



e-ISSN: 2687-2781

akdeniz ^{dergisi} tip medical journal

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır / Official Journal of Akdeniz University Medical School

Cilt / Volume : 10, Sayı / Number : 3, Eylül / September 2024



www.akdeniztipdergisi.org

akdeniz^{dergisi}tıp medicaljournal



Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır / Official Journal of Akdeniz University Medical School

Onursal Editörler	Honorary Editors	Prof. Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR Prof. Dr. Ömer ÖZKAN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Sahibi	Owner	Prof. Dr. Yeşim ŞENOL	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı
Editör	Editor	Prof. Dr. Erkan ÇOBAN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Yardımcı Editörler	Assistant Editors	Prof. Dr. Ayşe Gülbin ARICI Prof. Dr. Yıldray ÇETE	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
Bölüm Editörleri	Section Editors	Temel Bilimler: Prof. Dr. Çiler ÇELİK ÖZENCİ Klinik Bilimler: Prof. Dr. Aslıhan ÜNAL Cerrahi Bilimler: Prof. Dr. İsmail Türker KÖKSAL	Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
İngilizce Dil Editörü	English Language Editor	Prof. Dr. Ahter Dilşad ŞANLIOĞLU	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya
İstatistik Editörü	Statistics Editor	Doç. Dr. K. Hakan GÜLKESEN	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

Ulusal / National

Ahmet Yardımcı	Antalya	Fatma Selman	İstanbul	Murat Canpolat	Antalya	Pınar Ülker	Antalya
Ahmet Çevik Tufan	Ankara	Figen Işık Esenay	Ankara	Murat Topbaş	Trabzon	Recai Tuncer	Antalya
Alper Tunga Derin	Antalya	Gamze Tanrıöver	Antalya	Murat Yılmaz	Antalya	Selen Doğan	Antalya
Anı Çinpolat	İstanbul	Gültekin Süleymanlar	Antalya	Makbule Ergin	Antalya	Sema Sezgin Göksu	Antalya
Aslı Sürer Adanır	Antalya	Güngör Karagüzel	Antalya	Mehmet Sağlam	İzmir	Sema Akman	Antalya
Aylin Fidan Korcum	Antalya	Hakan Nur	Antalya	Melike Cengiz	Antalya	Sema Demirçin	Antalya
Ayten Türkkani	Ankara	H. Hüseyin Avcı	Antalya	Mustafa Ürgüden	Antalya	Semir Özdemir	Antalya
Bilge Karslı	Antalya	Hülya Eyigör	İstanbul	M. Ender Terzioğlu	Antalya	Selma Öncel	Antalya
Cahit Nacitarhan	Antalya	İbrahim Keser	Antalya	Mustafa Cankurtaran	Ankara	Şenay Haspolat	Antalya
C. Orhan Kara	Denizli	İ. Öngüç Aycan	Antalya	Neval Boztuğ	Antalya	Timur Koca	Antalya
Dinç Dinçer	Antalya	İlkay Boz	Antalya	N. Utku Doğan	Antalya	Tümay İpekçi	İstanbul
Emine Kol	Antalya	Irem Budakoğlu	Ankara	Ozan Erbasan	Antalya	Umuttan Doğan	Antalya
Engin Dursun	Rize	Kürşat Er	Antalya	Ömer Özkan	Antalya	Umut Özsoy	Antalya
Erol Gürpınar	Antalya	Levent Altıntaş	İstanbul	Ömer Kırmalı	Antalya	Yeşim Şenol	Antalya
Ethem Kavukçu	Antalya	M. Levent Özgönül	Antalya	Özlenen Özkan	Antalya	Zumreta Rizvanoviç	İstanbul
Eyüp Gencil	Adana	Mehtap Türkay	Antalya	Ö. Serpil Çakmakkaya	İstanbul		

akdeniz^{dergisi}tıp medicaljournal



Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır / Official Journal of Akdeniz University Medical School

Akdeniz Tıp Dergisi (Akd Tıp Derg) / Akdeniz Medical Journal (Akd Med J)

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin Hakemli Yayın Organıdır
The peer-reviewed Journal of the Akdeniz University Faculty of Medicine

Yılda üç kez yayımlanır (Ocak, Mayıs, Eylül)
Akdeniz Medical Journal is published three times per year (January, May, September).

Yayın Türü : Ulusal süreli yayın
Publication type : National periodical

Grafik Tasarım : Özden ÖZ



TÜBİTAK-ULAKBİM TURK MEDLINE



SOBIAD



academindex

AMAÇ ve KAPSAM

Derginin amacı, sağlık bilimleri ile ilgili alanlarda Akdeniz Tıp Fakültesi ve Türkiye’de yapılan araştırmaları ulusal ve uluslararası bilim çevrelerine sunarak, duyurulması ve paylaşılmasına katkı sağlamak, bu bağlamda Türkiye’nin tanıtılmasına katkıda bulunmaktır. Akdeniz Tıp Dergisi, öncelikle Türkiye ve dünyada konuyla ilgili tüm tıbbi kurum ve bilgi merkezlerine ücretsiz olarak basılı ya da elektronik ortamda dergiye kolayca erişilmeyi sağlamanın yanı sıra, ulusal ve uluslararası dizinlerde de yer almayı hedeflemektedir.

Akdeniz Tıp Dergisi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin bilimsel yayın organı olup, etik ilke ve kurallara bağlı olarak yılda üç kez olmak üzere (Ocak, Mayıs, Eylül) dört ayda bir yayınlanan bilimsel ve hakemli, disiplinlerarası bir tıp dergisidir.

Akdeniz Tıp Dergisinin kısaltması Akd Tıp D / Akd Med J dir.

Akdeniz Tıp Dergisi, TÜBİTAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türk-Medline, Sobiad, INDEX COPERNICUS ve academindex tarafından dizinlenmektedir.

Derginin amacı, sağlık bilimleri ile ilgili alanlarda Akdeniz Tıp Fakültesi ve Türkiye’de yapılan araştırmaları ulusal ve uluslararası bilim çevrelerine sunarak, duyurulması ve paylaşılmasına katkı sağlamak, bu bağlamda Türkiye’nin tanıtılmasına katkıda bulunmaktır. Akdeniz Tıp Dergisi, öncelikle Türkiye ve dünyada konuyla ilgili tüm tıbbi kurum ve bilgi merkezlerine ücretsiz olarak basılı ya da açık erişim ile elektronik ortamda dergiye kolayca erişilmeyi sağlamanın yanı sıra, ulusal ve uluslararası dizinlerde de yer almayı hedeflemektedir. Bu hedefler doğrultusunda, Akdeniz Tıp Dergisi’nde yayınlanması istenilen makalelerin daha çok özgün araştırmaları (temel, klinik ve epidemiyolojik) içermesi gerekmektedir. Ayrıca editör görüşü, derleme, olgu sunumu, editöre mektup, teknik notlar, tıp eğitimi ile ilgili yazılar, tıp tarihçesi ile ilgili yazılar, biyografi yazıları da kabul edilmektedir. Gönderilen yazıların, daha önce yazılı olarak veya elektronik bir formatta yayınlanmamış veya yayınlanma amacıyla bir başka dergiye veya elektronik ortama gönderilmemiş olması gerekmektedir. Gönderilecek yazılarda, Türk dergilerinde yayınlanmış makalelere de atfı yapılması özellikle aranmaktadır. Daha önceden basılı olarak yayınlanan Akdeniz Tıp Dergisi yayın hayatına elektronik olarak devam ettiğinden daha önceden 1300-1779 olan ISSN numarası 08.08.2019 tarihinden itibaren 2687-2781 şeklinde değişmiştir.

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce’dir. Türkçe yazılarda, Türk dilinin bütünlüğünün korunmasına dikkat edilmeli ve Türk Dil Kurumu’nun güncel baskı Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınmalıdır. Tıp terimlerinin kullanılmasında olabildiğince "Türkçe Bilim Terimleri" nin kullanımına özen gösterilmelidir. Bunun için yazarlar Türk Dil Kurumu’nun "Hekimlik Terimleri Kılavuzu" veya diğer Tıp Terimleri Sözlüklerinden yararlanabilir.

YAYIN POLİTİKASI

Açık Erişim ve Makale İşleme

Akdeniz Tıp Dergisi, bilimsel yayımlara açık erişim sağlar. Yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir. Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Akdeniz Üniversitesi’nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından

yararlanmaktadır.

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazarlara aittir. Gönderilen yazılarda isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Sorumlu yazar, yazar sıralamasını “Yazar sorumluluk ve Yayın Hakkı Devir Formu”nu doldurup imzalayarak, tüm yazarlar adına kabul etmiş sayılır. Yazarlık için gerekli ölçütleri karşılamayan, ancak çalışmaya katkısı olan kişiler “Teşekkür” bölümünde sıralanabilir. Yazarlar, yayının özgün bir yazı olduğunu, daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını ve değerlendirme süreci içerisinde başka herhangi bir yerde yayınlama girişiminde bulunmayacaklarına yönelik imzalı bir beyanda bulunmalıdırlar.

Yazarlar, bilimsel içerikte değişiklik yapılmaması koşuluyla, editörlük tarafından yapılacak değişiklik ve düzeltmeleri önceden kabul etmiş sayılırlar. Gönderilen yazılar yayınlansın veya yayınlanmasın iade edilmez, yalnız yayınlanmayan resimler ve şekiller istek üzerine yazarına gönderilebilir.

Gönderilen yazıların, dergi kurallarına göre hazırlanmış ve eksiksiz olarak sayfa düzenlemesine hazır duruma getirilmiş olması gerekir. Yayın kurulu yazım kurallarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltilmek üzere yazara iade etmek ya da şekil açısından yeniden düzenlemek yetkisine sahiptir. Editör ve dil editörleri, yazım dili, imla düzeltmeleri ve kaynakların yazım kurallarına uygunluğunun denetimi ve ilgili diğer konularda değişiklik ve düzeltmelerin yapılmasında tam yetkilidir. Makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vb. var ise, makalenin sorumlu yazarı, ilgili yayın hakkı sahibinden ve yazarlarından yazılı izin almak, ayrıca bunu makalede belirtmek zorundadır.

Yayın Süreci ve Makale Değerlendirme Süresi

Akdeniz Tıp Dergisi’ne gönderilen makaleler öncelikle Editörler Kurulu tarafından nesnel bir değerlendirmeye alınarak gözden geçirilir. Editörler yazıları doğruya reddetme veya yeniden düzenlenmesi için geri gönderme hakkına sahiptir. Bu aşamada yazının reddini gerektirecek bir neden yoksa, yazı konu ile ilgili iki ayrı danışmana gönderilir. Makale değerlendirmesi için davet edilen hakemlerin azami 7 gün içerisinde daveti kabul etmesi istenir. Alan değerlendirmesinden iki olumlu hakem raporu alan makale yayınlanmaya hak kazanır. Bir olumlu bir olumsuz hakem raporu alan makale, üçüncü bir hakeme gönderilir ve makalenin yayınlanıp yayınlanmaması üçüncü hakemin raporu ve/veya editör kararı doğrultusunda belirlenir. Daveti kabul eden hakemlerin değerlendirme süreleri azami 30 gündür. Hakemlerin değerlendirmeyi kabul etmemesi veya gün sonunda değerlendirme raporunu göndermemesi durumunda makale değerlendirilmek üzere yeni bir hakeme gönderilir. Hakemler, makaleyi değerlendirdikten sonra yorum ve önerilerini içeren değerlendirme formunu editöre gönderirler. Editör tarafından hakem yorum ve önerileri yazarlara iletilerek düzeltilmiş makaleyi tekrar sisteme yüklemeleri istenir. Yazarların düzeltme süresi azami 60 gündür. Hakemler düzeltme sonrası makaleyi tekrar görmek istemişse makale değerlendirilmek üzere hakemlere tekrar gönderilir. Bu süreç hakemlerin makalenin kabulü veya reddi yönünde görüşünü bildirmelerine kadar devam eder. Hakemlerden gelen görüşler, editör/ler tarafından en geç 15 gün içerisinde değerlendirilir. Bu inceleme sonucunda nihai kararını yazar(lar)a iletir.

Son yayın onayı kararını editörler verir. Yapılacak olan sayfa düzenlemeleri ve düzeltmelerden sonra, sorumlu yazarlardan son kontrol istenecek ve yazılı olarak “yayım onayı” alınacaktır. Yayına kabul edilen makaleler, kabul tarihi sırasına göre Erken Çevrim İçi makaleler kısmında yayımlanmaktadır. Bir makalenin erken görünümde olması bir sonraki sayıya dahil edileceğini göstermez. Erken görünüm sırasında yazarların makalelerini gözden geçirmeleri ve dergi yazım kuralları ve mizanpaj açısından düzeltme önerilerini yayın kuruluna bildirmeleri gerekmektedir. Yayımlanmak üzere kabul edilen makalelerin basımı 12-18 ay arasındadır. Bununla bir-

likte makalenin güncelliği, özgünlüğü, yayım için bekleyen makale sayısı gibi faktörlere bağlı olarak bu süre daha erken veya daha geç olabilmektedir. Dergi yayımlandıktan sonra makalelerde değişiklik yapılamamaktadır.

Yazılar körleme danışmanlık (peer-review) sistemi uyarınca, yazarların isimleri yazı metninden çıkartılarak danışmanlara gönderilir. Yazarlara da, yazının hangi danışmanlara gönderildiği ile ilgili bilgi verilmez. Danışmanlar ve Yayın Kurulu üyeleri, yazıları topluma açık bir şekilde tartışamaz. Bazı durumlarda, danışmanların bir yazıya ait yorumları, aynı yazıyı inceleyen diğer danışmanlara editör tarafından gönderilerek, danışmanların bu süreçte aydınlatılmaları sağlanabilir. Gönderilen yazıyı, verilen süre içerisinde değerlendirmeyen danışmanın yerine, başka bir danışmana da görev verilebilir.

ETİK İLKELER

Akdeniz Tıp Dergisi, yazarlardan araştırma ve yayım etiğine uyumlu olunmasını istemektedir. İnsanlarda veya hayvanlarda gerçekleştirilen araştırmalarda ulusal ve uluslararası etik kılavuzlara uyum ve ilgili etik kurullardan izin esastır. Alınan "Etik Kurul Onayı" çevrimiçi olarak, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd> adresine gönderilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalar:

Dergi, "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda WMA "Helsinki Bildirgesi", "İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu" ve "İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu"nda belirtilen esaslara ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ilgili yönetmeliklerine uygunluk ilkesini kabul eder. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, "Klinik Araştırmalar Etik Kurul"undan izin alınması ve ilgili belgenin dergiye gönderilmesi zorunludur. Yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde ilgili etik kuruldun ve çalışmaya katılmış insanlardan imzalı "Bilgilendirilmiş onam" (informed consent) belgesini aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan veya gereği durumunda yasal temsilcisinden "Bilgilendirilmiş onam" (informed consent) belgesi alınmalı ve makalenin olgu sunumu başlığı altında yazılı olarak ifade edilmelidir. Hastadan veya yasal temsilcisinden alınan "Bilgilendirilmiş onam" belgesi dergiye yollanmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar:

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, "Deney Hayvanları Etik Kurul"undan izin alınması ve ilgili belgenin bir kopyasının dergiye gönderilmesi zorunludur. Araştırmanın Gereç ve Yöntem bölümünde, deneysel çalışmalarda tüm hayvanların "Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı Kılavuzu"na (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, www.nap.edu/catalog/5140.html) uygun olarak insancıl bir muameleye tabi tutulduğu ve Deney Hayvanları Etik Kurul onay raporu alındığı belirtilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Etik Kurul onayının bir kopyasının dergiye gönderilmemesi durumunda yazı yayımlanmayacaktır.

İzinler:

Akdeniz Tıp Dergisi, makalelerin Atf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.



Creative Commons Atf - Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisans

Çıkar çatışmaları:

Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışmalarını (varsa) bildirmelidirler. Eğer makalede dolaylı veya dolaysız ticari bağlantı (istihdam edilme, doğrudan ödemeler, hisse senedine sahip olma, firma danışmanlığı, patent lisans ayarlamaları, veya hizmet bedeli gibi) veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma v.b ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu, editöre sunum safhasında ve ayrıca makalede kaynaklar bölümünden önce "Çıkar çatışması" başlığı altında bildirmek zorundadır. <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>

Yazarlık katkısı:

Çok yazarlı makalelerde yazarların araştırmaya katkıları (fikir oluşturma, çalışma tasarımı, deneysel uygulamalar, istatistik, makalenin yazımı, v.b) açıklanmalı ve imzalı olarak editöre (yayın hakkı devir formu kapsamı içinde) sunulmalıdır. Yazarlık katkısı bilgisi, kaynaklar bölümünden önce makalede bildirilmek zorundadır.

Maddi destek:

Araştırma için alınmış finansal destek, bağış ve diğer bütün faaliyetler (istatistiksel analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım varsa açıkça makalenin kaynaklar bölümünden önce bildirilmek zorundadır. Ayrıca yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler: 1) Çalışmanın tasarımı, 2) Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması, 3) Raporun yazılması, 4) Yayın için gönderilmesine karar verilmesi.

İntihal:

Dergiye gönderilen tüm yazılar, değerlendirme sürecine alınmadan önce iThenticate veya Turnitin programından geçirilerek benzerlik raporu alınır. Benzerlik oranı %20'den fazla olan makaleler intihal olarak kabul edilir ve ret edilir. Akdeniz Tıp Dergisi Yayın Kurulu dergiye gönderilen çalışmalarla ilgili araştırma, atf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edebilmektedir.

ETİK SORUMLULUKLAR

Bilimsel bir çalışma ortaya koyan tüm paydaşların (yazar, editör ve hakem), bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlaması hedeflenir. Bu hedef gereğince hazırlanan bilimsel çalışmalarda bilimsel etik ilkelere uygunluk önemlidir.

Bu ilkeler, tarafımızca kabul edilmiştir ve paydaşlar tarafından da benimsenmesi önerilerek, bir kısmı aşağıda sunulmuştur.

Derginin editörlük ve yayım süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) yönergelerine uygun olarak şekillenmektedir. Dergi, Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerini benimsemiştir.

Yazarların Etik Sorumlulukları

- Çalışmayla ilişkili verilerin doğruluğundan emin olmak, araştırmasına ilişkin kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu verilere erişim verebilmek.
- Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayımlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmak.

- Sunduğu içerik yayımlanmış veya sunulan başka içerikle eşleşirse, bu çakışmayı kabul etmek ve alıntı yapmak. Gerekliğinde, çalışmasıyla ilgili benzer içeriğe sahip olabilecek herhangi bir çalışma varsa bunun bir kopyasını editöre sunmak. Başka kaynaklardan herhangi bir içeriği çoğaltmak ya da kullanmak için izin almak, atıf göstermek.
- İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi) gerekli onayların alındığını belirtmek, denek mahremiyete saygı göstermek. Çalışmasına dair ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını çalışmanın “Gereç ve Yöntem” kısmında belirtmek.
- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beyanı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda çalışmayı geri çekmek.

