanımlanmaktadır (38). Kronik hastalıklar psikiyatrik hastalıklara neden olabilmekte olup, psikiyatrik sorunların da fiziksel şikâyetlerle dışarıya yansıtılabilmektedir. Ruhsal hastalıklar ile astım tanılarının birlikte bulunduğu bireylerde somatizasyon göz ardı edildiğinde hastalara etiyolojiye yönelik gereksiz birçok tetkik yapılmakta olup,

hastanede yatış süreleri uzamakta ve gereksiz maliyetlere neden olmaktadır. Bu nedenlerle astım tanılı hastalarda hastanın tıbbi durumuna göre abartılı şikâyetler bulunuyorsa somatizasyon göz önünde bulundurulmalıdır.

Araştırmamızın kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki, örneklem grubunun sadece bir şehirde yaşayan devlet hastanesi göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran olgulardan oluşmasıdır. Araştırmamıza alınan olgu sayısının az olması da ikinci sınırlılık olarak söylenebilir. Ayrıca yapılandırılmış psikiyatrik görüşmenin yapılmamış olması bir diğer kısıtlılıktır. Çok sayıda olgu ile ve çok merkezli yapılacak araştırmalar ile elde edilen sonuçlarla daha kesin sonuçlara ulaşılabilir.

Sonuç olarak astım tanısı olan hastalar ile sağlıklı bireyleri anksiyete-depresif belirtiler bedensel duyumları abartma ve D Tipi kişilik açısından karşılaştırdık. Çalışmamızda astım grubunda anksiyete-depresif belirtilerin yoğun olduğunu, D Tipi kişilik oranının daha fazla olduğu ve bedensel duyumları abartma skorlarının daha yüksek olduğunu bulduk. Psikiyatrik bozuklukların kronik hastalıkların seyrini olumsuz etkilediği düşünülürken astım tanısı alan bireylerin yaşam kalitelerinin arttırılması, gereksiz tetkiklerle ortaya çıkan ekonomik maliyetin azaltılması için mutlaka psikiyatrist tarafından muayene edilmeleri ve psikiyatrik belirtilerin sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*. 2020;75(12):3124-46.
2. Maciag MC, Phipatanakul W. Prevention of asthma: targets for intervention. *Chest*. 2020;158(3):913-22.
3. Türkiye'de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri. Türk Toraks Derneği Beyaz Kitap. Metintaş M (Çeviri Ed) Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık, 2010.
4. Hilal SEKİ, Aydın C, Ayhan D. Investigation of the Relationship Between of Dependent Personality Trait, Depression, Anxiety, and Stress Levels of Asthmatic and Non-Asthmatic Individuals. *Medical Records*. 2022;4(3):393-9.
5. Strain JJ. Consultation-liaison psychiatry. BJ Sadock, VA Sadock (eds.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Seventh ed., Philadelphia. Lippincott Williams Wilkins. 2000;1876-1887.

- 6.** Çelikel FÇ, Saatçioğlu Ö. Bedensel faaliyet ve sosyal yaşam kısıtlanması olan astımlılarda anksiyete ve depresyon şiddetinin değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2001;2(3):141-52.
- 7.** Schmalting KB, Afari N, Blume AW. Assessment of psychological factors associated with adherence to medication regimens among adult patients. *J Asthma*. 2000;37(4):335-43.
- 8.** Thoren C, Petermann F. Reviewing asthma and anxiety. *Respir Med*. 2000;94(5):409-15.
- 9.** Van Lieshout R, MacQueen G. Psychological factors in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2008;4:12-28.
- 10.** Wright RJ, Rodriguez M, Cohen S. Review of psychosocial stress and asthma: an integrated biopsychosocial approach. *Thorax*. 1998; 53: 1066-74.
- 11.** Çiçek İ, Aslan AE. Kişilik ve beş faktör kişilik özellikleri: Kuramsal bir çerçeve. *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi*. 2020;10(1): 137-47.
- 12.** Kaplan B, Sadock V. Klinik psikiyatri. Aydın H., Bozkurt A (Çeviri Ed). Ankara: Güneş Kitabevi, 2005.
- 13.** Denollet J, Sys SU, Brutsaert DL. Personality and mortality after myocardial infarction. *Psychosom Med*. 1995;57:582-91.
- 14.** Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-71.
- 15.** Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin Üniversite Öğrencileri için Geçerliliği, Güvenirliği. *Psikoloji Dergisi*. 1989;6(23):3-13.
- 16.** Beck AT, Epstein N, Brown G, et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consul Clin Psychol*. 1988;56(6):893-7.
- 17.** Ulusoy M, Şahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric properties. *J Cognit Psychother*. 1996;12(2):163-72.
- 18.** Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GL. The somatosensory amplification scale and its relationship to hypochondriasis. *J Psychiatric Res*. 1990;24(4):323-34.
- 19.** Güleç H, Sayar K, Güleç M. Bedensel Duyumları Abartma Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik ve Güvenirliği. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*. 2007;20(1):16-24.
- 20.** Denollet J. DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2015; 67(1):89-97.
- 21.** Alçelik A, Yıldırım O, Canan F, et al. A Preliminary psychometric evaluation of the type d personality construct in Turkish hemodialysis patients. *Journal of Mood Disorders*. 2012;2(1):1-5.
- 22.** Schmalting KB, Afari N, Blume AW. Assessment of psychological factors associated with adherence to medication regimens among adult patients. *J Asthma*. 2000;37(4):335-43.
- 23.** Kocabaşoğlu N, Özdemir S, Ergin H. Tıbbi Duruma Bağlı Anksiyete Bozukluğu. *Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 2006;23:5-9.
- 24.** Katon WJ, Richardson L, Russo J, et al. Quality of mental health care for youth with asthma and comorbid anxiety and depression. *Med Care*. 2006;44:1064-72.
- 25.** Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur J Respir*. 1995;8(6):899-904.
- 26.** Alicia E, Meuret JT, Ehrenreich DB, et al. Prevalence and correlates of asthma in children with internalizing. *Depress Anxiety*. 2006;23(8):502-8.
- 27.** Silverstone PH. Prevalence of psychiatric disorders in medical inpatients. *J Nerv Ment Dis*. 1996;184(1):43-51.
- 28.** Büyükoğlu H, Gülmez İ, Demirbaş H ve ark. Astma ve KOAH'da depresyon. *Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi Bildiri Özet Kitabı*. 2000;15.
- 29.** Irie M, Miyata M, Kasai H. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. *J Psychiatr Res*. 2005;39:553-60.
- 30.** Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomised, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry*. 2006;11:680-4.
- 31.** Nishino S, Ueno R, Ohishi K, et al. Salivary prostaglandin concentrations: possible state indicators for major depression. *Am J Psychiatry*. 1989;146:365-8.
- 32.** Lechin F, van der Dijs B, Orozco B, et al. Increased levels of free serotonin in plasma of symptomatic asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;77:245-53.
- 33.** Pretorius E. Asthma medication may influence the psychological functioning of children. *Med Hypotheses*. 2004;63:409-13.
- 34.** Özdemir O, Özdemir PG, Kadak MT, Nasıroğlu S. Kişilik gelişimi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2012;4(4): 566-89.
- 35.** Erdenen F. Psikiyatrik Tıp açısından astım. *İstanbul Tıp Dergisi*. 2000;1:41-5.
- 36.** Denollet J, Vaes J, Brutsaert DL. Inadequate response to treatment in coronary heart disease: adverse effects of type D personality and younger age on 5-year prognosis and quality of life. *Circulation*. 2000;102(6):630-5.
- 37.** De Vroeghe L, de Heer EW, van der Thiel E, et al. Type d personality, concomitant depressive and anxiety disorders, and treatment outcomes in somatic symptom and related disorders: an observational longitudinal cohort study. *Front Psychiatry*. 2019;10:417.
- 38.** Lipowsky ZJ. Somatization: the concept and its clinical application. *Am J Psychiatry*. 1988;145(11):1358-68.

ELEKTROKONVULZİF TERAPİ ALAN HASTALARIN ÖZNEL DENEYİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF THE SUBJECTIVE EXPERIENCES OF PATIENTS TAKING ELECTROCONVULSIVE THERAPY

Seyhan OKTAR¹, İmran Gökçen YILMAZ KARAMAN¹, Elif BAŞTÜRK KARIMMOAJENİ¹,
Çınar YENİLMEZ¹, Cennet YASTIBAŞ KAÇAR²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı

²Adana Alparslan Türkeş Bilim ve Teknoloji Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Psikoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Elektrokonvulzif terapi (EKT) 1938 yılından bu yana depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk başta olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemi olmuştur. EKT, ilk uygulanmaya başladığı yıllardan bu yana, en tartışmalı bir tedavi yöntemlerinden birisi olma konumunu sürdürmektedir. Literatürde EKT hakkında yapılmış birçok çalışma bulunmasına rağmen, hastaların öznel deneyimlerini inceleyen çalışmalar çok az sayıdadır. Bu çalışmanın amacı, EKT uygulanan hastaların öznel deneyimlerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırma evrenini 2014 yılından sonra Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde EKT uygulanan 40 hasta oluşturmada olup, kriterlere uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 11 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara Sosyodemografik ve Klinik veri formu uygulanmış, bu formda katılımcının yaş, eğitim, medeni durum gibi sosyodemografik özellikleri, hastalık tanısı, EKT uygulanma sebebi, EKT uygulamasına dair değişkenler araştırılmış ve katılımcılara öznel EKT deneyimi ile ilgili açık ve kapalı uçlu sorular yöneltilmiştir.

BULGULAR: EKT uygulanan hastaların 4'ünün tanısı unipolar depresyon (%36.4), 3'ünün bipolar bozukluk (%27.3), 2'sinin şizofreni (%18.2) ve yine 2'sinin tanısı şizoaffektif bozuklukta (%18.2). Genel değerlendirme soruları sonucunda, hastaların 7'sinin (%63.6) EKT'nin faydasının zararından daha fazla olduğunu ifade ettiği, hastaların 10'unun (%90.9) hastalık belirtilerinin EKT'den daha olumsuz bir deneyim olduğunu belirttiği görülmüştür.

SONUÇ: Hastaların büyük çoğunluğunun EKT'den memnun kaldığı görülmüştür. Topluma ve sağlık çalışanlarına EKT'nin daha gerçekçi şekilde tanıtılması, bu güvenli ve etkili yöntemin daha fazla kullanılmasına yol açabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Elektrokonvulzif tedavi, Elektroşok tedavisi, Depresyon, Şizofreni, Bipolar bozukluk.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Electroconvulsive therapy (ECT) has been a frequently used treatment modality for many psychiatric disorders, especially depression, schizophrenia, and bipolar disorder, since 1938. Since its first application, ECT has been one of the most controversial treatment modalities. Although there are many studies on ECT in the literature, very few studies examine patients' subjective experiences. This study aimed to investigate the subjective experiences of patients undergoing ECT.

MATERIAL AND METHODS: The research population consisted of 40 patients who underwent ECT at Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine after 2014, and 11 patients who met the criteria and agreed to participate in the study were included in the study. A Sociodemographic and Clinical Data Form was administered to the patients, in which sociodemographic characteristics such as age, education, marital status, disease diagnosis, the reason for ECT, and variables related to ECT administration were investigated, and open-ended and closed-ended questions about the subjective ECT experience were asked to the participants.

RESULTS: Of the patients who underwent ECT, 4 had unipolar depression (36.4%), 3 had bipolar disorder (27.3%), 2 had schizophrenia (18.2%), and 2 had schizoaffective disorder (18.2%). As a result of the general evaluation questions, it was observed that 7 (63.6%) of the patients stated that the benefits of ECT were more than the harms, and 10 (90.9%) of the patients stated that the symptoms of the disease were a more negative experience than ECT.

CONCLUSIONS: The majority of patients were satisfied with ECT. A more realistic introduction of ECT to the public and healthcare professionals may lead to more use of this safe and effective method.

KEYWORDS: Electroconvulsive therapy, Electroshock therapy, Depression, Schizophrenia, Bipolar disorder.

Geliş Tarihi / Received: 26.09.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 13.02.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Arş. Grv. Dr. Seyhan OKTAR
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı

E-mail: oktarseyhan@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0009-0009-5947-8897, 0000-0003-2821-7749, 0000-0002-3829-1259,
0000-0002-1210-8313, 0000-0002-8871-3245

Etik Kurul (Ethical Committee): Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu (26.07.2022/28).

GİRİŞ

Elektrokonvülf terapi (EKT), beyin dokusuna elektrik akımı verilmesiyle jeneralize nöbet oluşturularak uygulanan bir somatik tedavidir. 1938 yılından beri uygulanan EKT, günümüzde en çok majör depresyon tanısında kullanılmaktadır (1). EKT'nin etkililiğine ve güvenliğine rağmen damgalanmış bir tedavi yöntemi olması nedeniyle klinik kullanımında geri plandadır. Pek çok klinisyen çoklu ilaç kullanımından sonra EKT uygulamayı tercih eder (2). Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association), Dünya Biyolojik Psikiyatri Dernekleri Federasyonu (World Federation of Societies of Biological Psychiatry), Kraliyet Psikiyatristler Koleji (The Royal College of Psychiatrists) gibi prestijli psikiyatri toplulukları EKT'nin son çare olarak görülmesine karşı çıkmışlardır. Özellikle hızlı düzelme istenen, yaşamı tehdit eden klinik durumlarda, psikotik veya katatonik bulguların varlığında, yeme içme reddinde EKT ilk seçenek olarak değerlendirilebilir (3).

EKT'ye yönelik tutumlar genel popülasyonda (4), ruhsal hastalığı olan erişkinlerde (5), ruhsal hastalığı olan adolesanlarda ve bakımverenlerinde (6), psikiyatri hemşirelerinde (7), tıp öğrencilerinde (8) araştırılmıştır. EKT'ye yönelik olumsuz tutumların geçmişte EKT'nin anestezisiz ve kas gevşetici kullanılmadan yapılmış olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (2). Sinema filmlerinde EKT'nin tedavi edici olmayan bir uygulamanın vahşice, zarar verme ve cezalandırma amacıyla yapılması şeklinde yanlış bir biçimde sunulmasının hem tıp öğrencilerinin hem de genel popülasyonun EKT'ye yönelik tutumlarını olumsuz etkilediği gözlenmiştir (9). EKT ile ilgili bilgi düzeyinin yetersiz olması ve EKT uygulanmasına şahit olmama EKT'ye yönelik olumsuz tutumlar ile ilişkili bulunmuştur (10, 11).

EKT'ye yönelik tutumlarda kültürel farklılıkların olduğu bilinmektedir (2). Bu bağlamda Türkiye'den çalışmalar incelendiğinde kısıtlı sayıda araştırma bulunduğu görülmüştür. Aki ve arkadaşları tıp öğrencilerinde, klinik psikoloji doktora öğrencilerinde ve genel popülasyonda EKT'ye yönelik tutumları incelemiş, EKT'ye dair bilgisi olan tıp öğrencilerinin diğer gruplardan daha olumlu tutum içinde olduklarını bulmuşlardır (12). Harkın Gemicioğlu hemşirelik son

sınıf öğrencilerini bu bağlamda benzer yöntem ile incelemiş, hemşirelik öğrencilerinin EKT hakkındaki bilgisi arttıkça, EKT'ye yönelik olumsuz tutumlarının azaldığını göstermiştir (10).

Hastaların öznel EKT deneyimleri toplumun, hekimler ve hemşirelerin, diğer hastaların EKT ile ilgili tutumlarını değiştirme potansiyeline sahiptir. Bildiğimiz kadarıyla Türkiye'den EKT alan hastaların öznel deneyimleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Virit ve arkadaşları bipolar bozukluğu olan hastalar ve yakınlarının EKT ile ilgili deneyimlerini değerlendirmiş; katılımcıların çoğunun EKT'yi faydalı bir tedavi olarak gördüğünü, ancak önemli bir kısmının uygulama öncesi korku hissettiğini saptamıştır (13). Ercis ve arkadaşları, hastane yatışı esnasında EKT uygulanıp uygulanmamasının hastaların tedavi memnuniyetini etkilemediğini görmüşlerdir (14).

Tıp alanında son dönemde nicel araştırmaların tek başlarına yeterli olmadığı tartışılmaktadır. Nitel araştırmalarda, konunun arkasında yatan sebeplere daha fazla odaklanılabilmesi, daha çok konunun genel boyutuna yönelen nicel çalışmalara kıyasla ek avantaj sağlanabilir (15). Nitel araştırmaların, araştırmaya konu olan durumda istatistiksel veri analizinden ziyade, kişilerin olayları, durumları, nasıl ele aldıkları, olayları nasıl niteledikleri, bu olay ve durumlarla ilişkili duygu durumlarını, farklı görüşlerini ele alma yönünden avantajları mevcuttur (16). Bu nedenlerle, EKT uygulamalarında hastaların öznel deneyimlerinin nitel yöntemle incelenmesi gerekli görülmüştür.

Araştırmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri kliniğinde EKT almış hastaların EKT süreci ile ilgili öznel deneyimlerini araştırmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Katılımcılar

Çalışmamıza dâhil olma kriterleri 18 yaşında veya daha büyük olmak ve 2014 yılından sonra Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri kliniğinde EKT almış olma idi. Bu tarih aralığı güncel olarak kullanılan EKT cihazının kliniğimizde aktif olarak kullanılmaya başlandığı tarihtir (Thymatron System IV Somatics).

Dışlama kriterleri ise kişinin araştırmaya katılmayı kabul etmemesi, soruları cevaplamaya engel olacak kadar şiddetli dil problemi, anlamaya engel olacak zekâ yetersizliği veya bilişsel işlev bozukluğu bulunması, güncel ruhsal durum muayenesinde psikotik bozukluk veya bipolar bozukluk atak belirtilerinin olması, orta ve ağır şiddette depresif belirtilerin olması olarak belirlenmiştir.

Veri Toplama

Veri toplama yarı-yapılandırılmış bir form aracılığıyla yapılmıştır. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu klinisyenler tarafından önceki araştırmalar örnek alınarak hazırlanmıştır (13,17). Bu form katılımcının yaş, eğitim, medeni durum gibi sosyodemografik özelliklerine ulaşmayı amaçlar. Bununla birlikte hastalık tanısı, EKT uygulanma sebebi, EKT uygulamasına dair değişkenler ve öznel EKT deneyimi ile ilgili soruları içerir. Formda açık uçlu ve kapalı uçlu sorular bulunmaktadır.

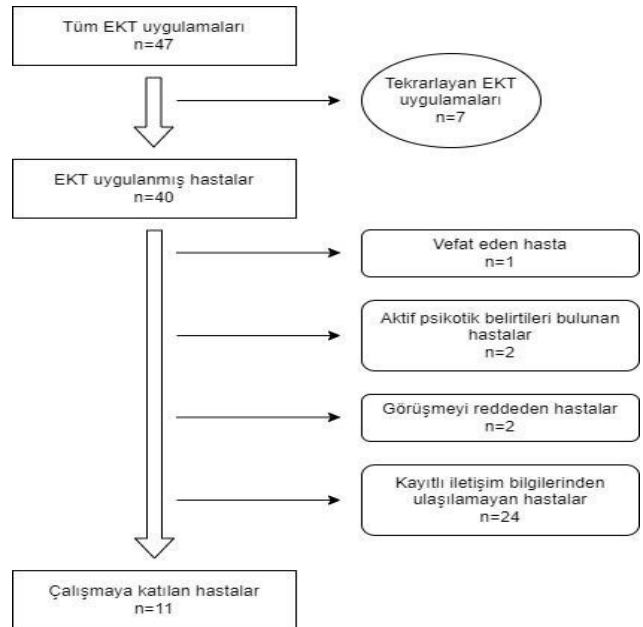
Açık uçlu sorular şunlardır:

1. EKT'den önce işlemin yapılacağına dair bilgilendirildiniz mi ?
2. Doktorlar ve hemşireler EKT'den önce size uygun şekilde ve yeterli bilgi verdi mi ?
3. EKT'nin faydalı bir tedavi olduğunu düşünüyor musunuz ?
4. EKT'nin işe yaramayan bir yöntem olduğunu düşünüyor musunuz ?
5. Karşılaştıracak olursak, sizce EKT mi daha etkilidir yoksa ilaçlar mı ?
6. EKT'den sonra yakınmalarınız arttı mı ?
7. Size göre EKT acı verici, ağrılı bir tedavi midir ?
8. EKT sonrasında hatırlamakta güçlük çektiğiniz şeyler oldu mu? Hafıza problemleri yaşadınız mı ?
9. EKT sizce korkutucu bir tedavi midir ?
10. EKT'nin tehlikeli olduğunu ve uygulanması gerektiğini düşünüyor musunuz ?
11. Sizce EKT güvenli bir tedavi midir ?
12. Sizce EKT'nin faydası mı çok, yoksa zararı mı?
13. Sizce hastalık belirtilerini yaşamak mı daha kötüdür, yoksa EKT almak mı ?

Klinik Global İzlenim Ölçeği(KGİ): Guy tarafından 1976 yılında geliştirilen KGİ, hastalık şiddetini 1'den 7'ye kadar bir aralıkta değerlendirir (18). Yüksek skorlar artmış hastalık şiddetini göstermektedir.

İşlem

01.09.2022 ile 31.12.2022 tarihleri arasında veri toplama işlemi tamamlandı. Hastane kayıtlarından EKT alan hastaların bilgilerine ulaşılmış, hastalar telefon aracılığı ile çalışmaya katılmaları için davet edilmiştir. Araştırmaya katılmadan önce katılımcılara bilgilendirilmiş onam formu hem sözlü hem de yazılı olarak iletilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcılar ile yüz yüze görüşmeler yapılmış, klinisyenler tarafından Sosyodemografik ve Klinik veri formu ile Klinik Global İzlenim Ölçeği uygulanmıştır. Bir görüşme ortalama 30 dakika sürmüştür. Açık uçlu sorular katılımcının onayı ile kayıt altına alınarak deşifre edilmiştir. 2014 ile 2022 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri kliniğinde toplam 47 EKT uygulaması yapılmıştı. Tekrarlayan şekilde EKT tedavisi alan hastalar çıkarıldığında toplam 40 hastaya EKT uygulandığı görüldü. Hastane kayıtlarından 1 hastanın vefat ettiği öğrenildi. İki hasta aktif psikotik belirtilerinin bulunması nedeniyle, 2 hasta görüşmeyi reddetmeleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Yirmi dört hastaya kayıtlı bilgilerinden ulaşılamadı. Sonuç olarak 11 hasta ile çalışma tamamlandı. İlgili akış şeması **Şekil 1**'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Akış şeması

Etik Kurul

Araştırmaya başlamadan önce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.07.2022 tarihli

ve 28 karar numaralı onay alındı. Araştırma Helsinki Deklarasyonu'na bağlı kalınarak yürütüldü.

İstatistiksel Analiz

Verinin analizi için Statistical Package for the Social Sciences programının 26. versiyonu kullanılmıştır (IBM, 2019). Veri frekans ve yüzde şeklinde sunulmuştur. Açık uçlu sorulara yanıtlar kelimesine kelimesine aynı olacak şekilde deşifre edilerek, içerik analizi yöntemi ile temalar belirlenmiştir (19). Açık uçlu sorular bir klinisyen tarafından deşifre edilmiştir. Deşifre edilen görüşme kayıtları araştırmada yer alan iki araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız olarak incelenmiş ve kodlandırma işlemi yapılmıştır. Oluşturulan kod listeleri karşılaştırılmış ve benzerlik farklılıklar tespit edilmeye çalışılmış ve ardından temalar oluşturulmuştur. Temaların oluşturulması ile birlikte bağımsız bir araştırmacıya katılımcı bilgisi gizli tutulacak şekilde bir deşifre gönderilmiş ve kodlama yapması istenmiştir. Bağımsız araştırmacının içerik analizi ile oluşturulan tema ve kodlar karşılaştırılmış ve uyumlu olduğu görülmüştür.

BULGULAR

Katılımcıların 7'si kadın (%63.6), 4'ü erkekti (%36.4). Yaş ortalaması 43.27 ± 15.9 'du. Medeni durumu bekar olanlar 7 kişi (%63.6), evli olanlar 4 kişiydi (%36.4). Hastaların 5'i üniversite mezunu (%45.4), 3'ü lise mezunu (%27.3), 3'ü ilköğretim mezunuydu (%27.3). EKT uygulanan hastaların 4'ünün tanısı unipolar depresyon (%36.4), 3'ünün bipolar bozukluk (%27.3), 2'sinin şizofreni (%18.2) ve yine 2'sinin tanısı şizoaffektif bozukluktan (%18.2). Katılımcıların hastalıkları boyunca hastaneye yatma sayıları 1 ile 7 arasında değişmekteydi, ortalama hastane yatışı sayısı 3.00 ± 2.09 'du. Çalışmaya dâhil edilen hastaların değerlendirme esnasında KGI değerleri 1 ile 3 arasında değişmekteydi, ortalama değer 1.63 ± 0.81 'di. **Tablo 1**, katılımcıların EKT uygulaması hakkında kapalı uçlu sorulara katılımcıların verdiği yanıtları göstermektedir. Buna göre, katılımcıların 6'sı (%54.5) işlem öncesinde bilgilendirilmiştir, 3'ü (%27.3) yeterli ve uygun şekilde bilgilendirildiğini ifade etmiştir. EKT uygulanan hastaların 8'i (%72.7) EKT'nin faydalı bir tedavi olduğunu düşünmektedir; buna karşılık 1'i (%9.1) EKT'nin işe

yaramadığını düşündüğünü ifade etmiştir. EKT ile ilaçların etkililik açısından karşılaştırılmasında katılımcılar benzer oranlarda yanıt vermiştir. Yan etkiler açısından hastaların deneyimleri incelendiğinde; hiçbir hastanın EKT'den sonra kötüleşmediği; 1'inin (%9.1) ağrı duyduğu, 8'inin (%72.7) hafıza problemleri yaşadığı görülmüştür. Çalışmaya katılan hastaların 2'si (%18.2) EKT'yi korkutucu bulmakta, 1'i (%9.1) tehlikeli olduğunu ve uygulanmamasının daha iyi olacağını ifade etmiştir. Hastaların 8'i (%72.7) EKT'yi güvenli bir tedavi olarak tanımlamıştır. Genel değerlendirme sorularına bakıldığında ise, Hastaların 7'si (%63.6) EKT'nin faydasının zararından daha fazla olduğunu ifade etmiştir. Hastaların 10'u (%90.9) hastalık belirtilerinin EKT'den daha olumsuz bir deneyim olduğunu belirtmiştir.

Tablo 1: EKT uygulaması hakkında kapalı uçlu sorulara katılımcıların verdiği yanıtlar

| İşlem öncesi bakım | Evet | Hayır | Kararsızım |
|--|-------------------------------|----------------------|-------------------------|
| EKT'den önce işlemin yapılacağına dair bilgilendirildiniz mi? | 6 (%54.5) | 4 (%36.4) | 1 (%9.1) |
| Doktorlar ve hemşireler EKT'den önce size uygun şekilde ve yeterli bilgi verdi mi? | 3 (%27.3) | 6 (%54.5) | 2 (%18.2) |
| EKT'nin etkililiği | | | |
| EKT'nin faydalı bir tedavi olduğunu düşünüyor musunuz? | 8 (%72.7) | 1 (%9.1) | 2 (%18.2) |
| EKT'nin işe yaramayan bir yöntem olduğunu düşünüyor musunuz? | 1 (%9.1) | 9 (%81.8) | 1 (%9.1) |
| Karşılaştırılacak olursak, sizce EKT mi daha etkilidir yoksa ilaçlar mı? | EKT 4 (%36.4) | İlaçlar 4 (%36.4) | Kararsızım 3 (%27.3) |
| EKT'nin yan etkileri | | | |
| EKT'den sonra yakınmalarınız arttı mı? | 0 (%0) | 9 (%81.8) | 2 (%18.2) |
| Size göre EKT acı verici, ağrılı bir tedavi midir? | 1 (%9.1) | 9 (%81.8) | 1 (%9.1) |
| EKT sonrasında hatırlamakta güçlük çektiğiniz şeyler oldu mu? Hafıza problemleri yaşadınız mı? | 8 (%72.7) | 2 (%18.2) | 1 (%9.1) |
| Tehlikelilik ve korkutuculuk | | | |
| EKT size korkutucu bir tedavi midir? | 2 (%18.2) | 8 (%72.7) | 1 (%9.1) |
| EKT'nin tehlikeli olduğunu ve uygulanmaması gerektiğini düşünüyor musunuz? | 1 (%9.1) | 9 (%81.8) | 1 (%9.1) |
| Sizce EKT güvenli bir tedavi midir? | 8 (%72.7) | 3 (%27.3) | 0 (%0) |
| Genel değerlendirme | | | |
| Sizce EKT'nin faydası mı çok, yoksa zararı mı? | Faydası 7 (%63.6) | Zararı 2 (%18.2) | Kararsızım 2 (%18.2) |
| Sizce hastalık belirtilerini yaşamak mı daha kötüdür, yoksa EKT almak mı? | Hastalık EKT 10 (%90.9) | EKT 1 (%9.1) | Kararsızım 0 (%0) |

Veri formunda yer alan açık uçlu sorulara verilen yanıtlarda bazı temalar öne çıkmıştır. Bu temalar **Tablo 2**'de özetlenmiştir. Oluşturulan temalar incelendiğinde EKT'nin olumlu ve olumsuz özelliklerine ilişkin deneyimler olduğu görülmüştür.

Tablo 2: EKT uygulaması ile ilgili açık uçlu sorularda elde edilen temalar

| Temalar- EKT'nin olumlu yanları | n | % |
|---|----|------|
| Hastalık belirtilerinin azalması | 10 | 90.9 |
| Yakınlarının bakımına gereksiniminin azalması | 2 | 18.2 |
| Sosyal ilişkilerin gelişmesi | 2 | 18.2 |
| Temalar- EKT'nin olumsuz yanları | n | % |
| Korku | 3 | 27.3 |
| Unutkanlık, hafıza problemleri | 3 | 27.3 |
| Anestezi yan etkisi (geç ayılma) | 1 | 9.1 |
| Hastanede yatarak uygulanması | 1 | 9.1 |

Tema 1. EKT'nin olumlu yanları

Hastalık Belirtilerinin Azalması Katılımcıların neredeyse tamamı (90.9%) EKT ile hastalıklarından kaynaklı yaşadıkları belirtilerin hafiflediğini ifade etmişlerdir. Hastalık belirtilerinin azalmasıyla birlikte hastaların bu azalmadan kaynaklı hissettikleri memnuniyetin ön planda olduğu görülmüştür. 25 yaşında şizoafektif bozukluk tanılı erkek katılımcı "*Kötü anılarımı unutmam fikri beni çok mutlu ediyordu. Vesveseliydim. Takıntılıydım. Allah hakkında peygamber hakkında vesveseliydim. Tedaviden sonra (EKT) vesveselerim azaldı*" ve bipolar afektif bozukluk tanılı 42 yaşındaki bir başka katılımcı "*Böyle hiç atak geçirmemiş, hasta olmamış gibi bir halim vardı.*" ifadeleriyle yaşadıkları çeşitli psikiyatrik hastalıklara ilişkin belirtilerin azaldığını belirtmişlerdir.

Yakınların Bakımına Gereksiniminin Azalması EKT uygulamasının ardından hastaların hastalık belirtilerinin hafiflemesiyle birlikte olumlu bulunduğu bir diğer olumlu sürecin de bakım ihtiyaçlarının azalması ve tek başlarına desteksiz işlerini yapabilmesi olarak yorumlanmıştır. 20 yaşındaki OKB tanısı olan erkek hasta bu durumu tuvalete bile desteksiz gidemezken EKT'den sonra "*yeniden doğmak gibi*" olarak tanımlamıştır. 65 yaşında unipolar depresyon tanısı alan bir kadın katılımcı da bu durumu "*Aşırı yorgun ve halsizdim, moralim sıfırdı, iş yapamıyordum. EKT'den sonra bunlar düzeldi. Yürüebiliyordum, oturabiliyordum, yemek yiyebiliyordum*" şeklinde ifade etmiştir.

Sosyal İlişkilerin Gelişmesi EKT'nin bir diğer olumlu yanı olarak sosyal ilişkilerdeki iyileşme iki katılımcı tarafından dile getirilmiştir. Belirtilerin azalması ile birlikte 39 yaşındaki şizoafektif bozukluğu olan erkek hasta sosyal ilişkilerindeki iyileşmeyi "*İnsan ilişkilerim düzeldi.*" olarak tanımlamıştır. 49 yaşında bipolar afektif tanılı olan kadın hasta da EKT öncesinde "...*Sevdiğim insanlardan bana külfet geliyordu. İnsanlara kendimi anlatamamaktan yorulmuştum.*" olarak tanımladığı ilişkideki bozulmaların EKT sonrasında "*EKT ile bunların hepsi iyileşti*" olarak tarif etmiştir.

Tema 2. EKT'nin Olumsuz Yanları

Korku katılımcılardan üçünün EKT'ye ilişkin olumsuz buldukları tarafın yaşadıkları korku olduğunu ifade etmişlerdir. 20 yaşındaki OKB tanılı hasta "*Üstümü çıkarıp siyah bir şey giydirmişlerdi. Garip hissetmişim. Biraz öyle bir*

beni siyah şey giydirip götürünce korktum yani" cümlesiyle yaşadığı korkuyu ifade etmiştir. 25 yaşındaki şizoafektif bozukluk tanılı bir başka katılımcı da "*Acaba ölür müyüm diye bir korkum vardı çok tedavisi olurken. Sonradan öğrendim ki binde bir ihtimalmiş, birmiş. Yersiz bir korkuymuş*" sözleriyle EKT uygulama öncesi korkuya işaret etmiştir. 67 yaşında unipolar depresyon tanılı kadın hasta da "*En kötü şey, korku*" ifadesiyle tek olumsuzluğun korku olduğu vurgulamıştır.

Unutkanlık, Hafıza Problemleri Olumsuz olarak ortaya çıkan bir diğer temanın unutkanlık olduğu dikkat çekmiştir. Katılımcıların bir kısmı EKT sonrası meydana gelen unutkanlığı olumsuz bir çıktı olarak tanımlamıştır. 55 yaşındaki unipolar depresyon tanılı katılımcı "*Gözle görülür, elle tutulur, bir şey yok, unutkanlık oldu. En olumsuz şey unutkanlık*" ve yine unipolar tanılı 26 yaşındaki erkek hastada tek olumsuzluğunun "*unutkanlık*" olduğunu rapor etmişlerdir.

Anestezi Yan Etkisi (Geç Ayılma) EKT uygulamasının olumsuzluğu olarak sadece 65 yaşındaki unipolar depresyon tanılı katılımcının "*EKT uygulanınca kendime gelememişim. Doktor pıhtı olabilir dedi. Doktor EKT'yi yarım bıraktı. 3 seans aldım. EKT olduktan sonra kollarımı kaldıramıyorum. Ağrı oluştu*" EKT'ye bağlı komplikasyon olarak anestezi den geç uyanma olduğunu ifade etmiştir.

Hastanede Yatarak Uygulanması ortaya çıkan diğer bir temanın işlemin hastanede yapılıyor olması olarak belirlenmiştir. 42 yaşında bipolar afektif bozukluk tanılı kadın katılımcı bu durumu "*Böyle hastanede durmak istemiyordum. Hastaneden nefret ediyordum*" şeklinde ifade etmiştir. Bununla birlikte üç katılımcı ise EKT'ye yönelik olumsuz bir çıktının olmadığını ifade etmiştir. Katılımcılardan 49 yaşında bipolar afektif bozukluk tanılı kadın hasta bu durumu "*Olumsuz bir şey hatırlamıyorum. Hastalık o kadar olumsuz ki, EKT vız geldi*" ifadesiyle hastalıktan daha olumsuz bir sürecin olmadığını vurgulamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışma EKT uygulanan hastaların öznel deneyimlerini tespit etmeyi amaçlamıştır. Bu bölümde hastaların deneyimleri ile ilgili bulgular sıralanarak tartışılmıştır. Araştırmamıza katılan hastaların yaklaşık yarısı EKT uygulaması hakkında bilgilendirildiğini ifade etmiştir, bunlar-

dan daha azı bilgilendirmeyi yeterli bulmuştur. EKT öncesi bilgilendirme yapılması, işleme yönelik olumsuz tutumları değiştirebilir (11). Bilgi eksikliği ise EKT uygulanan hastalarda anksiyete ve korkuyu arttırabilmektedir (20). Hong Kong'da yapılan bir çalışmada hastaların büyük kısmının tedavi hakkında bilgi eksikliği olduğunu göstermiştir (21). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi hastanesindeki EKT uygulamalarında hastaların işlem öncesinde rutin olarak bilgilendirilmiş olmalarına rağmen, hastaların yaklaşık yarısının kendisine uygulama ile ilgili bilgilendirme yapılmadığını belirtmesi düşündürücüdür. Bunun bir sebebi, EKT'nin neden olabileceği bellek bozuklukları olabilir. EKT'nin uzun süreli bellek üzerine etkisi üzerine çelişkili bulgular vardır ve bazı çalışmalarda EKT uygulanan hastaların geri dönüşümsüz retrograd amnezi yaşadığını ifade ettiği görülmüştür (22). Ancak, bu öznel yakınmaların EKT ile ilişkilendirilmesine bazı nöropsikolojik çalışmalar karşı çıkmıştır (23). Bununla birlikte, olumsuz beklentiler, bilgi eksikliği nedeni ile bazı hastaların EKT öncesi var olan öznel bellek bozukluğunu, EKT ile ilişkilendirebileceği düşünülmüştür. Coman ve meslektaşlarının 2022 yılında yaptıkları bir çalışmada, rutin olarak bilgilendirilen hastaların büyük kısmının tedavi süreci hakkında yeterince bilgilendirildiğini, diğer birkaç katılımcının ise bilgi sahibi olmadıklarını söyledikleri, katılımcıların süreç boyunca bilgi desteği istedikleri göstermiştir (22). Çalışmamızda hastaların işlem öncesinde bilgilendirilmesi ancak bilgilendirmenin süreçte tekrarlanmaması, bilgilendirilmenin yetersiz bulunmasına neden olmuş olabilir.

Hastaların önemli bir kısmı EKT'yi faydalı bulmaktadır. Hastalık belirtilerinin azalması, bakım verenlerden bağımsızlaşma ve sosyal ilişkilerin gelişmesi EKT'nin olumlu özellikleri olarak tanımlanmıştır. EKT birçok hastalıkta güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya devam etmektedir. EKT uygulayıcıların diğer yöntemleri daha öncelikli olarak denemesinden ötürü, zaman zaman geri planda kalabilse de özellikle majör depresif bozuklukların tedavisinde çok etkili bir rol oynamaktadır (24 - 25). EKT tedavisi ile iyileşme oranları birçok çalışmada benzer şekilde %70-90 olarak bulunmuştur (26, 27). Depresif bozukluklar dışında, tedaviye dirençli şizofrenide (28), şizofrenideki negatif

belirtilerde, şizofrenideki bilişsel problemleri düzeltmede ve yaşam kalitesini iyileştirmede (29) etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tüm psikiyatrik hastalıklarda görülen ve genel topluma göre psikiyatri hastalıklarında daha fazla görülen intihar riskini de azalttığı gösterilen çalışmalar mevcuttur (30). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde, hastaların EKT sonrası önemli ölçüde iyileşme gösterdikleri görülmekte, bu da EKT'nin etkili bir tedavi olduğunu bize tekrar hatırlatmaktadır.

Çalışmamıza katılan, EKT uygulanmış hastaların önemli bir kısmı, EKT aldığı dönem yeme içme reddi ve özkıyım düşünceleri olduğundan bahsetmiştir. Bu durum, klinisyenler tarafından EKT'nin öncelikli olarak yaşamı tehdit eden durumlarda tercih edilmesi ile ilgili olabilir. Etkililiğini ve güvenilirliğini kanıtlayan birçok kanıtla rağmen EKT gereğinden az tercih edilmektedir. Psikiyatrist dışındaki ruh sağlığı çalışanları, diğer branşlardaki doktorlar ve hatta psikiyatristler tarafından EKT'ye yönlendirilme gereğinden az yapılmaktadır (31). Bütün seçenekler tüketildikten sonra EKT uygulanması hastalık süresinin uzamasından maddi kayıplara kadar birçok alanda olumsuz duruma yol açmaktadır (3). Ayrıca, depresyonda farklı başarısız ilaç denemelerinin ve bunun sonucu olarak uzun süreli depresyon dönemlerinin EKT'ye yanıtı azaltılabileceği öne sürülmüştür (32).

Bir hasta EKT'yi acı verici ve ağrılı olarak tanımlasa da, 9 hasta işlem sırasında ve sonrasında ağrı hissetmediğini belirtmiştir. EKT'nin 1940'lı yıllardan sonra genel anestezi altında uygulanmasından önce sık olarak kas ağrıları ve ekstremitte travmaları gelişmekte iken; genel anestezi altında EKT uygulanmasından sonra, sayılan komplikasyonlar çok az görülmeye başlamıştır (33). Kliniğimizde uygulanan EKT işlemi de genel anestezi altında ve kas gevşetici kullanılarak (süksinilkolin veya rokuronyum) yapılmaktadır, böylece hastaların EKT ile ilgili ağrı yaşamaması hedeflenmektedir.

Hastaların %72.7'si EKT sonrasında hafıza problemleri yaşadığını belirtmiştir. EKT, psikiyatride halen en etkili ve güvenli tedavilerden birisi olmasına rağmen, hafıza ile ilgili yan etkileri en yaygın yan etkilerden birisini oluşturmaktadır (34). Yapılan bazı çalışmalarda EKT sonrası, biliş-

sel ve hafıza ile ilgili fonksiyonların birkaç hafta içerisinde uygulama öncesi düzeye döndüğünü göstermektedir (35, 36) Bu çalışmalara rağmen, bu çalışmaların EKT'den sonraki uzun süreli hafıza bulgularını ölçmemesi ve ölçülen hafıza parametrelerinin azlığı eleştirilene neden olmuştur (37). Sackeim ve meslektaşları tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada EKT'den 6 ay sonraki kapsamlı bilişsel işlevler incelenmiştir; işlem hızı ve otobiyografik bellekte bozulmalar görülürken diğer bilişsel işlevlerin normale döndüğü ile gösterilmiştir (38). EKT'nin uzun süreli bellek üzerine etkisi üzerine ise çelişkili bulgular vardır ve bazı çalışmalarda EKT uygulanan hastaların geri dönüşümsüz retrograd amnezi yaşadığını ifade ettiği görülmüştür (22). Öznel olarak tanımlanan bu hafıza ile ilgili şikayetlere, yapılan bazı nöropsikolojik çalışmalar karşı çıkmıştır (23). Olumsuz beklentiler, bilgi eksikliği nedeniyle bazı hastaların da EKT öncesi olan öznel bellek bozukluğunu, EKT'ye bağlayabileceği düşünülmüştür (24). Tüm bu bilgiler eşliğinde, genel olarak söylenebilecek olan EKT'nin uygulamadan sonraki kısa süre içerisinde birçok hastada hafıza problemlerine yol açabildiğidir. Ancak bu etkinin uzun vadede de devam edip etmediği yönünde çalışmalar çelişkili bulgular saptamıştır, bizim çalışmamızda da EKT'den uzun bir zaman geçtikten sonra hastaların hafıza problemleri belirtmesi de göz önüne alındığında bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmaya katılanların çoğu EKT'nin tehlikeli olmadığını, korkutucu olmadığını ve güvenli olduğunu düşünmektedir. EKT çalışmalarının çoğunluğu etkinlik ve güvenlik araştırmalarıyla ilgilidir ve hasta memnuniyetini ölçen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (39). EKT alan 50 hastanın kabul edildiği bir çalışmada, hastaların EKT sonuçlarından, uygulayan personelden, ve EKT'nin semptom giderici etkilerinden sırasıyla %54, %58 ve %63 oranında memnun olduğu görülmüştür (40). Takamiya ve meslektaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada ise hastaların yaklaşık %80'inin EKT uygulamasından memnuniyet duyduğu görülmüştür (32). Oysa medyada ve sinemada EKT temsilleri oldukça olumsuzdur (39). Sinema ve televizyonda EKT temsillerini inceleyen bir araştırmada, EKT uygulama motivasyonlarını davranış kontrolü ve işkence olarak sunulmuştur (41).

Ana akım medyada EKT hakkında güncel ve kanıta dayalı bilgilerin verilmesine ihtiyaç vardır. Böylece EKT'ye yönelik önyargılar hafifletilebilir.

Hastalar EKT'nin faydasının zararından daha çok olduğunu ve hastalık belirtilerinin daha olumsuz deneyimler olduğunu ifade etmişlerdir. EKT tamamen risksiz bir uygulama değildir, kardiyovasküler yan etkiler, bilişsel yan etkiler meydana gelebilmektedir (26). EKT'ye bağlı ortaya çıkan yan etkilerinin alınan önlemlerle azaltılabildiği, çoğunun da zararsız ve geçici olduğu bilinmektedir (1). Ayrıca ağır ruhsal hastalık ile yaşamının pek çok olumsuz yönü bulunmaktadır. Örneğin psikiyatrik hastalığı olanlar, genel toplumdan 10 ila 25 yıl az yaşamaktadırlar (42, 43). Ruhsal hastalıklar yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir (44, 45). EKT uygulaması bir takım riskler barındırır da, tedavi edilmeyen ruhsal hastalıkların da hastalıkla yaşayan kişiye ve topluma getirdiği yük hesap edilmelidir.

Bir hasta EKT'nin kötü anıları unutturduğunu düşündüğünü belirtmiştir. EKT hakkında özellikle antipsikiyatri akımı ile gündeme gelen tartışmalar, özellikle filmler üzerinden yansıtılan, EKT'nin bireyleri kontrol etmek üzerine uygulanan insanlık dışı ve cezalandırıcı bir tedavi yöntemi olduğu vurgusuyla sürmektedir (46). Bazı televizyon programlarında EKT uygulanma sebebinin anıların silinmesi olarak gösterilmektedir (41). EKT'yle ilgili klinik deneyime sahip olma seviyesi azaldıkça, bilgi kaynağı olarak filmlere güvenme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). EKT'nin medyada, filmlerde olumsuz biçimde yer bulması, EKT hakkında yanlış bilgilerin ve mitlerin devam etmesine sebep olmakta, bu da bazı hastaların EKT hakkında yanlış bilgi sahibi olabilmesine yol açmaktadır. Bizim çalışmamızda da hastanın, EKT'nin kötü anıları unutturmak için yapıldığına inancı, bu yanlış bilgilendirmelerin ve mitlerin etkisi ile ortaya çıkmış olabilir. Hedef popülasyonun önemli bir kısmına hastane kayıt sistemindeki telefon numaralarından ulaşılamamıştır. Bu katılımcı kaybı çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Çalışmamızın güçlü yönü ise, EKT uygulanan hastaların öznel deneyimlerini nitel yöntemle inceleyen Türkiye'den ilk çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak; EKT'nin etkililiğini ve güvenliliğini gösteren onca çalışmaya rağmen, geçmişte

yapılan yanlış uygulamalar, yanlış bilgilendirmeler, mitler nedeniyle EKT 'son çare' olarak görülmekte ve hem gereğinden az kullanılmakta, kullanılmasına karar verildiğinde ise tedavinin ileri aşamalarında tercih edilmektedir. EKT'nin bu 'kötü ün'e rağmen tercih edilip, uygulandığı zamanlarda ise hasta deneyimlerinin genelde olumlu olduğu, iyileşme oranlarında ise diğer tedavilere kıyasla daha yüksek bulunduğu görülmüştür. EKT hakkında özellikle söylenen ağrılı, acı verici, bir yöntem olduğu yorumları neredeyse, güncel EKT uygulamalarında, hastalar tarafından hiç belirtilmemekle beraber, hafıza problemleri halen EKT'nin en çok bildirilen ve hastaların çekinmesine yol açan en önemli yan etki olarak göze çarpmaktadır.

EKT'nin topluma ve sağlık çalışanlarına gerçekçi bir biçimde tanıtılması, EKT'nin uygulanmasının önündeki davranışsal engelleri aşmaya yardımcı olabilir. Endikasyon varlığında uygulanan EKT, etkili ve güvenlidir. EKT alan hastaların çoğu tedaviden memnun kalmıştır.

KAYNAKLAR

- Zeren T, Tamam L, Evlice YE. Elektrokonvülsif Terapi (EKT): Bir Genel Değerlendirme. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2003;12(4):340-78.
- Cattaneo CI, Ressico F, Fornaro M, Fazzari G, Perugi G. The shocking attitude toward electroconvulsive therapy in Italy. CNS Spectr. 2022;27(2):131-3.
- Kellner CH, Obbels J, Sienaert P. When to consider electroconvulsive therapy (ECT). Acta Psychiatr Scand. 2020;141(4):304-315.
- Golenkov A, Ungvari GS, Gazdag G. Public attitudes towards electroconvulsive therapy in the Chuvash Republic. Int J Soc Psychiatry. 2012;58(3):289-94.
- Khan G, Nazar Z, Haq MMU, Hussain MI. Assessment of attitudes of patients with psychiatric disorders regarding electroconvulsive therapy as a treatment option. Pak J Med Sci. 2020;36(3):565-8.
- Zong QQ, Qi H, Wang YY, et al. Knowledge and attitudes of adolescents with psychiatric disorders and their caregivers towards electroconvulsive therapy in China. Asian J Psychiatr. 2020;(49):1-5.
- Ezeobele IE, Ekwemalor CC, Pinjari OF, et al. Current knowledge and attitudes of psychiatric nurses toward electroconvulsive therapy. Perspect Psychiatr Care. 2022;58(4):1967-72.
- Ithman M, O'Connell C, Ogunleye A, et al. Pre- and Post-Clerkship Knowledge, Perceptions, and Acceptability of Electroconvulsive Therapy (ECT) in 3rd Year Medical Students. Psychiatr Q. 2018;89(4):869-80.
- McFarquhar TF, Thompson J. Knowledge and attitudes regarding electroconvulsive therapy among medical students and the general public. J ECT. 2008;24(4):244-53.
- Harkin Gemicioğlu Ş. Hemşirelik Son Sınıf Öğrencilerinin Elektrokonvülsif Tedavi Hakkında Bilgi ve Tutumlarının Belirlenmesi: Gözleme Dayalı Kesitsel Bir Çalışma. J Higher Edu Sci. 2022;12(1):102-10.
- Mausling MB, Macharia M, Jordaan GP. Junior medical students knowledge about and attitudes towards electroconvulsive therapy in a South African setting. S Afr J Psychiatr. 2017;(23):1-6.
- Aki OE, Ak S, Sonmez YE, Demir B. Knowledge of and attitudes toward electroconvulsive therapy among medical students, psychology students and the general public. J ECT. 2013;29(1):45-50.
- Virit O, Ayar D, Savas HA, Yumru M, Selek S. Patients and their relatives attitudes toward electroconvulsive therapy in bipolar disorder. J ECT. 2007;23(4):255-9.
- Ercis M, Seçkin M, Ayık B, Üçok A. Correlates of Patient Satisfaction in Psychiatric Inpatient Care: A Survey Study from a Tertiary Hospital in Turkey. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2021;59(4):38-47.
- Sönmez S, İlgün G. Nitel Araştırma Yöntemlerinin Sağlık Hizmetleri Bağlamında İncelenmesi. Balıkesir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 2018;21(40):375-400.
- Ertugay F. Sosyal Bilimlerde Nitel Araştırma/Esnek Desen Araştırması: Alana İlişkin Zorluklar, Sorunlar ve İmkânlar. Nitel Sosyal Bilimler Dergisi. 2019;1(1):48-68.
- Malekian A, Amini Z, Maracy MR, Barekatin M. Knowledge of attitude toward experience and satisfaction with electroconvulsive therapy in a sample of Iranian patients. J ECT. 2009;25(2):106-12.
- Guy W. ECDEU Assessment Manuel For Psychopharmacology. <https://archive.org/details/ecdeuasessmentm1933guyw/page/417/mode/1up>. Erşim Tarihi: 01.07.2010.
- Erlingsson C, Brysiewicz P. A hands-on guide to doing content analysis. Afr J Emerg Med. 2017;7(3):93-9.
- Dowman J, Patel A, Rajput K. Electroconvulsive therapy: attitudes and misconceptions. J ECT. 2005;21(2):84-7.
- Tang WK, Ungvari GS, Chan GW. Patients and their relatives knowledge of, experience with, attitude toward, and satisfaction with electroconvulsive therapy in Hong Kong, China. J ECT. 2002;18(4):207-12.
- Coman A. Recipients experience with information provision for electroconvulsive therapy (ECT). BMC Psychiatry. 2022;22(1):86.
- Prudic J, Peyser S, Sackeim HA. Subjective memory complaints: a review of patient self-assessment of memory after electroconvulsive therapy. J ECT. 2000;16(2):121-32.

- 24.** Sigström R, Nordenskjöld A, Juréus A, et al. Long-term subjective memory after electroconvulsive therapy. *BJPsych Open*. 2020;6(2):1-7.
- 25.** Ma ML, He LP. Electroconvulsive therapy plays an irreplaceable role in treatment of major depressive disorder. *World J Clin Cases*. 2022(6);16:5515-7.
- 26.** Sağlam Aykut D, Civil Arslan F, Özkorumak Karagüzel E, Selçuk E, Uysal S, Tiryaki A. A General View of Electroconvulsive Therapy Practices in a Psychiatry Clinic of an University Hospital. *J Clin Psy*. 2017;20(2):114-20.
- 27.** Li DJ, Wang FC, Chu CS, et al. Significant treatment effect of add-on ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy in depressive patients: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(1):29-41.
- 28.** Sinclair DJM, Zhao S, Qi F, Nyakyoma K, Kwong JSW, Adams CE. Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2019;45(4):730-2.
- 29.** Chhoa KH, Chee KY. Bridging electroconvulsive therapy in schizophrenia with cognition and quality of life. *Ann Acad Med Singap*. 2022;51(7):390-1.
- 30.** Kellner CH, Fink M, Knapp R, et al. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):977-82.
- 31.** Grözinger M, Smith ES, Conca A. On the significance of electroconvulsive therapy in the treatment of severe mental diseases. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(7-8):297-302.
- 32.** Takamiya A, Sawada K, Mimura M, Kishimoto T. Attitudes Toward Electroconvulsive Therapy Among Involuntary and Voluntary Patients. *J ECT*. 2019;35(3):165-9.
- 33.** Zengin SÜ, Salihoğlu Z. Elektrokonzülif Terapi Uygulamalarında Anestezi Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics 2018;11(1):75-9.
- 34.** Eggleston K, Porter R. Subjective memory impairment after electroconvulsive therapy - potentially modifiable?. *BJPsych Open*. 2020;6(3):1-2.
- 35.** Semkovska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2010;68(6):568-77.
- 36.** Semkovska M, McLoughlin DM. Measuring retrograde autobiographical amnesia following electroconvulsive therapy: historical perspective and current issues. *J ECT*. 2013;29(2):127-33.
- 37.** Mohn C, Rund BR. Maintained Improvement of Neurocognitive Function in Major Depressive Disorders 6 Months after ECT. *Front Psychiatry*. 2016;(7):1-6.
- 38.** Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, et al. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(1):244-54.
- 39.** Chakrabarti S, Grover S, Rajagopal R. Electroconvulsive therapy: a review of knowledge, experience and attitudes of patients concerning the treatment. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(3):525-37.
- 40.** Rajagopal R, Chakrabarti S, Grover S. Satisfaction with electroconvulsive therapy among patients and their relatives. *J ECT*. 2013;29(4):283-90.
- 41.** Sienaert P. Based on a True Story? The Portrayal of ECT in International Movies and Television Programs. *Brain Stimul*. 2016;9(6):882-91.
- 42.** Demir S, Bulut M, İbiloğlu AO, Güneş M, Şimsek Ş, Sır A. Psikiyatri Kliniğinde Yatan Hastaların Komorbid Somatik Hastalıkları. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2016;7(26):1-10.
- 43.** Döngel Demirel B, Tamam L, Kır G. Şizofrenide Görülen Tıbbi Durumlar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2017;9(3):363-78.
- 44.** Cansız A, İnce B, Altınbaş K, Kurt E. Duygudurum kliniğinde takip edilen bipolar bozukluk tanılı hastalarda ölüm nedenlerinin değerlendirilmesi. *J Clin Psy*. 2018;21(4):389-96.
- 45.** Helvacı Çelik F, Hocaoğlu Ç. Major Depresif Bozukluk Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2016;6(1):51-66.
- 46.** McDonald A, Walter G. Hollywood and ECT. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21(3):200-6.

YAŞLI YETİŞKİNLERDE İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARININ TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ, ETİYOLOJİK AJANLAR VE MORTALİTE RİSK FAKTÖRLERİ

DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS, ETIOLOGICAL AGENTS, AND RISK FACTORS FOR MORTALITY OF URINARY TRACT INFECTIONS IN OLDER ADULTS

Cihan SEMET

İnegöl Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

ÖZET

AMAÇ: İdrar yolu enfeksiyonları yaşlı erişkinlerde sıklıkla görülmekte ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı, idrar yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan yaşlı hastaların klinik özelliklerini, bakteriyel etiyojilerini, antimikrobiyal direnç paternlerini ve mortalite için risk faktörlerini karakterize etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2018 ile Aralık 2022 tarihleri arasında idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatırılan ≥ 65 yaş 118 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonları Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention) kriterlerine göre tanımlanmıştır. İdrar kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç oranları belirlenmiştir. Mortalite ile ilişkili risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Hastaların %50,8'i kadındı; ortalama yaş $72,5 \pm 7,0$ yıldır. En sık görülen semptomlar dizüri (%65,3), anoreksi (%65,3) ve yan ağrısı (%57,6) idi. En sık izole edilen patojen *Escherichia coli* (%29,4) olmuştur. Olguların 49'u (%41,5) nosokomial idrar yolu enfeksiyonu idi. Tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite 48 hastada (%40,6) gözlenirken, 22 hastada (%18,6) doğrudan idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili hastane içi mortalite görülmüştür. Ürosepsis (odds ratio (OR):13.518, %95 CI: 1.711-106.793, $p=0.014$), böbrek taşı (OR:7.529, %95 CI: 1.596-35.525, $p=0.011$) ve çok ilaca dirençli organizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonları (OR: 18.612, %95 CI: 1.564-4.283, $p<0.001$) mortalite için bağımsız risk faktörleri, uygun tedavinin (OR: 0.090, %95 CI: -3.736--1.085, $p<0.001$) mortalite için bağımsız bir koruyucu faktör olduğu bulunmuştur.