Editörlerin Etik Görev ve Sorumlulukları

- Yazarların cinsiyet, dinî veya politik inançlar, etnik veya coğrafi kökenleri üzerine ayırım yapılmaksızın görevlerini yerine getirirken dengeli, objektif ve adil bir şekilde hareket etmek.
- Dergiye gönderilen çalışmaları içeriğine göre değerlendirmek, hiçbir yazara ayrıcalık göstermemek.
- Olası çıkar çatışmalarını önlemek adına gerekli önlemleri almak ve varsa mevcut beyanları değerlendirmek.
- Sponsorlu çalışmaları veya özel konulardaki çalışmaları diğer çalışmalarla aynı şekilde ele almak.
- Etik ihlali niteliğinde bir şikâyet olması durumunda, derginin politika ve kurallarına bağlı olarak gerekli işlemleri uygulamak. Yazarlara, gelen şikâyete cevap vermek için bir fırsat vermek, çalışma kime ait olursa olsun gerekli yaptırımları uygulamaktan kaçınmamak.
- Derginin amaç ve kapsamına uygun olmaması durumunda gelen çalışmayı reddetmek.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları

- Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi objektif olarak zamanında incelemek ve sadece uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmek.
- Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmak. Dinî, siyasi ve ekonomik çıkarlar gözetmeden çalışmayı değerlendirmek.
- Yayımlanacak makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmak ve çalışmayı titizlikle incelemek. Yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille yazara iletmek.
- Editör ve yazar tarafından sağlanan bilgilerin gizliliğini korumak, gizlilik ilkesi gereği incelediği çalışmayı değerlendirme sürecinden sonra yok etmek, kör hakemliğe aykırı bir durum varsa editöre bildirmek ve çalışmayı değerlendirmemek.
- Olası çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazarlar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmak ve gerekirse bu yazı için yardımlarını geri çekmek konusunda editörü uyarmak.

Bilimsel araştırma ve yayım etiğine aykırı olduğu düşünülen ey-lemelerden bazıları:

İntihal:

Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atıf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek.

Sahtecilik:

Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak.

Çarpıtma:

Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek.

Tekrar yayım:

Mükerrer yayımların akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.

Dilimleme:

Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak.

Haksız yazarlık:

- Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek.
- Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayımlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek.
- Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmaları, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak.
- İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda etik kurallara uymamak, yayınlarında hasta haklarına saygı göstermemek, hayvan sağlığına ve ekolojik dengeye zarar vermek, gerekli izinleri almamak.
- Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekânları, imkânları ve cihazları amaç dışı kullanmak.
- Akademik atama ve yükseltmelerde bilimsel araştırma ve yayımlara ilişkin yanlış veya yanıltıcı beyanda bulunmak.

YAZIM KURALLARI

Dergide yayımlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla ve kenarlarda 3'er cm boşluk bırakılarak Times Newroman karakterinde yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün), 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (... 1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (On beş yaşında bir kız hasta.....) yazıyla yazılmalıdır. Özgün araştırma makaleleri ve derleme yazılarında özel bir kelime sayısı sınırlandırılması yoktur. Olgu sunumları Öz/Abstract

hariç 1000 sözcük ile sınırlandırılmalı ve en az sayıda şekil, tablo ve kaynak içermelidir. Editöre çeşitli konularda ve dergide yayınlanan yazılarla ilgili görüşler yazılabilir ve yazarlarından cevaplandırılması istenebilir. Editöre mektuplar (en fazla 1000 sözcük, tablosuz ve şekilsiz) olmalı ve mektup, tüm yazarlar tarafından imzalanmış olmalıdır. Bunların dergide yayınlanıp yayınlanmaması editörün yetkisindedir. Ayrıca dergide tıp alanındaki bilimsel toplantılar, tarih, konu ve konuşmacıları duyurmak amacı ile yayınlanabilir. Yazılar aşağıda belirtilen sıra izlenerek düzenlenmelidir.

Başlık Sayfası:

Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı, yazarların adları, görevleri (akademik unvanları) ve iletişim bilgileri (e-mail, telefon) ile, hangi kuruluştan gönderildiği, varsa çalışmayı destekleyen kurum yazılmalıdır. Tüm yazarların uluslararası geçerliliği bulunan "ORCID" bilgisine yer verilmelidir. Yazı daha önce herhangi bir toplantıda bildiri olarak sunulmuşsa, yeri ve tarihi belirtilmelidir. Ayrıca bu sayfada yazışma yapılacak yazarın adı, soyadı, adresi, telefon ve faks numaraları, e-posta adresi açıkça yazılmalıdır.

Öz:

Ayrı bir sayfaya Türkçe ve İngilizce olarak hazırlanmalı, başlıklar dahil her biri 250 sözcüğü aşmamalıdır. Öz, makaleyi yansıtmak nitelikte olmalı, önemli sonuçlar verilmeli ve bunların kısaca yorumu yapılmalıdır. Özde açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemelidir. Türkçe ve İngilizce özetler, bölümlü olmalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır: Amaç/Objective;Yöntem(ler)/Method(s); Bulgular/Results; Sonuç(lar)/Conclusion(s).

Anahtar Sözcükler:

"Index Medicus: Medical Subject Headings" standartlarına uygun Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler verilmelidir. (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) Tüm yazıların Türkçe ve İngilizce özetlerinin altında, 3-10 adet anahtar sözcük yer almalıdır. Anahtar sözcüklerin belgeye erişimde en önemli öge olduğu gözönünde tutulmalıdır.

Bölümler:

Özgün araştırma makalelerinde giriş, gereç ve yöntem (çalışma tasarımı, olguların seçimi ve tanımlanması, teknik bilgi, istatistik vs), bulgular, tartışma ve sonuç bölümleri yer almalı, olgu sunumlarında ise giriş, olgu(ların) sunumu ve tartışma bölümleri yer almalıdır. Bu bölümlerden sonra, varsa araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunanlara "teşekkür" yazılabilir. Teşekkürlere yazının sonunda kaynaklardan önce yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve gereç yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

Kaynaklar:

Kaynaklar yazının sonunda (Kaynaklar/References) başlığı altında metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılıp dizilmelidir. Metin içinde ise parantez içinde yazılmalıdır. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alış sırası arasında bir uyumsuzluk bulunmamalıdır. Aslı görünmeden diğer bir kaynak aracılığı ile bilgi edinilen kaynaklar numaralandırılmaz, zorunlu hallerde parantez içinde verilir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Tüm yazarlar belirtilmeli, "ve ark. - et al." ibaresi kullanılmamalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilir. Index'e girmeyen dergi isimlerinde kısaltma yapılmamalıdır.

Kaynakların Yazımı İçin Örnekler: Dergiler için

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. JAMA 2014; 311:579-86.

Kitaplar için

Chabner ba, Longo DL (eds): Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

Kitaptan alınan bölümler için

Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001:57-72.

Toplantı bildirimleri için

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Çevrim-içi makaleler için

U.S. Renal Data System.USRDS 2007 annual data report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007 (<http://www.usrds.org/atlas07.aspx>).

Dergi ekleri için

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1-138.

Index Medicus'ta yer almayan Türkçe kaynaklarda yukardaki örneklerle uyulur, ancak dergi isimleri kısaltılmadan yazılır.

Tablolar:

Tablolar, kaynaklar sayfasından sonra gelmeli, her bir tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde yazılmalıdır. Tablolar, yazı içinde geçiş sırasına göre Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları kısa, öz olmalı ve bu başlık tablonun üstünde yer almalıdır. Tablo açıklamaları ve kısaltmaları ise, tablonun altında yer almalıdır. Metin içinde her tabloya değinilmelidir.

Şekiller:

Metinden ayrı sayfaya yerleştirilmelidir. Şekiller ya profesyonel olarak çizilmeli ve fotoğraflanmalı ya da fotoğraf kalitesinde dijital olarak gönderilmelidir. Şekillerin basıma uygun versiyonlarının yanı sıra, JPEG ya da GIF gibi elektronik versiyonlarda yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve yazarlar göndermeden önce bu dosyaların görüntü kalitelerini bilgisayar ekranında kontrol etmelidir. Semboller, oklar ya da harfler fonla kontrast oluşturmalıdır. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir. Eğer insan fotoğrafı kullanılacaksa ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır. (Etik bölümüne bakınız) Şekil ve resimlerin yazıları altta, (1,2,3,...) arabik rakamlar ile birlikte yazılmalıdır. Şekiller metinde geçiş sıralarına göre numaralandırılmalıdır. Şekillerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir. Metin içinde her şekle değinilmelidir. Renkli şekiller Editör gerekli gördüğünde ya da sadece yazar ek masrafı karşılırsa basılabilir.

Makalelerin Dergiye Gönderilmesi:

Makaleler, yazının yayınlanmak üzere gönderildiğini ve Akdeniz Tıp Dergisi'nin hangi bölümü (özgün araştırma, olgu sunumu, derleme) için başvurulduğunu belirten bir mektup, yazının elektronik formunu içeren Microsoft Word 2003 ve üzerindeki versiyonları ile yazılmış elektronik dosyası ile tüm yazarların imzaladığı "Telif Hakkı Devri Formu" eklenerek gönderilmelidir. Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır.

Makalelerde aşağıdaki sıra takip edilmelidir ve her bölüm yeni bir sayfa ile başlamalıdır:

1. Başlık sayfası
2. ÖZ
3. Metin
4. Teşekkür
5. Kaynaklar
6. Tablo ve Şekiller.

Tüm sayfalar sırayla numaralandırılmalıdır. Akdeniz Tıp Dergisi, kendisine gönderilen yazıları, hem üç nüsha halinde, yazıcı çıktısı olarak ve hem de CD ve/veya E-posta uzantısı olarak elektronik makale gönderisi şeklinde kabul etmektedir. Elektronik gönderi, hem zaman kazandırıp posta ücretinden kurtarmakta, hem de değerlendirme süreci sırasında makalenin elektronik biçimi gönderildiğinden üstünlük sağlamaktadır. Çevrimiçi gönderim (on-line submission) ile birlikte Akdeniz Tıp Dergisi web sitesi (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd>) nin ilgili kısımlarındaki talimatlarına uyarak da makale gönderilip, hakem süreçleri de bu yolla değerlendirilmektedir. Yazarların makalelerini göndermeden önce bir eksiklik olmadığından emin olmaları için aşağıda bir kontrol listesi bulunmaktadır.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Erkan ÇOBAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Antalya, Türkiye

E-posta: ecoban@akdeniz.edu.tr

Son Kontrol Listesi:

1. Editöre sunum sayfası; a) Makalenin kategorisi b) Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi c) Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz) d) İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için) e) İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
2. Telif hakları devri formu
3. Daha önce basılmış belge (yazı, resim, tablo) kullanılmış ise izin belgesi
4. İnsan ögesi bulunan çalışmalarda “gereç ve yöntemler” bölümünde HELSİNKİ Deklarasyonu ilkelerine uygunluk, etik kurul onayı ve hastalardan “bilgilendirilmiş olur” alındığının belirtilmesi.
5. Hayvan ögesi kullanılmış ise “gereç ve yöntemler” bölümünde “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” ilkelerine uygunluğunun belirtilmesi.
6. Kapak sayfası a) Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı (tercihen birer satır) b) Yazarlar ve kurumları c) Tüm yazarların yazışma adresi, iş telefonu, GSM numarası, E-posta adresleri (bu bilgiler yalnızca makalenin orijinal nüshasında olmalı, diğer üç kopya nüshada bulunmamalıdır.)
7. Özler: 250 sözcük (Türkçe ve İngilizce)
8. Anahtar sözcükler: 3-10 arası (Türkçe ve İngilizce)
9. Teşekkür
10. Kaynaklar
11. Tablolar – Şekiller

AIMS and SCOPE

The aim of the journal is to present the studies conducted at the Akdeniz Faculty of Medicine and in Turkey in the fields of health sciences and related areas to the national and international science environment and contribute to their announcement and sharing and therefore to the promotion of Turkey in this context. The Akdeniz Medical Journal is targeting to provide free and easy access to the journal in printed or electronic form for all relevant medical institutions and information centers in Turkey and globally and also to be included in national and international indexes.

The Akdeniz Medical Journal is the scientific publication of Akdeniz University Faculty of Medicine and is a peer-reviewed, interdisciplinary medical journal published every four months (January, May, September) according to ethical principles and rules.

The abbreviation of Akdeniz Medical Journal is Akd Med J / Akd Tip D.

The Akdeniz Medical Journal is indexed by Turkish Medical Index of TÜBİTAK-ULAKBİM, TurkMedline, Sobiad, INDEX COPERNICUS and academindex.

The aim of the journal is to present the studies conducted at the Akdeniz Faculty of Medicine and in Turkey in the fields of health sciences and related areas to the national and international science environment and contribute to their announcement and sharing and therefore to the promotion of Turkey in this context. The Akdeniz Medical Journal is targeting to provide free and easy access to the journal in printed or electronic form for all relevant medical institutions and information centers in Turkey and globally and also to be included in national and international indexes.

In line with these objectives, the articles containing original research (basic, clinical and epidemiologic) are preferred for publication in the Akdeniz Medical Journal. Editor reviews, collected studies, case presentations, letters to the editor, technical notes, articles on medical education, articles on medical history, and biographical articles are also accepted. The submitted work should not have been previously published as hard copy or in electronic format or currently sent to another journal or electronic media to be published. Using articles published in Turkish journals as references is especially preferred. The Akdeniz Medical Journal that has previously been published as hard copy has now become an electronic journal and the ISSN number that used to be 1300-1779 has therefore now been changed to 2687-2781.

The publishing language of the Journal is Turkish and English. Care should be taken to protect the integrity of the Turkish language in Turkish articles and the current edition of the Spelling Guidelines and Turkish Dictionary of the Turkish Language Institution should be used as the basis. Care should be taken to use "Turkish Science Terminology" as much as possible in the use of medical terms. The authors can use the "Medicine Terminology Guide" of the Turkish Language Institution and other Medical Terminology Dictionaries.

PUBLICATION POLICY

Open Access and Article Processing

The Akdeniz Medical Journal provides open access to scientific publications. Access to the published issue and the full text of the articles within is available free of charge. No fee is requested from the author(s) for publication of their articles.

The readers can download the Journal content for free for academic or educational use. The Journal is free for everyone. To ensure this goal, the Journal uses the financial resources of Akdeniz University, and the ongoing voluntary efforts of the editors and referees.

All scientific responsibility for the articles belongs to the authors. The name order of the submitted articles should be a joint decision. The responsible author is considered to accept the author order in the name of all authors by signing the "Author responsibility and Copyright Transfer Form". Anyone who does not meet the criteria for authoring but has contributed to the study can be listed in "Acknowledgements". The authors should declare in writing that the article is an original paper that has not been published before and that they will not attempt to publish it somewhere else during the evaluation process.

The authors are considered to have accepted any changes and corrections made by the editor as long as the scientific content is not changed. The articles sent are not returned whether published or not, and only images and figures that are not published can be returned to the author upon request.

The articles sent should be prepared in accordance with the journal rules and be ready for page layout. The editorial board has the authority not to publish articles that do not comply with the spelling rules, to return the article to the author for correction or to re-edit the article. The editor and language editors have complete authority in making changes and corrections in the writing language and spelling, making sure the references comply with the spelling rules, and other relevant issues. If previously published quoted text, tables, images, etc. are present in the article, the responsible author of the article should obtain the written permission of the related copyright owner and authors and also state it in the article.

The Publication Process and the Article Evaluation Period

The articles sent to the Akdeniz Medical Journal first undergo an objective review by the Editorial Board. The editors have the right to reject the articles directly or to send them back for re-editing. If there is no reason to reject the article in this stage, it is sent to two separate reviewers familiar with the article subject. Referees invited for article evaluation are asked to accept the invitation within a maximum of 7 days. An article that receives two positive referee reports from the field assessment is entitled to be published. An article that receives a positive and a negative referee's report is sent to a third referee, and whether the article is published or not is determined in accordance with the third referee's report and/or the editorial decision. The evaluation period of the referees accepting the invitation is a maximum of 30 days. If the referees do not agree to the evaluation or do not submit the evaluation report at the end of the period, the article is sent to a new referee for evaluation. After evaluating the article, the referees send the evaluation form with their comments and suggestions to the editor. The editor then submits the editor comments and suggestions to the authors and asks them to upload the revised article back to the system. The authors' revision period is a maximum of 60 days. If the referees have asked to see the article again after the revision, the article is sent back to the referees for evaluation. This process continues until the referees provide their opinion as regards the acceptance or rejection of the article. The opinions of the referees are evaluated by the editors within 15 days at the latest. The final decision is declared to the author(s) as a result of this review.

The final decision for publication belongs to the editors. Once the page layout is prepared and corrections are made, the responsible authors will be asked for a final check and "publishing approval" to be provided in writing. Articles accepted for publication are published in the early online articles section in order of the date of acceptance.

The presence of an article in early view does not indicate that it will be included in the next issue. During this early view period, the authors are required to review their articles and report their recommendations for revision according to the Journal writing rules and layout to the editorial board. The time to publication of the articles accepted for publication is 12-18 months. However, depending on factors such as the timeliness of the article, its originality, and the number of articles waiting for publication, this period may be shorter or longer. No changes can be made to the articles once the Journal is published. The articles are sent to the reviewers after the authors' names are removed from the text, in accordance with the peer-review system. Information on which reviewers the article has been sent to is not provided to the authors. Reviewers and Editorial Board members cannot discuss the articles in public. The comments of the reviewers on an article can be sent by the editor to other reviewers reviewing the same article, for clarification. Another reviewer can be assigned to replace a reviewer who cannot evaluate the sent article within the specified period.

ETHICAL PRINCIPLES

The Akdeniz Medical Journal requires the authors to comply with research and publication ethics. Compliance with national and international ethical guidelines and receiving permission from the related ethics committees are essential for studies performed on humans and animals. The "Ethics Committee Approval" should be sent to the <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd> address online. Compliance of articles with ethics rules is the responsibility of the authors.

Researches on humans: The journal accepts the principle of compliance with the principles stated in the WMA "Helsinki Declaration", "Good Clinical Practice Guide" and "Good Laboratory Practice Guide" and the related regulations of the Republic of Turkey Ministry of Health for all studies where a "Human" factor is included. Obtaining permission from the "Clinical Studies Ethics Committee" and sending the relevant document to the journal is obligatory for studies conducted on humans. The authors should state that they obtained a signed "Informed consent" document from the relevant ethics committee and the study subjects in the Material and Method section of the article.