SONUÇ: Yaşlı yetişkinlerde idrar yolu enfeksiyonları çok çeşitli semptomlarla ortaya çıkar ve ağırlıklı olarak ilaca dirençli *Escherichia coli*'den kaynaklanır. Ürosepsis ve böbrek taşları mortalitenin kritik belirleyicileridir ve hızlı ve uygun yönetim stratejilerine duyulan ihtiyacı vurgular. Yaşlı yetişkinlerde idrar yolu enfeksiyonlarının etiyojisi, klinik özellikleri ve mortalite risk faktörlerinin bilinmesi, bu hassas popülasyonda enfeksiyon yönetimini optimize etmek için çok önemlidir.

ANAHTAR KELİMELELER: İdrar yolu enfeksiyonu, Yaşlı, Etiyoloji, Direnç, Mortalite.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Urinary tract infections are common in older adults and associated with significant morbidity and mortality. This study aimed to characterize the clinical features, bacterial etiologies, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for mortality in elderly patients hospitalized with urinary tract infection.

MATERIAL AND METHODS: Data were retrospectively analyzed from 118 patients aged ≥ 65 years hospitalized with a diagnosis of urinary tract infection between January 2018 and December 2022. Urinary tract infections were defined according to Centers for Disease Control and Prevention criteria. Isolated microorganisms in urine cultures and antimicrobial resistance rates were determined. Risk factors associated with mortality were evaluated by logistic regression analysis.

RESULTS: 50.8% of patients were female; the mean age was 72.5 ± 7.0 years. The most common symptoms were dysuria (65.3%), anorexia (65.3%), and flank pain (57.6%). Forty-nine patients (41.5%) had nosocomial urinary tract infections. All cause in hospital mortality was observed in 48 patients (40.6%), and 22 patients (18.6%) had in-hospital mortality directly related to urinary tract infection. Urosepsis (OR: 13.518, 95% CI: 1.711-106.793, $p=0.014$), kidney stones (OR: 7.529, 95% CI: 1.596-35.525, $p=0.011$) and urinary tract infections caused by multidrug-resistant organisms (OR: 18.612, 95% CI: 1.564-4.283, $p<0.001$) were independent risk factors for mortality, and appropriate treatment (OR: 0.090, 95% CI: -3.736--1.085, $p<0.001$) was an independent protective factor for mortality.

CONCLUSIONS: Urinary tract infections in elderly adults present with a wide range of symptoms and are predominantly caused by drug-resistant *Escherichia coli*. Urosepsis and kidney stones are critical determinants of mortality, emphasizing the need for rapid and appropriate management strategies. Understanding the etiology, clinical features, and mortality risk factors of urinary tract infections in elderly adults is crucial for optimizing infection management in this vulnerable population.

KEYWORDS: Urinary tract infection, Elderly, Etiology, Resistance, Mortality.

Geliş Tarihi / Received: 26.10.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 05.03.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Cihan SEMET

İnegöl Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

E-mail: semetcihan@gmail.com

Orcid No : 0000-0003-2210-820X

Etik Kurul (Ethical Committee): Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (2011-KAEK-25, 2023/05-01).

INTRODUCTION

The older adult population is experiencing unprecedented growth in nearly every nation, with this upward trend expected to persist in the coming years (1). Among the various healthcare challenges older adults face, urinary tract infections (UTIs) are the most prevalent hospital-acquired infections within geriatric care facilities (2). Older patients are at higher risk for UTIs due to limited daily physical movement, bladder dysfunctions due to aging, frequent use of urinary catheters and antimicrobials for various reasons, and frequent hospitalizations. The severity of the illness ranges from pyelonephritis, which may be fatal, to relatively benign cystitis. The etiological profile of UTIs in older adults is dominated by *Escherichia coli* (*E. coli*), followed by other gram-negative bacteria, such as *Klebsiella*, *Proteus*, and *Pseudomonas* species, and gram-positive bacteria, such as *Enterococcus* and *Staphylococcus* species (3). Rapid initiation of empirical antimicrobial therapy in UTIs occurring in older adults may improve clinical outcomes (4). The fact that the known classical symptoms of UTIs in older adults are more subtle causes delays in diagnosis. Delays in diagnosis cause various complications and lead to difficulties in disease management (5). To prevent these and improve health care, clinicians must be more sensitive to diagnosing UTIs in older adults. This article aims to comprehensively understand the etiological profiles and prognosis of UTIs in older adults.

MATERIALS AND METHODS

This is a single-center retrospective cohort study to evaluate the etiological profile and prognosis of UTI in elderly patients. Patients aged 65 years and older who were hospitalized with a diagnosis of UTI in a secondary care public hospital between January 1, 2018 and December 31, 2022 were included in the study.

Demographic information, clinical symptoms, comorbidities, laboratory parameters including serum leukocytes, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) at the time of diagnosis were obtained from the electronic file recording system. UTI definitions were made based on the surve-

illance criteria determined by Centers for Diseases Control and Prevention/National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN) (6). The uncomplicated and complicated UTI categories are defined according to the European Association of Urology guidelines. The uncomplicated group includes non-pregnant women without apparent anatomical or functional abnormalities of the urinary tract. The complicated group comprises individuals with risk factors such as those with anatomic or functional abnormalities, urinary catheter users, renal disease, pregnant women, men, and immunodeficiency diseases (7). CDC standard definitions for nosocomial UTIs were used (8). Past UTI history is defined as the previous 12 months before admission, and past antibiotic use and hospitalization are defined as the last three months before admission. Urine samples obtained from patients for diagnostic purposes were evaluated biochemically and sterile midstream urine samples were evaluated microbiologically. For microbiological examination, midstream urine samples were collected and inoculated with 5% sheep blood agar and eosin methylene blue agar. These samples were then incubated at 37°C for 24-48 hours. Growth of 100,000 CFU/mL bacteria was considered significant. Detection of more than one organism in a single urine sample was interpreted as contamination. Microorganisms were considered multidrug-resistant organisms (MDRO) in case of expressing an acquired resistance to at least one agent in three or more antimicrobial categories (9).

The diagnosis of sepsis is based on the criteria for systemic inflammatory response syndrome in the presence of infection. The diagnosis is made when two or more of the following conditions are present: Heart rate in excess of 90 bpm; respiratory frequency in excess of 20 breaths per minute or pCO₂ less than 32 mmHg; white blood cell count in excess of 12,000/μL, less than 4,000/μL or within the normal range but with more than 10% band forms; body temperature above 38°C or below 36°C (10).

Appropriate treatment was defined as treatment that matches the in vitro susceptibility of the pathogen (11). The timing of appropriate antibiotic therapy is determined from the time of urine culture collection to the administration of the first

dose of antibiotic therapy with documented in vitro sensitivity to the identified pathogen.

Ethical Committee

The study was approved by University of Health Sciences Bursa Yuksek İhtisas Training and Research Hospital Ethics Committee (Approval No. 2011- KAEK-25, Dated: 2023/05-01). The study was carried out according to the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

The study's participants' demographic and clinical details were delineated through descriptive analysis. We verified the normality of the variables with the Shapiro-Wilk assessments. Continuous data were presented either as average \pm standard variation or as a range from minimum to maximum values. To contrast continuous data across groups, we employed either Mann-Whitney U evaluations or t-examinations. Categorical data were detailed in terms of counts and proportions; group comparisons were made using either Pearson's chi-square or Fisher's precise chi-square assessments. To determine potential mortality risk factors, we implemented univariate logistic regression methods. Variables with a p-value of less than 0.10 in the univariate study were subsequently evaluated with a multivariate logistic regression to pinpoint key mortality-associated risks. The SPSS software version 28.0 facilitated all statistical investigations, setting the significance bar at $p < 0.05$.

RESULTS

In our study of older adults with urinary tract infections (UTI), the 118 participants had an average age of 72.5 ± 7.0 years, with 50.8% being female. The patients frequently had concurrent chronic diseases including diabetes mellitus (45.8%), cerebrovascular disease (36.4%), and malignancy (31.4%). Additionally, approximately half of the patients had a history of urinary incontinence, antimicrobial use within the past 3 months, and UTI within the previous 12 months. The most common symptoms were pain during urination (65.3%), loss of appetite (65.3%), and flank pain/renal angle tenderness (57.6%) (**Table 1**). In our study, a significant proportion of UTIs were complicated, with 77 cases (65.2%) classified as such, and additionally, 49 patients

(41.5%) had nosocomial UTIs acquired in the hospital setting. Secondary bacteremia, in which bacteria entered the bloodstream, was present in 23 patients (19.4%), and UTIs caused by MDRO were found in 37 cases (31.4%). Eighty-four patients (71.2%) received appropriate treatment for their condition. The mean time to initiation of appropriate antibiotic treatment was 3.53 days. All-cause in-hospital mortality was observed in 48 patients (40.6%), and 22 patients (18.6%) had in-hospital mortality directly related to UTI. The mean time from UTI diagnosis to death was 15.60 days (Table 1).

Table 1: Basic characteristics of the study population

| Variables | UTI (n=118) |
|--|------------------|
| Age, years, mean \pm SD | 72.5 \pm 7.0 |
| Gender, female, no. (%) | 60 (50.8) |
| Body Mass Index, (kg/m ²), mean \pm SD | 27.5 \pm 2.7 |
| Complicated UTIs, no. (%) | 77 (65.2) |
| Nosocomial UTIs, no. (%) | 49 (41.5) |
| Peripheral artery disease, no. (%) | 30 (25.4) |
| Coronary artery disease, no. (%) | 53 (44.9) |
| Chronic obstructive lung diseases, no. (%) | 29 (24.6) |
| Cerebrovascular disease, no. (%) | 43 (36.4) |
| Diabetes mellitus, no. (%) | 54 (45.8) |
| Chronic kidney disease, no. (%) | 22 (18.6) |
| Malignancy, no. (%) | 37 (31.4) |
| Hypotroidi or Hypertroidi, no. (%) | 27 (22.9) |
| Dementia, no. (%) | 33 (28.0) |
| Rheumatoid arthritis, no. (%) | 12 (10.2) |
| Bedsore, no. (%) | 37 (31.4) |
| Kidney stones, no. (%) | 55 (46.6) |
| Prostate hypertrophy, no. (%) | 30 (25.4) |
| Urinary incontinence, no. (%) | 56 (47.5) |
| Fecal incontinence, no. (%) | 27 (22.9) |
| Chronic steroid or immunosuppression therapy, no. (%) | 23 (19.5) |
| Urinary catheter, no. (%) | 74 (62.7) |
| Albumin, (g/L), mean \pm SD | 38 \pm 5.8 |
| Antimicrobial use within 3 months, no. (%) | 55 (46.6) |
| Previous hospitalization within 3 months, no. (%) | 51 (43.2) |
| Previous UTI within 12 months, no. (%) | 59 (50.0) |
| Abdominal pain, no. (%) | 58 (49.2) |
| Flank pain/renal angle tenderness, no. (%) | 68 (57.6) |
| Pain when urinating, no. (%) | 77 (65.3) |
| Loss of appetite, no. (%) | 77 (65.3) |
| Secondary bacteremia, no. (%) | 23 (19.4) |
| Multidrug-resistant organisms infection, no. (%) | 37 (31.4) |
| Appropriate treatment, no. (%) | 84 (71.2) |
| Time to appropriate antibiotic therapy (days), mean \pm SD | 3.53 \pm 2.02 |
| Time from diagnosis to death (days), mean \pm SD | 15.60 \pm 5.28 |
| All-cause in-hospital mortality, no. (%) | 48 (40.6) |
| Attributable in-hospital mortality, no. (%) | 22 (18.6) |

In our study, the most commonly isolated uropathogen was *E. coli*, which accounted for 29.4% of all isolates (**Table 2**). *E. coli* showed high rates of resistance to amikacin (22.9%), ciprofloxacin (28.5%), and ampicillin/sulbactam (40.0%). *Klebsiella spp.* accounted for 16.8% of all isolates, and the table 2 shows that this uropathogen had high resistance rates to piperacillin/tazoba-

ctam (60.0%) and ceftriaxone (65.0%). *Enterobacter spp.* accounted for 7.0% of all isolates, and the table 2 shows that this uropathogen had high rates of resistance to meropenem (88.8%), amikacin (44.4%), and ciprofloxacin (66.6%). *Acinetobacter baumannii*, which accounted for 4.7% of all isolates, had high resistance rates to all antimicrobial agents tested except for trimethoprim/sulfamethoxazole. It's worth noting that the study found high rates of antimicrobial resistance among all uropathogens tested. For example, over 30% of isolates were resistant to meropenem, amikacin, and ampicillin/sulbactam, while over 40% were resistant to ciprofloxacin and ampicillin/sulbactam. This underscores the importance of appropriate antimicrobial use and stewardship programs to prevent the spread of resistant infections.

Table 2: Isolated uropathogens and antimicrobial resistance profiles

| Uropathogens | MEM R, n (%) | ETP R, n (%) | AMK R, n (%) | CIP R, n (%) | SAM R, n (%) | CRO R, n (%) | TZP R, n (%) | SXT R, n (%) | VAN R, n (%) |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <i>Escherichia coli</i> , (n=35) | 7 (20.0) | 7 (20.0) | 8 (22.9) | 10 (28.5) | 14 (40.0) | 14 (40.0) | 10 (28.5) | 10 (28.5) | - |
| <i>Klebsiella spp.</i> , (n=20) | 5 (25.0) | 5 (25.0) | 9 (45.0) | 8 (40.0) | 8 (40.0) | 13 (65.0) | 12 (60.0) | 8 (40.0) | - |
| <i>Enterobacter spp.</i> , (n=9) | 8 (88.8) | 7 (77.7) | 4 (44.4) | 6 (66.6) | 9 (100) | 6 (66.6) | 6 (66.6) | 4 (44.4) | - |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> , (n=6) | 5 (83.3) | - | 4 (66.6) | 5 (83.3) | - | - | 5 (83.3) | 5 (83.3) | - |
| <i>Proteus mirabilis</i> , (n=7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (71.4) | 6 (85.7) | 6 (85.7) | 3 (40.0) | 2 (28.5) | - |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , (n=10) | 6 (60.0) | - | 5 (50.0) | 4 (40.0) | - | - | 4 (40.0) | - | - |
| <i>Enterococcus spp.</i> , (n=11) | - | - | - | 11 (100) | 5 (45.4) | - | - | - | 0 (0) |
| <i>Staphylococcus spp.</i> , (n=9) | - | - | - | 7 (77.7) | - | - | - | 0 (0) | 0 (0) |
| <i>Candida spp.</i> , (n=11) | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Total (n=118) | 31 (26.3) | 19 (16.1) | 30 (25.4) | 56 (47.5) | 42 (35.6) | 39 (33.1) | 40 (33.9) | 29 (24.6) | 0 (0) |

Abbreviation: R: resistant; MEM: meropenem, ETP: ertapenem, AMK: amikacin, CIP: ciprofloxacin, SAM: ampicillin/sulbactam, CRO: ceftriaxone, TZP: piperacillin/tazobactam, SXT: trimethoprim/sulfamethoxazole, VAN: vancomycin

We identified several important mortality risk factors in our study of 118 older adults with UTI (**Table 3**). Urosepsis and kidney stones were important predictors, with urosepsis occurring in 21.4% of survivors versus 41.7% of non-survivors (OR 13.518; $p=0.014$) and kidney stones occurring in 30.0% of survivors versus 70.8% of non-survivors (OR 7.529; $p=0.011$). Furthermore, infection with MDRO emerged as a critical risk factor, occurring in 14.2% of survivors versus 56.2% of non-survivors, with an odds ratio (OR) as high as 18.612 ($p<0.001$). The study also emphasized the importance of timely and appropriate antibiotic treatment; only 45.8% of non-survivors received appropriate treat-

ment, significantly reducing survival likelihood (OR 0.090; $p<0.001$). Other clinical and laboratory parameters did not demonstrate statistically significant associations with mortality.

Table 3: Risk factors for all-cause in-hospital mortality in older adults with urinary tract infection

| Variables | Univariate analysis | | | Multivariate analysis | | |
|--|---------------------|--------------|------------------|-----------------------|-----------------|------------------|
| | Survival (n=70) | Death (n=48) | P value | OR | (95% CI) | P value |
| Age>75 years, no. (%) | 32 (45.7) | 20 (41.7) | 0.664 | - | - | - |
| Gender, female, no. (%) | 38 (54.3) | 22 (45.8) | 0.367 | - | - | - |
| Body Mass Index, kg/m ² mean > 30, no. (%) | 13 (18.6) | 6 (12.5) | 0.378 | - | - | - |
| Urosepsis, no. (%) | 15 (21.4) | 20 (41.7) | 0.018 | 13.518 | 1.711 - 106.793 | 0.014 |
| Kidney stones, no. (%) | 21 (30.0) | 34 (70.8) | <0.001 | 7.529 | 1.596 - 35.525 | 0.011 |
| Cerebrovascular disease, no. (%) | 22 (31.4) | 21 (43.8) | 0.172 | - | - | - |
| Dementia, no. (%) | 23 (32.9) | 10 (20.8) | 0.153 | - | - | - |
| Diabetes mellitus, no. (%) | 33 (47.1) | 21 (43.8) | 0.716 | - | - | - |
| Malignancy, no. (%) | 18 (25.7) | 19 (39.6) | 0.111 | - | - | - |
| Hypotroidi or Hypertrroidi, no. (%) | 17 (24.3) | 10 (20.8) | 0.661 | - | - | - |
| Rheumatoid arthritis, no. (%) | 3 (4.3) | 9 (18.8) | 0.011 | 6.713 | 0.515 - 87.540 | 0.146 |
| Bedsores, no. (%) | 23 (32.9) | 14 (29.2) | 0.671 | - | - | - |
| Chronic kidney disease, no. (%) | 15 (21.4) | 7 (14.6) | 0.348 | - | - | - |
| Prostate hypertrophy, no. (%) | 18 (25.7) | 12 (25.0) | 0.930 | - | - | - |
| Peripheral artery disease, no. (%) | 21 (30.0) | 9 (18.8) | 0.168 | - | - | - |
| Coronary artery disease, no. (%) | 31 (44.3) | 22 (45.8) | 0.868 | - | - | - |
| Chronic obstructive lung diseases, no. (%) | 17 (24.3) | 12 (25.0) | 0.929 | - | - | - |
| Chronic steroid or immunosuppression therapy, no. (%) | 13 (18.6) | 10 (20.8) | 0.761 | - | - | - |
| Secondary bacteremia, no. (%) | 14 (20.0) | 9 (18.8) | 0.866 | - | - | - |
| Urinary catheter, no. (%) | 45 (64.3) | 29 (60.4) | 0.669 | - | - | - |
| White blood cells (/mm ³), mean ± SD | 13719±7050 | 14471±7095 | 0.571 | - | - | - |
| Lymphocytes (/mm ³), mean ± SD | 2117±476 | 2195±439 | 0.366 | - | - | - |
| Neutrophils (/mm ³), mean ± SD | 6044±2794 | 7078±3391 | 0.073 | - | - | - |
| Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean ± SD | 293±139 | 331±163 | 0.190 | - | - | - |
| Hemoglobin (g/dL), mean ± SD | 13.3±1.6 | 12.8±1.7 | 0.117 | - | - | - |
| Platelets (/mm ³), mean ± SD | 267173±145210 | 222428±89691 | 0.060 | - | - | - |
| Erythrocyte sedimentation rate (mm/h), mean ± SD | 39±21 | 42±17 | 0.400 | - | - | - |
| C-reactive protein (mg/L), mean ± SD | 102±75 | 102±65 | 0.961 | - | - | - |
| Glomerular filtration rate calculated (mL/min/1.73 m ²), mean ± SD | 83±25 | 91±20 | 0.078 | - | - | - |
| Fever>38°C, no. (%) | 37 (52.9) | 24 (50.0) | 0.760 | - | - | - |
| Tachycardia, no. (%) | 37 (52.9) | 22 (45.8) | 0.453 | - | - | - |
| Complicated UTIs, no. (%) | 47 (67.1) | 30 (62.5) | 0.746 | - | - | - |
| Nosocomial UTIs, no. (%) | 26 (37.1) | 23 (47.9) | 0.329 | - | - | - |
| Multidrug-resistant organisms infection, no. (%) | 10 (14.2) | 27 (56.2) | <0.001 | 18.612 | 1.564-4.283 | <0.001 |
| Appropriate treatment, no. (%) | 61 (87.1) | 22 (45.8) | <0.001 | 0.090 | 3.736-1.085 | <0.001 |
| Time to appropriate antibiotic therapy (days), mean ± SD | 3.26±2.04 | 4.27±1.83 | 0.030 | - | - | - |

OR: odds ratio

DISCUSSION

Although UTIs are the most common bacterial infectious diseases regardless of age, the likelihood of the disease increases with advancing age. Urinary tract pathologies, hormonal irregularities, urinary incontinence, impaired immune system, inappropriate nutrition, functional inadequacy and comorbidities are among the parameters that increase the frequency of UTIs with advancing age (13). In our study, the number of males and females with UTIs was similar (50.8 versus 49.2), and 52 (44.1%) patients were older than 75 years. Our results are consistent with previous studies highlighting age's role as a risk factor for UTIs in older adults (14, 15). Many UTIs in this populati-

on are classified as complicated, with many being nosocomial, acquired in the hospital setting (16). Nosocomial UTIs are particularly prevalent among older adults and are associated with increased risks of hospital readmission and perioperative mortality (17). In our study, the majority of patients had complicated UTIs, and approximately 41% had a diagnosis of nosocomial UTIs. The presence of diabetes Mellitus (DM), in particular, has been highlighted as a significant comorbidity among older adults with UTIs (18). In addition, kidney stones are a notable finding among older adults with UTIs (19). In our study, DM, coronary heart disease and cerebrovascular disease were the top three comorbidities, while a significant proportion of patients had kidney stones. DM is associated with an increased risk of developing UTIs and can exacerbate complications such as urinary frequency symptoms (18). The coexistence of kidney stones and UTIs can lead to more severe and recurrent infections, posing challenges in managing and treating UTIs in this population (20).

UTIs frequently occur in hospitalized elderly patients, and the likelihood of infection is increased in those with limited mobility. Although it is known that treatment is not required in asymptomatic bacteriuria with certain exceptions, the diagnosis of UTI in the elderly is often a dilemma due to the subtle clinical findings. Since UTIs in the elderly do not always present with typical symptoms, urine culture is more helpful in excluding UTIs than diagnosing symptomatic infections (21). In our study at the time of diagnosis, dysuria was the most common symptom among the classic symptoms and signs of UTI. Approximately half of the patients had no fever, while loss of appetite was seen in 65.3% of the patients. Our findings suggest that fever is not always present in UTIs in the elderly population, and UTIs should be investigated in elderly patients presenting with loss of appetite.

Our study results are consistent with previous research showing high levels of WBCs, lymphocytes, and CRP in patients with UTIs. These elevated levels of markers can be attributed to the body's immune response to the infection. High levels of WBCs and lymphocytes are common in people with UTIs. These

cells play an essential role in fighting bacterial infections (22). Increased levels of CRP have also been reported in patients with UTIs (23). The high WBC, lymphocyte, and CRP levels in our study's UTIs group are consistent with the known immune response to UTIs. These laboratory findings may be helpful in the diagnosis and monitoring of UTIs and may provide information for appropriate clinical management.

E. coli was the most frequently isolated pathogen in UTI patients of all ages, followed by *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. In UTIs in elderly men, *E. coli* was isolated less regularly, but it was still the most frequently identified uropathogen. Resistance to cefuroxime, gentamicin, and fluoroquinolone is higher in *E. coli* strains isolated from elderly patients. In addition, extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive and AmpC-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp. are more frequently isolated from UTIs in elderly patients (24). In our study, the most frequently isolated microorganisms in urine cultures of patients with UTI were *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, respectively, in accordance with the literature. In *E. coli*, the most frequently isolated pathogen, carbapenem resistance was 20%, ceftriaxone resistance was 40%, and fluoroquinolone resistance was 28.5%. UTIs caused by MDRO have been identified in approximately one-third of cases, and healthcare professionals should be aware of local resistance rates in order to decide on empirical treatment choices.

All-cause in-hospital mortality of UTIs is a critical concern, particularly in vulnerable populations such as elderly patients and those with complicated UTIs. The mortality rates associated with UTIs vary widely, ranging from 2% to 33% in complicated UTIs (25). The reason for the higher mortality rate in our study compared to the literature may be related to the high comorbidities of our patients and inadequate rates of receiving early and appropriate treatment. The prognosis of UTIs in the older adults population was found to be largely dependent on the presence of underlying comorbidities and the prompt initiation of appropriate antibiotic therapy (26). Patients with multiple comorbidities and those who experienced delays in receiving targeted

treatment were more likely to have poor outcomes, including complications such as urosepsis, acute kidney injury, and increased mortality (27).

In our study, urosepsis, kidney stones and infection with MDRO were found to be independent predictors of mortality in patients with UTI, while appropriate treatment was found to be an independent protective factor for mortality. Urosepsis, a severe systemic infection originating from the urinary tract, has been widely reported to be associated with increased mortality in UTI patients (27,28). Early recognition and appropriate treatment of urosepsis are crucial to improve patient outcomes. In the literature, kidney stones have been identified as independent predictors of mortality in patients with UTI (29, 30). The association between kidney stones and increased mortality in UTI patients observed in our study underscores the importance of adequately managing urinary tract obstruction to reduce the risk of severe complications and poor outcomes. As found in our study, MDRO is an independent predictor of mortality in UTI patients in a study conducted in the literature (31). Early and appropriate treatment is critical in managing UTI (32). In our study, the literature supports the fact that appropriate treatment was initiated earlier in survivors and that appropriate treatment was found to be a protective factor in terms of mortality.

Our study has some limitations. First, the study design was retrospective, which may have introduced selection bias and limited our ability to establish causality. Prospective, longitudinal studies are needed to elucidate further the complex relationships between risk factors, etiological profiles, and prognosis in older adults UTIs. Additionally, our study population was drawn from a single center, which may limit the generalizability of our findings to other settings and geographic regions. In conclusion, our study highlights the importance of defining the etiological profiles, and prognosis of UTIs in the older adult population to guide clinical decision-making and improve patient outcomes. Early recognition of UTIs, prompt initiation of appropriate antibiotic therapy, and vigilant monitoring of patients with significant risk factors and comorbidities are

essential to minimize complications and optimize prognosis in this vulnerable population.

REFERENCES

1. Shesteryakova IV, Galkina OV, Sergeenko YS. Social Protection of Persons of the Elder Generation. *Complex Social Systems in Dynamic Environments*. 2023;619–25.
2. Heudorf U, Boehlcke K, Schade M. Healthcare-associated infections in long-term care facilities (HALT) in Frankfurt am Main, Germany, January to March 2011. *Eurosurveillance*. 2012;17.
3. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2016;32:523–38.
4. Naclér P, Huttner A, van Werkhoven CH, et al. Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27:175–81.
5. Jump RLP, Crnich CJ, Mody L, Bradley SF, Nicolle LE, Yoshikawa TT. Infectious Diseases in Older Adults of Long-Term Care Facilities: Update on Approach to Diagnosis and Management. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018;66:789–803.
6. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 2008;36:309–32.
7. EAU Guidelines on Urological Infections European Association of Urology, <http://www.uroweb.org/guidelines/urological-infections>, Erişim Tarihi: 26.05.2023.
8. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988; 16: 128-140.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268–81.
10. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. *Critical Care Medicine*. 1992;20:864–74.
11. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010;54:4851–63.
12. Zhang, David, et al. Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis *Critical Care Medicine*. 2015;43:2133–40.

- 13.** Marques LPJ, Flores JT, Barros Junior O de O, Rodrigues GB, et al. Epidemiological and clinical aspects of urinary tract infection in community-dwelling elderly women. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2012;16:436–41.
- 14.** Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, et al. Risk Factors for Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* Isolated from Hospitalized Patients with Urinary Tract Infections: a Prospective Study. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001;39:438–44.
- 15.** Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, et al. Risk Factors for Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164:989.
- 16.** Jacobsen S, Stickler D, Mobley H, Shirliff M. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21(1):26–59.
- 17.** Tuddenham S, Gearhart S, Wright E, Handa V. Frailty and postoperative urinary tract infection. *BMC Geriatrics*. 2022;22(1):828.
- 18.** Kushner P. Benefits/risks of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin in women for the treatment of type 2 diabetes. *Women's Health*. 2016;12(3):379–388.
- 19.** Wang W, Tan T, Ho C, et al. Association between osteoarthritis and urinary tract infection in older adults: a nationwide population-based cohort study. *Medicine*. 2022;101(33):30007.
- 20.** Luo Z, Xiang Y, Shen C, Ren Y, Wang S, Wu G. Characteristics and drug resistance of pathogens in urinary tract infection patients complicated with urinary calculi. *IJPS*. 2020;82(5).
- 21.** Fanshawe TR, Judge RK, Mort S, Butler CC, Hayward GN. Evidence-based appraisal of two guidelines for the diagnosis of suspected, uncomplicated urinary tract infections in primary care: a diagnostic accuracy validation study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;78(8):2080–88.
- 22.** Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15:655–63.
- 23.** Tanyel E, Fişgın N, Tülek N, Leblebicioğlu H. Yaşlı hastalardaki üriner sistem infeksiyonlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*. 2006;20(2):87–91.
- 24.** Smithson A, Ramos J, Niño E, et al. Characteristics of febrile urinary tract infections in older male adults. *BMC Geriatrics*. 2019;19:334.
- 25.** Eliakim-Raz N, Babitch T, Shaw E, et al. Risk Factors for Treatment Failure and Mortality among Hospitalised Patients with Complicated Urinary Tract Infection: A Multicentre Retrospective Cohort Study, RESCUING Study Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;68:29–36.
- 26.** Esme M, Topeli A, Yavuz BB, Akova M. Infections in the Elderly Critically-Ill Patients. *Frontiers in Medicine*. 2019;6(6):118.
- 27.** Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urinary Tract Infection: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(49):837–47.
- 28.** Wagenlehner FME, Pilatz A, Weidner W, Naber KG. Urinary Tract Infection: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges. *Microbiology Spectrum*. 2015;3(5).
- 29.** Bhanot R, Pietropaolo A, Tokas T, et al. Predictors and Strategies to Avoid Mortality Following Ureteroscopy for Stone Disease: A Systematic Review from European Association of Urologists Sections of Urolithiasis (EULIS) and Uro-technology (ESUT). *European Urology Focus*. 2022;8:598–607.
- 30.** Whitehurst LA, Jones P, Somani BK. Mortality from kidney stone disease (KSD) as reported in the literature over the last two decades: a systematic review. *World Journal of Urology*. 2018;37:759–76.
- 31.** Ziółkowski G, Pawłowska I, Stasiowski M, Jachowicz E, Wójkowska-Mach J, Bielecki T. Multidrug-Resistant Micro-Organisms Associated with Urinary Tract Infections in Orthopedic Patients: A Retrospective Laboratory-Based Study. *Antibiotics*. 2020;10(1):7.
- 32.** Robinson JL, Le Saux N. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2016;14:809–16.

ACIL SERVİS HEKİMLERİNİN HASTA DEĞERLENDİRMESİNDE DEFANSİF TIP YAKLAŞIMI

DEFENSIVE MEDICINE APPROACH IN PATIENT ASSESSMENT BY EMERGENCY DEPARTMENT PHYSICIANS

Nazım Onur CAN, Şenol ARSLAN, Furkan AKPINAR, Halil İbrahim DORU

Erzurum Şehir Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Defansif tıbbın en belirgin özelliği, hekimin tanı ve tedavi amacıyla gerekli olmayan tıbbi işlemler yaparak hasta ve hasta yakınları tarafından aleyhine dava açılması riskine karşı kendini korumak istemesidir. Acil servisler defansif tıbbın fazla olduğu riskli branşlardan biridir. Biz de çalışmamızda defansif tıbbın acil servis hekimlerinde hangi düzeyde uygulandığını, akademik ünvanlar arasında farklılıklar olup olmadığını, hangi faktörlerle ilişkili olduğunu tespit ederek, ülkemiz acil servis hekimlerini bekleyen hukuki, adli-tıbbi problemlerini önceden gösterebilmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya ülkemizdeki hastanelerin acil servislerinde görev yapan pratisyen hekimler, acil tıp asistan hekimleri, acil tıp uzmanları ve acil tıp öğretim üyelerinden oluşan 387 hekim dahil edildi. Her katılımcı için bir anket formu oluşturuldu. Anket formları katılımcılara Google Drive sistemi üzerinden online olarak ulaştırıldı.

BULGULAR: Çalışma çevresinden kaynaklı baskılar arttıkça şikayet ve dava edilme kaygısı ve defansif tıp uygulamalarının arttığı bulunmuştur. Ayrıca çalışmada şikayet ve dava edilme kaygısı arttıkça defansif tıp uygulamalarının arttığı, sağlık sisteminin verimliliği, etkinliği ve kalitesinin azaldığı saptanmıştır. Çalışmada ayrıca medya ve sosyal iletişim kanallarının baskısı arttıkça defansif uygulamaların arttığı görülmüştür. Çalışmamızda acil servis hekimlerinin tüm ünvanlarda pozitif defansif tıbbi daha fazla uyguladıkları da bulunmuştur.

SONUÇ: Defansif tıp uygulamaları hasta ve hekim açısından olumsuzluklara neden olduğu gibi, sağlık hizmeti sunumunun da aksamasına yol açmaktadır. Bu nedenle sağlık hizmeti sunumunun verimliliğini artırmak, hasta ve hekimlerin güvenliğini sağlamak için defansif tıp uygulamaların nedenlerinin daha fazla irdelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Defansif tıp, Şikayet, Acil servis.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The most distinctive feature of defensive medicine is that the physician wants to protect herself against the risk of being sued by the patient and her relatives by performing medical procedures that are not necessary for diagnosis and treatment. Emergency services are one of the risky branches where defensive medicine is prevalent. In our study, we aimed to show in advance the legal, forensic-medical problems awaiting our country's emergency physicians by determining to what extent defensive medicine is practiced by emergency physicians, whether there are differences between academic titles, and what factors are related to them.

MATERIAL AND METHODS: 387 physicians, including general practitioners, emergency medicine assistant physicians, emergency medicine specialists and emergency medicine faculty members working in the emergency departments of hospitals in our country, were included in the study. A survey form was created for each participant. Survey forms were delivered to participants online via the Google Drive system.

RESULTS: It has been found that as pressures from the work environment increased, concerns about complaints and lawsuits and defensive medicine practices increased. In addition, it was determined in the study that as complaints and concerns about being sued increase, defensive medicine practices increase and the efficiency, effectiveness and quality of the healthcare system decreases. The study also showed that defensive practices increased as the pressure of media and social communication channels increased. In our study, it was also found that emergency department physicians applied positive defensive medicine more in all titles.

CONCLUSIONS: Defensive medicine practices not only cause negativities for patients and physicians, but also lead to disruptions in healthcare delivery. For this reason, we think that the reasons for defensive medicine practices should be further examined in order to increase the efficiency of healthcare delivery and ensure the safety of patients and physicians.

KEYWORDS: Defensive medicine, Complaint, Emergency service.

Geliş Tarihi / Received: 27.11.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 05.03.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Nazım Onur CAN
Erzurum Şehir Hastanesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

E-mail: dr.nazimonur@gmail.com

Orcid No (Sirasıyla) : 0000-0003-4883-3776, 0000-0002-6636-5307, 0009-0007-2089-5437, 0000-0001-9467-621X

Etik Kurul (Ethical Committee): Erzurum Şehir Hastanesi Etik Kurulu (12.07.2023/2023/03-31).

GİRİŞ

Hekimlerin çeşitli sebeplerle kendilerini hastadan, hasta yakınlarından, tıbbi hata (malpraktis) davalarından ve yönetimden korumaya çalışması defansif tıp olarak tanımlanmaktadır (1). Defansif tıbbın en belirgin özelliği, hekimin tanı ve tedaviye yönelik gerekli olmayan tıbbi işlemler yaparak hasta tarafından aleyhine açılacak dava riskine karşı kendini korumak istemesidir (2). Tüm dünyada defansif tıp çok sık tartışılan bir konu olup Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %79,93, Türkiye'de ise %78,38 olarak tespit edilmiştir (3). Hekimlerin defansif tıba yönelimlerinin birçok sebebi vardır. Hekimlerin çalışma çevresinden kaynaklı baskılar bu sebeplerin başında gelmektedir. Defansif tıp uygulamalarının diğer sebeplerini ise; hasta-hekim iletişiminin kötü olması, malpraktis ve malpraktis davaları, basın yayın kurumlarının olumsuz etkisi, mesleki deneyimin yeterli olmaması, şiddet, sağlık sistemi ve sağlık politikaları, hasta şikâyetleri (184/SABİM/CİMER), aşırı hasta yoğunluğu, ün kazanma ve kusursuz olma dürtüsü, maddi çıkar kaygıları olarak sıralayabiliriz (4).

Defansif tıp uygulamaları iki grupta incelenmektedir; a. Pozitif defansif tıp, b. Negatif defansif tıp. Pozitif defansif tıp, hekimlerin özellikle malpraktis davalarının olumsuz sonuçlarından kendilerini korumak için hastaya tıbbi yararı olmayan ek tıbbi işlemleri uygulamasıdır (5). Bu işlemlere; hastanın endikasyonu olmamasına rağmen hastaneye yatırılması, gerekli olmayan tahlillerin ve radyolojik tetkiklerin istenmesi, ilaçların yazılması, konsültasyonların istenmesi örnek olarak gösterilebilir (6). Hekim bu uygulamaları yaparak ilerde muhtemel suçlamalara karşı "ben gerekli olan işlemleri yaptım, işte kanıtı" diyebileceğini düşünmektedir (1). Pozitif defansif tıbbi uygulamalar çoğu zaman hastalar üzerinde olumlu izlenim bırakabilmektedir ancak bu uygulamalar kapsamında yapılan gereksiz endoskopi, biyopsi gibi girişimsel işlemler, cerrahi müdahaleler ve radyolojik tetkikler hastaya uzun vadede zarar verebilmektedir (4). Ayrıca pozitif defansif tıbbi uygulamalar sebebi ile tanı ve tedavi yöntemlerinin aşırı kullanılması sağlık sistemleri üzerine ek maddi yükler binmesine sebep olmaktadır (7). Diğer yandan tanı ve tedavi yöntemlerinin aşırı kullanılması sonucunda hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının iş yükü artmakta ve hastaların hastanelerde bekleme süreleri de uzamaktadır.

Negatif defansif tıp, hekimlerin sorumluluk endişeleri sebebi ile riskli tıbbi işlemleri ve ameliyatları uygulamaktan kaçındıkları durumlar olarak ifade edilmektedir (8). Negatif defansif tıp uygulamalarına örnek olarak; Riskli hastalardan, riski yüksek olan tedavi yöntemlerinden ve yüksek riskli cerrahi girişimlerden kaçınma gösterilebilir. Ayrıca yüksek riskli hastaları başka hastaneye sevk etme, riskli hastaların gözünü muhtemel yan etkilerle korkutarak hastanın kaçmasını sağlama, başka sağlık kurumlarını överek riski yüksek olan hastaları kaçırma, hekimlerin cerrahi girişimlerin riskini abartarak hasta ve yakınlarının tepkilerinden korunmak istemeleri gibi durumlar da negatif defansif uygulamalar arasındadır (9). Negatif defansif tıbbi uygulamalarda mali yük daha düşüktür ancak sağlık hizmeti sunumunun standartların altında kalması ve hastaya fayda sağlayabilecek tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanmaması sebebi ile hasta sağlığı açısından daha büyük risk oluşturmaktadır (10). Ayrıca negatif defansif tıp uygulamaları hekimlerin mesleklerini bırakmasına ve sağlık işgücü kaybına da neden olmaktadır (11). Acil servisler defansif tıbbın fazla olduğu riskli branşlardan biri olarak ifade edilmektedir. Acil servis hekimleri çok yoğun çalışırken aynı zaman da riski yüksek olan hastalıkları teşhis ve tedavi etmektedirler (1). Biz de çalışmamızda defansif tıbbın acil servis hekimlerinde hangi boyutta uygulandığını, akademik ünvanlar (pratisyen hekim, asistan hekim, uzman hekim ve öğretim üyeleri) arasında farklılıklar olup olmadığını, hangi faktörlerle ilişkili olduğunu tespit ederek, ülkemiz acil servis hekimlerini bekleyen hukuki, adli-tıbbi problemlerini önceden gösterebilmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Örneklem ve Uygulama

Çalışmamız 1 Ağustos 2023 - 1 Ekim 2023 tarihleri arasında Erzurum Şehir Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda görev yapan acil uzmanları, acil tıp öğretim üyeleri ve acil tıp asistanları tarafından yürütüldü. Çalışmaya ülkemizdeki hastanelerin acil servislerinde görev yapan pratisyen hekimler, acil tıp asistan hekimleri, acil tıp uzmanları ve acil tıp öğretim üyelerinden oluşan 387 hekim dahil edildi. Çalışmada acil servis hekimlerinin defansif tıp uygulamalarını gerçekleştirip gerçekleştirmediğini, gerçekleştiriliyor ise hangi defansif tıp uygulamaları-

nın ne sıklıkta gerçekleştirildiğini ve defansif tıp uygulamalarının hangi olası faktörlerle ilişkili olduğunun tespiti için bu alanda çok sık kullanılan bir yöntem olan anketle bilgi toplama tekniğinin kullanılması tercih edildi. Bunun için anket uygulama ve soru hazırlama teknikleri araştırıldı. Anket formları tüm katılımcılara tanıtıldı, katılımcılara çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve çalışma gönüllülük esasına göre gerçekleştirildi. Veri toplama formunda eksiklik olan katılımcılar ve çalışmadan kendi isteği ile ayrılan katılımcılar çalışma dışı bırakıldı. Anket formları katılımcılara Google Drive sistemi üzerinden online olarak ulaşılarak doldurtuldu.

Veri Toplama Formu

Acil servis hekimlerinin defansif tıp uygulamalarını ölçmek ve değerlendirmek için online olarak bir anket formu hazırlandı. Bu form muhtemel pozitif ve negatif defansif tıp uygulamaları, bu uygulamaların sebepleri, defansif tıp uygulamalarının olumlu-olumsuz sonuçları ile alakalı sorulardan oluşturuldu. Anketteki sorular için kodlanan şıklar 5'li likert ölçeği formunda hazırlandı. Çalışmada muhtemel defansif tıp uygulamaları ile ilgili toplam 10 soru için hazırlanan şıklar; 'hiçbir zaman, nadiren, bazen, genellikle, her zaman' şeklinde oluşturuldu. Ankette defansif tıp uygulamalarının hekimler, hastalar ve sağlık sistemi açısından olumlu-olumsuz etkileri ile ilgili toplam 23 sorunun ve defansif tıp uygulamalarının muhtemel sebepleri ile alakalı 28 sorunun şıkları ise 'kesinlikle katılmıyorum, katılmıyorum, kararsızım, katılıyorum, kesinlikle katılıyorum' şeklinde kodlandı. Ayrıca bu anket formunun ilk bölümünde katılımcılara ait yaş, cinsiyet, akademik unvan, çalıştığı bölge gibi demografik verilerin yanı sıra katılımcıların daha önce sözel veya fiziksel şiddete, dava sürecine ve şikayete maruz kalıp kalmadıkları ile ilgili sorular yer aldı. Bu soruların şıkları da evet ve hayır şeklinde kodlandı.

Etik Kurul

Çalışma için Erzurum Şehir Hastanesinden, 12.07.2023 tarihli, Yerel Etik Kurul onayı (Karar No 2023/03-31) alınmıştır ve 1964 Helsinki Bildirgesi'nde ve daha sonraki değişikliklerinde belirtilen etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan veriler isimsiz olduğundan bilgilendirilmiş onam gerekliliğinden feragat edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk-W testi, Kolmogorov-Smirnov testi, Q-Q plot, skewness ve kurtosis ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. İki denli bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis 1-way ANOVA (k samples) testi kullanılarak yapıldı. İki nicel değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson korelasyonu ile sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hekimlerin demografik verileri ve anket sorularına verdikleri cevaplar ayrıntılı olarak **Tablo 1**'de paylaşıldı.

Tablo 1: Katılımcıların demografik özellikleri

| Özellikler | Toplam Katılımcı n (%) |
|---|------------------------|
| Yaş | |
| 20-25 | 40(10,3%) |
| 25-30 | 232(59,9%) |
| 30-35 | 60(15,5%) |
| 35-40 | 22(5,7%) |
| 45 ve üzeri | 33(8,5%) |
| Cinsiyet | |
| Kadın | 194(50,1%) |
| Erkek | 193(49,9%) |
| Akademik Ünvan | |
| Pratisyen hekim | 278(71,8%) |
| Acil tıp asistanı | 47(12,1%) |
| Acil tıp uzmanı | 38(9,8%) |
| Dr. Öğr. Üyesi | 7(1,8%) |
| Doçent | 9(2,3%) |
| Profesör | 8(2,1%) |
| Çalışılan Bölge | |
| İl | 180(46,5%) |
| İlçe | 207(53,5%) |
| Daha önce fiziksel şiddete maruz kaldınız mı? | |
| Evet | 58(15,0%) |
| Hayır | 328(85,0%) |
| Daha önce sözel şiddete maruz kaldınız mı? | |
| Evet | 369(95,8%) |
| Hayır | 16(4,2%) |
| Başınızdan daha önce şikayet süreci geçti mi? | |
| Evet | 249(64,3%) |
| Hayır | 138(35,7%) |
| Bir meslektaşınızın başından daha önce şikayet süreci geçti mi? | |
| Evet | 372(96,1%) |
| Hayır | 15(3,9%) |
| Başınızdan daha önce dava süreci geçti mi? | |
| Evet | 117(30,2%) |
| Hayır | 270(69,8%) |
| Bir meslektaşınızın başından daha önce dava süreci geçti mi? | |
| Evet | 321(83,2%) |
| Hayır | 65(16,8%) |

Çalışmada katılımcıların verdikleri cevaplara göre hekimlerin çalışma çevresinden kaynaklı baskıların sebep ve sonuçları değerlendirildi. Buna göre hekimlerin çalışma çevresinden kaynaklı baskılar arttıkça şikayet ve dava edilme kaygısı, hekimin itibarını koruma kaygısı, şiddet görme kaygısı, medya ve sosyal iletişim araçlarının baskısı, hasta odaklı davranma çabası da artmaktadır. Ayrıca çalışma çevresinden kaynaklı baskılar ile pozitif ve negatif defansif tıp uygulamaları arasında da $p<0.001$ olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Dolayısıyla çalışma çevresinden kaynaklı baskılar arttıkça pozitif ve negatif defansif tıp uygulamaları da artmaktadır. Çalışmamızda şikayet ve dava edilme kaygısının sebep ve sonuçları da incelendi. Buna göre şikayet ve dava edilme kaygısı ile pozitif ve negatif defansif tıp arasındaki ilişki ($p<0.001$) anlamlı bulunmuş olup, şikayet ve dava edilme kaygısı arttıkça pozitif ve negatif defansif tıp uygulamaları artmaktadır. Çalışmamızda şikayet ve dava edilme kaygısının hastalar için zararlı olduğu da ($p:0.002$) bulunmuştur. Ayrıca şikayet ve dava edilme kaygısı ile sağlık sisteminin verimliliği, etkinliği ve kalitesinin azalması ($p<0.001$) arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada pozitif ve negatif defansif tıbbi uygulamaların hekimlik mesleğini zorlaştırdığı bulunmuştur. Dolayısıyla bu durumun hastalara zarar verdiği ve sağlık sisteminin verimliliği, etkinliği ve kalitesinin azalmasına sebep olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

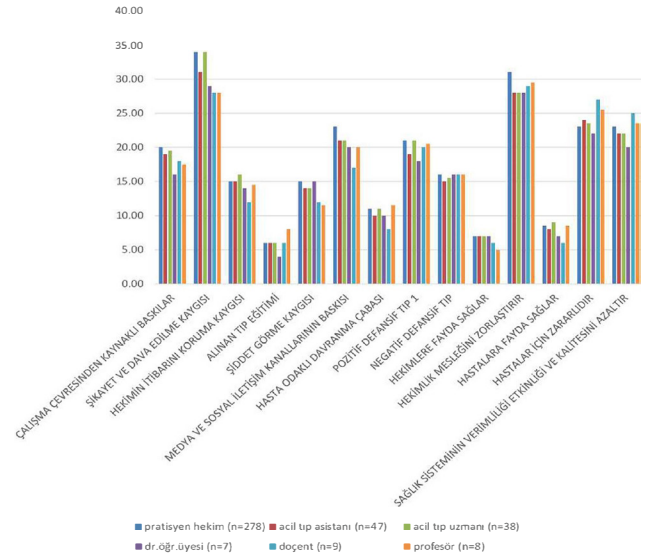
Tablo 2: Defansif tıp uygulamalarının sebep ve sonuçlarının birbirleri ile korelasyonu

| | Çalışma Çevresinden Kaynaklı Baskılar | Şikayet ve Dava Edilme Kaygısı | Hekimin İtibarını Koruma Kaygısı | Alınan Tıp Eğitimi | Şiddet Görme Kaygısı | Medya ve Sosyal İletişim Araçlarının Baskısı | Hasta Odaklı Davranma Çabası | Pozitif Defansif Tıp | Negatif Defansif Tıp | Hekimlere Fayda Sağlar | Hekimlik Mesleğini Zorlaştırır | Hastalara Fayda Sağlar | Hastalar İçin Zararlıdır | Sağlık Sisteminin Verimliliği, Etkinliği ve Kalitesini Azaltır |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------|--|------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------|--|
| Çalışma Çevresinden Kaynaklı Baskılar | 1.000 | .538* | .274* | .082 | .451* | .415* | .238* | .222* | .082 | .596* | -.028 | .217* | .207* | |
| Şikayet ve Dava Edilme Kaygısı | | 1.000 | | | | | | | | | | | | |
| Hekimin İtibarını Koruma Kaygısı | | | 1.000 | | | | | | | | | | | |
| Alınan Tıp Eğitimi | | | | 1.000 | | | | | | | | | | |
| Şiddet Görme Kaygısı | | | | | 1.000 | | | | | | | | | |
| Medya ve Sosyal İletişim Araçlarının Baskısı | | | | | | 1.000 | | | | | | | | |
| Hasta Odaklı Davranma Çabası | | | | | | | 1.000 | | | | | | | |
| Pozitif Defansif Tıp | | | | | | | | 1.000 | | | | | | |
| Negatif Defansif Tıp | | | | | | | | | 1.000 | | | | | |
| Hekimlere Fayda Sağlar | | | | | | | | | | 1.000 | | | | |
| Hekimlik Mesleğini Zorlaştırır | | | | | | | | | | | 1.000 | | | |
| Hastalara Fayda Sağlar | | | | | | | | | | | | 1.000 | | |
| Hastalar İçin Zararlıdır | | | | | | | | | | | | | 1.000 | |
| Sağlık Sisteminin Verimliliği, Etkinliği ve Kalitesini Azaltır | | | | | | | | | | | | | | 1.000 |

* p<0.05
** p<0.001
r: Korelasyon katsayısı

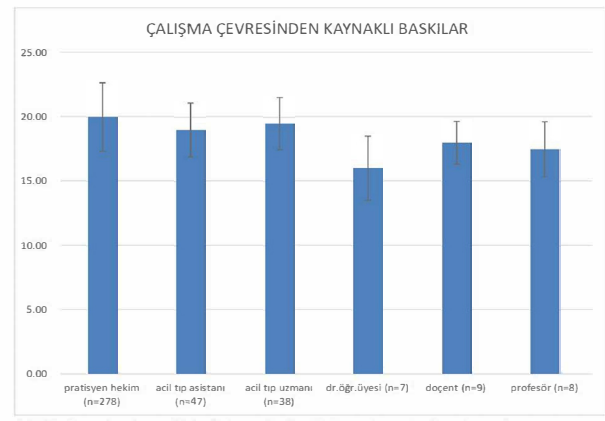
Çalışmada medya ve sosyal iletişim kanallarının baskısı ile pozitif ve negatif defansif uygulamalar arasında anlamlı ilişki saptanmış olup medya ve sosyal iletişim kanallarının baskısı arttıkça pozitif ve negatif defansif uygulamaların arttığı saptanmıştır (Tablo 2).

Çalışmamızda acil servis hekimlerinin ünvandan bağımsız olarak pozitif defansif tıbbi uyguladıkları tespit edilmiştir (Şekil 1).



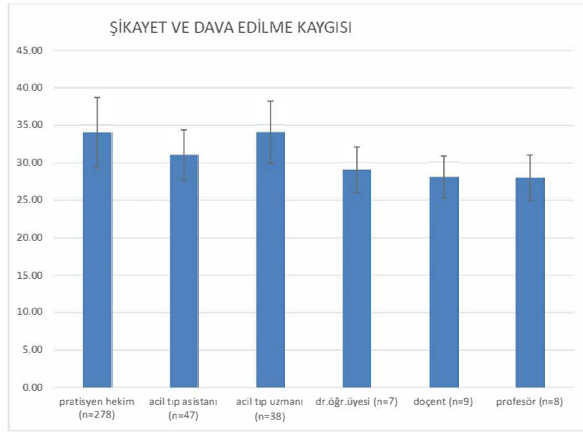
Şekil 1: Defansif tıp uygulamalarının sebep ve sonuçlarının akademik ünvanlara göre karşılaştırılması

Çalışmamızda çalışma çevresinden kaynaklı baskılar ve bunun sebep olduğu defansif uygulamaların pratisyen hekimlerde asistan ve doktor öğretim üyelerine göre daha fazla olduğu bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 2: Çevreden kaynaklı baskıların akademik ünvanlara göre karşılaştırılması

Ayrıca çalışmamızda pratisyen hekimlerde şikayet ve dava edilme kaygısının diğer hekimlere kıyasla daha fazla olduğu da saptanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3: Şikayet ve dava edilme kaygısının akademik ünvanlara göre karşılaştırılması

Çalışmada il ve ilçelerdeki defansif tıp sebepleri de incelendi. Buna göre il ve ilçede çalışma çevresinden kaynaklı baskılar incelendiğinde ilçede çalışan hekimlerde çalışma çevresinden kaynaklı baskıların daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca il ve ilçede şikayet ile dava edilme kaygısı kıyaslandığında ilçede çalışan hekimlerde şikayet ve dava edilme kaygısının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yine il ve ilçede şiddet görme kaygısı, negatif defansif tıp ve hasta odaklı davranma çabası karşılaştırıldığında da ilçede bu davranışların anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur (**Tablo 3**).

Tablo 3: İl ve İlçelerde defansif tıp uygulamalarının sebep ve sonuçlarının karşılaştırılması

| | İL | | | | | İLÇE | | | | | Z | p | | |
|---|-----------|----------|----------------|---------|----------|-----------|-----------|----------|----------------|---------|---|----|----------|-----------|
| | Geçerli N | Ortalama | Standart sapma | Ortanca | En düşük | En yüksek | Geçerli N | Ortalama | Standart sapma | Ortanca | | | En düşük | En yüksek |
| Calışma Çevresinden Kaynaklı Baskılar | 180 | 18 | 2 | 19 | 12 | 20 | 207 | 19 | 3 | 20 | 0 | 20 | -3,249 | 0,025 |
| Şikayet ve Dava Edilme Kaygısı | 180 | 32 | 3 | 33 | 21 | 35 | 207 | 32 | 5 | 34 | 0 | 35 | -2,292 | 0,022 |
| Hekimlere İhbarını Koruma Kaygısı | 180 | 15 | 3 | 15 | 6 | 20 | 207 | 15 | 4 | 15 | 0 | 20 | -0,621 | 0,535 |
| Şiddet Görme Kaygısı | 180 | 13 | 2 | 14 | 7 | 15 | 207 | 14 | 2 | 15 | 0 | 15 | -3,220 | 0,001 |
| Medya ve Sosyal İletişim Kanallarının Baskısı | 180 | 21 | 3 | 21 | 10 | 25 | 207 | 22 | 4 | 23 | 0 | 25 | -2,936 | 0,003 |
| Hasta Odaklı Davranma Çabası | 180 | 10 | 3 | 11 | 3 | 15 | 207 | 11 | 3 | 11 | 0 | 15 | -2,763 | 0,006 |
| Pozitif Defansif Tıp 1 | 180 | 20 | 4 | 20 | 11 | 30 | 207 | 21 | 4 | 21 | 6 | 30 | -1,119 | 0,263 |
| Negatif Defansif Tıp | 180 | 15 | 3 | 15 | 7 | 20 | 207 | 15 | 3 | 16 | 5 | 20 | -2,098 | 0,036 |
| Hekimlere Fayda Sağlar | 180 | 7 | 2 | 7 | 2 | 10 | 207 | 7 | 2 | 7 | 2 | 10 | -1,382 | 0,167 |
| Hekimlik Mesleğini Zorlayıcı | 180 | 29 | 4 | 29 | 14 | 35 | 207 | 30 | 5 | 31 | 7 | 35 | -2,467 | 0,014 |
| Hastalara Fayda Sağlar | 180 | 8 | 2 | 8 | 3 | 15 | 207 | 8 | 3 | 8 | 0 | 15 | -0,492 | 0,622 |
| Hastalar İçin Zararlıdır | 180 | 23 | 4 | 24 | 6 | 30 | 207 | 23 | 5 | 24 | 0 | 30 | -0,050 | 0,960 |
| Sağlık Sisteminin Verimliliği Etkinliği ve Kalitesini Azaltır | 180 | 22 | 3 | 22 | 10 | 25 | 207 | 22 | 4 | 23 | 0 | 25 | -1,098 | 0,272 |

TARTIŞMA

Hekimlerin defansif tıp uygulamalarına yönelmelerinin birçok nedeni vardır. Bu nedenlerin başında hekimlerin çalışma çevresi yer almaktadır. Örneğin Danimarka da yapılan bir çalışmada Danimarkalı pratisyen hekimlerin, hastaların talep-beklentilerini karşılama kaygısı ve meslektaşlar arasında hatasız görünme isteği gibi çevre kaynaklı nedenlerden dolayı defansif tıp uygulamalarına yöneldiği görülmüştür (12). Yapılan başka bir çalışmada ise hekimlerin yönetimden yeterli destek görmemesi, rahat çalışmasını sağlayacak politikaların yetersiz olması, hekim başına düşen hasta sayısının fazla olması ve sağlık hukuku alanındaki bilirkişilerin yeterli yetkinliğe sahip olmaması gibi nedenlerin hekimlerin defansif tıp uygulamalarına yönelmesine sebep olduğu gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise çalışma çevresinden kaynaklı baskıların acil servis hekimlerinin defansif tıbbi uygulamalara yönelmesinin sebeplerinden biri olduğunu görmekteyiz. Hastalara yapılan bu defansif tıp uygulamaları ise, pozitif ya da negatif olmak üzere iki şekilde olabilmektedir. Pozitif defansif tıp daha fazla tahlil ve görüntüleme testi istemek şeklinde iken negatif defansif tıp ise riski yüksek olan hastalardan ve uygulamalardan kaçınmak şeklinde olmaktadır.