An "Informed consent" document should be obtained from the patients or if necessary from their legal representatives for case presentations without considering whether the identity of the patient is revealed and this process should be stated in the text under the case presentation part of the article. The "Informed consent" document obtained from the patient or the legal representative should be sent to the journal.

Animal research: Permission should be obtained from the "Experimental Animals Ethics Committee" for research conducted on animals and a copy of the relevant document should be sent to the journal. The Material and Method section of all animal research studies should state that all animals were treated humanely and in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) and that consent was obtained from the Experimental Animals Ethics Committee. The measures taken to prevent pain and distress of the animals should be clearly stated in such studies. The article will not be published if a copy of the Ethics Committee consent is not sent to the journal.

Permissions:

The Akdeniz Journal of Medicine allows articles to be shared according to the Creative Commons Attribution-Noncommercial-ShareAlike 4.0 (CC BY) International license. Accordingly, the authors and readers may copy, reproduce and adapt the works if they com-

ply with the terms of appropriate attribution, not using the material for commercial purposes, and sharing what they have adapted with the same license. No royalties are paid for articles published in the Journal.



Creative Commons Alıntı - Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisans

Conflicts of interest:

The authors should report any conflicts of interest related to the article. If any direct or indirect commercial connections (such as employment, direct payments, owning shares, company consultancy, patent licensing arrangements, or a service fee) or an institution providing financial support for the study is present, the authors should state that they do not have any commercial relationship with the commercial product or drug used, the company, etc. or explain the relationship if any in the cover letter and also under the title of "Conflict of interest" before the references section of the article. <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>

Authoring contribution:

The contributions of the authors (constitution of an opinion, study design, experimental practices, statistics, writing of the article, etc.) in articles with multiple authors should be explained and submitted to the editor with a signed form (within the scope of the copyright transfer form). Authoring contribution information should be reported in the article before the references.

Financial support:

Financial support, donations and all other activities (statistical analysis, English/Turkish evaluation) and/or technical help should be clearly stated if present before the references part of the article. The authors should also declare the roles of the sponsors of the study, if any, in the following areas: (1) Design of the study, (2) Data collection, analysis and the interpretation of the results, (3) Writing of the report, (4) Deciding to send the article for publication.

Plagiarism:

All articles sent to the Journal go through the iThenticate or Turnitin software and a similarity report is obtained before being accepted to the evaluation process. Articles with a similarity rate of more than 20% are considered to represent plagiarism and are rejected.

The editorial board of the Akdeniz Medical Journal can act in accordance with COPE's rules in case of allegations and suspicions of theft, citation manipulation, and data forgery related to the studies submitted to the Journal.

ETHICAL RESPONSIBILITIES

The aim is to have all stakeholders (authors, editors and reviewers) who put forward a scientific study to contribute to the appropriate advancement of science. Compliance with the scientific ethical principles is important in scientific studies prepared in accordance with this goal.

These principles have been adopted by us and their adoption has also been proposed by various stakeholders, some of which are presented below.

The editorial and publication processes of the Journal have been developed according to the directives of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) and the National Information Standards Organization

(NISO). The Journal has adopted the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Ethical Responsibilities of the Authors

- To ensure the accuracy of data related to the study, to keep regular records of the research, and to be able to provide access to this data upon a possible request.
- Make sure that the article submitted is not published or accepted elsewhere.
- If the content presented matches any other content published or submitted elsewhere, to acknowledge this match and provide a reference. If necessary, to provide to the editor a copy of any other study that may have similar content related to the work. To obtain permission to reproduce or use any content from other sources, and to provide references.
- For all studies involving human or animal subjects, to ensure compliance with national and international laws and guidelines (for example, the WMA Declaration of Helsinki, NIH Policy on the Use of Laboratory Animals, the EU Directive on the Use of Animals) and indicate that the necessary approvals have been obtained, and to respect the subject's privacy. To specify the relevant ethics committee approvals and research details in the "Materials and Methods" section of the study.
- In case of any conflict of interest, or when an ethical violation related to the article is detected, to share this with the editor and publisher and to publish a statement of error, addendum, or notice of compensation, or to withdraw the work if deemed necessary.

Ethical Duties and Responsibilities of the Editors

- To act in a balanced, objective, and fair manner when performing the duties without discrimination regarding the gender, religious or political beliefs, or the ethnic or geographical origin of the authors.
- To evaluate the work submitted to the Journal according to its content and not act favorably towards any author.
- To take the necessary measures to prevent possible conflicts of interest and evaluate any existing relevant declarations.
- To treat sponsored work or any work on special subjects in the same way as other work.
- To apply the necessary procedures while adhering to the policies and rules of the Journal in case of a complaint related to ethical violation. To provide the authors an opportunity to respond to a received complaint, and not to refrain from enforcing the necessary sanctions no matter who owns the work.
- To refuse received work if it does not meet the purpose and scope of the Journal.

Ethical Responsibilities of the Referees

- To objectively review the article in a timely manner to contribute to the editor's decision-making process and to agree to evaluate only the work related to the field of specialization.
- To make the assessment objectively and only in relation to the content of the study. To evaluate the work without regard to religious, political and economic interests.
- To make recommendations that will help improve the quality of the article to be published and to carefully evaluate the work. To communicate any comments to the author with a constructive and polite style.

- To protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author, to destroy in accordance with the privacy principle after the evaluation process the work that has been evaluated, to notify the editor and not evaluate the work if there is anything preventing blind arbitration.

- To be aware of possible conflicts of interest (financial, corporate, collaborative, or other relationships between the authors) and warn the editor to withdraw assistance for this article if necessary.

Some actions considered to violate scientific research and publication ethical principles:

Plagiarism:

Claiming the original ideas, methods, data or work of others as one's own work in part or in whole without providing a reference to them in accordance with scientific rules.

Forgery:

Using data that does not actually exist or is falsified in Scientific Research.

Distortion:

Falsifying research records or the data obtained, making it appear as though devices or materials not used in the research were actually used, falsifying or reshaping research results in the interests of the persons and organizations providing support.

Republication:

Presenting duplicate work as separate publications for academic appointments and promotions.

Slicing:

To present the results of a study as separate publications by improperly dividing them into multiple pieces in a way that violates the integrity of the research and creates several derivatives for academic appointments and promotions.

Unfair authorship:

Including those without an active contribution in the authors list or omitting those with an active contribution, changing the author order in an improper manner and without rationale, removing the names of those with an active contribution in the later revisions, forcing the inclusion of one's name through influence although there is no active contribution.

- Not specifying the person, institution or organizations providing their support and contributions in publications created as a result of research conducted with support.

- To use dissertations or works that have not yet been submitted or defended in front of a jury as sources without the permission of the owner.

- Not complying with ethical rules during research on humans and animals, not respecting the rights of patients in publications, harming animal health and the ecological balance, not obtaining the necessary permissions.

- To use for unrelated purposes the resources, space, facilities and devices provided or allocated for scientific research.

- To make false or misleading statements regarding scientific research and publications for academic appointments and promotions.

MANUSCRIPT STYLE RULES

The articles submitted for publication in the journal should be written double-spaced with 12-point Times New Roman font, leaving a 3-cm margin at the edges, and printed on single sides of A4 pages. Abbreviations should be written clearly, followed by an explanation in parentheses when they are first mentioned. Unconventional abbreviations should not be used. Numerical data between 1 and 10 in the article should be written as text (.... after five days) while 10 and higher numbers should be written as numbers. However, numbers between 1 and 10 with a descriptive should be written as numbers (e.g., 1 year) while numbers at the beginning of sentences (Fifteen years ago) should be written as text. There is no special limit to the number of words in original research and review articles. Case presentations should be limited to 1000 words not including the Abstract and should contain a minimum number of figures, tables and references. Views on various topics or the articles published in the journal can be written and a reply can be requested from the authors. Letters to the editor should contain a maximum of 1000 words with no tables or figures and should be signed by all the authors. The editor makes the decision on whether they are published in the journal. The date, subject and speakers of medical scientific meetings can be announced in the journal. Articles should be arranged in the order listed below.

Title Page: The Turkish and English title of the article, the authors' names, functions (academic titles) and contact information (e-mail, telephone) and also the sending institution and supporting institution, if any, should be specified. The "ORCID" information with international validity should be provided for all authors. The location and date should be declared if the text has previously been presented at a meeting. The name, surname, address, telephone and fax numbers and e-mail address of the corresponding author must also be clearly stated on this page.

Abstract:

The abstracts should be prepared in Turkish and English on a separate page and each should not exceed 250 words including the titles for each language. The abstract should be designed to reflect the article and briefly provide significant results and a short analysis. All abbreviations should be explained and references must not be used in the abstract. Turkish and English abstracts should be in sections structured as follows: Amaç/Objective; Yöntem(ler)/Method(s); Bulgular/Results; Sonuç(lar)/Conclusion(s).

Key Words:

Turkish and English key words should be provided in accordance with the "Index Medicus: Medical Subject Headings" standards. (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/authors.html>) 3 to 10 key words should be included under the Turkish and English abstracts of all articles. It should be kept in mind that key words are the most important element in finding a document.

Sections:

Introduction, material and method (design of the study, selection and identification of the cases, technical information, statistics, etc.), results, discussion and conclusion sections should be present in original research articles and introduction, case presentation and discussion sections should be present in case reports. Following these sections, "acknowledgements" can be added for those contributing to the preparation of the study or the article. Acknowledgements should be placed at the end of the article before the references. Statements of gratitude for personal, technical and equipment help are included in this section.

References:

The references should be numbered and listed under the title References at the end of the article according to their order in the text. They should be written in parentheses inside the text. No inconsistency should be present between the list of references and their order in the text. References that are used through another reference without the original are not numbered and given in parentheses if necessary. The author(s) are responsible for the accuracy of the references. All references should be stated in the text. References should be given as in the following examples. All authors should be stated and "et al." should not be used. The names of the journals should be in abbreviated form in accordance with Index Medicus. Abbreviation should not be used for journal names not included in Index Medicus.

Examples for Writing of References:**For Journals**

Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. JAMA 2014; 311:579-86.

For Books

Chabner ba, Longo DL: Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

For chapters taken from books

Goadsby PJ. Pathophysiology of headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2001:57-72.

For conference papers

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

For online articles

U.S. Renal Data System.USRDS 2007 annual data report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2007 (<http://www.usrds.org/atlas07.aspx>).

For journal annexes

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1-138.

The above-mentioned examples are used for Turkish references not included in the Index Medicus, but the journal names are written without abbreviation.

Tables:

Tables should come after references and each table should be on a separate page. Tables should be numbered with Roman numerals according to their order in the text. Table titles should be short and simple and the title should be placed at the top of the table. Table details and abbreviations should be included at the bottom of the table. Each table must be referred to in the text.

Figures:

Should be placed on a page separate from the text. The figures should either be drawn or photographed professionally or sent digitally in photo quality. In addition to the versions of the figures suitable for printing, the electronic files should be sent as a high-resolution electronic image such as JPE G or GIF and the authors should check the

image quality of these files on the computer screen before sending. Symbols, arrows, and letters should contrast with the background. The magnification and staining techniques used in microscopy images must be specified. If a human image is used, either the person should not be recognized in the picture or written permission should be obtained. (See ethics section) The figure and image legends should be placed at the bottom together with Arabic numerals (1,2,3,....). The figures should be numbered according to their order in the text. The location of the figures should be specified in the text. Each figure should be referred to in the text. Colored figures can be printed if deemed necessary by the Editor or if the author meets the additional cost.

Sending Articles to the Journal: The articles should be sent as an electronic file written in Microsoft Word 2003 and above versions together with the "Copyright Transfer Form" and a cover letter stating that the article is sent for publication and specifying the relevant Akdeniz Medical Journal section (original research, case presentation, collected studies). The author will be notified of the receipt of the article with an article number. This article number will be used in all correspondence. The following order should be used in the articles and each part should start with a new page:

- | | |
|---------------|------------------------|
| 1. Title page | 4. Acknowledgements |
| 2. Abstract | 5. References |
| 3. Text | 6. Tables and Figures. |

All pages should be numbered consecutively. The Akdeniz Medical Journal accepts articles sent as three printed copies or in the form of an electronic article on a CD and/or as an e-mail attachment. Electronic mail saves time and postal fees and the electronic form of the article provides advantages during the evaluation process. The articles should be sent online according to the instructions in the related parts of the Akdeniz Medical Journal website (<https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd>) and the peer-review procedure will proceed as specified. A checklist is provided below for authors to make sure that there everything is complete before sending their articles.

Final Checklist:

- Cover letter to editor; a) Category of the article, b) Statement specifying that the article has not been sent to another journal, c) Any relationship with a sponsor or commercial company (specify if present), d) A statement specifying that a statistical check was performed (for research articles), e) That the text of the article was checked for any language-related errors
- Copyright transfer form
- Permission statement if any previously published document (text, figure, table) is used
- If a human factor is used, the "material and methods" section should include statements on compliance with the HELSIN KI Declaration principles and should mention that ethics committee approval and "informed consent" from the patients have been obtained.
- If an animal factor is used, compliance with the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" principles should be stated in the "material and methods" section.
- Cover page including a) Turkish and English title of the article (preferably a single line) b) The authors and their institutions c) Correspondence address of all authors, work phone number, mobile phone number, E-mail addresses (this information should only be in the original copy of the article and not in the other three copies.)
- Abstracts: 250 words (Turkish and English)
- Key words: 3 to 10 in number (Turkish and English)
- Acknowledgements
- References
- Tables – Figures

Correspondence Address

Prof. Dr. Erkan ÇOBAN

Akdeniz University, Faculty of Medicine,
Department of Internal Medicine,
Antalya, Türkiye

Phone: 0(242) 249 35 78

E-mail: ecoban@akdeniz.edu.tr

İÇİNDEKİLER

C O N T E N T S

ÖZGÜN ARAŞTIRMA Original Article

- 399** Evaluation of Suicidal Behavior and Depression, Insight and Disease Characteristics in Schizophrenia
Şizofrenide İntihar Davranışı ile Depresyon, İlgörü ve Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi
Fatma Gul HELVACI CELİK , Meltem PUSUROGLU, Mehmet BALTACIOGLU, Bulent BAHCECI , Cicek HOCAOGLU
- 408** Patient Safety Culture of Surgical Nurses and Affecting Factors
Cerrahi Hemşirelerinin Hasta Güvenliği Kültürü ve Etkileyen Faktörler
Figen DIGIN, Zeynep KIZILCIK OZKAN, Mirac KARABIBER, Çağla SISMAN, Alev KALKAN
- 416** Social Network Usage Among Medical Students and Its Relationship with Stress
Tıp Öğrencilerinde Sosyal Ağların Kullanımı ve Bunun Stresle İlişkisi
Uğur BILGE, Levent DONMEZ
- 426** Evaluation of Youtube Videos About Teething
Diş Çıkarma ile İlgili Youtube Videolarının Değerlendirilmesi
Ezgi EROGLU CAKMAKOGLU, Metin BAKIR
- 434** Lenfadenopati Tanısı ile Servis Yatışı Olan Çocukların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
Retrospective Evaluation of Hospitalized Children with a Diagnosis of Lymphadenitis
Berker OKAY, Ahsen GÜLER, Nazife MENGİ, Emin ARVAS, Ozan HAYRAZAN, Gülşen AKKOÇ
- 443** Hemoglobin D and Coinheritance with Hb S, β -thalassemia
Hemoglobin D ve Hb D'nin β -Talasemi ve Hb S ile Birlikte Kalıtımı
Zeynep OZTURK, Osman Alphan KUPESIZ, Elif GULER, Funda Tayfun KUPESIZ
- 450** Akdeniz Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı Tarafından 2010-2022 Yılları Arasında Elektrik Çarpması Sonucu Meydana Gelen Yaralanma Nedeniyle Adli Rapor Düzenlenen Olguların Değerlendirilmesi
Evaluation of Cases with Forensic Reports Issued Due to Injury Caused By Electric Shock Between 2010-2022 By Akdeniz University
Forensic Medicine Department
Okan KILINÇ, Yaşar Mustafa KARAGÖZ, Hüseyin Uğur BAKAN, Mehmet İLHAN
- 457** The Role of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Levels in Diagnosis of Appendicitis in Children
Çocuklarda Apendisit Tanısında Lenfosit Monosit Oranı Değerinin Rolü
Kutay BAHADIR, Ufuk ATEŞ, Ergun ERGUN, Pari KHALILOVA, Meltem BINGOL KOLOGLU,
Ahmet Murat CAKMAK, Gulnur GOLLU
- 462** 19. Yüzyılda Bir doktorun Görevden Alınma Öyküsü
The story of a Doctor's Dismissal in the 19th Century
Ahmet KÖÇ, Özgür DANDİN
- 470** Marketlerden Satın Alınabilecek Çocuk Diş Macunlarını Oluşturan Bileşenlerin Analizi
Analysis of the Ingredients of Children's Toothpastes Available for Purchase in Supermarkets
Musa Kazım ÜÇÜNCÜ, Oktay YAZICIOĞLU, Kerem GÜVEN
- 485** Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Yaşam Kalitesi ve İlişkili Faktörler: Kesitsel Bir Araştırma
Quality of Life and Related Factors Among Medical Faculty Students: A Cross-Sectional Study
Ömer Faruk TEKİN, Özgün SOY, Muammer YILMAZ, İnci ARIKAN
- 494** Recurrence and Characteristics of Endometrial Cancer In Elderly Patients
Yaşlı Hastalarda Endometriyal Kanser Nüksü ve Özellikleri
Varol GULSEREN, Ilker CAKIR, Oguzhan KURU, Mehmet GOKCU, Aykut OZCAN,
Muzaffer SANCI, Zubeyde EMIRALIOGLU CAKIR, İsa Aykut OZDEMİR, Kemal GUNGORDUK
- 500** Pulmoner Embolisi Olan Kanser Hastalarında Mortaliteye Etki Eden Faktörler
Factors Influencing Mortality in Cancer Patients with Pulmonary Embolism
Bedia KARAÇADIR, Fatih ÜZER, Tülay ÖZDEMİR
- 506** Parental Vaccine Hesitancy; Which Childhood Vaccines Were Refused and Why?
Ailelerin Aşı Tereddütü; Hangi Çocukluk Aşılarını Reddedti ve Neden?
Buket GUNGOR, Sezen KOPARAN