Defansif tıbbın yaygınlığını ve etkisini ölçmek zordur ancak yapılan bazı çalışmalarda tanılal testlerin ve terapötik müdahalelerin yaklaşık %5-10'unun dava endişeleri nedeniyle yapıldığı tespit edilmiştir (13). Ayrıca anestezi uzmanları üzerinde yapılan başka bir çalışmada anestezi uzmanlarının birçoğu olası şikayet ve davalarından korunmak için yapılacak olan tıbbi işlemleri daha detaylı açıkladıklarını belirtmişlerdir (14). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada uzmanlık tercihinde şikayet ve dava edilme korkusunun da çok etkili olduğu ve yüksek riskli branşların tercih edilme oranının giderek azaldığı görülmüştür (15). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak şikayet ve dava edilme kaygısının acil servis hekimlerinin defansif tıbbi uygulamalara yönelmesine katkı sağladığı saptanmıştır.

Çalışmamızda acil servis hekimlerinin defansif tıbbın hastalara fayda sağlamadığını aksine hastalara ciddi zararları olacağını belirttikleri görülmüştür. Buna bağlı olarak sağlık sistemi-

nin verimliliği, etkinliği ve kalitesinin azalacağını belirtmektedirler. Literatüre bakıldığında da defansif tıbbi uygulamaların seçilmiş bazı hastalarda sonuçları iyileştirebildiği görülmüş olmakla birlikte bu uygulamaların genel olarak klinik sonuçların kötüleşmesine yol açtığı bulunmuştur (16). Yine yapılan bir çalışmada Çin'de sezaryen oranlarının artmasının en büyük sebebi olarak kadın hastalıkları ve doğum alanında yapılan defansif tıp uygulamaları gösterilmiştir (17). Başka bir çalışmada ise cerrahların %67,5'inin defansif tıp uygulamalarının hasta güvenliği açısından riskli olabileceğini, kişilerin sağlık hizmetlerine daha az ulaşmasına ve hekim-hasta ilişkisinin zayıflamasına neden olacağını düşündüğü saptanmıştır (18).

Çalışmamızda katılımcıların verdikleri cevaplara bakıldığında defansif tıbbin hekimlik mesleğini zorlaştırdığını görmekteyiz. Bu konu ile alakalı yapılan bir çalışmada da katılımcıların büyük çoğunluğu tıbbi malpraktis davalarının sebep olduğu defansif uygulamaların mesleklerini icra ederken üzerlerinde ciddi baskı oluşturduğunu, tanı ve tedavi sırasında yapılması gereken tıbbi işlemleri defalarca gözden geçirmek zorunda kaldıklarını belirtmişlerdir. Ayrıca literatürü incelediğimizde açılan davalar ve yapılan şikayetler sebebi ile hekimlerin performansının düştüğü ve gelecekteki performanslarını da gözden geçirdikleri görülmektedir. Yine başka bir çalışmada görülmüştür ki çeşitli şikayet kanallarına yapılan ancak çoğu asılsız olan şikayetler sebebi ile hekimlerin iş yükü artmakta ve hekimler bu şikayetlerle uğraşmaktan işlerini yapamaz hale gelmektedir (19).

Altındış ve ark. tarafından 2019 yılında, hekimlerin sağlık uygulamalarındaki defansif yaklaşımlara bakış açılarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmada hekimlerin %95,5'i medyanın hekimlere karşı tutumunun genellikle olumsuz olduğunu düşündüğü ve bunun da defansif tıbbi uygulamaları arttırdığını belirtmişlerdir (20). Rudey ve ark. tarafından Brezilya'da 403 kadın doğum uzmanı ile defansif tıp uygulamaları ve sezaryen konusunda yapılan bir çalışmada, katılımcıların çoğu medyanın olumsuz etkisinin de defansif tıp uygulamalarında etkili olduğunu belirtmiştir (21). Biz de yaptığımız bu çalışmada medya ve sosyal iletişim

kanallarının baskısının defansif uygulamaların artmasına önemli katkı sağladığını tespit ettik.

Pensilvanya'da yapılan bir çalışmada yüksek riskli branşlarda görev yapan uzman hekimlerin verdiği yanıtlara bakıldığında %93'ü defansif tıbbi uygulamalar yaptığı ve bu uygulamaların da özellikle aşırı görüntüleme testi istemek gibi pozitif defansif tıbbi uygulamalar olduğu görülmüştür (12). Studdert ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise acil hekimlerinin tıbbi olarak endikasyonu olmayan tanısız testleri isteme olasılıklarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (5). Literatürle benzer şekilde bizim çalışmamızda da acil servis hekimlerinin görüntüleme testlerini de içeren pozitif defansif tıbbi uygulamaları daha fazla yaptığı görülmüştür.

Çalışmamızda şikayet, dava edilme ve şiddet görme kaygısının pratisyen hekimlerde asistan ve profesörlere göre daha fazla olduğu görülmektedir. Yine çalışmamızda çalışma çevresinden kaynaklı baskılar ve bunun sebep olduğu defansif uygulamaların pratisyen hekimlerde asistan ve doktor öğretim üyelerine göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Literatüre baktığımızda ise İsrail'de Reuveni ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada asistan psikiyatri hekimlerinin uzman hekimlere göre daha fazla defansif tıp uyguladıkları saptanmıştır. 2019 yılında asistan ve uzman hekimler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise asistan hekimlerin daha fazla gereksiz istem yaptığı sonucuna ulaşılmıştır (22).

Çalışmada il ve ilçelerdeki defansif tıp sebepleri de incelendi. Buna göre çalışma çevresinden kaynaklı baskılar, şikayet, dava edilme ve şiddet görme kaygısı, negatif defansif tıp ve hasta odaklı davranma çabası gibi davranışların ilçede çalışan hekimlerde daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak literatüre bakıldığında bu konu ile alakalı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak defansif tıp uygulamalarının birçok sebebi vardır. Bu sebepler arasında hasta-hekim iletişimi, medyanın etkisi, şiddet, hekimlerin iş yükünün artması ve malpraktis davaları bulunmaktadır. Defansif tıp uygulamaları tüm hekimler tarafından çok sık gerçekleştirilmektedir. Özellikle acil servisler, riskli hastaların ilk karşılandığı yerler olması, hasta

yükünün çok fazla olması, şiddet olaylarının sık görülmesi sebebi ile defansif tıp uygulamaların çok yaygın olduğu yerlerdir. Defansif tıp uygulamaları hasta ve hekim açısından olumsuzluklara neden olduğu gibi, sağlık hizmeti sunumunun da aksamasına yol açmaktadır. Bu nedenle sağlık hizmeti sunumunun verimliliğini artırmak, hasta ve hekimlerin güvenliğini sağlamak için defansif tıp uygulamaların nedenlerinin daha fazla irdelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Yeşiltaş A, Erdem R. Defansif Tıp Uygulamalarına Yönelik Bir Derleme. Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi. 2018;10(23):137-50.
2. Dedeoğlu AK. Özel Hastanelerde Çalışan Hekimlerin Tıbbi Müdahale ve Tedavide Malpraktisten Doğan Hukuki ve Cezai Sorumluluklarına İlişkin Farkındalık Düzeylerinin Ölçümü: Ankara İli Özel Hastaneler Uygulaması. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Atılım Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Sağlık Kurumları İşletmeciliği Ana Bilim Dalı 2012.
3. Başer A, Kolcu G, Çıgırgil Y, Kadıncık B, Öngel K. İzmir Karşıyaka ilçesinde görev yapan aile hekimlerinin defansif tıp uygulamaları ile ilgili görüşlerinin değerlendirilmesi. Smyrna Tıp Dergisi. 2014;16:24.
4. Mansur F, Ceylan Ö. Defansif Tıp ve Defansif Tıp Konusunda Yapılan Akademik Çalışmalar Üzerine Bir Derleme. Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi. 2021;23(3):721-44.
5. Studdert DM, Mello MM, Sage WM, et.al. Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. Journal of the American Medical Association. 2005;293(21):2609-17.
6. Ünal Ö. Defansif tıp uygulamaları, öncülleri ve sonuçları. Doktora Tezi. Sakarya: Sakarya Üniversitesi İşletme Enstitüsü, Sağlık Yönetimi Ana Bilim Dalı 2020.
7. Aydaş S. Hekimlerde Malpraktis Kaynaklı Defansif Tıp Davranışları. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Yönetimi Ana Bilim Dalı, 2014.
8. Dijck VG. Assessing the defensive practices concern in tort law: bridging the gap between empirical analysis and doctrinal reasoning, Tilburg Law School Legal Studies Research Paper Series No. 2013;012.
9. Selçuk M. Çekinik (Defansif) Tıp. Yüksek Lisans Tezi. İzmir: İzmir Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sağlık Hukuku, İdari Hukuku Anabilim Dalı, 2015.
10. Tancredi LR, Barondess JA. The Problem of Defensive Medicine. 1978;26(200):879-82.
11. Kessler DP. Evaluating the medical malpractice system and options for reform. Journal of Economic Perspectives. 2011;25(2):93-110.
12. Hvidt EA, Lykkegaard J, Pedersen LB, et al. How is defensive medicine understood and experienced in a primary care setting? A qualitative focus group study among Danish general practitioners. BMJ open. 2017;7(12): e019851.
13. Rodriguez RM, Anglin D, Hankin A, et.al. A longitudinal study of emergency medicine residents' malpractice fear and defensive medicine. Academic Emergency Medicine. 2007;14(6):569-73.
14. Akıncı SB, Sarıcaoğlu F, Erden İA, Köseoğlu A, Aypar Ü. Anesteziyologlarda Defansif Tıp Uygulamalarının Araştırılması, Anestezi Dergisi. 2013;21(1):151-6.
15. Kasap H, Akar T, Demirel B, ve ark. Tıbbi Uygulama Hatası Riski Yüksek Olan Uzmanlık Dallarının Tıpta Uzmanlık Sınavında Tercih Edilme Önceliklerinin Yıllara Göre Değişimi. The Bulletin of Legal Medicine. 2015;20(1):34-7.
16. DeKay ML, Asch DA. Is the defensive use of diagnostic tests good for patients, or bad? Med Decis Making. 1998; 18:19-28.
17. Zhu L, Li L, Lang J. The attitudes towards defensive medicine among physicians of obstetrics and gynaecology in China: A questionnaire survey in a national congress. BMJ Open. 2018;8(2):1-7.
18. Zarei E, Ashtar-Nakhaei F, Daneshkohan A, Zali A. The first survey on defensive medicine among Iranian surgeons: prevalence and its related factors. Research square.com. 2019;1-16.
19. Toraman A, Çarıkçı İH. Defansif tıbbın nedenlerinin hekim gözüyle değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi. 2018;10(23):40-51.
20. Altındış S, Coşar E, Atasoy AR, Akbaba B, Şimşir İ, Öz S. Sağlık Uygulamalarında Defansif Tıp. Balıkesir Medical Journal. 2019;3(1):12-9.
21. Rudey EL, do Carmo Leal M, Rego G. Defensive medicine and cesarean sections in Brazil. Medicine. 2021;100(1).
22. Reuveni I, Pelov I, Reuveni H, Bonne O, Canetti L. Cross-sectional survey on defensive practices and defensive behaviours among Israeli psychiatrists. BMJ open. 2017; 7(3): e014153.

COVID-19 PANDEMİSİNİN PALYATİF BAKIM MERKEZİNDEKİ KANSER HASTALARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ; ÖNCESİ & SONRASI

BEFORE & AFTER: THE EVALUATION OF THE EFFECT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON CANCER PATIENTS IN PALLIATIVE CARE CENTER

Zeynep Irmak KAYA¹, İsmail BEYPINAR², Muslih ÜRÜN³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği

²Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Kanser hastalarında COVID-19 enfeksiyonundan kaynaklanan yüksek ölüm riskine ek olarak, kanser tanısındaki gecikmeler kanser hastalarının tedavisinin gecikmesine neden olabilir. Bu çalışmada, Türkiye'de pandemi öncesi ve sonrası bir yıllık dönemler arasında kanser hastalarının tanı, evre ve prognoz gibi özelliklerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Palyatif serviste 11 Mart 2019 ile 11 Mart 2021 tarihleri arasında palyatif tedavi alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı, tanı tipi, tedavi tipi, palyatif servise geliş yeri ve taburculuk şekli retrospektif olarak tarandı. Tekrarlayan yatışları olan hastaların ilk yatışları değerlendirildi. Hasta kayıtları yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR: Radyolojik olarak kanser tanısı konulan hastaların oranı artmıştır. Pandemi öncesi dönemde hastaların %9,1'inde radyolojik olarak kanser bulgusu saptanırken, pandemi sonrası dönemde bu oran %16,2 idi. Hastalar yatarak palyatif bakım öncesi aldıkları onkolojik tedavi açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Bu fark pandemi sonrası onkolojik tedaviye uygun olmayan hastaların oranındaki artıştan kaynaklanmaktaydı.

SONUÇ: Pandeminin yeni tanı alan ve palyatif bakım hizmetlerine ihtiyaç duyan hastalar üzerinde büyük etkileri olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmada, pandemi sonrası dönemde radyolojik olarak kanser tanısı alan ve palyatif bakım servislerinde tedavi gören kanser hastalarında artış gözlemlendi.

ANAHTAR KELİMELER: Kanser, Kanser Hastaları, Covid-19, Palyatif Bakım, Pandemi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In addition to the high risk of death from COVID-19 infection in cancer patients, delays in cancer diagnosis may result in delayed treatment of cancer patients. The study aimed to evaluate the changes in the characteristics of cancer patients, such as diagnosis, stage and prognosis, between the pre-pandemic and post-pandemic one-year periods in Turkey.

MATERIAL AND METHODS: The records of patients who received palliative treatment in the palliative service between March 11, 2019 and March 11, 2021 were reviewed retrospectively. Age, gender, diagnosis, type of diagnosis, type of treatment, place of arrival to the palliative service, and way of discharge were retrospectively scanned from patient files. The first hospitalizations were evaluated in patients with recurrent hospitalizations. Patients with inadequate patient records were excluded from the study.

RESULTS: The proportion of patients diagnosed with cancer radiologically has increased. While radiological findings of cancer were detected in 9.1 percent of patients in the pre-pandemic period, this rate was 16.2 percent in the post-pandemic period. When the patients were evaluated in terms of the oncological treatment they received before inpatient palliative care, a significant difference was found ($p=0.002$). This difference was due to the increase in the proportion of patients who were not suitable for oncological treatment after the pandemic.

CONCLUSIONS: We believe that the pandemic had great effects on newly diagnosed patients and patients in need of palliative care services. In the present study, we observed an increase in cancer patients who were radiologically diagnosed with cancer and treated in palliative care services in the post-pandemic period.

KEYWORDS: Cancer, Cancer Patients, Covid-19, Palliative Care, Pandemic.

Geliş Tarihi / Received: 04.11.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 05.03.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Irmak KAYA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eskişehir Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği

E-mail: dr.zeynepirmak@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla) : 0000-0002-3954-1985, 0000-0002-0853-4096, 0000-0002-9883-3398

Etik Kurul (Ethical Committee): Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu (26.10.2021/9).

INTRODUCTION

SARS-CoV-2 is a single-stranded, spherical RNA virus with glycoprotein spikes (1). There are seven subtypes of coronaviruses that infect humans, including MERS, SARS-CoV-1, and SARS-CoV-2 (COVID-19) (2). SARS-CoV-2 targets the ciliated bronchial epithelium and alveoli via angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2). The virus is primarily transmitted via airborne droplets (3, 4). The most reported symptoms have been fever, cough, and shortness of breath. The leading cause of death has been linked to acute respiratory distress syndrome, myocardial injury, or renal failure (5).

After the COVID-19 infection spread to countries and continents, the World Health Organization declared the situation a pandemic and called on all countries to make plans urgently against the disease (6). The organizations related to oncology announced specific patient care recommendations for both adjuvant and palliative care (7, 8).

After the first case was reported on March 11, 2020 in Turkey, the Ministries of Health and Interior announced some regulations to the public, such as travel restrictions, social distancing, and centralized quarantine (9). Some studies showed that cancer patients experienced treatment interruptions (10, 11). Also, inpatient oncology clinics made changes in cancer care, including chemotherapy administration and palliative treatment such as transfusions or day-care services (12). In addition to cancer patients being at increased risk of death from COVID-19 infection, the interruption of the standard of care will further affect this group of patients.

The collateral damage may be related to delays in diagnostic procedures, changes in treatment schemes, and early discharge from the hospital. The definite impact of the damage will be understood in the future (13 - 15). A possible effect may be upstaging of the disease, especially from a 'curable to non-curable' state, which will be directly related to cancer mortality (16). The present study aimed to evaluate the changes in cancer patient characteristics, including diagnosis, stage, and prognosis between the pre-pandemic and post-pandemic one-year periods based on the start of the pandemic in Turkey.

MATERIALS AND METHODS

Study Populations and Design

The records of patients admitted for inpatient palliative care were retrospectively analyzed. The age, sex, diagnosis, treatment type, incoming and outgoing services, and dates were recorded. The records from March 11, 2019 to March 11, 2021 were included, in Eskişehir Osmangazi University Hospital, Palliative Care Center. In cases of multiple hospitalizations, the first admission of the patient was taken into consideration. Patients without adequate records were excluded from the study.

Ethical Committee

The study was approved by both the Turkish Ministry of Health and the Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine (26.10.2021 dated and 9 numbered) and carried out following the principles of the Declaration of Helsinki and all applicable regulations.

Statistical Analysis

Statistical analyses of the study were performed using SPSS version 22.0. Descriptive data were presented as either means or medians for continuous variables, frequencies, and percentages for categorical variables. The Pearson's X² test was used to assess the associations between categorical variables. The differences between rates were compared by the Z-test using E-PICOS.

RESULTS

There were 143 oncology patients admitted to the inpatient palliative care service in the pre-pandemic period, with a mean age of 67.5 years (min-max: 60–92 years). The total number of patients treated in the post-pandemic period was 148, with a mean age of 66.3 years (min-max: 61–93 years). The mean age of the overall population was 66.3 years. The male-to-female ratio was 58.7/41.3% and 65.5/34.5% in the pre- and post-pandemic periods, respectively ($p = 0.23$). The metastatic disease state of the patients was similar in the pre- and post-pandemic periods ($p = 0.26$). The rate of metastasis was 76.2% and 70.9% respectively. The diagnosis of the patients was similar in the pre- and post-pandemic periods, with no specific type of

cancer diagnosed after the pandemic ($p = 0.72$). An increased rate of patients was radiologically diagnosed with cancer after the pandemic. There was radiological evidence of cancer in 9.1% in the pre-pandemic period, while 16.2% of the patients had no tissue biopsy in the post-pandemic period (**Table 1**). There was no difference when the patients were compared according to the incoming services ($p=0.82$) (**Table 2**).

Table 1: The type of patient diagnosis in pre- and post-pandemic periods

| Type of Diagnosis | Pre-COVID-19 | Post-COVID-19 | p-value |
|-------------------|---------------|---------------|---------|
| Tissue Biopsy | 90.9% (N=130) | 83.8% (N=124) | 0.68 |
| Radiological | 9.1% (N=13) | 16.2% (N=24) | |
| Sum | 100% (N=143) | 100% (N=148) | |

Table 2: The incoming patient source before and after the COVID-19 pandemic

| | Home | ICU | Oncology | Other | Sum | p-value |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------|
| Pre-Pandemic | 16.8% (N=24) | 26.6% (N=38) | 36.4% (N=52) | 20.3% (N=29) | 100% N=143 | 0.82 |
| Post-Pandemic | 17.6% (N=26) | 26.4% (N=39) | 39.9% (N=59) | 16.2% (N=24) | 100% N=148 | |

ICU: Intensive Care Unit

When the patients were evaluated for the place of discharge in the pre- and post-pandemic periods, a statistical difference was found. The post-doc analysis revealed that the significance resulted from the difference between mortality rates ($p=0.02$) (**Table 3**).

Table 3: Types of patient discharge before and after the pandemic

| | Died | Discharged | Transferred | Sum | p-value |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|---------|
| Pre-Pandemic | 69% (N=98) | 24.6% (N=35) | 6.3% (N=9) | 100% N=142 | 0.02 |
| Post-Pandemic | 54.1% (N=80) | 33.8% (N=50) | 12.2% (N=18) | 100% N=148 | |

When the patients were evaluated for any oncological treatment received before inpatient palliative care, a significant difference was found ($p=0.002$) (**Table 4**). The difference mainly resulted from the increased post-pandemic rate of patients who were not a candidate for oncological treatment ($p<0.001$).

Table 4: The evaluation of the patients for the treatment received

| Treatment Status | Pre-Pandemic | Post-Pandemic | p-value |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------|
| Not a candidate | 17.5% (N=25) | 32.4% (N=48) | <0.001 |
| Treated | 79.7% (N=114) | 67.6% (N=100) | 0.02 |
| Not volunteer for treatment | 2.8% (N=4) | 0% (N=0) | 0.04 |
| Sum | 100% (143) | 100% (148) | 0.002 |

DISCUSSION

The present study observed a post-pandemic trend for radiologically diagnosed cancer patients receiving treatment in palliative care services. There was also a significant increase in the rate of patients who did not receive any oncological treatment due to poor performance status.

While cancer is one of the comorbidities that increase the risk of and mortality due to COVID-19, delays in the diagnosis and treatment of the disease can lead to disease progression and life-threatening consequences (17). Studies have reported adverse outcomes such as that patients requiring cancer-related treatment receive inadequate healthcare services because hospitals have become COVID-19 referral hospitals and delays occur in diagnosis as patients are afraid of going to the hospital (18).

It is believed that mortality and morbidity will increase in individuals with diseases other than those caused by the virus due to complications caused by the interruptions to diagnosis and/or treatment during the Covid-19 pandemic (19). This situation was defined by the term collateral damage due to the COVID-19 pandemic. In our country, outpatient service interruptions are unavoidable in the healthcare services, including routine surgical procedures postponed due to the pandemic, as most hospitals were assigned as COVID-19 referral hospitals. Due to these changes in the delivery of healthcare services worldwide, serious problems have started to occur in the management of systemic diseases and cancer cases (20). Especially delays that may occur in the early diagnosis of cancer cases result in irreparable outcomes (21).

Our study, which reviewed pre-pandemic and post-pandemic one-year data in the palliative care service of a tertiary healthcare institution, established an increase in the rate of patients who were radiologically diagnosed with cancer, without tissue biopsy, although the difference was statistically insignificant ($p=0.68$). We believe that delays in hospital admissions when necessary and when patients have complaints due to travel restrictions, isolation measures, and the fear of contracting the coronavirus or delays in diagnosis due to the focus on the pandemic by the hospitals during admissions cause the patients to be diagnosed late and admitted to the palliative care service with a radiological diagnosis without a tissue diagnosis. A recent study underlined that more significant damages might occur in cancer patients not infected with COVID-19 due to interruptions in diagnostic processes, palliative care, interventional procedures, and patient follow-ups. In this study, Güven et al. reported a significant decrease in hospital admissions of patients upon the reports of the first COVID-19 cases in oncology services (22). Studies found a decline in chemotherapy adherence with the fear of COVID-19 and new restrictions and lockdowns (10).

Patients admitted to palliative services are mainly referred by oncology clinics, intensive care units, and home care services. Considering the pre-pandemic and post-pandemic one-year periods, our study established no difference in the places referring the patients to the palliative care service ($p=0.82$). This might be due to the continuation of the treatment of non-COVID-19 patients in our hospital, which did not only serve as a COVID-19 referral hospital.

When the patients were evaluated for the place and type of discharge before and after the pandemic, the rate of mortality was found to be 69% and 54.1% in the pre-pandemic and post-pandemic periods, respectively. This might be because the transfer of our patients to intensive care units and other clinics was 12% higher in the post-pandemic period than in the pre-pandemic period (6.3%). Another reason might be that the higher rate of discharge to home in the post-pandemic period (33.8%) than in the pre-pandemic period (24.6%).

The post hoc analysis revealed a difference in the type and place of discharge between the pre-pandemic and post-pandemic periods, which was considered the reason for the significance.

Concerning metastases, our study patients had similar findings in the pre-pandemic and post-pandemic periods ($p=0.26$). There was no difference in cancer types ($p=0.72$).

A significant difference was established between patients who received and who did not receive oncological treatment before admission to the palliative care service ($p=0.002$). The difference mainly resulted from the post-pandemic increase in the rate of patients who were not candidates for oncological treatment. In oncological treatments, it is extremely important to administer the planned chemotherapy without delay for the efficacy of the treatment. Studies demonstrated that delays in chemotherapy for any reason adversely affected patient survival (11). Although we know the problems of cancer and COVID-19 patients, cancer patients can be seriously affected by this course, even if they do not have COVID-19 (22). The study conducted by Karacin et al. in Turkey determined that the fear of COVID-19 was the third most common reason for chemotherapy delays. During the COVID-19 pandemic, additional personnel and resources were allocated to healthcare services, while the routine controls of cancer patients were somehow postponed and interrupted (11). We believe that patients are diagnosed late and thus not eligible for treatment or interventional procedures as a result of delaying admission to the hospital when they have many complaints due to difficulties in accessing healthcare services and the fear of COVID-19 infection. Also, interruptions might have occurred in interventional procedures due to the increased workload of radiology clinics during the COVID-19 pandemic.

The operational changes in the outpatient clinic services, which are considered the places of diagnosis in healthcare facilities, upon the COVID-19 pandemic might have caused interruptions in the diagnostic stages. This, in turn, may cause delays in cancer diagnosis and the presentation of an advanced-stage disease at the time of diagnosis. Breast cancer and gastro-

intestinal cancers can be diagnosed in the early stages without any symptoms, while lung cancers are often diagnosed in the advanced stages through symptoms. Due to the lockdowns and operational changes in hospitals and institutions in the early days of the pandemic, cancer screening procedures are significantly reduced and even halted, which may be another reason. Similarly, the postponement of all elective endoscopy and mammography admissions at the beginning of the pandemic might have also affected the diagnosis of cancer or the non-receipt of treatment in our study (22).

Limitations of the study had retrospective nature which made data quality low. The data used was hospital based which may lack other hospitals pathology and radiology data but this handicap was considered to be equal for both pre- and post-pandemic period. The study may not have power to evaluate whole country cause every province had different infection and vaccination rates.

We believe that the pandemic had great effects on newly diagnosed patients and patients in need of palliative care services. In the present study, we observed an increase in cancer patients who were radiologically diagnosed with cancer and treated in palliative care services in the post-pandemic period. We also observed a significant increase in the number of patients who could not receive any oncological treatment due to poor performance.

A post-pandemic trend was observed in radiologically diagnosed cancer patients treated in palliative care services. There was also a significant increase in the proportion of patients who did not receive any oncologic treatment due to poor performance status.