ÖZGÜN ARAŞTIRMA Original Article

- 514** Alternative, Effective and Cheap Method for Scleral Depression of ROP (Retinopathy of Prematurity) Examination
Prematüre Retinopatisi Muayenesinde Alternatif, Etkatif ve Ekonomik Skleral Depresyon Yöntemi
Goksu ALACAMLI, Caner KARA, Ozkan ILHAN, Aylin KARALEZLI
- 528** Sistemik Skleroz Hastalarında Oküler Ön Segment Değişimleri
Ocular Anterior Segment Changes in Patients with Systemic Sclerosis
Ahmet Kürşad SAKALLIOĞLU, Kübra Erol KALKAN, Rüveyde GARİP, Hande GÜÇLÜ, Hakan EMMUNGİL
- 535** Quality of Life and Self-Reported Symptoms in Workers Exposed to Excessive Noise
Aşırı Gürültüye Maruz Kalan İşçilerde Yaşam Kalitesi ve Öz-Bildirim Semptomları
Emre SOYLEMEZ, Cihangir KARAKAYA, Nihat YILMAZ
- 542** High-Density Lipoprotein Subfraction Changes in End-Stage Liver Failure
Son Dönem Karaciğer Yetmezliğinde Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Subfraksiyon Değişiklikleri
Zerrin BARUT, Mutay ASLAN, Tugce CEKER, Cagatay YILMAZ, Aleyna OZTUZUN, Burke CIRCIRLI, Bora DINC, Ilker Onguc AYCAN
- 550** Seksen Beş Yaş ve Üzerindeki Hastalarda Serum Lipidleri ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki
The Relationship Between Serum Lipids and Coronary Artery Disease in Patients Aged 85 and Over
Ali Osman AVCI
- 558** The Effect of Antenatal Education and Pregnancy Exercises on Delivery Outcomes
Antenatal Eğitim ve Gebelik Egzersizlerinin Doğum Sonuçları Üzerine Etkisi
Şule ATALAY MERT, Tuğba KINAY, Ahmet KURT, İzzet ÖZGÜRLÜK, Hüseyin Levent KESKİN

OLGU SUNUMU Case Report

- 564** Thoracic Surgery Procedures in COVID-19 Pandemic: A Case Report of Traumatic Hemothorax
COVID-19 Pandemisi Döneminde Göğüs Cerrahisi Uygulamaları: Travmatik Hemotoraks Olgu Sunumu
Kadir Baturhan CIFLIK, Busra Ozdemir CIFLIK, Merve HATIPOGLU YETİM, Yucel AKKAS
- 568** Memede Radyoterapi Sonrası Gelişen Anjiosarkom: Olgu Sunumu
Angiosarcoma Developing After Radiotherapy in The Breast: Case Report
Miray MADEN, Enes ŞAHİN, Ahmet Tuğrul ERUYAR, Nihat Zafer UTKAN

DERLEME Review

- 572** Akciğer Adenokarsinomlarında Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması, Histopatolojik Derece ve Patern Analizi
World Health Organization Classification, Histopathological Grade and Pattern Analysis of Lung Adenocarcinoma
İ. Ebru ÇAKIR
- 580** Kanser ve Fitoterapi
Cancer and Phytotherapy
Ezgi YARAŞIR, İrem BULUT
- 587** Teşekkürler

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Fatma Gul HELVACI CELIK
Giresun University,
Faculty of Medicine,
Giresun Training and Research Hospital,
Department of Psychiatry,
Giresun, Türkiye
drfgul@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : April 21, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : May 13, 2024
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atf

**Helvacı Celik FG., Pusuroglu M.,
Baltacıoğlu M., Bahceci B., Hocaoglu C.**
Evaluation of Suicidal Behavior,
Depression, Insight and Disease
Characteristics in Schizophrenia
Akd Med J 2024;10(3): 399-407

Fatma Gul HELVACI CELIK
Giresun University,
Faculty of Medicine,
Giresun Training and Research Hospital,
Department of Psychiatry,
Giresun, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-4802-9641

Meltem PUSUROGLU
Recep Tayyip Erdoğan University,
Faculty of Medicine Hospital,
Department of Psychiatry,
Rize, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-1970-3262

Mehmet BALTACIOGLU
Recep Tayyip Erdoğan University,
Faculty of Medicine Hospital,
Department of Psychiatry,
Rize, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-3332-7117

Bulent BAHCECI
Recep Tayyip Erdoğan University,
Faculty of Medicine Hospital,
Department of Psychiatry,
Rize, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7591-3643

Cicek HOCAOGLU
Recep Tayyip Erdoğan University,
Faculty of Medicine Hospital,
Department of Psychiatry,
Rize, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-6613-4317

Evaluation of Suicidal Behaviour, Depression, Insight and Disease Characteristics in Schizophrenia

Şizofrenide İntihar Davranışı ile Depresyon, İçgörü ve Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi

ABSTRACT

Objective:

Suicide is a severe public health issue with high rates of morbidity and mortality. Schizophrenia also has a high suicide incidence, which is one of the main factors contributing to rising morbidity and mortality. For strategies to lower suicide rates, it is essential to understand the risk factors for suicide in people with schizophrenia. This study aimed to contribute to the reduction of suicide in schizophrenia and to set an example for future studies by evaluating the relationship between the risk of suicidal behavior and demographic variables and disease characteristics, depression and insight in schizophrenia patients, in the light of literature information.

Material and Methods:

This study included 103 schizophrenia patients who underwent follow-up for at least 4 years in a community mental health center (CMHC). The study included patients who had the mental capacity to understand and complete the questionnaires, were not experiencing an acute psychotic attack, and gave their consent to participate. The patients were given the Three Components of Insight Scale (TCIS), Scale for Evaluation of Positive Symptoms in Schizophrenia (SAPS), Scale for Evaluation of Negative Symptoms in Schizophrenia (SANS), Calgary Depression Inventory in Schizophrenia (CDIS), and Suicide Behavior Scale (SBS).

Results:

47% of patients demonstrated suicidal behavior, and 69% of patients were men. 46% of the group demonstrating suicidal behavior had severe or very severe suicidal ideation. Age and disease duration were revealed to be significant risk factors for suicidal behavior ($p=0.033$ and $p=0.004$, respectively), but gender, SBS, CDIS, SANS, SAPS, and TCIS scores had no significant effect. Age and suicidal behavior risk were found to be inversely correlated, with each unit of age increase reducing the risk of suicidal behavior by 0.929 times. The risk of suicidal behavior rises along with the duration of disease. With every one unit increase in the duration of disease,

the risk of suicidal behavior increases by 1.133 times. Additionally, the group with severe-very severe suicidal ideation had significantly more severe depression scores than the group with mild-moderate ($p=0.01$).

Conclusion:

Suicide and suicide attempt are important morbidity and mortality factors in schizophrenia, and it is of great importance to determine suicide risk factors and protective factors in schizophrenia patients and to create interventions for them.

Key Words:

Schizophrenia, Suicide, Suicidal behavior, Depression

ÖZ

Amaç:

İntihar önemli morbidite ve mortalite oranlarına sahip ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Şizofrenide de intihar oranları yüksek olup, morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli sebeplerden biridir. Şizofrenide intihar risk faktörlerinin anlaşılması, intihar insidansını azaltmaya yönelik yaklaşımları geliştirmek için hayati önem taşımaktadır. Bu çalışmada şizofreni hastalarında intihar davranışı riski ile demografik değişkenler ve hastalık özellikleri, depresyon ve içgörü ilişkisinin literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilerek, şizofrenide intiharın azaltılmasına katkı sağlamak ve ileriki çalışmalara örnek oluşturmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

Araştırmaya toplum ruh sağlığı merkezinde (TRSM) şizofreni tanısı ile en az 4 yıldır takipli 103 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya akut psikotik atak döneminde olmayan, ölçekleri anlayabilecek ve doldurabilecek zihinsel kapasiteye sahip olan ve çalışmaya katılmayı onaylayan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara sosyodemografik veri formu, Şizofrenide Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS), Şizofrenide Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SANS) Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ), İçgörünün Üç Bileşenini Değerlendirme Ölçeği (İÜBDÖ) ve İntihar Davranış Ölçeği (İDÖ) uygulanmıştır.

Bulgular:

Hastaların % 69'u erkek olup, % 47'sinde intihar düşüncesi saptanmış; intihar düşüncesi bulunan grubun ise % 46'sında ciddi düzeyde intihar düşüncesi (şiddetli ve çok şiddetli) tespit edilmiştir. Şizofrenide intihar düşüncesinin üzerine cinsiyet, İDÖ, CŞDÖ, SANS ve SAPS puanlarının anlamlı bir etkisi bulunmazken; yaş ve hastalık süresi intihar riski üzerine etkili faktörler olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0.033$, $p=0.004$). Yaşla intihar riski arasında ters bir ilişkinin olduğu ve yaştaki her bir birimlik artışın, intihar riskini 0,929 kat azalttığı bulunmuştur. Hastalık süresi uzadıkça da intihar riski artmaktadır. Hastalık süresindeki her bir birimlik artış ile intihar riski 1,133 kat artmaktadır. Ayrıca intihar düşüncesi şiddetli-çok şiddetli

olan grubun depresyon şiddeti, hafif-orta olan gruptan anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p=0.01$).

Sonuç:

Şizofrenide intihar ve intihar girişimi önemli bir morbidite ve mortalite faktörü olup, şizofreni hastalarında intihar risk faktörleri ve koruyucu faktörlerin saptanması ve bunlara dönük müdahalelerin oluşturulması büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler:

Şizofreni, İntihar, İntihar davranışı, Depresyon

INTRODUCTION

Suicide is an important global health problem with high rates of morbidity and mortality. According to the World Health Organization (WHO), there were more than 700.000 suicide deaths worldwide in 2019 with a suicide rate of 9.0 per 100.000 people during the previous year (1). One in every 135 suicide attempts, according to estimates, ends in death. By 2030, the World Health Organization (WHO) aims to have reduced the global suicide death rate by one-third (2).

The existence of mental illness is one of the main factors that lead to suicide around the world, and individuals who have mental illness are more likely to attempt suicide than those who don't (3). Studies indicate that individuals with psychotic disorders have a higher risk of suicide than those with depressive disorder, bipolar disorder, or substance use disorders (4). Patients with schizophrenia experience death 14.5 years earlier than the general population, have a suicide risk that is almost 4.5 times higher, and 40% of deaths are suicide-related (5-7). According to meta-analyses, schizophrenia patients had a lifetime prevalence of suicide thoughts, intentions, and attempts of 34.5%, 44.3%, and 26.8%, respectively (8, 9). For people with schizophrenia, it is crucial to identify suicide risk factors and create intervention programs in accordance with those findings (10). Age, gender, race, social isolation, trauma, recent hospital discharge, emotional personality or temperament, family history of suicide, and prior suicide attempt are suicide risk factors in schizophrenia (3, 10-12). In addition to being a significant risk factor for suicide, schizophrenia is frequently accompanied with depressive symptoms (13, 14). Additionally, it has been demonstrated that positive symptoms of schizophrenia are linked to an increase in suicide thoughts and behaviors (15, 16).

Understanding schizophrenia as an illness, characterizing psychotic experiences as abnormal, and adhering to therapy are just a few of the many facets of insight (17). Low insight is a trait of schizophrenia that is present throughout every phase of the illness (18). According to studies on schizophrenia, there is a 50%-80% impairment in insight (19, 20). According to Lysaker et al. (2018), poor clinical insight in schizophrenia has been linked to worse medication adherence, a higher incidence of positive symptoms

and relapse (18). Low insight and depression, suicidal ideation, and act in schizophrenia have also been linked in a minor but significant way (21, 22). Additionally, analyses of more complex relationships between insight and suicidal thoughts or behaviors across the course of schizophrenia have been conducted (23, 24). In fact, schizophrenia exhibits a dual nature of insight, known as the "insight paradox" (25). Less depressed symptoms in schizophrenia may be linked to less insight. Being more conscious of the issues and effects of the disorder may raise the risk of depression and suicide, especially in the early stages of the illness (18, 25).

MATERIALS and METHODS

The study comprised 103 patients with a diagnosis of schizophrenia who had been registered at the Rize State Hospital Community Mental Health Unit (CMHU) for at least 4 years. Patients who voluntarily agreed to participate in the study gave their verbal and written agreement, as well as the consent of their legal guardians. During the clinical interview, the patients were given the Sociodemographic Data Form created by the researchers, the Positive (SAPS) and Negative (SANS) Symptom Scales, Three Components of Insight Scale, Calgary Depression Scale in Schizophrenia, and Suicidal Behavior Scale. Patients with schizophrenia aged 18 to 65 who were literate, not experiencing an acute psychotic episode that prevented them from being questioned, had enough cognitive ability to adjust to the scales, and did not have any additional chronic illnesses or co-occurring mental diagnoses were included in the study. The study was conducted in accordance with the Research and Publication Ethics, written Informed Consent was obtained from the patients and their guardians, and the study design was created in accordance with the Declaration of Helsinki. Ethics Committee approval of the study was obtained from the Recep Tayyip Erdogan University Non-Interventional Research Ethics Committee (Ethics Committee Decision Approval Date: 21.06.2017 Decision No: 2017/125).

Sociodemographic Data Form: The researchers created the sociodemographic form. It is a multiple-choice questionnaire that assesses a person's demographic data, living situation, income, employment status, family status, degree of education, and suicidal thoughts.

The Positive Symptoms Evaluation Scale (SAPS): It is a scale with 34 items and four subscales that was created to assess positive symptoms in schizophrenia (26). The 6-point Likert scale yields a score that goes from 0 to 170. Erkoç et al. (1991) carried out the validity and reliability analysis of the scale in Turkey (27).

Negative Symptoms Evaluation Scale (SANS): This scale was created by Andreasen in 1983 to assess negative symptoms in schizophrenia (28). It has 25 questions and 5 subscales. Erkoç et al. (1991) evaluated the scale's validity and reliability in Turkish (29).

The Three Components of Insight Scale: It is a scale with eight questions that evaluates insight quantitatively. The patient's insight is found to grow when the scale score does as well. The clinician applies it. Arslan et al. completed the validity and reliability analysis in Turkish (30).

Calgary Depression Scale in Schizophrenia (CDSS): It is a scale that Addington and colleagues created (31). Aydemir et al. conducted the reliability and validity analysis of this scale in Turkish (32). The scale, which has nine items and a four-point Likert type, is reviewed by the interviewer. Depressed mood, hopelessness, feeling unworthy, guilt-related apologies, pathological guilt, morning depression, early waking, suicide, and noticed depressive symptoms are some of these items. Studies have shown that the CDSS achieves its goal of being unaffected by extrapyramidal side effects or the positive and negative symptoms of schizophrenia, which were goals when the scale was being developed. The CDS cut-off point for schizophrenia and depressive illness in the Turkish version was 11/12. The cut-off point was used in our investigation.

Suicidal Behavior Scale: Four items constitute the scale that Linehan and Nielsen created in 1981 (33). Item 1: "Suicide plan and attempt" has six alternatives and refers to prior suicide attempts. Between 0 and 5 points are used to evaluate the Likert technique. The alternatives for item 2's "suicidal ideation" are 5, and it deals with the topic. It is rated on a Likert scale from 0 to 4. Item 3 is titled "threat of suicide" and has two possible answers. It is graded as No 0 and Yes 1. Item 4: "The repetition of suicide is assessed using the Likert scale from 0 to 4 for each of the five possibilities. The suicidal behavior scale ranges from 0 to 14, with 14 being the highest possible score. The results of questions 1 and 2 can be examined separately, with the highest score indicating the most severe suicidal behavior. In our study, the first question was used to assess the presence of suicidal thoughts, while the second question measured how severe it was.

Statistical analysis

The patient data were entered into a computer environment and statistically analyzed using SPSS.25. The frequency, percentage, and mean/standard deviation of the data are presented as descriptive statistics. Using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests and visually inspecting histogram graphs, the normality of the data was assessed. The differences between the groups of the data that did not exhibit a normal distribution were examined using the Mann Whitney U test. The categorical dependent variable was explained by a binary logistic regression model. The cut off point for statistical significance was established at p 0.05.

RESULTS

The study comprised 103 participants in all with a diagnosis of schizophrenia. The youngest patient was 18 years old, and the oldest was 64 (mean±SD=39.50±10.102). Seventy-one (68.9%) of the patients included in the study were male. Thirty-four (33%) were married, whereas 69 (67%) were single. Of the 65 (63.1%) with primary education, 29 (28.2%) graduated from high school, and 9 (8.7%) from a university (Table I).

Table I. Sociodemographic Data of Patients

Patients(n=103)			
		min-max	Mean (SD)
Age		18-64	39.50(10.102)
Insight		0-18	8.37(3.835)
		min-max	med(IQR)
Duration of illness		2-35	15.00(11.00)
SANS		6-79	29.00(20.00)
SAPS		2-90	23.00(35.00)
CDSS		0-25	4.00(9.00)
		n	%
Gender	Male	71	68.9
	Female	32	31.1
Education	Primary school	65	63.1
	High school	29	28.2
	University	9	8.7
Marriage status	Married	34	33
	Single	69	67
Suicidal ideation	No	54	52.4
	Yes	49	47.6
Severity of suicidal thoughts	Mild	15	14.6
	Moderate	11	10.7
	Severe	10	9.7
	Very severe	13	12.6

SD: standart deviation, IQR:intenquartile range
 SANS: positive symptom scale, SANS: negative symptom scale
 CDSS: Calgary Depression Scale in Schizophrenia

The following characteristics have been identified as independent risk factors for suicidal behavior: age, gender, disease duration, level of insight, calgary depression scale score, positive symptoms, and negative symptoms.

Age and the duration of the disease were found to be significant predictors of suicide behavior (p=0.033 and p=0.004, respectively). The risk of engaging in suicidal behavior declines with age. The risk of suicidal behavior decreases by 0.929 times for every unit of age increase. Suicidal behavior is more likely as the disease's duration lengthens. Suicidal behavior is 1.133 times more likely for every unit longer the disease continues. Suicidal behavior wasn't influenced by other independent variables in the model (Table II).

Table II. Logistic Regression Analysis of Suicide Risk Factors

	Univariate		Multivariate	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Age	1.005(0.967-1.045)	0.788	0.929(0.869-0.994)	0.033*
Gender (female)	0.960(0.416-2.215)	0.924	0.885(0.348-2.255)	0.799
Duration of illness	1.050(1.002-1.100)	0.041	1.133(1.041-1.233)	0.004**
Insight	0.971(0.877-1.075)	0.567	0.902(0.798-1.019)	0.098
CDSS	1.079(1.004-1.160)	0.038	1.097(1.000-1.203)	0.051
SAPS	1.012(0.995-1.030)	0.151	0.998(0.974-1.024)	0.902
SANS	1.011(0.983-1.039)	0.442	0.982(0.946-1.020)	0.343

SAPS: positive symptom scale, SANS: negative symptom scale,*p<0.05, **p<0.01
 CDSS: Calgary Depression Scale in Schizophrenia

Suicidal ideation was categorized into two levels of severity: mild-moderate and severe-very severe. Between these groups, there was a substantial difference in CDSS scores (p=0.01) (Table III).