REFERENCES

1. Wassenaar TM, Zou Y. 2019_nCoV/SARS-CoV-2: rapid classification of betacoronaviruses and identification of Traditional Chinese Medicine as potential origin of zoonotic coronaviruses. *Lett Appl Microbiol.* 2020;70:342–8.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv.* 2020.
3. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol.* 2020;92:455–9.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–74.
5. Jiang F, Deng L, Zhang L, et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Gen. Intern. Med.* 2020;35:1545–9.
6. Organization WH. Coronavirus Disease 2019 Situation Update. *World Heal Organ.* 2020;14:1–16.
7. Thomson DJ, Palma D, Guckenberger M, et al Practice Recommendations for Risk-Adapted Head and Neck Cancer Radiation Therapy During the COVID-19 Pandemic: An ASTRO-ESTRO Consensus Statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107:618–27.
8. Mohile NA, Blakeley JO, Gatson NTN, et al Urgent considerations for the neuro-oncologic treatment of patients with gliomas during the COVID-19 pandemic. *Neuro Oncol.* 2020;22:912–7.
9. 30 Buyuksehir ve Zonguldak ilinde 23-24-25-26 Nisan tarihlerinde uygulanacak sokaga cikma kisitlamasi. <https://www.icisleri.gov.tr/30-buyuksehir-ve-zonguldak-ilinde-23-24-25-26-nisan-tarihlerinde-uygulanacak-sokaga-cikma-kisitlamasi>. Erişim tarihi: 20.11.2023.
10. Beypinar I, Urun M. Intravenous chemotherapy adherence of cancer patients in time of covid-19 crisis. *International Journal of Hematology and Oncology.* 2020;30:133–8.
11. Karacin C, Bilgetekin IB Basal F, Oksuzoglu OB. How does COVID-19 fear and anxiety affect chemotherapy adherence in patients with cancer. *Futur Oncol.* 2020;16:2283–93.
12. Guven DC, Aktas BY, Aksun MS, Ucgul E, Sahin TK, et al. COVID-19 pandemic: Changes in cancer admissions. *BMJ Support Palliat Care.* 2024;e376-9.
13. Desideri I, Pilleron S, Battisti NML, et al. Caring for older patients with cancer during the COVID-19 pandemic: A Young International Society of Geriatric Oncology (SIOG) global perspective. *J. Geriatr. Oncol.* 2020;11:1175–81.
14. Mehta AK, Smith TJ. Palliative Care for Patients with Cancer in the COVID-19 Era. *JAMA Oncol.* 2020;6:1527–8.
15. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, van Nederveen FH, et al Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol.* 2020;21:750–1.
16. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, et al. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020;172:756–8.

- 17.** Editorial. "COVID-19: global consequences for oncology." *Lancet*. 21. 2020;467.
- 18.** Burki TK. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Oncology*. 2020;21(5):629-30.
- 19.** Masroor S. Collateral damage of COVID-19 pandemic: delayed medical care. *Journal of cardiac surgery*. 2020;35(6):1345-7.
- 20.** Schrag D, Hershman DL, Basch E. Oncology practice during the COVID-19 pandemic. *Jama*. 2020;323(20):2005-6.
- 21.** Pal SK, Miller MJ, Agarwal N, et al. Clinical cancer advances 2019: annual report on progress against cancer from the American society of clinical oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(10): 834-49.
- 22.** Guven DC, Sahin TK, Aktepe OH, et al. Perspectives, knowledge, and fears of cancer patients about COVID-19. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1553.

DENTAL GİRİŞİM SONRASINDA *STREPTOCOCCUS ANGINOSUS*'A BAĞLI GELİŞEN DERİN BOYUN ENFEKSİYONU

DEEP NECK INFECTION DUE TO *STREPTOCOCCUS ANGINOSUS* AFTER DENTAL INTERVENTION

Berke KURUMANASTIRLI¹, Selda KARGIN KAYTEZ², Serap YAĞCI³, Necmi ARSLAN²

¹Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği

³Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

ÖZET

Derin boyun enfeksiyonları, baş ve boyun bölgesinde yerleşen yumuşak dokularda ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar, klinik olarak lenfadenit ve selülit şeklinde kendini sınırlayabileceği gibi gangren ve sepsis gibi hayatı tehdit edici enfeksiyonlara ilerleyebilmektedir. Bu enfeksiyonlarda, etiyolojik olarak en sık dental girişimler ve baş-boyun bölgesine olan travmalar sorumlu tutulmaktadır. Derin boyun enfeksiyonlarında yapılan mikrobiyolojik kültürlerde en sık izole edilen mikroorganizmalar stafilokok ve streptokoklardır. Bu olguda, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Servisi'nde dental girişim sonrası ortaya çıkan bir derin boyun enfeksiyonu vakası sunuldu. Hastadan intraoperatif olarak alınan yara aspirasyon kültüründe *Streptococcus anginosus* üremesi saptandı. Cerrahi müdahale ve antibiyotik tedavisi sonrası iyileşme gösteren hasta taburcu edildi. *S. anginosus*, normalde insan florasında bulunan ve immün sistemin baskılandığı durumlarda ciddi enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilen bir bakteridir. Bu olguda tartışılan *S. anginosus*, derin boyun enfeksiyonuna sebep olabilen nadir mikroorganizmalardan biridir.

ANAHTAR KELİMELER: Derin boyun enfeksiyonu, *Streptococcus anginosus*, Viridans streptokoklar.

ABSTRACT

Deep neck infections are infections that occur in the soft tissues located in the head and neck region. These infections may clinically limit themselves to lymphadenitis and cellulitis, as well as progress to life-threatening infections such as gangrene and sepsis. In these infections, dental interventions and traumas to the head and neck region account for the most prevalent etiological factors. Staphylococci and streptococci are the most commonly isolated microorganisms in microbiological cultures of deep neck infections. In this case, a case of deep neck infection that occurred after dental intervention in the Otorhinolaryngology Service of Ankara Training and Research Hospital was presented. *Streptococcus anginosus* was isolated in the wound aspiration culture taken intraoperatively from the patient. The patient was discharged with full recovery after surgical intervention and antibiotic treatment. *S. anginosus* is normally found in the human flora and appears as a serious infectious agent when the immune system is suppressed. *S. anginosus*, discussed in this case is one of the rare microorganisms that can cause deep neck infection.

KEYWORDS: Deep neck infection, *Streptococcus anginosus*, Viridans streptococci

Geliş Tarihi / Received: 10.05.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 21.09.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Berke KURUMANASTIRLI

Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

E-mail: berke_k2017@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla) : 0000-0002-0003-971X, 0000-0002-8683-7076, 0000-0001-6653-8784, 0000-0002-5650-1475

GİRİŞ

Derin boyun enfeksiyonları genellikle baş ve boyun bölgesine cerrahi girişimler ya da bu bölgeye travma sonucunda ortaya çıkan; bo-yundaki lenf nodları ve fasyalarda görülen enfeksiyonlardır (1, 2). Bu enfeksiyonların %20-%50'si idiyopatik olmakla beraber, endoskopi girişimler, diş çekimi ve oral kavite enfeksiyonları en sık görülen etiyolojik faktörlerdir (1, 3). Derin boyun enfeksiyonları yerleşim yerine bağlı olarak retrofaringeal, pretrakeal, prevertebral, peritonsiller, submandibuler, sublingual ve parafaringeal şeklinde gruplandırılabilirler (1, 4). Bu enfeksiyonlar lenfadenit gibi hafif klinik formlarda görülebileceği gibi özellikle tanıda gecikme yaşanması durumunda ilerleyici seyir gösterebilir; selülit, abse, sepsis, mediasitenit, juguler ven trombozu ve perikardit gibi ciddi ve ölümcül tablolara yol açabilirler (1, 3, 5).

Derin boyun enfeksiyonlarının tanısında mikrobiyolojik incelemeler önemli bir yer tutmaktadır. Lenf nodu, enfekte doku ya da apse örneklerinden yapılan mikrobiyolojik kültürlerde en sık stafilokoklar ve streptokoklar saptanmakla birlikte etken çoğunlukla polimikrobiyaldir (2). Diş çekimi gibi dental girişimler sonrasında sıklıkla viridans streptokoklar ve anaeroblar (en sık fusobakteriler ve peptostreptokoklar) etken olarak görülürken, tonsillofaringeal bölgedeki enfeksiyonlarda sıklıkla beta hemolitik streptokoklar görülmektedir (3, 6).

Streptococcus anginosus, *Streptococcus anginosus* grubu içerisinde yer alan, fakültatif anaerob, katalaz negatif ve hareketsiz bir bakteridir. Viridans streptokoklar içerisinde sınıflandırılan bu grubun diğer üyeleri *Streptococcus constellatus* ve *Streptococcus intermedius*'tur. *S. anginosus* normal flora üyesi olarak özellikle orofaringeal bölge, gastrointestinal kanal ve genital sistemde bulunmaktadır. Bu mikroorganizma, genel olarak düşük patojeniteli olarak kabul edilse de; mukozal yüzeylere yapılan müdahaleler başta olmak üzere, bazı zemin hazırlayıcı faktörler varlığında ciddi enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. İmmün sistemin baskılandığı HIV enfeksiyonu, malignite, diyabet ve organ transplantasyonu gibi durumlar da derin boyun enfeksiyonları için risk oluşturmaktadır. *S. anginosus* genellikle non-hemolitik koloniler oluşturmakla birlikte alfa hemolitik ve beta hemolitik koloniler de oluşturabilmektedir.

S. anginosus sıklıkla karamel ya da şekerleme kokusuna sahip, %5-%10 CO₂ içeren ortamda daha hızlı üreyen, küçük, yuvarlak, beyaz renkli koloni morfolojisine sahiptir. *S. anginosus*, subakut endokardit, beyin ve karaciğer absesi, septik artrit, spondilodiskit ve bakteriyemi gibi enfeksiyonlarda nadir görülen bir mikroorganizma olarak izole edilmiştir. *S. anginosus*, derin boyun enfeksiyonunun önemli bir etkeni olarak literatürde yer almaktadır (7 - 9).

Bu olgu sunumunda, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Servisi'nde yatmakta olan bir hastada *S. anginosus*'a bağlı gelişen derin boyun enfeksiyonu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

49 yaşında, 130 kg ağırlığında, hipertansiyonu ve diabetes mellitusu olan erkek hasta ateş, boğaz ağrısı, yüzünde şişlik, ağızını açamama ve solunum güçlüğü şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Hastanın on gün önce diş ağrısı olduğu, diş çekimi sonrası antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde iki yıl önce pelvik bölgede yerleşen nekrotizan fasiit enfeksiyonu geçirdiği öğrenildi. Fizik muayenede, yüzünün sağ yarısında göz altından başlayıp alt ve üst dudaklarda belirgin olan ve çene altına kadar devam eden ödem, sertlik ve hassasiyet mevcuttu (**Resim 1**).



Resim 1: Yüzün sağ yarısında göz altına ve çene altına kadar devam eden yaygın ödem

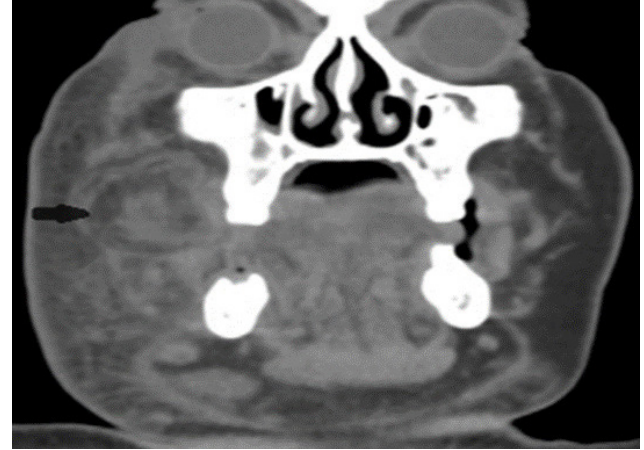
Orofarinks muayenesinde hastanın ağızını kısıtlı açtığı, sağ peritonsiller bölgede ileri derecede şişlik olduğu ve uvulanın sola doğru lateralize olduğu saptandı. Fleksibl laringoskopide epiglotun omega şeklinde, ödemli, hiperemik ve sol

tarafa doğru itilmiş olduğu; hipofarinks posterior duvar mukozasının ise öne doğru bombeleştiği ve epiglotun hemen üst düzeyinde sağ lateralden fistülize olduğu görüldü. Ayrıca, bu bölgede beyaz renkli, pürülan akıntı ve nekrotik doku izlendi. Hastanın nefes almasında güçlük mevcuttu ancak solunum kaslarında retraksiyon veya siyanoz yoktu. Hastanın ateşi 38,5°C, oksijen saturasyonu %96, kalp atım hızı 94/dk ve solunum sayısı 22/dk olarak ölçüldü. Hastadan alınan venöz kanda, lökosit 32400/µl (%89,3 nötrofil), C-reaktif protein (CRP) 109,20 mg/L olarak bulundu. Hastadan biri sağ diğeri sol koldan eş zamanlı alınan aerob ve anaerob kan kültür setlerinde üreme saptanmadı.

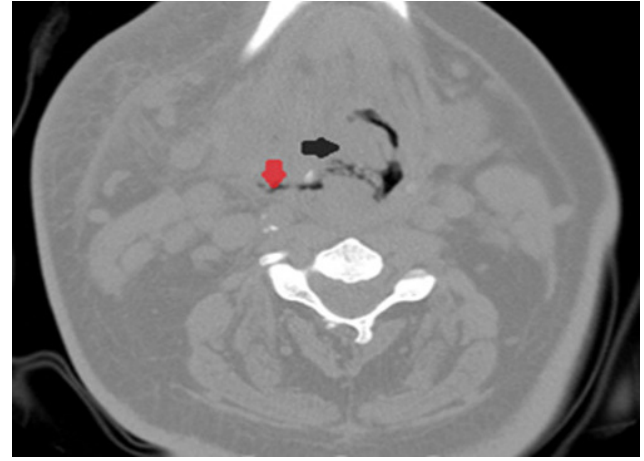
Kontrastlı boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinde, orofarinks ve hipofarinks düzeyinde, sağda en geniş yerinde 33x29 mm boyutlarında ölçülen ve bu bölgelerde hava sütununu belirgin daraltan, superiordan bukkal ve mastikatör boşluğa uzanan, inferior kesiminde sağ submandibular alana uzanan, apse ile uyumlu geniş koleksiyon alanı izlendi. Sağ maksiller, bukkal ve mastikatör bölgelerde cilt altı doku kalınlığı belirgin artmış olup ödematöz görünümde idi (**Resim 2**). Tiroid kıkırdak ile hiyoid kemik arasında fasyalar komşuluğunda serbest hava lüsenleri izlendi (**Resim 3**).

Toraks BT normal idi. Hastaya intravenöz piperasilin tazobaktam (13,5 gr/gün) başlandı ve bukkal, submandibular, peritonsiller ve retrofaringeal apse ön tanısı ile operasyona alındı. Operasyon esnasında hastanın entübe edilememesi üzerine trakeostomi açıldı. Bukkal apsenin fluktuasyon veren bölgesinden intraoperatif olarak alınan yara aspirasyon örneği mikrobiyoloji laboratuvarımıza gönderildi. Yara aspirasyon örneği, %5 koyun kanlı agar ve "eosin methylen blue agar" (EMB) besiyerlerine ekildi. Ekim yapılan plaklar 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Kültür plaklarının değerlendirilmesi sonrasında kolonilerin yeterince olgunlaşmamasından dolayı "BD GasPak EZ Anaerobe Container System" kullanılarak %5-%10 CO₂ içeren mikroaerofilik ortamda 24 saat daha inkübe edildi. Örnekten Gram ve Loeffler'in metilen mavisi ile boyalı mikroskopik incelemeler yapıldı. Boyalı mikroskopik incelemelerde, yoğun lökosit (%80 polimorfonükleer lökosit-%20 mononükleer lökosit) ve gram pozitif zincirli ve kümeli koklar görüldü. 48 saatlik inkübasyon sonrasında

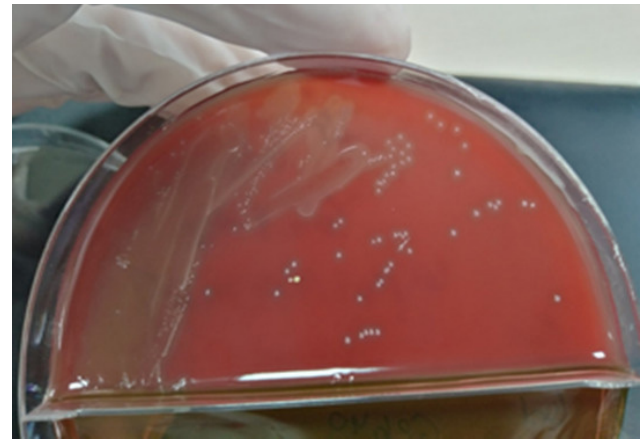
%5 koyun kanlı agarda saf üreyen, toplu iğne başı büyüklüğünde, grimsi, 1mm boyutlarında alfa hemolitik koloniler saptandı (**Resim 4**).



Resim 2: Sağ yanakta apse ile uyumlu geniş koleksiyon



Resim 3: Tiroid kıkırdak ile hiyoid kemik arasında, fasyalar komşuluğunda serbest hava lüsenleri (kırmızı ok), sol tarafa doğru itilmiş omega şeklinde epiglot (siyah ok)



Resim 4: Toplu iğne başı büyüklüğünde, alfa hemolitik *Streptococcus anginosus* kolonileri

TARTIŞMA

Derin boyun enfeksiyonları, altta yatan etiyolojik faktöre ve hastanın bağışıklık durumuna göre hafif klinik tablodan ağır ve ölümcül olabilen klinik tablolara ilerleyebilmektedir. Oral

kaviteye yapılan müdahale ve travmalar, derin boyun enfeksiyonlarının etiyojisinde öncelikli olarak akılda tutulmalıdır (1, 3). Derin boyun enfeksiyonlarında sıklıkla stafilkoklar ve streptokoklar izole edilmektedir ve özellikle oral kavite ile ilişkili derin boyun enfeksiyonlarında viridans streptokoklar akılda tutulmalıdır (2). *S. anginosus*, oral floranın bir üyesi olup derin boyun enfeksiyonlarında etken olabileceği bilinse de bugüne kadar literatürde *S. anginosus*'un önemi tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu mikroorganizma vücudun herhangi bir bölgesinden izole edildiğinde genellikle kolonizasyon olarak raporlanırken bizim olgumuzda da olduğu gibi özellikle bağışıklık sisteminin bastırıldığı durumlarda ve flora içeren bölgelere yapılan müdahalelerde önemli bir patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Olgumuzda, diş çekimi ve diabetes mellitus gibi derin boyun enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturan faktörlerin bulunması, boyundan alınan yara aspirasyon örneğinin boyalı mikroskopik incelemelerinde yoğun lökosit ve gram pozitif kokların görülmesi ve yara aspirasyon kültüründe *S. anginosus*'un izole edilmesi, derin boyun enfeksiyonunun tanısını desteklemektedir. Literatürde, derin boyun enfeksiyonlarının etyopatogenezi ile ilgili farklı sonuçlar yer almaktadır. Rivero ve ark.'ları (10) 2006 yılında yayınladıkları bir olgu sunumunda, yabancı cisim (tavuk kemiği) bağlı gelişen özefagus perforasyonu sonrasında ortaya çıkan servikal apsenin kültüründe *S. anginosus*'un ürediğini bildirmişlerdir.

Brito ve ark.'ları (6), 2016 yılında derin boyun apsesi tanısı almış 101 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada en sık karşılaşılan patojenin *Streptococcus pyogenes* (%23,3) olduğunu ortaya koymuşlardır. *S. pyogenes*'i sırasıyla polimikrobiyal patojenler (%18,8) ve *S. anginosus* grubunun bir üyesi olan *S. intermedius* (%18,6)'un takip ettiği bildirilmiş olup bu çalışmada *S. anginosus*'a yer verilmemiştir. Almutoiri ve ark.'ları (11), 2020 yılında derin boyun enfeksiyonu tanısı almış 183 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, Brito ve ark.'larının (6) çalışmasına benzer şekilde en sık *Streptococcus pyogenes*'i (%39) saptamışlardır. Almutoiri ve ark.'ları bu çalışmada ayrıca diabetes mellitus ve hipertansiyonun derin boyun enfeksiyonlarına en sık eşlik eden iki hastalık olduğunu bildirmişlerdir (11). Bizim olgumuz da diabetes mel-

litus ve hipertansiyonun eşlik etmesi yönüyle Almutoiri ve ark.'larının çalışmasını destekler niteliktedir. Chuang ve ark.'ları (12) derin boyun apsesi tanısı alan 162 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada; Almutoiri ve ark.'larının (11) ve Brito ve ark.'larının (6) çalışmalarından farklı olarak ilk sırada *Streptococcus viridans*'ı, ikinci sırada ise *Klebsiella pneumoniae*'yi saptamışlardır.

Literatürde derin boyun enfeksiyonlarının etyopatogenezi dışında yerleşim yerleri ile ilgili olarak da farklı sonuçlar yer almaktadır. Brito ve ark.'ları (6), erişkin hastalarda görülen derin boyun enfeksiyonlarının yerleşim yeri itibarıyla en sık çoklu alan enfeksiyonu (%41,8) şeklinde görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda da bu çalışmayı destekler nitelikte çoklu alan enfeksiyonu görülmüştür. Hacı ve ark.'ları (4), Brito ve ark.'larının (6) çalışmasından farklı olarak erişkinlerde derin boyun enfeksiyonlarının en sık yerleşim yerinin peritonsiller alan olduğunu bildirmişlerdir. Çanakçı 2019 yılında yayınladığı bir olgu sunumunda, diş çürükleri ve diabetes mellitusu bulunan 81 yaşındaki kadın hastada *S. anginosus*'a bağlı gelişen derin boyun enfeksiyonunu bildirmiştir (7). Bizim olgumuz da diabetes mellitus ve dental sorunların zemininde gelişmesi ve *S. anginosus*'un üremesi yönüyle Çanakçı'nın olgusu ile benzerlik göstermektedir. Santos ve ark.'ları (5) 2020 yılında yayınladıkları bir olgu sunumunda, özgeçmişinde herhangi bir hastalık öyküsü bulunmayan 32 yaşındaki kadın hastada, sol alt üçüncü molar diş hizasında lokalize dental apse tanısı aldıktan sonra altıncı günde gelişen derin boyun enfeksiyonunu bildirmişlerdir. Bilgisayarlı tomografide submandibuler, retrosternal ve parafaringeal alanlarda yumuşak doku şişliği saptanmış olup hastada nazofaringeal entübasyon ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Apse drenajı sonrasında yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastanın apse kültüründe *S. anginosus* üremiştir. Olgumuz, derin boyun enfeksiyonunun dental kaynaklı olması, kültürde *S. anginosus* saptanması ve solunum sıkıntısının ortaya çıkması açısından Santos ve ark.'larının olgusuyla benzerlik göstermektedir. Olgumuzda diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi derin boyun enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturan bazı hastalıklar mevcut iken Santos ve ark.'larının olgusunda altta yatan herhangi bir hastalığın bulunmadığı bildirilmiştir. Bu durum, derin boyun enfek-

siyonlarının altta yatan herhangi bir hastalık olmadan da gelişebileceğini göstermektedir.

Literatürde birçok çalışma derin boyun enfeksiyonları ile diabetes mellitusun ilişkisini ortaya koymaya çalışmıştır. Kaufmann ve ark.'ları derin boyun enfeksiyonu tanısı almış 63 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; birden çok derin boyun boşluğunun tutulduğu ve diabetes mellitus tanısı olan hastalarda daha fazla komplikasyon geliştiğini göstermiş ve solunum sıkıntısının derin boyun enfeksiyonu tanımlı hastalarda komplikasyon geliştiğini gösteren önemli bir klinik belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim olgumuzda da Kaufmann ve ark.'larının (1) çalışmasına benzer şekilde diabetes mellitus tanısı olan bir hastada bukkal, submandibuler, retrofaringeal ve peritonsiller alanlarda lokalize çok sayıda derin boyun boşluğunun tutulduğu bir enfeksiyon gelişmiş olup hastamız sonrasında solunum sıkıntısı komplikasyonları nedeniyle bir süre hastanede yatırılmıştır. Huang ve ark. diabetes mellitus zemininde gelişen derin boyun enfeksiyonlarında bağışıklık sisteminde bozulmaya bağlı olarak daha fazla komplikasyonun ortaya çıktığını göstermişlerdir (13). Diabetes mellitusun başka bir çalışmada derin boyun enfeksiyonlarında hastanede yatış süresini uzattığı ve trakeostomi ihtiyacını artırdığı bildirilirken bu hastalarda en sık izole edilen mikroorganizmanın *Klebsiella pneumoniae* olduğu gösterilmiştir (14). Diabetes mellitusun derin boyun enfeksiyonlarında önemli bir risk faktörü olduğu ve prognostik açıdan da önem taşıdığı akılda tutulmalıdır.

Bu çalışmada imkanların kısıtlı olmasından dolayı DNA dizi analizinin yapılamamış olması bir eksiklik olarak değerlendirilebilir. Derin boyun enfeksiyonları, boyunda yerleşen yumuşak dokularda görülen, etkili ve hızlı tedavi edilmediği takdirde ölümcül komplikasyonlara yol açabilen önemli enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlarda tedavinin temelini acil cerrahi drenaj ve antibiyotik tedavisi oluşturmaktadır. Derin boyun enfeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı çok önemli olup ilgili enfeksiyon bölgesinden mutlaka yara kültürü alınmalı ve kültürde üyen patojen mikroorganizmanın antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre mevcut antibiyotik tedavisi şekillendirilmelidir. Bu çalışmada derin boyun enfeksiyonlarında etken olabilen *S. anginosus*'a değinilmiştir ve oral flora kaynaklı

olduğu düşünülen tüm derin boyun enfeksiyonlarında *S. anginosus* akılda tutulmalıdır. EM-B'de üreme saptanmadı. Bu kolonilerin Gram boyalı preparatında kısa zincirler oluşturmuş gram pozitif koklar görüldü. Katalaz, L-pirolidoni beta-naftilamid (PYR), %6.5 NaCl'de üreme, mannitol ve sorbitol fermentasyonu testleri testleri negatif; Voges-Proskauer, arjinin dekarboksilaz ve eskülin hidroliz testleri ise pozitif olarak saptandı. Kültürde izole edilen mikroorganizmanın tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testi VITEK 2 Compact® (Biomerieux, France) otomatize bakteri tanımlama sistemi ile yapıldı. VITEK 2 Compact® (Biomerieux, France) sistemi tarafından izolat "*Streptococcus anginosus*" olarak tanımlandı ve antimikrobiyal duyarlılık testinde benzilpenisilin, seftriakson, sefuroksim, ampicilin, sefepim, teikoplanin, vankomisin ve eritromisine duyarlı (S), klindamisin dirençli (R) bulundu. Hastanın mevcut piperasilin tazobaktam tedavisine vankomisin (2 gr/gün) eklendi. Servise çıkartıldıktan sonraki takiplerinde komplikasyon gelişmeyen ve genel durumu iyi seyreden hasta trakeostomisi de kapatılarak öneriler ile taburcu edildi.

Bu çalışmada, hasta sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiştir ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile çalışmaya katılma davetini kabul etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kauffmann P, Cordesmeier R, Tröltzsch M, et al. Deep neck infections: A single-center analysis of 63 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(5): 536-41.
2. Hegde A, Mohan S, Lim WEH. Infections of the deep neck spaces. *Singapore Med J*. 2012;53(5):305-11.
3. Kaya EE, Taşar MA, Bilge YD. Çocukluk Yaş Grubunda Derin Boyun Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2012;6(4):197-205.
4. Hacı C, Açıkalin RM, Bayram AA ve ark. Derin Boyun Enfeksiyonları: Seksen Beş Hastalık Retrospektif Analiz. *The Medical Bulletin of Haseki*. 2016;54:158-60.
5. Santos FV, Pires SX, Pereira C, et al. Deep neck space infection and Lemierre's syndrome caused by *Streptococcus anginosus*: A case report. *IDCases*. 2019;19:669.
6. Brito TP, Hazboun IM, Fernandes FL, et al. Deep neck abscesses: study of 101 cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(3):341-8.
7. Çanakçı H. Derin Boyun Enfeksiyonunda Nadir Bir Bakteri: *Streptococcus anginosus*. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. 2020;25(1):62-5.

- 8.** Al Majid F, Aldrees A, Barry M, Binkhamis K, Allam A, et al. Streptococcus anginosus group infections: Management and outcome at a tertiary care hospital. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(11):1749-54.
- 9.** Siegman-Igra Y, Azmon Y, Schwartz D. Milleri group streptococcus—a stepchild in the viridans family. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2453-9.
- 10.** Pino Rivero V, Trinidad Ramos G, Gonzalez Palomino A, et al. Cervical abscess by Streptococcus anginosus-milleri after foreign body ingestion and suspicion of esophageal perforation. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 2006;33(3):231-9.
- 11.** Almutairi DM, Alqahtani RM, Alshareef N, et al. Deep Neck Space Infections: A Retrospective Study of 183 Cases at a Tertiary Hospital. *Cureus*. 2020;12(2):6841.
- 12.** Chuang SY, Lin HT, Wen YS, Hsu FJ. Pitfalls of CT for deep neck abscess imaging assessment: a retrospective review of 162 cases. *B-ENT*. 2013;9(1):45-52.
- 13.** Huang TT, Liu TC, Chen PR, Tseng FY, Yeh TH, Chen YS. Deep Neck Infection: Analysis of 185 cases. *Head Neck*. 2004;26(10):854-60.
- 14.** Lin HT, Tsai CS, Chen YL, Liang JG. Influence of diabetes mellitus on deep neck infection. *J Laryngol Otol*. 2006;120(8):650-4.