Table III. Scale Scores for the Mild/moderate-Severe/very severe Suicidal Ideation

	Mild/moderate	Severe/very severe	Test statistic	p ¹
	med(min-max)	med(min-max)		
CDSS	4,5(0-19) /20,06	10(0-25) /30,59	170.500	0,010*
SAPS	24(4-73) /21,27	42(3-90) /29,22	202.000	0,052
SANS	25,5(7-79) /22,15	35(7-54) /28,22	225.000	0,138
Insight	7(2-13) /22,46	9(1-18) /27,87	233.000	0,184

¹mann whitney U, med(min-max)/mean rank
 SANS: positive symptom scale, SANS: negative symptom scale
 CDSS: Calgary Depression Scale in Schizophrenia

In comparison to the groups with mild-moderate suicidal ideation and severe-very severe suicidal ideation; the scale scores of severe-very severe group were statistically significantly higher (respectively med=4.5 and med=10.00). The scores on the SAPS, SANS, and insight scales did not significantly differ between the groups (p=0.052, p=0.138, and p=0.184, respectively) (Table IV).

Table IV. Scale Scores for the Severity of Suicidal Ideation

	Severity of suicidal thoughts				Test statistic	p
	Mild	Moderate	Severe	Very severe		
	med(min-max)	med(min-max)	med(min-max)	med(min-max)		
Insight	7(2-13)	7(3-12)	10(3-18)	8(1-14)	4,072	0,254
CDSS	4(0-11)	5(0-19)	11(1-22)	10(0-25)	6,990	0,072
SANS	29(7-39)	25(14-79)	40(7-50)	34(14-54)	3,473	0,324
SAPS	21(4-63)	25(9-73)	35(3-90)	42(9-82)	4,516	0,211

kruskal wallis, p<0.05, SAPS: positive symptom scale, SANS: negative symptom scale
 CDSS: Calgary Depression Scale in Schizophrenia

DISCUSSION

Suicide is one of the major causes of morbidity and mortality in schizophrenia, which is a chronic psychiatric illness with significant suicidal behavior (34). The rates of suicide attempts (26.8%) and suicide-related deaths in schizophrenia are significantly higher than the rates of the general population (2.7%), and even close to the rates of major depressive disorder, one of the most significant causes of suicide (9, 35-37).

The lifetime prevalence of suicidal ideation and suicide plan was reported to be 34.5% and 44.3%, respectively, in a recent meta-analysis assessing suicide in schizophrenia. The same meta-analysis found a negative correlation between mean age and a positive correlation between male gender (8). In a different meta-analysis, men were found to be more protective against suicidal ideation. The high rate of suicidal thoughts and attempt in women and the prevalence of completed suicide rather than attempted suicide in men were the researchers' explanations for this outcome, which is opposite with the literature (38). In this study, severe-very severe thoughts were reported in almost half of the cases (47%), while suicidal behavior was found in about half of the cases (47%). The majority of the sample was male, which may be connected to the general characteristics of this study population and explain why no gender-related association was found. Additionally, a study done in our country indicated that 40.8% of schizophrenia patients attempted suicide, with no significant gender disparity (39).

In this study, a significant negative relationship between age and suicidal behavior was found. Suicidal behavior declines with age. Young people's suicidality may rise as a result of their increased social and survival stress as well as their understanding of the negative consequences of their illness. In fact, meta-analyses have shown that effective suicide and suicide attempts are linked to younger ages and higher IQs (8, 38, 40, 41). According to studies, there is a substantial correlation between suicidal attempts and thoughts in schizophrenia and the prevalence of depressive symptoms (38, 42, 43). In this study, 27% of patients had co-occurring depression and suicidal ideation, and after dividing the degree of suicidal behavior into two groups (mild-moderate and severe-very severe), a substantial difference in CDSS scores was discovered between the groups. In comparison to the group with mild-moderate suicidal ideation, the group with severe-very severe scale scores were statistically significantly higher. In other words, suicidal behavior increases along with the severity of depression.

According to this study, the risk of engaging in suicidal behavior increases with the duration of the disease. The duration of the illness and suicidal behavior in schizophrenia have not been evaluated in any studies in the literature. However, other findings suggest that suicidal thoughts increase as the duration of the disease without treatment increases (44, 45). The burden of the illness, the loss of functionality caused by the illness, and the risk of stigma-

tization and social exclusion may all rise as the course of schizophrenia is prolonged. In fact, these can raise the risk of engaging in suicidal behavior.

There are conflicting data regarding the link between schizophrenia's positive and negative symptoms and the risk of suicide. While it has been demonstrated that someone's tendency toward suicide is higher when experiencing negative symptoms, other research have found a link between heightened positive symptoms and a higher risk of suicide (46). In a recent meta-analysis, it was found that schizophrenia patients with suicidal ideation had a significantly higher presence of both positive and negative symptoms (38).

In schizophrenia, there is some disagreement on the relationship between insight and suicide. Both high and low insight levels were considered as risk factors. High insight may result in a suicide attempt with awareness of the stress, embarrassment, and stigma associated with the diagnosis, whereas patients with low insight may try suicide with positive psychotic symptoms (47, 48). However, no significant association between positive-negative symptoms or insight and suicidal behavior was discovered in this study. The patients' regular follow-up and treatment, 4-year CMHU follow-up, and their relatively strong social support may be the causes of this.

CONCLUSION

In this study, the presence of severe-very severe suicidal thoughts was identified in approximately half of the patients with schizophrenia who had been diagnosed for at least 4 years and were receiving regular follow-up and treatment. These patients also had a higher risk of engaging in suicidal behavior. In fact, it is crucial to note the high rate of suicidal ideation found in the patient group who are receiving regular follow-up and therapy and whose social support may be considered to be of high quality. Additionally, it was discovered that depression co-occurred in over 25% of the individuals. It was discovered that the severity of suicidal behavior increased along with the severity of depression. Age and the degree of suicidal ideation were found to have an inverse association in this study. In this study, it was discovered that there was a negative correlation between age and the degree of suicidal ideation, and that suicidal ideation reduced with age. Similar findings can be found in the literature. Additionally, it was shown that there was a considerable increase in suicidal ideation as the disease's duration increased. There are results indicating suicidal ideation increases as the period of the illness without treatment grows, despite the fact that there is no study in the literature that specifically compares the duration of the illness. Once more, there was no relationship between suicide behavior and the degree of positive-negative symptoms or insight. In the literature, there are contradictory results in relation to these.

In summary, one of the major causes of morbidity and mortality in schizophrenia is suicide. This research is crucial in order to identify the schizophrenia suicide predic-

tors, take appropriate action, and reduce the rate of suicide in this population. Studies with larger samples and more detailed statistical analyses are needed in order to determine suicide risks in schizophrenia and develop intervention options.

The small sample size, the single center setting, the cross-sectional design, the study's focus on the group receiving follow-up and treatment, the inclusion of only cases during the follow-up period, and the lack of evaluation of some variables, such as completed suicide data, are some of the study's limitations. It's also beneficial because it had schizophrenia patients, a difficult population to investigate, and a significant sample size.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Recep Tayyip Erdogan University Non-Interventional Research Ethics Committee (Ethics Committee Decision Approval Date: 21.06.2017 Decision No: 2017/125).

Informed Consent:

All the participants' and their guardians' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

1. World Health Organization. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. World Health Organization. Thirteenth general programme of work 2019-2013. 2020.
3. Franklin JC, Ribeiro JD, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Huang X, Musacchio KM, Jaroszewski AC, Chang BP, Nock MK. Risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analysis of 50 years of research. *Psychol. Bull* 2017; 143(2):187–32.
4. Song Y, Rhee SJ, Lee H, Kim MJ, Shin D, Ahn YM. Comparison of suicide risk by mental illness: A retrospective review of 14-year electronic medical records. *J. Korean Med. Sci* 2020; 35:e402.
5. Olsson M, Stroup TS, Huang C, Wall MM, Crystal S, Gerhard T. Suicide risk in medicare patients with schizophrenia across the life span. *JAMA psychiatry* 2021; 78(8):876-85.
6. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 2017; 4(4):295–301.
7. Bushe CJ, Taylor M, Haukka J. Mortality in schizophrenia: A measurable clinical endpoint. *Journal of Psychopharmacology* 2010; 24(4):17-25.
8. Bai W, Liu ZH, Jiang YY, Zhang QE, Rao WW, Cheung T, Hall BJ, Xiang YT. Worldwide prevalence of suicidal ideation and suicide plan among people with schizophrenia: A meta-analysis and systematic review of epidemiological surveys. *Transl. Psychiatr* 2021; 11(1):552.
9. Lu L, Dong M, Zhang L, Zhu XM, Ungvari GS, Ng CH, Wang G, Xiang YT. Prevalence of suicide attempts in individuals with schizophrenia: A meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019; 29:e39.
10. Baldessarini RJ, Innamorati M, Erbuto D, Serafini G, Fiorillo A, Amore M, Girardi P, Pompili M. Differential associations of affective temperaments and diagnosis of major affective disorders with suicidal behavior. *Journal of Affective Disorders* 2017; 210:19-21.
11. Pompili M, Baldessarini RJ, Innamorati M, Vázquez GH, Rihmer Z, Gonda X, Forte A, Lamis DA, Erbuto D, Serafini G, Fiorillo A. Temperaments in psychotic and major affective disorders. *Journal of Affective Disorders* 2018; 225:195-200.
12. Rajalin M, Hirvikoski T, Jokinen J. Family history of suicide and exposure to interpersonal violence in childhood predict suicide in male suicide attempters. *Journal of Affective Disorder* 2013; 148(1):92-7.
13. Bornheimer LA, Zhang A, Li J, Hiller M, Tarrier N. Effectiveness of suicide-focused psychosocial interventions in psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatric Services* 2020; 71(8):829-38.
14. McGinty J, Haque MS, Upthegrove R. Depression during first episode psychosis and subsequent suicide risk: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophrenia Research* 2018; 195:58-66.
15. Bornheimer LA, Jaccard J. Symptoms of depression, positive symptoms of psychosis, and suicidal ideation among adults diagnosed with schizophrenia within the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness. *Archives of Suicide Research* 2017; 21(4):633-45.
16. Bromet EJ, Nock MK, Saha S, Lim CC, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Borges G, Bruffaerts R, Degenhardt L, de Girolamo G. Association between psychotic experiences and subsequent suicidal thoughts and behaviors: A cross-national analysis from the World Health Organization world mental health surveys. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(11):1136-44.
17. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Flaum MM, Endicott J, Gorman JM. Assessment of insight in psychosis. *Am J Psychiatry* 1993; 150(6):873-9.
18. Lysaker PH, Pattison ML, Leonhardt BL, Phelps S, Vohs JL. Insight in schizophrenia spectrum disorders: relationship with behavior, mood and perceived quality of life, underlying causes and emerging treatments. *World Psychiatry* 2018; 17(1):12-23.
19. Vohs JL, George S, Leonhardt BL, Lysaker PH. An integrative model of the impairments in insight in schizophrenia: emerging research on causal factors and treatments. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(10):1193-204.

20. Lysaker PH, Vohs J, Hillis JD, Kukla M, Popolo R, Salvatore G, Dimaggio G. Poor insight into schizophrenia: contributing factors, consequences and emerging treatment approaches. *Expert Rev Neurother* 2013; 13(7):785-93.
21. Palmer EC, Gilleen J, David AS. The relationship between cognitive insight and depression in psychosis and schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2015; 166(1-3):261-8.
22. Villa J, Choi J, Kangas JL, Kaufmann CN, Harvey PD, Depp CA. Associations of suicidality with cognitive ability and cognitive insight in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2018; 192:340-4.
23. Ayesa-Arriola R, Terán JMP, Moríñigo JDL, Rivero MC, Setién-Suero E, Al-Halabi S, Cuesta MJ, David AS, Crespo-Facorro B. The dynamic relationship between insight and suicidal behavior in first episode psychosis patients over 3-year follow-up. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28(10):1161-72.
24. Lopez-Morinigo JD, Di Forti M, Ajnakina O, Wiffen BD, Morgan K, Doody GA, Jones PB, Ayesa-Arriola R, Canal-Rivero M, Crespo-Facorro B, Murray RM, Dazzan P, Morgan C, Dutta Rina, David AS. Insight and risk of suicidal behaviour in two first-episode psychosis cohorts: effects of previous suicide attempts and depression. *Schizophr Res* 2019; 204:80-9.
25. Belvederi Murri M, Amore M, Calcagno P, Respino M, Marozzi V, Masotti M, Bugliani M, Innamorati M, Pompili M, Galderesi S, Maj M. The "insight paradox" in schizophrenia: magnitude, moderators and mediators of the association between insight and depression. *Schizophr Bull* 2016; 42(5):1225-33.
26. Andreasen N C: Scale for the Assessment of Positive Symptoms, Department of Psychiatry College of Medicine the University of Iowa, 1984.
27. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Pozitif Semptomları Değerlendirme Ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam Dergisi* 1991; 4(2): 20-4.
28. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). 1983; Iowa City, Iowa: The University of Iowa.
29. Erkoç Ş, Arkonaç O, Ataklı C, Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. *Düşünen Adam* 1991; 4(2): 14-5.
30. Arslan S, Günay Kılıç B, Karakılıç H. İçgörünün üç bileşenini değerlendirme ölçeği güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türkiye'de Psikiyatri* 2000; 3:17-24.
31. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *The British journal of psychiatry* 1993; 163(22): 39-44.
32. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000; 37(1):82-6.
33. Linehan MM, Nielsen SL. Assessment of suicide ideation and parasuicide: hopelessness and social desirability. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1981; 49(5): 773-5.
34. Laursen TM. Causes of premature mortality in schizophrenia: a review of literature published in 2018. *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32:388-93.
35. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: Global health estimates. World Health Organization, Geneva, 2021.
36. Fu XL, Qian Y, Jin XH, Yu HR, Wu H, Du L, Chen HL, Shi YQ. Suicide rates among people with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2021; 1-11.
37. Dong M, Zeng LN, Lu L, Li XH, Ungvari GS, Ng CH, Chow IHI, Zhang L, Zhou Y, Xiang YT. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med* 2019; 49(10):1691-1704.
38. Cassidy RM, Yang F, Kapczinski F, Passos IC. Risk factors for suicidality in patients with schizophrenia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 96 studies. *Schizophrenia Bull* 2018; 44:787-97.
39. Aydın M, İlhan BC, Tekdemir R, Çökünlü Y, Erbasan V, Altınbaş K. Suicide attempts and related factors in schizophrenia patients. *Saudi medical journal* 2019; 40(5): 475-82.
40. Martini M, da Fonseca RC, de Sousa MH, de Azambuja Farias C, Cardoso TA, Kunz M, Longaray VK, Magalhaes PVS. Age and sex trends for suicide in Brazil between 2000 and 2016. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019; 54:857-60.

41. Twenge JM, Cooper AB, Joiner TE, Duffy ME, Binau SG. Age, period, and cohort trends in mood disorder indicators and suicide-related outcomes in a nationally representative dataset, 2005–2017. *J Abnorm Psychol* 2019; 128:185–99.
42. Hettige NC, Bani-Fatemi A, Sakinofsky I, De Luca V. A biopsychosocial evaluation of the risk for suicide in schizophrenia. *CNS Spectr* 2018; 23:253-63.
43. Zaheer J, Olfson M, Mallia E, Lam JS, de Oliveira C, Rudoler D, Carvalho AF, Jacob BJ, Juda A, Kurdyak P. Predictors of suicide at time of diagnosis in schizophrenia spectrum disorder: a 20-year total population study in Ontario, Canada. *Schizophrenia Research* 2020; 222: 382-8.
44. Naguy A, Al-Rabaie A. Suicidality and survivability in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2017; 205(7): 585.
45. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014; 205:88–94.
46. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JF, Barnes TR. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 137:380–90.
47. De Sousa A, Shah B, Shrivastava A. Suicide and Schizophrenia: An Interplay of Factors. *Curr. Psychiatry Rep* 2020; 22:65.
48. Peritogiannis V, Ninou A, Samakouri M. Mortality in schizophrenia-spectrum disorders: recent advances in understanding and management. *In Healthcare* 2022; 10(12): 2366.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Figen DIGIN
Kırklareli University,
Faculty of Health Sciences,
Department of Nursing,
Kırklareli, Türkiye
fgndgn2013@gmail.com

Geliş tarihi / Received : May 25, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : February 20, 2024
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atf
**Digin F., Kızılçık Ozkan Z.,
Karabiber M., Sisman C., Kalkan A.**
Patient Safety Culture of Surgical
Nurses and Affecting Factors

Akd Med J 2024;10(3): 408-415

Figen DIGIN
Kırklareli University,
Faculty of Health Sciences,
Department of Nursing,
Kırklareli, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1861-0221

Zeynep KIZILCIK OZKAN
Trakya University,
Faculty of Health Sciences,
Department of Surgical Nursing,
Edirne, Türkiye
ORCID: 0000-0003-1892-241X

Mirac KARABIBER
Samsun Training and Research Hospital,
Intensive Care Nurse Cardiovascular
Surgery Intensive Care Unit,
Samsun, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4899-430X

Çağla SISMAN
Uludağ University Health Application and
Research Center, Nurse Operating Room,
Bursa, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-3089-4458

Alev KALKAN
Gebze Fatih State Hospital,
Intensive Care Nurse Cardiovascular
Surgery Intensive Care Unit,
Kocaeli, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6686-8131

Patient Safety Culture of Surgical Nurses and Affecting Factors

Cerrahi Hemşirelerinin Hasta Güvenliği Kültürü ve Etkileyen Faktörler

ABSTRACT

Objective:

One of the most important components of patient safety is safe surgical practices. The presence of risky surgical patients and units, and the increasing number of surgical interventions performed on patients worldwide increase the responsibility of surgical nurses in terms of patient safety culture. The aim of this study was to determine surgical nurses' perceptions of patient safety culture and the factors affecting it.

Material and Methods:

The data of this descriptive and cross-sectional study were collected with the voluntary participation of 386 nurses working in the surgical units of two state hospitals and one university hospital. The "Nurse Introduction Form" and the "Patient Safety Culture Scale" (PSCS) were used in data collection. The Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test, Pearson Correlation Analysis, and Mann-Whitney U test with Bonferroni Correction were used for statistical evaluation.

Results:

Nurses who received training on patient safety and were satisfied with their working conditions had a more positive perception of patient safety culture. It was determined that the nurses working in the surgical wards gave more importance to cooperation and comply with the policies to ensure patient safety compared to the operating room nurses.

Conclusions:

Nurses' perceptions of patient safety culture were found to be moderate. It is recommended to maintain training opportunities and good working conditions for patient safety and to provide management support.

Key Words:

Nurse, Patient safety, Surgery departments

ÖZ

Amaç:

Hasta güvenliğinin en önemli bileşenlerinden biri güvenli cerrahi uygulamalardır. Riskli cerrahi hastaların ve birimlerin varlığı ve dünya genelinde hastalara uygulanan cerrahi girişimlerin sayısının artması hasta güvenliği kültürü açısından cerrahi hemşirelerinin sorumluluğunu artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, cerrahi hemşirelerinin hasta güvenliği kültürü algılarını ve bunu etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler:

Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan bu çalışmanın verileri, iki devlet hastanesi ve bir üniversite hastanesinin cerrahi birimlerinde görev yapan 386 hemşirenin gönüllü katılımıyla toplandı. Verilerin toplanmasında “Hemşire Tanıtım Formu” ve “Hasta Güvenliği Kültürü Ölçeği” (PKBÖ) kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Pearson Korelasyon Analizi, Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular:

Hasta güvenliği konusunda eğitim alan ve çalışma koşullarından memnun olan hemşirelerin hasta güvenliği kültürü algısı daha olumluydu. Cerrahi servislerde çalışan hemşirelerin ameliyathane hemşirelerine göre hasta güvenliğini sağlamak için daha fazla işbirliğine önem verdikleri ve politikalara uydıkları belirlendi.

Sonuç:

Hemşirelerin hasta güvenliği kültürü algılarının orta düzeyde olduğu belirlendi. Hasta güvenliği konusunda eğitim olanaklarının ve iyi çalışma koşullarının sürdürülmesi ve yönetim desteği sağlanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler:

Hemşire, Hasta güvenliği, Cerrahi bölümler

INTRODUCTION

The patient safety concept has become an important theme worldwide in recent years (1). The fact that people who apply to healthcare institutions for treatment and care are damaged because of preventable mistakes has led to the patient safety concept (2). It was defined by the American Institute of Medicine as “preventing harm to patients”, and is the cornerstone of healthcare quality (2, 3).

One of the most important components of patient safety is safe surgical practices. Safe surgery is the provision of safe treatment and care service to the patient before, during, and after surgery (4). Surgical patients are in the risk group in terms of patient safety because of the operating room environment, surgical method, type of anesthesia, presence of chronic diseases, and sudden changes in vital signs during the surgical process (5). Risky surgical patients and units (invasive procedures, use of technological equipment, surgical smoke exposure, etc.), and the increased number of surgical interventions applied to patients globally (at least 235 million annually) increase the responsibility of surgical nurses in

terms of Patient Safety Culture (PSC) (6-9). Surgical nurses must think critically for patient safety, make quick and accurate decisions, and implement and evaluate these decisions as soon as possible (5, 10). PSC must be evaluated and developed to improve the quality of care in surgical units and to ensure “safe surgery” (11). For this reason, it is important to determine the patient safety culture of surgical nurses with valid and reliable scales. The purpose of this study was to determine the perception of PSC of surgical nurses and the factors affecting it.

MATERIAL and METHODS

Study Design and Participants

The data of this descriptive and cross-sectional study were collected between May and November 2021 with the voluntary participation of nurses who worked in the surgical wards, surgical intensive care units, and operating rooms of two public hospitals and one university hospital. The total number of beds in the surgical services of these three hospitals, which were located in the region that had the highest population density of the country, was 680, the number of beds in the surgical intensive care units was 189, and the number of beds in the operating room was 62. The population of the study consisted of nurses (N=1237) who worked actively in surgical clinics. The minimum number of people to be included in the sampling was calculated as 386 with the G* Power 3.1.9.4 program, predicting the effect size as 0.4195 with a 95% confidence interval, and 80% power ratio (8). The nurses who were working full-time for at least six months in the surgical unit in one of these three hospitals and who volunteered to participate in the study were included in the study. This study aligns with the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies) checklist.

Assessment tools

The “Nurse Introduction Form” and the “Patient Safety Culture Scale” (PSCS) were used in data collection.

Nurse Introduction Form

The form consisted of eight questions on the age, gender, education level, marital status, surgical unit, patient safety training status, satisfaction with working conditions, and working time in surgical units. The questions in the form were prepared by the researchers in line with the literature data (7, 8).

Patient Safety Culture Scale (PSCS)

It was developed by Türkmen et al. in 2011 to determine the patient safety culture in hospitals. The scale consists of fifty-one items in total and has five sub-dimensions; management and leadership, employee behaviors, unexpected events and patient reporting, and employee training and care environment (12). The item scores in the sub-dimensions are summed in the calculation of the scale score, and the total number obtained is divided by the number of the items, and the average score of each sub-dimension is obtained between 1-4. The average score of the five sub-dimensions is added and divided by five to obtain a scale score between 1-4 in the

calculation of the total scale score. In interpreting the PSCS score, "an increase in the average score towards 4 indicates a positive patient safety culture" and a decrease towards 1 indicates the presence of a negative patient safety culture. The total Cronbach Alpha Coefficient of the PSCS is .97, and the Cronbach's Alpha Coefficients of its sub-dimensions range from .83 to .97 (12). The total Cronbach's Alpha Coefficient of the scale was found to be .97, and the Cronbach's Alpha Coefficients of the sub-dimensions were found to be between .84-.90 for this study (0.90; 0.92; 0.84; 0.90; 0.89 respectively).

Data Collection

The data collection forms of the study were shared with the nurses who were in charge of the surgical units with an electronic questionnaire and were sent to other nurses with WhatsApp groups. An informed consent form was placed at the beginning of the data collection form, and the nurses were given written information about the purpose and scope of the study in this form. Participants who declared their willingness to participate in writing with the electronic questionnaire were included in the study and were allowed to answer the questions. It took an average of 20-25 minutes to answer the questions.

Data Analyses

The data were expressed by using descriptive statistics (mean, standard deviation, median, minimum, maximum, percentage, and frequency). The conformity of the data to the normal distribution was determined with the Kolmogorov-Smirnov Test. Statistical evaluations were made in the IBM SPSS Program (V.22) (IBM, Armonk, NY, USA). The Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis test were used to determine the difference between the variables, and the Pearson Correlation Analysis was made to find the existence of relations between the variables. Mann-Whitney U test with Bonferroni Correction was used as a post-hoc test for the comparison of the groups to find the reason for the difference. The statistical significance value was taken as $p < 0.05$.

Ethical Permission

Before the study was commenced, permission was obtained from the Trakya University Medical Faculty Scientific Research Ethics Committee (protocol number: 2021/187, decision number: 09/19 date: 12.04.2021) from public hospitals and university hospitals. The Declaration of Helsinki, good clinical practices guide, and Ethics Committee Protocols and Standards were complied with in the scope of the study. The nurses were informed that the information they provided would only be used for scientific purposes in the scope of this study, and would not be shared with third parties. Written consent was obtained from the nurses, who were informed that they could leave the study at any moment in the online environment. Before the study commenced, written permission was obtained from the researcher who developed the scale. Patients were told that their participation in the study was voluntary and that they could withdraw from the study

at any time. Throughout the process, the ethical principles of protecting patient rights, patient confidentiality, privacy, and informed consent were respected.

RESULTS

The mean age of the surgical nurses was 30.8 ± 0.6 years, and 81.6% were women. It was also found that 90.4% of the nurses received training on patient safety, and 33.9% were satisfied with their working conditions (Table I).

Table I. Nurses' Descriptive Features (N=386)

Descriptive features		n (%)
Age _{year} (Mean ± SD)		30.8±0.6
Gender	Female	315(81.6)
	Male	71(18.4)
Education	High school diploma	22(5.7)
	Bachelor's degree	313(81.1)
	Master's degree or Doctorate	51(13.2)
Marital status	Married	198(51.3)
	Single	188(48.7)
Surgical unit	Wards	136(35.2)
	Surgical intensive care units	180(46.6)
	Operating room	70(18.1)
Patient safety training status	Yes	349(90.4)
	No	37(9.6)
Satisfaction with working conditions	Satisfied	131(33.9)
	Dissatisfied	255(66.1)
Working time in surgical units _{month} Mean ± SD		47.5±60.8

SD: Standard deviation, n: Number of nurses

The mean PSCS total score of the nurses was found to be 2.7 ± 0.4 . When the sub-dimensions of the scale were examined, it was seen that nurses had a higher positive perception of "employee training (2.8 ± 0.5)" and a slightly lower positive perception of "management and leadership (2.7 ± 0.4)" (Table II).

Table II. Nurses' Patient Safety Culture Scale Total and Sub-Dimensions the Average Score (N=386)

Scale and sub-dimensions	Mean±SD	Min-Max
Management and leadership	2.7±0.4	1-4
Employee behaviors	2.7±0.5	1-4
Unexpected event and patient reporting	2.7±0.5	1-4
Employee training	2.8±0.5	1-4
Care environment	2.7±0.5	1-4
Patient Safety Culture Scale	2.7±0.4	1-4

SD: Standard deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

Table III. Comparison of The Nurses' PSCS Total and Sub-Dimensions of the Average Score according to Features (N=386)

Features	Management and leadership (Min-Max)	Employee behaviors (Min-Max)	Unexpected event and patient reporting (Min-Max)	Employee training (Min-Max)	Care environment (Min-Max)	Patient Safety Culture Scale (Min-Max)
Age	p = 0.544, r = 0.031	p = 0.047 , r = 0.101	p = 0.994, r = 0.000	p = 0.149, r = 0.074	p = 0.810, r = 0.012	p = 0.288, r = 0.054
Gender	Female 2.76(1-4)	2.78(1-4)	2.80(1-4)	3.00(1-4)	2.87(1-4)	2.82(1-4)
	Male 2.70(1-4)	2.85(1-4)	2.80(1-4)	3.00(1-4)	2.87(1-4)	2.82(1-3)
Statistical values	p = 0.815, U=10984.500	p = 0.550, U=10676.500	p = 0.251, U=10.220500	p = 0.516, U=10642.000	p = 0.807, U=10977.000	p = 0.963, U=11143.000
Education	High school diploma ^a 2.88(2-4)	2.96(2-4)	2.80(2-4)	3.00(2-4)	3.00(1-4)	2.91(2-4)
	Bachelor's degree ^b 2.76(1-4)	2.78(1-4)	2.80(1-4)	3.00(1-4)	2.8(1-4)	2.80(1-4)
	Master's degree or Doctorate ^c 2.82(1-4)	2.92(1-4)	2.80(2-4)	3.00(1-4)	2.75(1-4)	2.80(1-4)
Statistical values	p = 0.117, X ² = 4.293	p = 0.020 , X ² = 7.802	p = 0.268, X ² = 2.635	p = 0.032 , X ² = 6.865	p = 0.097, X ² = 4.666	p = 0.062, X ² = 5.553
Bonferroni corrected Mann Whitney U test		P ^{a,b} = 0.010		P ^{a,b} = 0.009		
Marital status	Married 2.76(1-4)	2.85(1-4)	2.80(1-4)	3.00(1-4)	2.72(1-4)	2.82(1-4)
	Single 2.82(1-4)	2.78(1-4)	2.80(1-4)	3.00(1-4)	2.87(1-4)	2.80(1-4)
Statistical values	p = 0.367, U=17625.500	p = 0.509, U=17889.500	p = 0.475, U=17840.000	p = 0.213, U=17274.000	p = 0.697, U=18189.000	p = 0.883, U=11143.000
Surgical unit	Wards ^a 2.82(1-3)	2.89(1-4)	2.80(1-4)	3.00(1-4)	2.87(1-4)	2.84(1-3)
	SICU ^b 2.76(1-4)	2.82(1-4)	2.80(1-4)	3.00(1-4)	2.87(1-4)	2.80(1-4)
	Operating room ^c 2.76(1-4)	2.67(1-4)	2.60(1-4)	2.85(2-4)	2.87(1-4)	2.70(1-4)
Statistical values	p = 0.557, X ² = 1.171	p = 0.014 , X ² = 8.599	p = 0.029 , X ² = 7.111	p = 0.489, X ² = 1.431	p = 0.699, X ² = 0.716	p = 0.146, X ² = 3.844
Bonferroni corrected Mann Whitney U test		p ^{a,c} = 0.002	p ^{a,c} = 0.007			
Patient safety training status	Yes 2.82(1-4)	2.85(1-4)	2.80(1-4)	3.00(1-4)	2.87(1-4)	2.82(1-4)
	No 2.64(1-3)	2.78(1-3)	2.80(1-3)	2.71(1-3)	2.75(1-3)	2.66(1-3)
Statistical values	p = 0.010 , U = 4798.000	p = 0.081 U = 5334.500	p = 0.228 U = 5688.500	p = 0.005 U = 4697.000	p = 0.273 U = 5755.000	p = 0.037 U = 5108.000
Satisfaction with working conditions	Satisfied 2.94(1-4)	3.00(1-4)	2.80(1-4)	3.00(1-4)	3.00(1-4)	2.96(1-4)
	Dissatisfied 2.70(1-4)	2.71(1-4)	2.60(1-4)	2.85(1-4)	2.75(1-4)	2.74(1-4)
Statistical values	p = 0.000 , U=10081.500	p = 0.000 , U=10273.500	p = 0.000 , U=12278.5.00	p = 0.000 , U=11982.500	p = 0.000 , U=12152.000	p = 0.000 , U=10127.500
Working time in surgical units	p = 0.145, r = 0.074	p = 0.070, r = 0.092	p = 0.716, r = -0.019	p = 0.309, r = -0.052	p = 0.762, r = -0.015	p = 0.208, r = 0.064

r: Spearman Correlation analysis, SICU: Surgical intensive care units, U: Mann-Whitney U test, X²: Kruskal-Wallis test

It was found that the mean PSCS total score differed statistically according to patient safety training and satisfaction with working conditions (p=0.037 and p<0.001) (Table III). A weak and positive relationship was determined between the age and the mean scores of the “employee behavior” sub-dimension (p = 0.047). It was also found that “employee behavior” and “employee training” sub-dimension mean scores differed according to education status, and the Mann-Whitney U test with Bonferroni Correction was used as a post-hoc test for the comparison of the groups to find the reason for the difference. It was determined that high school graduate nurses had higher mean scores for “employee behavior” and “employee training” sub-dimensions when compared to nurses with undergraduate degrees (p = 0.010 and p = 0.009). Although it was found that the “employee behavior” and “unexpected event and error reporting” sub-dimension mean scores varied according to the surgical department, the “employee behavior” and “unexpected event and error reporting” sub-dimension mean scores of the nurses who worked in wards were higher than the operating room nurses (p = 0.002 and p = 0.007). It was also found that nurses who received training on patient safety had higher mean scores in the “management and leadership” and “employee training” sub-dimensions when compared to the nurses who did not (p = 0.010 and p= 0.005). It was seen that the mean scores of all scale sub-dimensions of the nurses who were satisfied with their working conditions were higher than those of the dissatisfied nurses (p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001 and p<0.001) (Table III).

DISCUSSION

In the present study, the perception of the nurses regarding PSC was found to be moderate. Among the sub-dimensions, it was seen that nurses had a higher positive perception of "employee training" and a slightly lower positive perception of "management and leadership". It was seen in previous studies that involved nurses working in surgery and internal medicine units that nurses had a moderate level of PSC perception (8, 13-17). In similar studies it was reported that the sub-dimension that had the highest score of nurses was “training of employees” and the sub-dimension with the lowest score was “management and leadership” (13, 15-17). The results of the study show that the nurses do not compromise on patient safety, care about training provided to them, and participate in training; however, their managerial support is not at adequate levels (The lowest item score averages in the sub-dimension “management and leadership” are "not using the risk assessment process" and "working hours more than 12 hours"). It can be argued that nurses need support in leadership and management issues for patient safety by their administrators. It was also found that nurses who received training on patient safety and nurses who were satisfied with their working conditions had a more positive PSC perception. In Salih, Reshia and Bashir’s study it was reported that receiving training on the subject positively affects nurses’ PSC perceptions, and it was reported in Dincer et al.’s study that satisfaction with working conditions is a factor that positively affects nurses’ PSC perceptions (15, 18). Another study reported that participating in an in-service training program affected the perception of PSC positively in perioperative team members (19). In a study that was conducted with the participation of nurses, it was determined that the PSC perceptions of the nurses who received patient safety training were more positive (14). It is an expected and desired result

that the nurses' perception of patient safety culture is positive since it was reported that training is one of the most important measures to improve the patient safety culture (20).

Similar to the literature (11, 19), this study found that there was no relationship between nurses' patient safety culture and age. It was seen that the mean score of the "employee behavior" sub-dimension increases as the ages of the nurses increase, and nurses care about team communication and cooperation to ensure patient safety, they know the institutional targets for patient safety, and they comply with the rules and policies (12). Dincer et al. showed that there is a positive relationship between age and the sub-dimension of "employee behavior" (15). Nurses gain experience with age and take part as administrative staff (21). Experience and time factors affect communication skills and awareness development positively; and for this reason, it can be argued that as age progresses, nurses give importance to communication in the team and compliance with the rules.

It was found that high school graduate nurses had higher mean scores in "employee behavior" and "employee training" sub-dimensions when compared to undergraduate nurses. High scores in the sub-dimension of employee training indicate that nurses participate in training about patient safety and share information on this subject (12). It was reported in the literature that the average score of the sub-dimension of "employee training" is high in nurses with a high school diploma and low in nurses with graduate training (10). It was determined in another study that nurses with a diploma-based degree had more positive PSC perceptions than nurses with a BSN degree (22). Nationally, since 2007, nursing law requires a person to have at least a bachelor's degree to work as a nurse (23). It is considered that this result was obtained in the study because nurses who work as high school graduates have longer professional working hours and the professional working period has a positive effect on PSC.

Nurses working in surgical services had higher mean scores in the sub-dimensions of "employee behavior" and "reporting unexpected events and errors" when compared to operating room nurses. Similarly, Rızalar et al. reported that the mean sub-dimension score of the operating room nurses' employee behavior was lower than those working in the other units (8). In the same study, it was also reported that nurses working in surgical services were more comfortable in reporting unexpected events and errors than nurses working in other units (8). Unlike the results of the study, Bahar and Önlü reported that operating room nurses had a better PSC perception than the nurses working in the surgical services and the surgical intensive care units (24). It is already known that employees do not report situations that will endanger patient safety because they are afraid of punishment, and therefore, errors are not reported (25). The fact that the operating room environment is stressful and hierarchical when compared to surgical services in the study may cause disruptions in team communication in the operating room environment and reluctance in reporting errors by nurses (26). "There is no punitive attitude in reporting errors." Operating room nurses approved the item at a

lower rate than the surgical service and intensive care nurses support this prediction (%37.1 versus %52.2 and %51.1 respectively). An environment must be provided for nurses to report errors without fear of punishment in institutions.