NANOTAŞIYICILARIN KANSER HÜCRELERİNE AKTİF VE PASİF OLARAK HEDEFLENMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

METHODS USED IN ACTIVE AND PASSIVE TARGETING OF NANO CARRIERS TO CANCER CELLS

İsmail Mert ALKAÇ¹, Seda KESKİN², Burcu ÇERÇİ³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Nanoteknolojideki gelişmelerle beraber her geçen gün artan kullanım alanı ve kolaylığı ile nanomalzeme temelli ilaç taşıma sistemleri; ilaç moleküllerinin tümör dokusuna hedeflenmesi, tümör hücreindeki çoklu ilaç direncinin kırılması ve doza bağlı azalmış teröpatik etkinin iyileştirilmesinde potansiyel güçlü özelliklere sahiptir. Son yıllarda, birçok kanser türünü hedefleyen antikanser tedavi stratejilerinde, nanoteknolojiye dayalı yeni metotlar ve yaklaşımların geliştirilmesiyle nanomalzemelere karşı ilgi artmaktadır. Nanoteknolojideki gelişmelerin hızlı bir şekilde ilerlemesiyle birlikte nanomalzemelerin kanser terapötiklerine entegrasyonu ve kanser hücrelerinin yüzeylerinde bulunan belirteçlere spesifik hedeflenmesi kanser tedavisinde devrim niteliğinde iyileşmeler sağlamıştır. Nano taşıyıcı sistemlerinde ilaç yüklemesi sayesinde vücutta artan ilaç yüklenmesi nedeniyle oluşan toksisitenin azalmasını sağlayan iyileştirilmiş ilaç yarı ömür, kontrollü ve seçici ilaç salınımı için bileşenlerin boyutları, morfolojileri ve yüzey kimyaları çeşitli yöntemlerle değiştirilerek ilaç taşıma sistemleri yeniden tasarlanabilmektedir. Böylece özel yapım nanomateryaller, kanser hücrelerini öngörülebilir bir şekilde hedefleyerek yüklü ilaçları etkili bir şekilde kanser hücresine iletebilir. Şimdiye kadar, kanser tedavisinde nano ölçekli boyutları ve çok yönlü fizikokimyasal özellikleri nedeniyle geleneksel formülasyonlara göre hazırlanmış daha üstün farmakokinetik ve farmakodinamik profillere sahip akıllı ilaç salınım sistemlerinde kullanılması için polimerik nanomateryaller, metalik nanopartiküller, karbon bazlı materyaller, lipozomlar ve dendrimerler üretilmiştir. Bu derlemede, ilaç taşıma sistemlerinin oluşturulmasında temel olarak kullanılan nanopartiküller, miseller, karbon nanotüpler, dendrimerler, kuantum noktaları ve lipozomlar dahil olmak üzere çeşitli ilaç salınım sistemlerinin fizikokimyasal, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin avantajları ve dezavantajlarının ortaya konması amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra pasif ve aktif taşıma olmak üzere iki farklı ilaç taşıma yönteminin kanser tedavisindeki uygulama alanları tartışılarak nanotaşıyıcı sistemlerin gelecekteki klinik çalışmalarda kullanımları açısından konuyla ilgilenenler için bir perspektif oluşturmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Nanoteknoloji, Kemoterapi, İlaç dağıtım sistemleri.

ABSTRACT

With the developments in nanotechnology, nanomaterial-based drug delivery systems with their increasing and ease of use, have powerful properties in targeting drug molecules to tumor tissue, breaking multi-drug resistance in tumor cells and improving the dose-dependent reduced therapeutic effect. In recent years, interest in nanomaterials has been increasing with the development of new methods and approaches based on nanotechnology in anticancer treatment strategies targeting many types of cancer. With the rapid progress of developments in nanotechnology, the integration of nanomaterials into cancer therapeutics and the specific targeting of markers on the surfaces of cancer cells have provided revolutionary improvements in cancer treatment. Due to drug loading in nanocarrier systems, drug delivery systems can be redesigned by changing the sizes, morphologies and surface chemistry of the components with various methods for improved drug half-life, controlled and selective drug release, which reduces the toxicity caused by increased drug loading in the body. Thus, custom-made nanomaterials can predictably target cancer cells, effectively delivering the loaded drugs to the cancer cell. So far, polymeric nanomaterials, metallic nanoparticles, carbon-based materials, liposomes and dendrimers have been produced for use in smart drug delivery systems with superior pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles prepared compared to conventional formulations due to their nanoscale dimensions and versatile physicochemical properties in cancer therapy. In this review, it is aimed to reveal the advantages and disadvantages of the physicochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of various drug delivery systems, including nanoparticles, micelles, carbon nanotubes, dendrimers, quantum dots and liposomes, which are used as the basis for the creation of drug delivery systems. In addition, the application areas of two different drug transport methods, passive and active transport, in cancer treatment are discussed, and it creates a perspective for those interested in the subject in terms of the use of nanocarrier systems in future clinical studies.

KEYWORDS: Nanotechnology, Chemotherapy, Drug delivery systems.

Geliş Tarihi / Received: 08.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 03.08.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Bio. İsmail Mert ALKAÇ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: mert_alk@hotmail.com

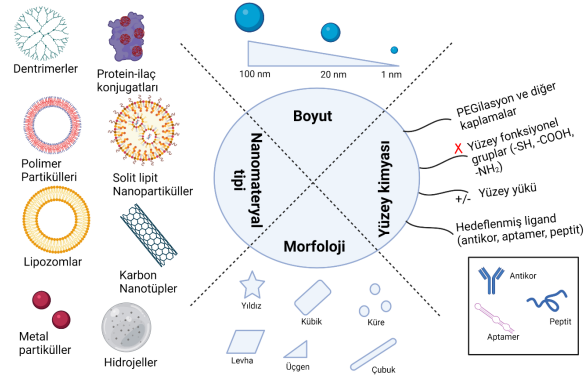
Orcid No (Sirasıyla) : 0000-0003-0847-7738, 0000-0002-4726-982X, 0000-0002-7477-1073

GİRİŞ

Kanser, moleküler düzeyde, birden fazla gen alt kümesi ile birlikte, onkojenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu gibi çeşitli genetik değişiklikler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmaları, farklı dokulara infiltrasyonları ve organ disfonksiyonlarına sebep olmaktadır (1). Kanser halen dünya çapında en önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Son yıllarda hastalığa yakalanma risk faktörlerinin azaltılma çabalarına rağmen, kanser prevalansı giderek artmaya devam etmektedir (2). Tümörler, büyümeleri için buldukları dokunun kan akışını koruyan ancak kusurlu ve aktif anjiyogenez özelliği gösteren vasküler yapıya sahiptir. Zayıf lenfatik drenaj ile birleştiğinde, bu kusurlu vaskülarizasyon gelişmiş geçirgenlik ve tutma (enhanced permeability and retention =EPR) özelliği olarak bilinen bir etkiye sebep olur (3).

Tümör mikroçevresinin doğal karmaşık düzeni ve P-glikoprotein (Pgp) varlığı, genellikle kullanılan ilacın tümör kütesine ulaşmasını önleyerek geleneksel kemoterapiye engel oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra, terapötik ajanların in vivo verilmesinde, hepatik ve renal klirens, enzimoliz ve hidroliz yanısıra endozomal/lizozomal degradasyon gibi çeşitli fizyolojik engellerle karşılaşılır (4). Ayrıca, antikanser ilaçların etkinliğinin yetersiz olması ve diğer normal dokulara da hasar vermesinden dolayı kanser tedavilerinde başarısızlık ve kullanılan ilaçlarla yan etkilerin görülmesi gibi olumsuzluklarla karşılaşılmaktadır (5). Bu nedenle, kimyasal ajanları ve diğer terapötik materyalleri spesifik olarak tümör dokusuna taşıyabilen, sağlıklı dokuları koruyabilecek yeni terapötik tedavi yöntemlerine büyük ihtiyaç vardır. Nanomalzemeye dayalı tedavi, vücuttaki biyolojik engelleri aşarak gelişmiş bir ilaç taşınmasını ve kötü huylu dokuların/hücrelerin spesifik hedeflenmesini sağlar (6). Nanomalzemeler, tipik olarak 1-100 nm aralığında olup, organik, inorganik, lipid ve protein bileşiklerinden oluşurlar. Kimyasal bileşimleri, boyutları ve şekilleri ayarlanarak işlevsellikleri kontrol edilebilir (**Şekil 1**). İlaç salınımı için nano taşıyıcıların biyolojik sistemlerde ve klinikte kullanılmasının birçok avantajı vardır; (i)

antikanser ilaçların çözünürlük ve stabilite problemlerini aşmak; (ii) ilacın proteazlardan ve diğer enzimlerden ayrışmasını önlemek ve sistemik dolaşımında ilacın yarı ömrünü uzatmak; (iii) ilaç salınımını ve hedeflemeyi geliştirmek; (iv) kanserli bölgeleri hedefleyerek ilacın sürekli salınmasına yardımcı olmak ve (v) birden fazla kombine ilacın verilmesine olanak sağlayarak ilaç direncinin azaltılmasına yardımcı olmak (7).



Şekil 1: Kanser tedavisinde kullanılan çeşitli nanomalzemelerin tipi, boyutu, morfoloji ve yüzey kimyasına göre sınıflandırılmış gösterimi. BioRender.com tarafından yeniden uyarlanmıştır (6).

İLAÇ SALINIMINDA KULLANILAN NANOPARTİKÜLLER

Inorganik Nanopartiküller

Metal Nanopartiküller ve Metal Oksitler;

Metal ve metal oksit nanopartiküller, kontrol edilebilir boyut ve şekilleri, biyouyumlulukları ve yüzeylerinin kolay bir şekilde işlevsel hale getirilmelerinden dolayı ilaç taşıyıcı araçlar olarak en kullanışlı malzemelerden biridir. Ancak ilaç uygulamasından sonra vücutta toksisiteye neden olan metal birikimi nedeniyle kullanımları genellikle sınırlıdır. Bu nedenle dokularda birikebilecek toksisite endişelerini gidermek için ek çalışmaların yapılması gerekmektedir (6). Mangadlao ve ark. prostat kanserinin tedavisinde, floresan fotodinamik terapi (PDT) ilacını ve prostata özgü membran antijen (PSMA-1) ligandını, Ftalosiyenin (Pc4) ile kaplanmış altın (Au) nanopartiküller üzerine tutturarak, ilacın tümörde kalış süresini artırmayı hedeflemişlerdir (8). Fitofarmasötiklerle konjuge edilmiş Ag nanopartikülleri, kanser tedavisi için toksik olmayan salınım araçları, kontrast maddeleri ve fototerma maddeler olarak hizmet edebilir. Biyojenik Ag nanopartikülleri prostat ve kolon kanserine karşı kullanılabilir. Örneğin, Banu ve ark. Phoe-

nix dactylifera'nın polen özütü kullanılarak sentezlenen Ag nanoparçacıklarının meme kanseri üzerinde sitotoksik etkisini belirlemiştir (9). Diğer bir çalışmada ise demir oksit nanopartikülleri (IONP'ler), prostat kanserine karşı paklitaksel ilaç salınım sistemlerine özgü olarak geliştirilmiştir. Sonuçlar, demir oksit nanopartikülünün insan prostat kanseri hücre dizisi PC-3 tarafından etkili bir şekilde alındığını göstermiştir. In vitro manyetik rezonans görüntüleme, normal prostat epitel hücreleri ile karşılaştırıldığında, PC-3 hücrelerinde demir oksit nanopartiküllerinin bağlanması arttığı görülmüştür (10).

Karbon Temelli Nanomalzemeler;

Karbon temelli nanomalzemeler geniş yüzey alanı, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve kolayca değiştirilebilir yüzeylere sahip olması gibi çekici özelliklerinden dolayı kanserin görüntülenmesi, taşınması ve teşhisinde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (11). Karbon nanomalzemeler arasında, karbon nanotüpler (CNT'ler) ve grafen kanser terapötik uygulamalarında yaygın olarak incelenmiştir. İlaçların kombine verilmesi için çok duvarlı karbon nanotüpler (MWCNT'ler) üzerine yapılan son araştırmalarda, ilacın kanserli dokuya salınmasının ve hücreler tarafından alınımının, çoklu ilaca dirençli kanser türlerinde tedavi etme potansiyeli sergilediğini ortaya koymuştur (12). Karbon nanotüplere, o tümöre özgü ligandlar, folik asit ve monoklonal antikör gibi birçok tümör türleri için spesifik hedef moleküller yüklenerek sadece kanserli hücreler tarafından alınması sağlanabilir (13). Grafen ve türevleri, ilaç ve gen salınımında, hücre görüntüleme, fototermal kanser tedavisinde ve biyoalgılama da yaygın olarak kullanılan önemli bir malzeme sınıfını içermektedir (14). Örneğin, oral skuamöz hücreli karsinomun hipoksi aracılı kemo direncini ortadan kaldırmak için platin yüklü, polietilen glikol ile modifiye edilmiş grafen kuantum noktaları (GPt) kullanılmıştır. Test edilen glikol ile modifiye edilen grafen kuantum noktaları, oral skuamöz hücreli karsinom ksenograft fare tümör modelinde minimal sistemik ilaç toksisitesi ile tümörün büyümesi üzerinde güçlü inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir (15).

Kuantum Noktaları;

Kuantum noktaları (QDs), çapı 2 ila 10 nm arasında değişen 10-50 atomdan oluşan inorganik floresan yarı iletken nanoparçacıklardır

(16,17). Biyolojik sistemlerde optik görüntü uygulamasında geniş çapta kullanım alanına sahip olup, bozulma ve değişiklik olmaksızın aylarca stabil kalabilmektedirler (16). Ayrıca, tümör hücresi etiketlemesinde spesifik belirleme elde etmek için hedeflenen ligandlar kuantum noktalarına eklenebilirler (17). Yakın kızılötesi (NIR) optik görüntüleme cihazlarının yardımıyla, QDs tabanlı tümör görüntüleme ve tedavisi, daha derin dokularda uygulamaya izin vererek, organlarda cerrahi işlemler için optik kılavuz olarak kullanılabilir (18).

Mezoporlu Silika Nanomalzemeler;

Mezoporlu silika nanomalzemeler (MSN'ler), geniş yüzey alanı, tekdüze gözeneklilik, stabilite, düşük toksisite ve dar boyut dağılımı gibi yüzey özelliklerinden dolayı başka bir ilaç salınım taşıyıcısı sınıfı olarak ortaya çıkmıştır (19). Mezoporlu silika nanomalzemeler, uygulanan doz üzerinde kontrollü, endojen veya eksojen uyarıların varlığında gözeneklerdeki ilaç hedef bölgelere salabilirler. Ayrıca, tümör mikroçevresi normal dokulardan biraz daha asidik özellikte olduğundan, ilacı pH'a duyarlı olarak salabilmektedirler (6).

Organik Nanomalzemeler

Organik nanomalzemeler biyoyumlu özellikte olup, biyolojik olarak canlı sistemlerde parçalanabildikleri için biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır (20). Lipozomlar, polimerik nanopartiküller, dendrimerler ve miseller gibi birçok organik nanotaşıyıcı türü geliştirilmiştir.

Lipozomlar;

Lipozomlar, sulu bir iç fazı çevreleyen sentetik veya doğal bir çift fosfolipid tabakasından oluşan küresel veziküllerdir. Lipozomların yapısı, hidrofobik/hidrofilik ilaçları veya diğer küçük molekülleri, lipit çift tabakasını veya sulu çekirdeği kapsülleyecek şekilde tasarlanabilir (21). İlaçların dolaşım süresini uzatmak ve çevre sağlıklı dokulardaki toksisiteyi azaltmak için lipozom bazlı ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Buna uygun olarak, bu araçlar biyoyumluluk, kendi kendine montaj ve yüksek ilaç taşıma yüklemesi dahil olmak üzere türlü avantaj sunar (22). Son 20 yıl içerisinde, kapsüllenmiş ilaçların terapötik indeksini geliştiren lipozomların biyomedikal uygulamalarında büyük bir ilerleme kaydedilmiştir (23).

Polimerik Nanopartiküller;

Polimerik nanopartiküller, çapı 1 µm'den küçük olan, terapötik moleküllerin polimer matrisinde kapsüleneceği, adsorbe edileceği veya konjuge edileceği koloidal yapıdaki nanopartiküllerdir. Bu nanopartiküller, sentetik ve doğal polimerler kullanılarak sentezlenebildiklerinden, ilaç salınım uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (24). Ayrıca ayarlanabilir ilaç salım kinetiklerine sahip olduklarından ticari önem kazanmışlardır.

Dendrimerler;

Dendrimerler, çok değerlikli fonksiyonel uç gruplara sahip sentetik 3D (üç boyutlu), çok dallı, küresel ve tek dağımlı nanopolimerik yapılardır. Bunlar tipik olarak terapötik ilaçları ve görüntüleme parçalarını birleştirmek, kompleks hale getirmek veya kapsüllemek için iyi tanımlanmış yapı iskelesi veya nano kaplar olarak kullanılır (25). Bu yapılar poli-amid amin (PAMAM), poli-propilenimin veya poli(aril eter) gibi makromoleküller kullanılarak da üretilebilirler. Dallanmış monomer birimlerine bağlı halde bulunan şekil, büyüklük, boyut ve polarite gibi moleküler özelliklerini kontrol etmek mümkündür (26). Dendrimer dallarının, farklı moleküler ağırlıkta ve uygun yüzey işlevselliğine sahip olmaları, ilaç salınımı için taşıyıcı olarak kullanımlarını kolaylaştırmıştır (27).

Miseller;

Polimerik miseller, nanoboyutları, yüzey kimyalarının kolay manipülasyona uğraması, çekirdek işlevsellikleri ve bunun yanında üretim kolaylıklarından dolayı suda çözünemeyen ajanların vücuda verilmesinde kullanılabilirler (4). Miseller, docetaxel (DOC), paklitaksel (PTX), kamptotesin ve dequalinium (DQA) gibi kemoterapötik ajanların taşınabilmesi için hidrofobik bileşiklerin güçlü bir nano kabı olarak kullanılabilen bir iç çekirdeğe sahiptir (18). Polimer miseller hidrofilik kabukları sayesinde retiküloendotelial sistemin tanınmasından kaçmada ve ilaçların kanda dolaşım süresini uzatmada önemli bir rol oynar (28). Ayrıca tümör bölgelerindeki vasküler yoğunluk, heterojenite, interstisyel sıvı basıncı ve tümör interstisyumundaki makromoleküllerin taşınması gibi fizyolojik faktörler, misel ekstrasvazyonlarının boyutundan sorumludur (29).

İLAÇ HEDEFLEME STRATEJİLERİ

Herhangi bir terapötik etkiyi elde etmek için nanopartikül tasarımıyla ilgili iki temel prensip vardır. Bunlardan birincisi, kullanılacak nanopartikül vücuttaki dolaşımı sırasında minimum aktivite göstermeli veya hacim kaybı ile hedeflenen bölgelere ulaşabilmelidir. İkincisi ise, ideal kontrollü bir salınım mekanizması ile tümörü çevreleyen sağlıklı dokuyu etkilemeden istenen kanserli hücreleri seçici olarak hedefleyebilmeli ve öldürebilmelidir (30). Antikanser ilaç tedavisinin etkinliği, sadece uygulanan ilaç uygun dozajda olduğunda ve hedeflenen kanser hücrelerinde maksimum aktivite göstermesiyle ortaya konabilir (6). Bu nedenle, tümör hücrelerini hedeflemek için kullanılan nanomateriyallerin, tümör hücrelerine transfer olmaları ve onların etrafındaki lokal ilaç konsantrasyonunu artırarak, sağlıklı hücrelere yönelik potansiyel toksisiteyi azaltma kapasitesine sahip olmaları gereklidir (31). Nanomalzemelerin hedeflenen dokulara verimli bir şekilde taşınması, yaygın kullanılan pasif ve aktif hedefleme olarak adlandırılan iki yöntemle mümkündür (32).

Pasif Hedefleme

Tümör bölgesinde, agresif damarlanma sürecinde vasküler bariyer bozulduğundan, bu durum **Şekil-2'**de gösterildiği gibi, tümör dokusunda nano taşıyıcıların birikmesini sağlar (33).

Tümör damarlarındaki endotelial hücreler arasındaki mesafeler, tümör tipine, lokalizasyonuna ve ortama bağlı olarak 200 ila 2000 nm arasında değişkenlik gösterebilir. Ayrıca, lenfatik sistemin fonksiyonunun zayıflamış olması nedeniyle, nanopartiküller tümör interstisyumunda biriktiğinden, kolayca tümör bölgesinden temizlenemezler (34). Oluşan bu durum pasif taşımanın temelini teşkil eden EPR etkisi olarak bilinir (6). İlacın hedeflenen tümör dokusuna bırakılması için dolaşımında uzun süreli kalması gereklidir. Pasif taşıma, EPR etkisi ile o ilacın tümör bölgesindeki birikimini ve uzun süreli dokuda kalmasını sağlar. Nano taşıyıcıların tümör dokusundaki bu birikimleri, partikül boyutu, şekli (morfoloji), yüzey yükü ve yüzey kimyası gibi fizikokimyasal özelliklere bağlıdır (35). Ayrıca, nanomateriyal-ilaç formülasyonunun biyolojik sistemlerde dağılımı, kan perfüzyonundan, sistemik yol boyunca biyomoleküllerle pasif etki-

leşimlerden ve fagositoz veya renal klirens gibi immünolojik klirens süreçlerinden etkilenir (36). Bu yüzden nanopartiküllerin boyutu 10 nm ile 200 nm arasında olmalıdır, böylece retikülo-endotelyal sistemde yakalanan makrofajlardan kaçacak kadar küçük ve kapilerlere sızmasını önleyecek kadar büyük olma avantajı sağlar (30).

Nanopartiküllerin yükleme (37) ve pegilasyon (38) gibi diğer bazı doğal yapılarından kaynaklı özellikleri de pasif hedefleme için önemlidir. Pozitif yüklü lipozomlar, hücreler üzerindeki anyonik fosfolipidler ve katyonik lipozomlar arasındaki elektrostatik etkileşimlerle tümör endotel hücrelerine bağlanabilir (39, 40). Pegilasyon, nanopartiküllerin veya diğer moleküllerin polietilen glikol (PEG) zincirlerini bağlanması veya kaplanması sonucu oluşan modifikasyondur ve bu durum nanopartiküllerin yarı ömrünü artırabilir. Yapılan çalışmalar, PEG ile modifiye edilmiş lipozomların ve misellerin, tümörde gelişmiş pasif hedefleme etkisi sergileyerek, tümör taşıyan farelerde kan dolaşımından daha yavaş klirens hızının etkili foto dinamik terapi (PDT) aktivitesine yol açtığını göstermiştir (38, 41).

Tümör hücrelerinin pasif hedeflenmesine yönelik başarılı uygulamalar hakkında birkaç çalışma vardır (6). İlk olarak FDA (Gıda ve İlaç İdaresi, Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı'nın Ulusal Ajansı) onaylı nano ilaç, HIV ile ilişkili kaposi sarkom tümörüne ve yumurtalık kanserine karşı hedeflenen PEG'lenmiş lipozom tuzaklı doksorubisin'den (DOX) oluşan bir ajandır. Doksorubisinin lipozom içine hapsedilmesi, ilacın hücrenel ve sistemik toksitesinde önemli bir azalmaya yol açarak, ilaç için gelişmiş farmakokinetik, kontrollü biyo dağılım ve salınımı ile sonuçlanmıştır (42). Lipozoma hapsedilmiş sitarabin-daunorubisin kombinasyonundan (CPX-351 Vyxeos™) oluşan FDA onaylı yeni bir nano-ilaç formülasyonu, yeni tanı konmuş akut miyeloid lösemi riski taşıyan hastalarda ilacın serbest formu için 6.0 aylık sağkalım ile karşılaştırıldığında 9.6 aylık genel sağkalım göstermiştir (43). Bunlar dışında birçok nano-ilaç formülasyonu da onaylanmış ve kanser terapötiklerine yönelik yeni yöntemlere yolaçmıştır (42).

Pasif hedefli yaklaşımların terapötik etkinliği, farklı tümörler içinde görülen EPR etkilerinin heterojenliği ile sınırlıdır. Şiddetli tümörlü hü-

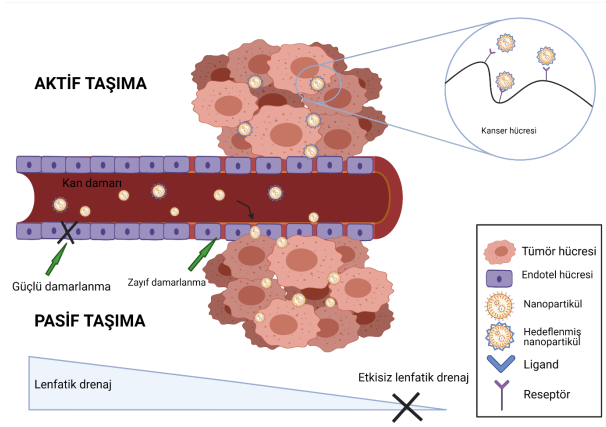
re büyümesinden kaynaklı değişken endotel boşlukları nedeniyle, nanopartiküllerin hedef alandan homojen olmayan bir şekilde damar dışına çıkması ve çevre dokuya yayılması ile sonuçlanabilir (44). Bu heterojenite, pasif hedeflemeye başka bir karmaşıklık durumuna yol açar. Benzer şekilde, damar dışına çıkmanın ve çevre dokuya yayılmanın, sadece geçirgenliğe değil, aynı zamanda tümör bölgesi etrafındaki kan akış hızına da bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu vaskülarizasyon, tümör hücreleri içinde ve kendi aralarında uzamsal/zamansal heterojenite sergileyerek pasif hedeflemeye başka bir zorluk seviyesi ekler (45). EPR tabanlı pasif hedeflemenin, temel hedefleme mekanizması olması ve in vivo çalışmalarda etkili olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, yine de çeşitli kullanım sınırlamalarına sahiptir. Bazı tümörler özellikle erken evrelerde EPR etkisi göstermeyebilir. Ayrıca, tek bir tümörde bile, vasküler geçirgenlik baştan sona tek tip değildir, bu nedenle EPR etkisine dayalı nanoparçacık sınırlı faaliyet gösterebilir (46). Bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek ve daha verimli hedefleme elde edebilmek için aktif hedefleme ile fiziksel kuvvetle etkinleştirilebilir hedefleme mekanizmaları geliştirilmiştir.

Aktif Hedefleme

Biyolojik engellerin etkisini iyileştirmek ve bağışıklık engelini en aza indirgeyebilmek için bu nano ilaç formülasyonlarına ek bir hedefleme işlevselliğine ihtiyaç vardır. Bu durum aktif hedeflenmeye işaret eder (6). Ligand aracı hedefli yaklaşım olarak da bilinen aktif hedefleme, afiniteye dayalı tanıma, tutma ve hedeflenen hücreler tarafından kolaylaştırılmış alımı içerir ve nanomateryal tabanlı akıllı, hedefli sistemler, ligandların hedef antijenlerle etkileşme özelliklerini kullanır (Şekil 2) (35). Pasif hedefleme ile karşılaştırıldığında, aktif hedeflemenin, gelişmiş tümör hedefleme ve genellikle reseptör aracılı endositoz yoluyla birikim potansiyeli özellikleri öne çıkar (30). Aktif hedeflemeye yönelik kimyasal afinite, reseptör-ligand bazlı etkileşimler, yük bazlı etkileşimler ve substrat molekülleri ile kolaylaştırılmış motif bazlı etkileşimler gibi farklı spesifik moleküllerle etkileşimler temeline dayanmaktadır (3, 47). Çeşitli biyomoleküller, antikolar, proteinler, nükleik asitler, peptitler, karbonhidratlar ve vitaminler gibi küçük organik moleküller hedefleme amacıyla ligand ola-

rak kullanılabilir (48, 49). Genellikle, hedefleme-ye dayalı yaklaşımlar, kanser ve normal hücreler arasındaki substrat moleküllerinin ekspresyonundaki ince yapısal farklılıklardan yararlanır. Örneğin, epidermal büyüme faktörü reseptörü (epitelyal doku gelişimi ve homeostazdan sorumlu EGFR), kanser hücreleri büyüüp kuvvetli bir şekilde bölündükçe kanserli hücrelerde normal hücrelere göre aşırı ifade edilir (50). Hücre yüzeyindeki bu konsantrasyon farkı, EGFR'yi aşırı eksprese eden kanser hücrelerini hedefleyen çalışmalarda temel stratejiyi oluşturmaktadır (51).