Nurses who received training on patient safety had higher mean scores in PSCS, the "management and leadership" and "employee training" sub-dimensions when compared to nurses who did not. It was also found that the nurses who participated in the training on patient safety considered patient safety in care, used the risk assessment process to identify patient safety problems, and took precautions against problems. It was seen that the nurses who participated in the training shared information about patient safety (12). Similarly, in a study that was conducted with the participation of operating room nurses, it was seen that participating in patient safety training had positive effects on "management and leadership" and "employee training" sub-dimension scores (27). In a study that was conducted on palliative care nurses, it was reported that nurses who received training had higher mean scores in the sub-dimensions of "management and leadership" and "training of employees" (15). In another study, it was reported that nurses who received training had higher PSC perceptions in the sub-dimension of "management and leadership" and "training of employees". Institutions need to conduct regular patient safety training for the development of a patient safety culture (28).

The mean scores of all scale sub-dimensions of the nurses who were satisfied with their working conditions were higher than those of the dissatisfied nurses, and their PSC perceptions were also more positive. It was reported in a similar study that surgical nurses who were satisfied with their profession had a higher mean score in the sub-dimension of employee behavior (13). Working conditions are one of the factors predicting the perception of PSC (29). Asafzadeh, Kalhor and Tir reported that the PSC perceptions of nurses who experienced stress in the working environment were affected negatively (30). In the study of Kunaviktikul et al. it was found that nurses who were not satisfied with their profession were more prone to making medical errors (31). It can be argued that the satisfaction of the nurses with the working environment affects the patient safety culture positively and keeping the nurse satisfaction at a high level will have positive impacts on patient safety.

Limitations

The present study evaluated the PSC of surgical nurses, who have a specific place in the care and safety of surgical patients in the perioperative process, which is a current topic of interest. However, the study results could not be generalized to all surgical nurses since this study was conducted cross-sectionally.

CONCLUSIONS

The perceptions of surgical nurses on patient safety culture were evaluated in the present study. The findings of the study showed that nurses' perception of PSC was at a moderate level. It was shown that training activities and working conditions regarding patient safety had positive effects on the perception of PSC. Although "employee training" was determined as a strength in nurses, "management and leadership" was determined as a weakness. Different studies must be planned to provide feedback on the PSC of surgical nurses. We recommend that institutions adopt the patient safety culture and support surgical nurses from PSC to improve the perception of PSC of surgical nurses in line with the results of these studies.

Acknowledgments:

Thanks to our colleagues who supported the study. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethics Committee Approval:

The necessary written permissions were obtained from the Trakya University Medical Faculty Scientific Research Ethics Committee (decision number: 09/19, protocol number: 2021/187, date: 12.04.2021), as well as from the public hospitals where the study was performed. The research conforms to the provisions of the Declaration of Helsinki (as revised in Brazil 2013). All participants gave informed oral and written (electronic) consent for the research, and that their anonymity was preserved.

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept - F.D., Z.K.Ö., M.K., Ç.S., A.K.; Design - F.D., Z.K.Ö., M.K., Ç.S., A.K.; Supervision - F.D., Z.K.Ö., M.K., Ç.S., A.K.; Resources - F.D., Z.K.Ö., M.K., Ç.S., A.K.; Materials - F.D., Z.K.Ö., M.K., Ç.S., A.K.; Data Collection and/or Processing - F.D., Z.K.Ö., M.K., Ç.S., A.K.; Analysis and/ or Interpretation - F.D., Z.K.Ö.; Literature Search - F.D., Z.K.Ö., M.K., Ç.S., A.K.; Writing Manuscript - F.D., Z.K.Ö., M.K., Ç.S., A.K.; Critical Review - F.D., Z.K.Ö.

Conflict of Interest:

The authors do not declare a relationship based on interests.

Financial Disclosure:

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

Status of presentation:

This study was presented as an oral presentation at the 4rd International 12th National Congress of Turkish Surgical and Operating Room Nurses, Antalya, Turkey, between January 13 and 16, 2022.

1. Peña MPA, Casalengua MLT, Cañadas GO, Busto CS, Varela AY, Fernández JAM. Are Spanish primary care professionals aware of patient safety? *Eur J Public Health* 2015; 25:781–87.
2. Mitchell PM. Defining patient safety and quality care. 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2681/>.
3. Nieva VF, Sorra J. Safety culture assessment: a tool for improving patient safety in healthcare organizations. *Quality Safety in Health Care* 2003;12(suppl 2):ii17–ii23.
4. Candaş B, Gürsoy A. Patient safety in the surgery: safe surgery checklist. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2015; 3:40-50.
5. Pnoyer DA. Nurse staffing and patient outcomes in critical care: A concise review. *Crit Care Med* 2010; 38:1521-8.
6. Søreide K, Alderson D, Bergenfelz A, Beynon J, Connor S, Deckelbaum DL, Dejong CH, Earnshaw JJ, Kyamanywa P, Perez RO, Sakai Y, Winter DC, the International Research Collaboration in Surgery (IRIS) ad-hoc working group. Strategies to improve clinical research in surgery through international collaboration. *Lancet* 2013; 382:1140–51.
7. Nazik E, Var E, Yıkar SK, Nazik S, Karadag AG, Gokce R, Dede DU. Determination of patient safety culture perceptions of health professionals: The example of the maternity and children's hospital. *J Contemp Med* 2018; 8:251-8.
8. Rızalar S, Büyük E, Sahin R. Patient safety culture and influencing factors of nurses. *E-Journal of Dokuz Eylul University Nursing Faculty* 2016; 9:9-15.
9. Sillero-Sillero A, Zabalegui A. Safety and satisfaction of patients with nurse's care in the perioperative. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2019; 27:e3142.
10. Erdagı S, Ozer N. Examining practice environments, patient safety culture perceptions and burn-out status of nurses working in surgical clinics. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences* 2015; 18:94-106.
11. Teles M, Kaya S. Staff perceptions of patient safety culture in general surgery departments in Turkey. *Afr Health Sci* 2019; 19:2208-2218.
12. Turkmen E, Baykal U, Seren S, Altuntas S. Development of Patient Safety Culture Scale. *J Anatolia Nurs Health Sci* 2011; 14(4):38-46.
13. Arslan S, Aydıngulu N, Gulsen M, Dogan SD, Erden S. Patient safety cultures and affecting factors of nurses working in surgical clinics. *J Anatolia Nurs Health Sci* 2020; 23:527-33.
14. Bayram A, Yurttas A, Kasıkçı M. The perceptions of nurses about patient safety culture: an example province in north east of Turkey. *Journal of International Health Sciences and Management* 2021; 7:38-46.
15. Dincer M, Torun N, Aksakal H. Determining nurses' perceptions of patient safety culture in palliative care centres. *Contemp Nurse* 2018; 54:246-57.
16. Ertürk C, Dönmez P, Özmen D. Manisa il merkezindeki hastanelerde görev yapan hemşirelerin hasta güvenliği kültürünün değerlendirilmesi. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2016; 32:19-33.
17. Danielsson M, Rutberg H, Årestedt K. A national study of patient safety culture in hospitals in Sweden. *J Patient Saf* 2019; 15:328-33.
18. Salih SA, Reshia FAA, Bashir WAH, Omar AM, Elwasefy SA. Patient safety attitude and associated factors among nurses at Mansoura University Hospital: A cross sectional study. *Int J Afr Nurs Sci* 2021; 14:100287.
19. Arlı SK. Evaluation of the attitudes about patient safety in perioperative care. *Perioper Care Oper Room Manag* 2021; 22:100145.
20. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Patient safety culture. 2014. <https://ps-net.ahrq.gov/primers/primer/5>
21. Noviyanti LW, Ahsan A, Sudartya TS. Exploring the relationship between nurses' communication satisfaction and patient safety culture. *J Public Health Res* 2021; 10:2225.
22. Alrabae YMA, Aboshaiqah AE, Tumala RB. The association between self-reported workload and perceptions of patient safety culture: A study of intensive care unit nurses. *J Clin Nurs* 2021; 30:1003-17.
23. Nursing Law-6283. 2007. https://www.ttb.org.tr/mevzuat/index.php?option=com_content&view=article&id=502:6283&catid=1:yasa-&Itemid=28

24. Bahar S, Onler E. Turkish surgical nurses' attitudes related to patient safety: A questionnaire study. *Niger J Clin Practice* 2020; 23:470-5.
25. Dursun S, Bayram N, Aytac S. A survey on patient safety culture. *J Soc Sci Res* 2020; 8:1-14.
26. Etherington C, Wu M, Cheng-Boivin O, Larrigan S, Boet, S. Interprofessional communication in the operating room: a narrative review to advance research and practice. *Can J Anesth* 2019; 66:1251-60.
27. Temiz Z, Ayfer O, Cavdar I, Tutuncu SG, Ayoglu T, Akyuz N. Determining the patient safety culture of operating room nurses in Turkey. *Int J Caring Sci* 2020; 13:708-15.
28. Ozdemir FK, Sahin ZA. Perceptions of nurses regarding the patient safety culture: The Kars case. *ODU Journal of Medicine* 2015; 2:139-44.
29. Huang CH, Wu HH, Lee YC, Van Nieuwenhuyse I, Lin MC, Wu CF. Patient safety in work environments: Perceptions of pediatric healthcare providers in Taiwan. *J Pediatr Nurs* 2020; 53:6-13.
30. Asefzadeh S, Kalhor R, Tir, M. Patient safety culture and job stress among nurses in Mazandaran, Iran. *Electron Physician* 2017; 9:6010-6.
31. Kunaviktikul W, Wichaikhum O, Nantsupawat A, Nantsupawat R, Chontawan R, Klunklin A, Roongruangsri S, Nantachaipan P, Supamane T, Chitpakdee B, Akkadechanunt T, Sirakamon S. Nurses' extended work hours: Patient, nurse and organizational outcomes. *Int Nurs Rev* 2015; 62:386-93.

ORIGINAL ARTICLE

Orijinal Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Levent DONMEZ
Akdeniz University,
Faculty of Medicine,
Dept of Public Health,
Antalya, Türkiye
donmez@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi / Received : June 05, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : October 05, 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

Bilge U., Donmez L.
Social Network Usage Among Medical
Students and Its Relationship with Stress
Akd Med J 2024;10(3): 416-425

Ugur BILGE
Akdeniz University,
Faculty of Medicine,
Dept of Biostatistics and
Medical Informatics,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-5186-1092

Levent DONMEZ
Akdeniz University,
Faculty of Medicine,
Dept of Public Health,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-5970-8658

Social Network Usage Among Medical Students and Its Relationship with Stress

Tıp Öğrencilerinde Sosyal Ağların Kullanımı ve Bunun Stresle İlişkisi

ABSTRACT

Objective:

The increasing use of social network sites has become a globally widespread phenomenon. It is also known that medical students are being exposed to several stress factors. This study aims to predict the social networking habits and stress levels of medical students, as well as investigating the relationship between social network usage and stress levels, including personal attributes.

Material and Methods:

A questionnaire, involving the perceived stress scale and other characteristics of the participants, was carried out on 1311 medical students, educated at Akdeniz University Medical Faculty during the 2017-2018 academic years. This is a cross-sectional study, and the dataset was analysed by logistic regression.

Results:

Number of students who use any one of the three main social network sites (Facebook, Instagram and Twitter) was 1203 (91.8%), and there were found to be 108 students who used no social media (8.2%). Of the students, 992 (75.7%) used Facebook, 928 (70.8%) used Instagram and 512 (39.1%) used Twitter. 269 students (20.5%) used Facebook previously and now have stopped using it. A total of 766 (58.4%) students spent more than one hour per day on social media. According to the logistic regression analysis; the academic year of students, gender, unhappiness with being in the medical faculty, feeling lonely, stress coping scores and stable parental relationships were related significantly to stress level. After adjusting other variables, frequent social media users were 1.3 times more stressed than others (OR=1.35; 95% CI=1.05-1.74; p<0.05).

Conclusion:

The frequency of social media use in medical students is similar to others in the same age group in other countries, and there seems to be a link between social media use and stress. To improve and support medical education, social media use must be added as a factor in addition to other stress factors already known. Frequent social network users' psychological, behavioural, and physical development should be monitored closely to improve the health of this group.

Key Words:

Social networking users, Stress, Medical students

ÖZ

Amaç:

Sosyal ağ kullanımı tüm dünyada giderek artan bir fenomendir. Tıp öğrencilerinin çeşitli stres faktörlerine maruz kaldığı da bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı tıp fakültesi öğrencilerinde sosyal ağ kullanımı alışkanlıklarını saptamak ve sosyal ağ kullanımı ile öğrencilerin kişisel özellikleri ve stres düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermektir.

Gereç ve Yöntemler:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2017-2018 eğitim öğretim döneminde eğitim gören 1311 öğrenciye algılanan stres ölçeğini ve katılımcıların diğer özelliklerini içeren bir anket formu uygulanmıştır. Kesitsel özellikte olan bu çalışmada elde edilen veriler lojistik regresyon ile analiz edilmiştir.

Bulgular:

Üç temel sosyal ağ sitesinden en az birini kullanan öğrenci sayısı 1203'dü (%91,8). Öğrencilerin, 992'si (%75,7) Facebook, 928'si (%70,8) Instagram ve 512'si (%39,1) Twitter kullanıyordu. Toplam 766 (%58,4) öğrenci sosyal medyada günde bir saatten fazla vakit geçiriyordu. Lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; öğrencilerin kaçınıcı sınıfta olduğu, cinsiyeti, tıp fakültesinden memnuniyet durumu, yalnızlık hissi duymaları, stresle başa çıkma becerisi ve anne babanın ayrı olup olmama durumu, bağımlı değişken olan yüksek stresle anlamlı olarak ilişkili faktörlerdi. Diğer değişkenler düzeltilindiğinde sosyal medyayı daha sık kullananların stres sıklığı 1,3 kat (OR=1,35; %95GA=1,05-1,74; p<0,05) daha yüksekti.

Sonuç:

Tıp Fakültesi öğrencilerinde sosyal medya kullanım sıklığı diğer ülkelerdeki aynı yaş grubundaki topluluklarla benzerdir ve yoğun sosyal medya kullanımı ile stres arasında bir ilişki mevcuttur. Tıp eğitiminin geliştirilmesi ve desteklenmesi için, sosyal medya kullanımının da önceden bilinen stres faktörlerinin yanında ilave bir risk olarak değerlendirilmesi gerekir. Sosyal medyayı daha yoğun kullanan tıp öğrencilerinin ruhsal, davranışsal ve fiziksel gelişimlerinin daha yakından izlenmesi bu grubun sağlığının geliştirilmesi yönünden uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler:

Sosyal ağ kullanımı, Stres, Tıp öğrencileri

INTRODUCTION

Online social networking sites (SNSs) have become increasingly popular in the last two decades (1, 2). In 2019 it is estimated that there will be around 2.77 billion social media users around the globe, up from 970 million in 2010 (3). On average, global internet users spend some 135 minutes per day surfing social networks (4). The fast and widespread social communication contributes positively to social life, but also brings with it several negative

outcomes (1, 5). Studies carried out so far point out the problems regarding the use of online social networks, and report that the overuse of these sites can cause psychological, physical and social problems (6-13). Awareness of the negative effects of overuse of online social networks and determining the current situation in certain population groups may help to overcome these problems and prevent any further harm these networks can cause in the future. Stress is an issue that is becoming a widespread problem and an increasing burden on the population's health, social and economic well-being (14-17). Stress can cause important health problems, especially when it is chronic. The incidence of psychological problems such as depression, suicide and burnout, as well as physical conditions including muscular and skeletal pains, hypertension and cardiovascular diseases are also reported to be increasing with stress (18-24). Several factors that cause stress affect medical students, and may be the underlying reasons for the increase in the incidence of stress-related problems in this group (25-27). Several studies have already been carried out on the relationship between the use of online social networks and health in the general population, yet to our knowledge there is no study so far investigating the relationship between the use of social networks and stress in medical students (28-35). It is known that medical students have more factors causing stress compared with other students, and we investigate if social media usage would introduce extra stress on medical students. It would be useful to investigate the online social network usage of medical students and their stress levels in order to understand this socio-psychological problem, and it could help overcome the issues relating to it.

In this study, we aim to understand social networking habits, stress levels, students' ability to cope with stress, and other personal attributes, as well as investigate the existence of relations between these variables. Our main aim is to show that the overuse of social media increases stress in medical students. We also aimed to explore personal attributes affecting the use of social media.

MATERIAL and METHODS

Study type and hypothesis

This is a cross-sectional study carried out firstly to establish the frequency of online social network usage amongst students at a University Medical Faculty, secondly to investigate if there are any links between personal attributes and the use of social networks and finally to test the hypothesis if there is any relationship between the frequency of stress and students' social networking habits. Our main hypothesis is that overuse of social media increases stress in medical students. The secondary hypothesis is that personal attributes affect the use of social media.

The population and sample

The population for research is all 2183 students studying at Akdeniz University Faculty of Medicine during the 2017-2018 academic year. No sample was selected and all

students were targeted in the research, and 1311 (60.05%) students were reached. Sub-analyses were performed and it was understood that those who did not participate in the study could be randomly excluded from the study.

Research region

Akdeniz University is situated in Antalya, the fifth most populated city (1.2 million) in Turkey, with big population movements as it receives approximately ten million tourists per year. It attracts migration from other provinces particularly in the summer when there are temporary jobs in tourism and agriculture.

Dependent and independent variables

Dependent variables of the study are; time spent on social networks per day, and stress level.

Independent variables of the study are: gender, year of study, monthly income level, accommodation type, parents' marital status, sleep time and quality, satisfaction with education received, daily study time, and feeling of loneliness. Figure 1 shows the hypothetical model of the relationship between the dependent and independent variables of the study.

In our study, as our two hypotheses, we first claim that some personal factors increase the use of social media, and secondly, the increased use of social media increases stress. Frequency of social media use is the dependent variable in the first hypothesis, and it is considered as the independent variable affecting stress in the second hypothesis. Accordingly, in the first step, year of study, gender, parents' marital status, income, accommodation, satisfaction with medical education, and feeling of loneliness (variables in the big box in Figure 1) were independent variables for the frequency of social networking usage. As for in second step; frequency of social networking usage, coping with stress, daily study time and sleep quality (small boxes in Figure 1) were independent variables for stress level.