Aktif hedefli kanser terapötiklerinin etkili kullanımını için optimize edilmesi gereken birçok faktör vardır. Nanopartiküller üzerindeki ligand yoğunluğu, substrata yönelik aviditenin gücünü belirler, bu nedenle nanopartiküllerin yüzeyindeki ligandları konjuge etmek için kullanılan yaklaşımlar, hedeflenen sistemlerin kritik yönleridir. Genel olarak, kovalent konjugasyon yöntemleri kullanılmıştır, ancak afinite kompleksleri kullanan fiziksel absorpsiyonlu sistemlerden de etkili bir şekilde yararlanılabilir (52). Bu konjugasyonun kritik yönü, fizyolojik çevre tarafından sunulan olumsuzluklar sırasında konjuge ligandların stabilitesini korumaktır ve bunu başarmak için çeşitli yaklaşımlar öne sürülmüştür (35). Bunlardan birisi pegilasyon (PEG) kullanımıdır. Pegilasyon nanopartikülün yarı ömrünü artırmaya rağmen, aktif hedefleme yöntemleri için PEG miktarı dikkatli bir şekilde seçilmelidir. Çünkü fazla PEG daha küçük ligandları maskeleyebilir ve böylece ligandların reseptör ile etkileşime girmesini engelleyebilir. Hedefleme ligandı, bu durumun önlenmesinde PEG grubunun terminaline yerleştirilebilir (35). Ayrıca daha az sayıda ligand, reseptör-ligand etkileşimini azaltabileceğinden ve fazla serbest ligandlar bağlanma inhibisyonuna yol açabileceğinden, sistemin etkinliği aynı zamanda nanopartikülün yüzeyinde bulunan ligandların sayısına da bağlıdır. Taşıyıcı-ligand oranının transfer verimliliğindeki etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, nanopartikül alımının, yüzeydeki ligand sayısı ile doğrudan ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Yüzeyde daha yüksek transferrin içeren nanopartiküller, daha verimli ve aktif hedefli dağıtım sistemlerine yol açan gelişmiş reseptör-ligand etkileşimleri ile bağlanmayı arttırmıştır (53).



Şekil 2: Aktif ve pasif hedeflemenin gösterimi. BioRender.com tarafından yeniden uyarlanmıştır (54).

İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİ

Redoksla aktive olan ilaç salım mekanizmasında; kanser hücrelerinin (peroksitler, glutasyon peroksidad (GSH) ve serbest radikaller) içindeki ve çevresindeki oksitleyici ve/veya indirgeyici ortamla temas halinde reaksiyona giren ve kimyasal bağ bölünmesine uğrayan fonksiyonel gruplar içeren redoksa duyarlı bir nanotaşıyıcı ifade edilir (55, 56). Oluşan kimyasal değişiklikler ayrıca polimerin hidrofobitesinde değişikliklere yol açarak, nanopartiküllerin bütünlüğünü değiştirebilir ve böylece ilaç kargosunun salınmasına neden olur. Örneğin, poli (propilen sülfür) polimer nanopartiküllerinde disülfür bağları, redoksa duyarlı bir motif olarak hareket eder ve H_2O_2 (hidrojen peroksit) ile reaksiyona girdikten sonra, nanopartiküllerin çökmesine ve dolayısıyla ilaç salınımına neden olan polimerlerin hidrofobikliğinde bir değişikliğe yol açar (57).

pH aracılı ilaç salımında ise; tümör dokularının hücre dışı mikroçevresi, glikolizin neden olduğu laktik asit nedeniyle asidiktir. Çalışmalar, tümör metastazı veya gelişimi sırasında pH değerinin 7,4 fizyolojik pH'tan yaklaşık 6,5'e düştüğünü göstermektedir (58). Patolojik hücreler ve normal hücreler arasındaki pH profilindeki bu fark, kontrollü ilaç salınımı için kullanılabilir. Bunların yanı sıra, manyetik alanda üretilen ısı (59), ışıkla indüklenebilir sistemler (60), ultrasonla indüklenebilir sistemler (61) ve elektrokimyasal olarak tetiklenen (62) kontrollü ilaç salınımı dahil olmak üzere diğer uyarıcılar kontrollü salınım için inceleme sahası olmuştur.

Hedeflendirme Ajanı Tipleri

Hedeflendirme ajanları proteinler (temel olarak antikolar ve fragmanları), peptidler, nükleik asitler (aptamerler), küçük moleküller ya da diğerleri (vitaminler/karbonhidratlar) olarak sınıflandırılırlar (63). Monoklonal antikolar (mAbs) nanopartiküllerin hedeflendirilmelerinde yaygın bir biçimde taşıyıcı moleküller olarak kullanılmalarına rağmen, boyutlarının büyük olması, nanopartiküllere konjuge edilmelerinde yaşanan zorluklar ve kısıtlamalar kullanımlarını zayıflatmaktadır (64). Bu amaçla peptidler de dahil olmak üzere daha küçük boyutlu ligandlar son zamanlarda çok daha büyük bir ilgi odağı haline geldiğinden, multifonksiyonel nanopartikül tasarımında kullanılabilecek antikör-bazlı, peptid-bazlı, küçük molekül-bazlı, aptamer-bazlı hedeflendirme stratejilerinin potansiyel faydaları ve dezavantajları detaylı bir şekilde incelenmiştir. 1990'ların başından itibaren ortaya çıkan aptamerler; peptidler, proteinler, ilaçlar ve hatta tüm hücreler gibi nükleik asit olmayan hedef moleküllere yüksek afinite ve özgüllükle bağlanma kabiliyetine sahip tek sarmallı DNA veya RNA'dır (65). Antikolar, peptitler, küçük moleküller ve aptamerlerin tümü ligandların rolünü oynayabilir. Bunun yanı sıra antikolar, hedefleri için yüksek afiniteye sahip olsalar bile, bağışıklık tepkileri ile ilişkilidir. Peptitlerin enzimatik bozunması, kendi in vivo uygulamalarına direnç gösterir. Ayrıca, küçük moleküller böbrekler tarafından kolaylıkla elimine edilebilir ve kanser hücrelerine nispeten daha düşük hedefleme seçiciliği sergileyebilir. Aptamerler daha yüksek nanomolar aralıkta ayrışma sabiti (Kd) değerlerine sahip bağlanma afinitelere sahiptir. Tek sarmallı DNA veya RNA'dan oluştuklarından, immünojenite ve toksisite çok düşüktür ve kolaylıkla depolanabilirler (66).

Aptamerlerin çeşitli benzersiz özellikleri, onları farklı moleküler biyoloji uygulamalarında özellikle potansiyel farmasötik ajanlar olarak kullanım için çekici araçlar haline getirir. İlk olarak, çoğu aptamer, yüksek afiniteye sahip hedeflere bağlanır ve piko ile nanomolar aralıkta tipik ayrışma sabitleri gösterir. Aptamerler için bağlanma bölgeleri, şu anda mevcut birçok farmasötik maddeye benzer antagonistik

aktivite ile sonucu oluşan hedef moleküllerin (enzimler dahil) yarıklarını ve oluklarını içerir. İkincisi, aptamerler geniş bir sıcaklık ve saklama koşulları aralığında yapısal olarak stabildir ve benzersiz üçüncül yapılarını oluşturma kabiliyetini korurlar. Üçüncüsü, monoklonal antikolar üretmek için gereken pahalı ve yoğun iş gerektiren biyolojik sistemlerin aksine aptamerler kimyasal olarak sentezlenebilir. Dördüncüsü ise, aptamerler esas olarak nükleik asit bazlı bileşikler olduklarından, hedef moleküllere olan biyolojik adaptasyonları muhtemelen orta düzeyde veya hiç toksisite ile olmayacaktır. Tüm bu genel özellikler, aptamerlerin ilaç keşif araştırmalarında nispeten özel kılmaktadır (67).

Monoklonal antikolar (mAb'ler), çok sayıda hastalığı (örneğin onkoloji, iltihaplanma, otoimmün hastalıkları vb.) tedavi etmek için kullanılan en önemli terapötik protein sınıflarından biridir. Monoklonal antikör teknolojileri, yeni ilaç hedeflerinin tanımlanması ve yeni antikör gelişimi için önemli bir engel teşkil ettiğinden, giderek artan güvenlik profillerine sahip ilaçlar geliştirmek için gelişmeye hızla devam etmektedir. Daha iyi hasta uyumu, maliyet tasarrufu ve yaşam döngüsü yönetimi için antikör formülasyonları geliştirmede birçok fırsat vardır. Buna örnek olarak subkutan formülasyonları verebiliriz. Bununla birlikte, mAb bazlı ilaçların da klinik kullanımlarını etkileyen sınırlamaları vardır; en belirgin zorluklar, kümelenmeye ve protein denatürasyonuna yol açabilecek üretim, nakliye ve depolama sırasında kısa farmakokinetik özellikleri yanında stabilite sorunlarıdır. Uzun etkili protein formülasyonlarının geliştirilmesi, protein stabilitesini korumalı ve uzun süreli yeter miktarda büyük bir doz verilmelidir. Etkinliği geliştirmek ve mAb'lerin klinikteki kullanımlarına yönelik uygulama aralığını genişletebilmek için antikörlerin formülasyonlarını ve dozaj formlarını geliştirmede birden fazla strateji izlenmektedir (68). Nanomalzemeler kullanılarak oluşturulmuş birçok hedefli ya da hedefsiz ilaç salınım sistemleri çeşitli faz aşamalarına kadar gelmiş ve ticari olarak da üretilmiş durumdadır (69). Bu zamana kadar yapılan çalışmalardan bazıları **Tablo 1**'de gösterilmiştir (70 - 73).

Tablo 1: Kanser tedavisi için tasarlanmış örnek ilaç taşıma sistemleri (70-73).

| | Teslimat Aracı | Teröpatik Ajan | Teröpatik Ajan Etki Mekanizması | Uygulama |
|---------------------------|---|----------------|--|--|
| ORGANİK NANOPARTİKÜLLER | PEGillenmiş lizin dendrimer nanopartikülleri | Gemcitabine | Hücre döngüsü ilerlemesinin bloke edilmesi yoluyla antiproliferatif özellikler | Meme kanseri tedavisi |
| | Polimerik miseller | Doxorubicin | İlaç salınımı | Akciğer kanseri tedavisi |
| | Silika nanopartiküller | Doxorubicin | İlaç salınımı | Servikal, meme ve Böbrek kanserleri tedavisi |
| | Katyonik lipozomlar | CRISPR/Cas9 | Mutasyona uğramış tümör genlerinin düzeltilmesi | Pankreas kanseri tedavisi |
| İNORGANİK NANOPARTİKÜLLER | Bakır sülfür nanopartikülleri | Doxorubicin | ROS üretimi, topozomeraz II'nin inhibisyonu, gen ekspresyonunun bozulması | Lenfoma tedavisi |
| | Altın nanokafesler | Doxorubicin | ROS üretimi, topozomeraz II'nin inhibisyonu, gen ekspresyonunun bozulması | |
| | PEGillenmiş Fe ₃ O ₄ nanopartiküller | Gemcitabin | Hücre döngüsü ilerlemesinin bloke edilmesi yoluyla antiproliferatif özellikler | Pankreas duktal adenokarsinomu |
| | Pt kompleksi/Au-Fe ₂ O ₃ /Herceptin | Herceptin | Hedefli kemoterapi | Her2 pozitif meme kanseri hücreleri |
| | Au-Fe ₃ O ₄ /EGFR antikor | EGFR antikor | Biyogörüntüleme | İnsan epitelyal karsinom hücrelerinin hedefli biyogörüntüleme |
| | MnFe ₂ O ₄ -NaYF ₄ /folik asit | Folik asit | Hedefli multimodal görüntüleme ve tedavi | Hedefli fototermal tedavi ve insan özofagus karsinom hücrelerinin görüntülenmesi |
| | Folik asit/polistiren/Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ /DOX | Doxorubicin | Hedeflenen ilaç salınımı | Kanser hücrelerinde ilaç dağıtımı |
| | Gümüş nanopartiküller | Kamptotesin | İlaç salınımı | Servikal (HeLa) kanseri |
| | DOX@PVP-AuNP | Doxorubicin | Akciğer kanseri hücrelerinde erken ve geç apoptoz induksiyonu ve tümör baskılama genlerinin yukarı regülasyonu | Akciğer kanseri |

NANO İLAÇ SALINIMINDAKİ ZORLUKLAR

Nanomalzemelerin kullanımı ve ilaç salınım alanındaki son gelişmelerle birlikte kanser tedavisi ve sürecin yönetiminde büyük zorluklar ortaya çıkarmıştır. Nanomalzemelerin fizikokimyasal özellikleri biyolojik sistemlerdeki biyoyumluluk ve toksisitede önemli rollere sahiptir (74). Bu nedenle, nanotaşıyıcıların sağlıklı hücrelerde potansiyel istenmeyen toksisitesinden kaçınmak için ilaç salınım mekanizmasında nanomalzemelerin sentezi ve karakterizasyonunun dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmesi gerekir (7). Ek olarak, bu nanotaşıyıcılar biyomoleküllerle etkileşime girdiğinde protein bir korona oluşturarak kümeleşme eğilimi gösterdiğinden, bu durum nanotıp formülasyonlarının düzenli işlevini bozar ve onları kanser hücrelerinin büyümesini kontrol etmede etkisiz hale getirebilir (42). Fizikokimyasal özelliklerle ilişkili nanomateryal depolama ve stabilite-nin de farmakolojik performansları üzerinde etkisi olabilir (75, 76). İlaç salınımindaki diğer bir zorluk ise insan sağlığı için güvenlik sorunudur. Nanotaşıyıcıların kanser tedavisinde kullanılması, istenmeyen biyolojik etkileşimler yoluyla istenmeyen toksisiteye neden olabilir (77). Birkaç çalışma, nanotaşıyıcıların toksisitelelerinden dolayı dokularda zararlı özelliklerini

ortaya çıkarmıştır (78, 79). Bu nedenle, nanotıpın diğer bir dalı olan 'Nanotoksikoloji', nanopartiküllerin biyolojik dokulardaki toksisitesinin değerlendirilmesinin önünü açan önemli bir araştırma sahası olarak karşımıza çıkmaktadır.

Son yıllarda malzeme bilimi ve nanoteknolojideki gelişmelerin, nanomalzemelere dayalı ilaç salınım sistemlerinin gelecekteki kanser tedavi stratejilerini ve biyoteknolojik ürün endüstrisinin pazarını değiştireceği kaçınılmazdır. Nanopartiküller, polimerlerden veya lipitlerden yapılmış katı koloidal matris benzeri partiküllerdir. Genellikle lipozomlar gibi intravenöz yolla uygulandıklarından, terapötik veya görüntüleme ajanlarının o tümör dokusuna hedefli verilmesi için geliştirilmişlerdir. Nanomalzeme gelecek vaat eden terapötik molekülleri hastalıklı bölgelere etkili bir şekilde taşıma özelliğine sahiptirler.

Moleküllerin dış yüzeylerinin hedefleyici ligandlarla kaplanması ve o dokuya özgü reseptörlerle farklı etkileşimlere girmesi, hastalıklı dokulara transfer yeteneklerini arttırmaktadır. Bu nedenle hedefe yönelik kanser tedavileri, geleneksel sistemik kemoterapinin toksisitele-rini azaltmak ve tedavi yanıtının eksikliğini önlemek için kolaylık sağlar. Terapötik moleküllerle kombine hedeflenmiş lipozomlar, miseller, karbon nanotüpler ve dendrimerler, *in vivo/ in vitro* çalışmalarda dikkat çeken antikanser potansiyel etkiler sergilemiştir. Bu durum nanomalzemelerin biyoyumlulukları nedeniyle klinik tedavide kullanıma uygun olabilecekleri fikrini akıllara getirmektedir. Bu nanotaşıyıcılar, biyolojik ortamlarda bağımsız ve farmakolojik olarak seçici özelliklerde tasarlanabilir. Ayrıca nanomalzemeler, kemoterapide önemli bir problem olan çoklu ilaç direncini tersine çevirme kapasitesine sahiptir. Tümörlerle spesifik etkileşime girebilen nanosistemler, daha önce mevcut olmayan görüntüleme ve tedavi seçenekleri sağlayarak terapötik bileşiklerin tümörlere verilmesinde kolaylık sağlayabilir.

Nano bazlı kanser terapötiklerinin sayısız avantajına rağmen, nanoformülasyonlarının toksisitesi ve *in vivo/ in vitro* davranışlarının tam anlaşılabilmesi nedeniyle nanotıp açısından klinik deneylerde büyük zorluklar yaşanmaktadır. Bu problemleri ortadan kaldırabilmek için akıllı ilaç tasarım yoluyla yeni nesil nanotıpta kul-

lanılan materyallerde iyileştirmenin mümkün olabileceği, ayrıca gelecekteki nanoteknolojik gelişmelerin kanser tedavisinde efektif yönetim stratejileri sağlayabileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

- Sarkar FH, Banerjee S, Li Y. Pancreatic cancer: Pathogenesis, prevention and treatment. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;224:326–36.
- You W, Henneberg M. Cancer incidence increasing globally: The role of relaxed natural selection. *Evol Appl*. 2018;11:140–52.
- Byrne JD, Betancourt T, Brannon-Peppas L. Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:1615–26.
- Wiradharma N, Zhang Y, Venkataraman S, Hedrick JL, Yang YY. Self-assembled polymer nanostructures for delivery of anticancer therapeutics. *Nano Today*. 2009;4:302–17.
- Pulkkinen M, Pikkarainen J, Wirth T, et al. Three-step tumor targeting of paclitaxel using biotinylated PLA-PEG nanoparticles and avidin-biotin technology: Formulation development and in vitro anticancer activity. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;70:66–74.
- Navya PN, Kaphle A, Srinivas SP, Bhargava SK, Rotello VM, Daima HK. Current trends and challenges in cancer management and therapy using designer nanomaterials. *Nano Converg*. 2019;6:1–30.
- Navya PN, Daima HK. Rational engineering of physicochemical properties of nanomaterials for biomedical applications with nanotoxicological perspectives. *Nano Converg*. 2016;3:1.
- Mangadlao JD, Wang X, McCleese C, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Targeted Gold Nanoparticles for Theranostics of Prostate Cancer. *ACS Nano*. 2018;12:3714–25.
- Banu H, Renuka N, Faheem SM, et al. Gold and Silver Nanoparticles Biomimetically Synthesized Using Date Palm Pollen Extract-Induce Apoptosis and Regulate p53 and Bcl-2 Expression in Human Breast Adenocarcinoma Cells. *Biol Trace Elem Res*. 2018;186:122–34.
- Ahmed MSU, Salam A Bin, Yates C, et al. Double-receptor-targeting multifunctional iron oxide nanoparticles drug delivery system for the treatment and imaging of prostate cancer. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:6973–84.
- Navya PN, Kaphle A, Daima HK. Nanomedicine in sensing, delivery, imaging and tissue engineering: Advances, opportunities and challenges. *SPR Nanosci*. 2019;5:30–56.
- Kumar M, Sharma G, Misra C, et al. N-desmethyl tamoxifen and quercetin-loaded multiwalled CNTs: A synergistic approach to overcome MDR in cancer cells. *Mater Sci Eng C*. 2018;89:274–82.
- Mehra NK, Mishra V, Jain NK. A review of ligand tethered surface engineered carbon nanotubes. *Biomaterials*. 2014;35:1267–83.
- Karki N, Tiwari H, Pal M, et al. Functionalized graphene oxides for drug loading, release and delivery of poorly water soluble anticancer drug: A comparative study. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2018;169:265–72.
- Wei Z, Yin XT, Cai Y, et al. Antitumor effect of a Pt-loaded nanocomposite based on graphene quantum dots combats hypoxia-induced chemoresistance of oral squamous cell carcinoma. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:1505–24.
- Cai W, Chen X. Nanoplatfoms for targeted molecular imaging in living subjects. *Small*. 2007;3:1840–54.
- Kim KY. Nanotechnology platforms and physiological challenges for cancer therapeutics. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2007;3:103–10.
- Wang B, Qiao W, Wang Y, et al. Cancer therapy based on nanomaterials and nanocarrier systems. *J Nanomater*. 2010;79630.
- Manzano M, Vallet-Regí M. Mesoporous silica nanoparticles in nanomedicine applications. *J Mater Sci Mater Med*. 2018;29:65.
- Daima HK, Shankar S, Anderson A, et al. Complexation of plasmid DNA and poly(ethylene oxide)/poly(propylene oxide) polymers for safe gene delivery. *Environ Chem Lett*. 2018;16:1457–62.
- Gubernator J. Active methods of drug loading into liposomes: Recent strategies for stable drug entrapment and increased in vivo activity. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011;8:565–80.
- Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Front Pharmacol*. 2015;6:286.
- Pattni BS, Chupin VV, Torchilin VP. New Developments in Liposomal Drug Delivery. *Chem Rev*. 2015;115:10938–66.
- Masood F. Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy. *Mater Sci Eng C*. 2016;60:569–78.
- Maghsoudnia N, Eftekhari RB, Sohi AN, et al. Application of nano-based systems for drug delivery and targeting: a review. *J Nanoparticle Res*. 2020;22:1–41.
- Yang W, Cheng Y, Xu T, Wang X, Wen L ping. Targeting cancer cells with biotin-dendrimer conjugates. *Eur J Med Chem*. 2009;44:862–8.
- Mignani S, Rodrigues J, Tomas H, et al. Dendrimers in combination with natural products and analogues as anti-cancer agents. *Chem Soc Rev*. 2018;47:514–32.
- Li LB, Tan YB. Preparation and properties of mixed micelles made of Pluronic polymer and PEG-PE. *J Colloid Interface Sci* 2008;317:326–31.

- 29.** Mikhail AS, Allen C. Block copolymer micelles for delivery of cancer therapy: Transport at the whole body, tissue and cellular levels. *J Control Release*. 2009;138:214–23.
- 30.** Chitgupi U, Qin Y, Lovell JF. Targeted nanomaterials for phototherapy. *Nanotheranostics*. 2017;1:38–58.
- 31.** Du W, Elemento O. Cancer systems biology: Embracing complexity to develop better anticancer therapeutic strategies. *Oncogene*. 2015;34:3215–25.
- 32.** Bugaj AM. Targeted photodynamic therapy - A promising strategy of tumor treatment. *Photochem Photobiol Sci*. 2011;10:1097–109.
- 33.** Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65:71–9.
- 34.** Jain RK, Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:653–64.
- 35.** Bertrand N, Wu J, Xu X, Kamaly N, Farokhzad OC. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;66:2–25.
- 36.** Rosenblum D, Joshi N, Tao W, Karp JM, Peer D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nat Commun*. 2018;9:1–12.
- 37.** Krasnici S, Werner A, Eichhorn ME, et al. Effect of the surface charge of liposomes on their uptake by angiogenic tumor vessels. *Int J Cancer*. 2003;105:561–7.
- 38.** Ichikawa K, Hikita T, Maeda N, et al. PEGylation of liposome decreases the susceptibility of liposomal drug in cancer photodynamic therapy. *Biol Pharm Bull*. 2004;27:443–4.
- 39.** Pires P, Simões S, Nir S, et al. Interaction of cationic liposomes and their DNA complexes with monocytic leukemia cells. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 1999;1418:71–84.
- 40.** Thurston G, McLean JW, Rizen M, et al. Cationic liposomes target angiogenic endothelial cells in tumors and chronic inflammation in mice. *J Clin Invest*. 1998;101:1401–13.
- 41.** Synatschke C V., Nomoto T, Cabral H, et al. Multicompartment micelles with adjustable poly(ethylene glycol) shell for efficient in vivo photodynamic therapy. *ACS Nano*. 2014;8:1161–72.
- 42.** Shi J, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:20–37.
- 43.** Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *J Clin Oncol*. 2016;34:7000.
- 44.** Chauhan VP, Jain RK. Strategies for advancing cancer nanomedicine. *Nat Mater*. 2013;12:958–62.
- 45.** Ernsting MJ, Murakami M, Roy A, Li SD. Factors controlling the pharmacokinetics, biodistribution and intratumoral penetration of nanoparticles. *J Control Release*. 2013;172:782–94.
- 46.** Peer D, Karp JM, Hong S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*. 2007;2:751–60.
- 47.** Varki A. Glycan-based interactions involving vertebrate sialic-acid-recognizing proteins. *Nature*. 2007;446:1023–9.
- 48.** Verma A, Stellacci F. Effect of surface properties on nanoparticle-cell interactions. *Small*. 2010;6:12–21.
- 49.** Mout R, Moyano DF, Rana S, Rotello VM. Surface functionalization of nanoparticles for nanomedicine. *Chem Soc Rev*. 2012;41:2539–44.
- 50.** Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol*. 2018;12:3–20.
- 51.** Ohno SI, Takanashi M, Sudo K, et al. Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microrRNA to breast cancer cells. *Mol Ther*. 2013;21:185–91.
- 52.** Gao J, Feng SS, Guo Y. Antibody engineering promotes nanomedicine for cancer treatment. *Nanomedicine*. 2010;5:1141–5.
- 53.** Choi CHJ, Alabi CA, Webster P, Davis ME. Mechanism of active targeting in solid tumors with transferrin-containing gold nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:1235–40.
- 54.** Yao Y, Zhou Y, Liu L, et al. Nanoparticle-Based Drug Delivery in Cancer Therapy and Its Role in Overcoming Drug Resistance. *Front Mol Biosci*. 2020;7:193.
- 55.** Liu J, Li Y, Chen S, et al. Biomedical Application of Reactive Oxygen Species-Responsive Nanocarriers in Cancer, Inflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Front Chem*. 2020;8:838.
- 56.** Monteiro PF, Travanut A, Conte C, Alexander C. Reduction-responsive polymers for drug delivery in cancer therapy—Is there anything new to discover? *Wiley Interdiscip Rev Nanomedicine Nanobiotechnology*. 2021;13:e1678.
- 57.** Song CC, Du FS, Li ZC. Oxidation-responsive polymers for biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2014;2:3413–26.
- 58.** Kato Y, Ozawa S, Miyamoto C, et al. Acidic extracellular microenvironment and cancer. *Cancer Cell Int*. 2013;13:1–8.
- 59.** Kumar CSSR, Mohammad F. Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;63:789–808.

- 60.** Agostini A, Sancenón F, Martínez-Máñez R, et al. A photoactivated molecular gate. *Chem - A Eur J.* 2012;18:12218–21.
- 61.** Lee SF, Zhu XM, Wang YXJ, et al. Ultrasound, pH, and magnetically responsive crown-ether-coated core/shell nanoparticles as drug encapsulation and release systems. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2013;5:1566–74.
- 62.** Jin Z, Güven G, Bocharova V, Halánek J, et al. Electrochemically controlled drug-mimicking protein release from iron-alginate thin-films associated with an electrode. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2012;4:466–75.
- 63.** Yu M, Park J, Jon S. Targeting strategies for multifunctional nanoparticles in cancer imaging and therapy. *Theranostics.* 2012;2:3–44.
- 64.** Juan A, Cimas FJ, Bravo I, A. Pandiella, A. Ocaña, C. Alonso-Moreno. An Overview of Antibody Conjugated Polymeric Nanoparticles for Breast Cancer Therapy. *Pharmaceutics.* 2020;12:1–20.
- 65.** Dang MN, Hoover EC, Scully MA, Sterin EH, Day ES. Antibody Nanocarriers for Cancer Management. *Curr Opin Biomed Eng.* 2021;19.
- 66.** Jiang H, Pan V, Vivek S, et al. Programmable DNA Hydrogels Assembled from Multidomain DNA Strands. *Chem-biochem.* 2016;17:1156–62.
- 67.** Ashrafuzzaman M. Aptamers as both drugs and drug-carriers. *Biomed Res Int.* 2014;2014: 697923
- 68.** Awwad S, Angkawinitwong U. Overview of Antibody Drug Delivery. *Pharmaceutics.* 2018;10(3):83.
- 69.** Morales-Cruz, M, Delgado, Y, Castillo B, et al. Smart Targeting To Improve Cancer Therapeutics. *Drug Design, Development and Therapy.* 2019;13: 3753.
- 70.** Berillo D, Yeskendir A, Zharkinbekov Z, Raziyeva K, & Saparov A. Peptide-Based Drug Delivery Systems. *Medicina.* 2021;57(11): 1209.
- 71.** Borandeh S, van Bochove B, Teotia A, & Seppäläm J. Polymeric drug delivery systems by additive manufacturing. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2021;6(173):349–373.
- 72.** Campuzano S, Gamella M, Serafin V, et al. Magnetic Janus Particles for Static and Dynamic (Bio)Sensing. *Magnetochemistry.* 2019;5(3): 47.
- 73.** Pan P, Svirskis D, Rees SWP, et al. Photosensitive drug delivery systems for cancer therapy: Mechanisms and applications. *Journal of Controlled Release.* 2021;10:(338): 446–61.
- 74.** Daima HK, Selvakannan PR, Kandjani AE, et al. Synergistic influence of polyoxometalate surface corona towards enhancing the antibacterial performance of tyrosine-capped Ag nanoparticles. *Nanoscale.* 2014;6:758–65.
- 75.** Ruozi B, Belletti D, Sharma HS, et al. PLGA Nanoparticles Loaded Cerebrolysin: Studies on Their Preparation and Investigation of the Effect of Storage and Serum Stability with Reference to Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol.* 2015;52:899–912.
- 76.** Ma S, Zhou J, Zhang Y, et al. Highly Stable Fluorinated Nanocarriers with iRGD for Overcoming the Stability Dilemma and Enhancing Tumor Penetration in an Orthotopic Breast Cancer. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016;8:28468–79.
- 77.** Wang Y, Santos A, Evdokiou A, Losic D. An overview of nanotoxicity and nanomedicine research: Principles, progress and implications for cancer therapy. *J Mater Chem B.* 2015;3:7153–72.
- 78.** Coradeghini R, Gioria S, García CP, et al. Size-dependent toxicity and cell interaction mechanisms of gold nanoparticles on mouse fibroblasts. *Toxicol Lett.* 2013;217:205–16.
- 79.** Ji Z, Wang X, Zhang H, et al. Designed synthesis of CeO₂ nanorods and nanowires for studying toxicological effects of high aspect ratio nanomaterials. *ACS Nano.* 2012;6:5366–80.