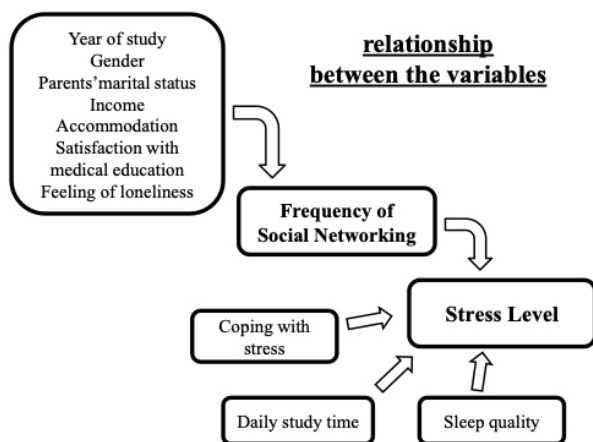


Figure 1. Hypothetical model of relationship between dependent and independent variables

Terms and Criteria used in the study

Data acquisition (questionnaire): A questionnaire containing the following terms and questions that define the personal characteristics of students has been used, these are: Satisfaction with the medical faculty, sleep patterns, academic achievement, social networking patterns, stress level and the ability to cope with stress.

Stress: Stress is defined according to the Lazarus and Folkman approach in the study (36). Lazarus and Folkman proposed that stress occurs when people perceive that the demands from external situations are beyond their coping capacity. Stress is measured by using a standard scale developed by Cohen et al., (37). The same scale involves questions of coping with stress. This scale is reliable and has a widespread usage (38). The Cohen scale has been translated into Turkish and validated in several studies (39-41).

Perceived Stress Scale (PSS): This scale was developed by Cohen, Kamarck&Mermelstein, and has a Cronbach Alpha validity of 0.86 (37). In our study we used the scale adapted into Turkish by Bilge et al., with a Cronbach Alpha validity of 0.81 (39). Some of the items of the 5 point Likert type scale (0 none, 4 very often) are positive and others are negative questions. A score between 0 to 32 points can be achieved. PSS has two subscales, they are perceived stress and coping with stress. PSS evaluates both total raw scores and the subscores. If the total score is high, it means that the perceived stress level is high. In our study students who scored more than 10 points have been qualified as “high stress” and others as “relatively low stress”.

Frequency of social network usage: The frequency of social network usage has been measured as the “daily total time spent on social networks”. Students who use social networks for more than one hour are classified as “frequent social network users”.

Coping with stress: At the perceived stress scale, students who scored more than six points in coping with stress are categorized as “good at coping with stress” and others as “low in ability to cope with stress”.

Satisfaction with Medical Faculty: This was asked in two different expressions: The first one is “whether the student is happy to be a medical faculty student”, and in the second question “whether the student intends to leave the medical faculty”.

Quality of sleep: Self report is taken.

Data collection process

Data were collected by surveyors in the 2017-2018 academic year by distributing questionnaires and collecting them after completion. Students were first informed about the questionnaire and reminded it is voluntary to participate in the study and fill in the questionnaires.

Data analysis

Data from the questionnaires have been entered into an SPSS version 21 program and after checking the data quality the variables have been grouped. In the data analysis, first descriptive tables have been made, and then analytical findings have been added. In the analysis first chi-square method has been used, later a Binary Logistic Regression method has been applied. Forward conditional model has been chosen for logistic regression analyses. First univariate analyses for all independent variables, then the results of logistic regression analysis have been presented in a table, only listing variables with statistically significant results. In the analyses, the level of statistical meaningfulness is set to $p < 0,05$.

Ethical issues

This study has been approved by Akdeniz University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee 2012-KAEK-20, under date and number 07/02/2018-94. Students' consent for participating in the survey was also taken before filling in the questionnaire. This study adheres to the Helsinki Declaration and follows research and publication ethics.

RESULTS

The participants' characteristics

The participants consist of: 168 (12.8%) first-year students, 187 (14.3%) second-year students, 187 (14.3%) third-year students, 311 (23.7%) fourth-year students, 257 (19.6%) fifth-year students, 201 (15.3%) sixth-year students. A total of 609 (46.5%) students are male, and 702 (53.5%) are female. One thousand one hundred fifty-eight (88.3%) students' parents lived together, 507 (38.7%) students' monthly income is below 1,000TL, and 126 (9.6%) students' monthly income is above 2,500TL (1 TL is 0.3 US Dollars at the time of survey). A total of 333 (25.4%) students lived with their families, 366 (27.6%) students shared accommodation with friends, 270 (20.6%) students lived alone, and 170 (13.0%) students lived in the university dormitories.

A total of 897(68.4%) students were satisfied with being a medical student, while 414 (31.6%) students were not happy with being a medical student. While 684(52.2%) students had thought of leaving the medical faculty, 627(47.8%) students hadn't thought about leaving.

A total of 866 (66.1%) students answered the question of whether they feel lonely "little or none" and 445 (33.9%) reported they experience feelings of loneliness.

A total of 637 (48.6%) students studied for 1-3 hours per day, 396 (30.2%) studied more than 3 hours per day and 278 (21.2%) studied less than 1 hour per day. When we

asked about sleep duration; 972 (74.1%) students sleep 6-8 hours per day, 219 (16.7%) sleep less than 6 hours, and 12 (0.9%) sleep more than 10 hours a day. 515 (39.3%) report their sleep quality is sufficient and 796 (60.7%) find their sleep quality is not sufficient.

A total of 595 (45.4%) students score higher than 6 points in coping with stress while 716 (54.6%) score less than 6.

Social network usage

A total of 992 (75.7%) students use Facebook, 928 (70.8%) use Instagram, 512 (39.1%) use Twitter, and 269 (20.5%) previously used Facebook but have now given up. A total of 590 (45.0%) students spend 1-3 hours on social media, 437 (33.3%) spend less than 1 hour and 176 (13.4%) students spend more than 3 hours per day on social media.

A total of 880 (67.1%) students use social media for messaging and communication with friends and acquaintances, 519 (39.6%) use social media for making new friends, 439 (33.5%) for gaining knowledge, finding sources, studying, 426 (32.5%) are sharing messages sent to them, 359 (27.4%) use it for liking, writing replies and comments, leaving comments and 109 (8.3%) use social media for other purposes. A total of 108 (8.2%) students never use social media.

Figure 2 illustrates the distribution of various social media sites as well as common users amongst students. According to our findings: the number of total Facebook users are 992, total Twitter users are 512, total Instagram users are 928, joint Facebook and Twitter users are 412, joint Facebook and Instagram users are 740, joint Instagram and Twitter users are 434, students who use all three (Facebook, Instagram and Twitter) are 357, students who use any one of the three social network sites are 1203, and finally no social media users are found as 108.

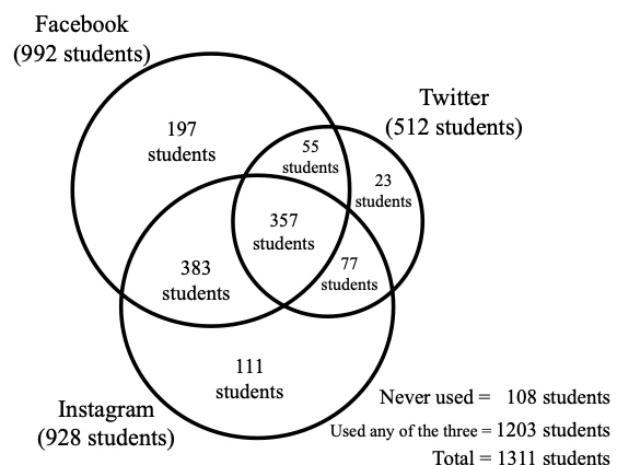


Figure 2. Social media sites usage

Variables linked to social network use

Table I shows univariate analysis regarding the relationship between social media use with some variables. Table II shows a logistic regression analysis of the factors that affect the frequency of social media usage. According to

this analysis, students who think of leaving the medical faculty are 1.4 times higher in their use of social media than others (OR=1.41; 95% CI=1.67-1.81; p<0.05). Also, students who feel more lonely are likely to use social media 1.44 times more than others (OR=1.44; 95% CI=1.13-1.82; p<0.05).

Table I. Social media usage and factors affecting it

Variables	Social media usage				p*
	Less		More		
	number	%	number	%	
Year of student					
1 st year	65	38.7	103	61.3	
2 nd year	72	38.5	115	61.5	
3 rd year	90	48.1	97	51.9	
4 th year	120	38.6	191	61.4	
5 th year	113	44.0	144	56.0	
6 th year	85	42.3	116	57.5	0.269
Gender					
Female	280	39.9	422	60.1	
Male	265	43.5	344	56.5	0.184
Parents' marital status					
Married	480	41.5	678	58.5	
Other	65	42.5	88	57.5	0.808
Income levels					
Low	219	43.2	288	56.8	
Middle	184	41.3	262	58.7	
High	142	39.7	216	60.3	0.576
Accommodation					
with family	148	39.1	231	60.9	
university dormitories.	129	43.6	167	56.4	
with friends	151	41.3	215	58.7	
lived alone	117	43.3	153	56.7	0.605
Happiness with medical faculty					
Happy	389	43.4	508	56.6	
Unhappy	156	37.7	258	62.3	0.052
Thinking of leaving Medical Faculty					
No	314	45.9	370	54.1	
Yes	231	36.8	396	63.2	0.001
Feeling lonely					
No	388	44.8	478	55.2	
Yes	157	35.3	288	64.7	0.001

*Chi-square test

Table II. Logistic Regression analysis for social media usage and factors affecting it

Variables*	B±SE**	OR*** (95%CI)	p
Factors linked to social network usage			
Constant	-0.060±0.084	1.062	0.475
† Thinking of leaving Medical Faculty ^a	0.341±0.114	1.406(1.166-1.815)	0.003
† Higher levels of feeling lonely ^b	0.362±0.121	1.437(1.132-1.822)	0.003

*Variables that were included in the analysis:

Dependent variable; social network usage "More frequent social network users"

Independent variables; year of study, gender, parents' marital status, income levels, accommodation, happiness with medical faculty, feeling lonely

**B±SE: coefficient of regression and Standard Error;

***OR: Odds Ratio,

†reference categories; a: students who don't consider leaving medical faculty, b: ones that don't feel lonely,

Stress score levels and variables linked to stress

Table III shows the univariate analysis regarding the relationship of stress score level with some variables. Our main objective in this study is to find out if there is a link between the frequency of social media usage and stress, independent of other variables in the study. In this analysis we focus on statistical analyses of stress score and other variables (Table IV).

Table III. Stress score level and its relationship with some variables

Variables	Stress score				p*
	Lower	%	Higher	%	
Year of student					
1 st year	113	67.3	55	32.7	
2 nd year	109	58.3	78	41.7	
3 rd year	106	56.7	81	43.3	
4 th year	124	39.9	187	60.1	
5 th year	148	57.6	109	42.4	
6 th year	108	53.7	93	46.3	<0.001
Gender					
Female	363	51.7	339	48.3	
Male	345	56.7	264	43.3	0.073
Parents' marital status					
Married	654	56.5	504	43.5	
Other	54	35.3	99	64.7	<0.001
Income levels					
Low	273	53.8	234	46.2	
Middle	241	54.0	205	46.0	
High	194	54.2	164	45.8	0.995
Accommodation					
with family	205	54.1	174	45.9	
university dormitories.	178	60.1	118	50.8	
with friends	180	49.2	186	50.8	
lived alone	145	53.7	125	46.3	0.048
Happiness with medical faculty					
Happy	538	60.0	359	40.0	
Unhappy	170	41.1	244	58.9	<0.001
Thinking of leaving Medical Faculty					
No	422	61.7	262	38.3	
Yes	286	45.6	341	54.4	<0.001
Feeling lonely					
No	568	65.6	298	34.4	
Yes	140	31.5	305	68.5	<0.001
Network usage					
Less	325	59.4	221	40.6	
High	384	50.1	382	49.9	0.001
Coping with stress					
Low	288	40.2	428	59.8	
High	420	70.6	175	29.4	<0.001
Sleep quality					
Good	305	59.2	210	40.8	
Poor	403	50.6	393	49.4	0.002
Study time spent					
Less than one hour	150	54.0	128	46.0	
1-3 hours	354	55.6	283	44.4	
More than 3 hours	204	51.5	192	48.5	0.445

*Chi-square test

Table IV. Logistic Regression analysis of stress score and other variables

Variables*	B±SE**	OR*** (95%CI)	P
Factors linked with the Stress Score			
Constant	-2.249±0.231	0.106	<0.001
† Year 4 ^a	1.074±0.225	2.926 (1.882-4.549)	<0.001
† Year 5 ^a	0.493±0.232	1.637 (1.038-2.580)	0.034
† Year 6 ^a	0.543±0.245	1.721 (1.065-2.781)	0.026
† Female ^b	0.254±0.127	1.290 (1.006-1.654)	0.045
† Parents are separated ^c	0.671±0.202	1.956 (1.317-2.905)	0.001
† Unhappy at Medical Faculty ^d	0.496±0.137	1.642 (1.254-2.150)	<0.001
† Feeling of loneliness ^e	1.277±0.136	3.587 (2.747-4.684)	<0.001
† More frequent social network users ^f	0.301±0.128	1.351 (1.052-1.735)	0.019
† Score less on coping with stress ^g	1.053±0.127	2.867 (2.234-3.680)	<0.001

*These variables are included in the analysis: Dependent variable; Stress "Higher stress score"

Independent variables; year of study, gender, parents' marital status, income level, accommodation, happiness with medical faculty, social network usage, coping with stress, sleep quality, study time spent, feeling of loneliness

**B±SE: regression coefficient and standard error;

***OR: Odds Ratio

†reference categories; a: year 1 students, b: male students, c: parents are together, d: happy to be a medical student, e: feeling of loneliness less, f: social network usage less g: score high on coping with stress.

According to these results, fourth-year, fifth-year and sixth-year students are more stressed than first-year students - respectively 2.9 times (OR=2.93; 95% CI=1.88-4.55; $p<0.05$), 1.6 times (OR=1.64; 95% CI=1.04-2.58; $p<0.05$) and 1.7 times (OR=1.72; 95% CI=1.06-2.78; $p<0.05$) with higher stress scores. Female students are 1.3 times more stressed (OR=1.29; 95% CI=1.01-1.65; $p<0.05$), students with separated parents are 1.9 times more stressed than others with parents in stable relationships (OR=1.96; 95% CI=1.32-2.91; $p<0.05$), and students who are unhappy to be in the medical faculty are 1.6 times more stressed than students who are happier (OR=1.64; 95% CI=1.25-2.15; $p<0.05$) with higher stress scores. Also, students who are feeling lonely are likely to be 3.6 times more stressed than others who do not report such feelings (OR=3.59; 95% CI=2.75-4.68; $p<0.05$), frequent social media users are 1.3 times more stressed than others (OR=1.35; 95% CI=1.05-1.74; $p<0.05$), and students with lower stress coping scores are 2.9 times more stressed than others (OR=2.87; 95% CI=2.23-3.68; $p<0.05$) with higher stress scores.

DISCUSSION

Our findings confirm that medical faculty students in our study have similar social media usage and preferences as the same age group in other countries. For example; in our study, the social media usage of 91.8% (1203/1311) is much higher than 78% reported from university psychology students in 2008 (42). But this could be due to the fact that there is a difference of 10 years with that study and the use of social media has shown a big increase within that time. Our finding of Facebook coverage of 75.7% is in line with all age groups of 77% in the USA, and a little lower than 88% for the same age group in the USA (43). As is known, Facebook usage goes down with age particularly for the young population, while Instagram and the preference for other social networks increases (44). In 2018 Facebook usage went down to 68% in the USA, even lower than the rate in our study (45). In our study the main reasons for social networking are found to be “to communicate with friends and acquaintances” and “to make new friends”, and these reasons are similar to results from other countries (2). In summary, we can say that the social media habits we found in our study are similar social media habits for similar age groups in other countries around the same time. Given that medical students have similar social media habits; their higher levels of stress may be as a result of other factors regarding medical education combined with social media habits (25-27).

The most important finding of our study is that we show that there is a statistically significant relationship between stress and frequency of social media usage, independent of other variables. Of course, this is not a certainty, and it is impossible to determine a causal relationship with the current study design (46). It is not clear if social media usage causes stress, or the other way round, in that stress promotes more frequent social media use.

It has been reported that, social networking in the older population provides a good social support mechanism and can reduce stress (47). A previous study carried out on college students in Turkey reveals that social motives, severe depression, anxiety and insomnia positively predicted Facebook addiction (48). Other studies report social media usage increases depression, addiction, reduced self-esteem, negative impact on romantic relationships, fear of missing out, response inhibition and sleep disorders (1, 2, 5-11, 13, 29, 30, 49). Our study and other previous studies suggest that there is a clear if not causal relationship between social networking and the frequency of psychological problems and stress (28, 32). Again, others suggested that as there is a positive link between these phenomena the link could be a causal link (50). Even though causality is not certain we need to be alert to the possibility of the co-occurrence of social networking and stress.

In our study, we found the variables that are linked with both social networking and stress; these are feeling of loneliness, unhappiness with medical education, coping with stress, inability to cope with stress, and being a woman. These have been reported in other studies (6, 26, 51-54), confirming the consistency and conformity of our results.

The high level of stress in medical students is an important health issue as it can cause psychological, behavioural and physical problems (18, 20-24, 30). In our study, we show that there is a relationship between social networking and stress in addition to the other variables found previously and we believe this could be basis for future research on stress in medical students.

One of the limitations of the study is that the scale instrument may not have measured stress fully accurately (37, 39). But this scale is used widely and has already been evaluated as reliable and valid and can be easily applied for this type of study (38-41). The fact that stress itself is not well-defined, and its relationship with some of the independent variables is not clear or well-understood, might weaken the explanatory power of the statistical analyses used. As a result, the relationship between stress and the independent variables in reality may be higher than what we estimated. For example, the fact that we have not found a relationship between stress and sleep quality but others previously did might be due to these reasons (11, 30).

Secondly, because our study has a cross-sectional design we have to be careful not to claim the relationship between social network usage and stress is causal yet it is clear that the relationship between these two variables is not due to chance (46). Clues and results from previous studies suggest that these two variables ought to be examined together. This limitation does not change the fact that frequent social media users should be observed more closely for stress and stress-related psychological problems.

CONCLUSION

In this study it has been shown that the frequency of social media use in medical students is similar to others in the same age groups in other countries, and there seems to be a link between social media use and stress. To improve and support medical education, social media use must be added as a factor in addition to other stress factors already known. We hope that our study increases awareness amongst medical educators that social media can lead to stress on their students. Frequent social network users' psychological, behavioural and physical development should be monitored closely by medical faculty administrators.

Acknowledgements:

Surveyors (Silan Turk, Sule Comlekcioglu, Meryem Sagir, Kadriye Karadag, Ayman Abu Ghdaib, Pelin Cimen, Merve Yilmaz, Burak Ferli, Nursel Eren, Tugba Demir, Bilal Oztas) for data collection; The Scientific Research Projects Coordination Unit of Akdeniz University for their support.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Akdeniz University Medical Faculty Clinical Research Ethical Committee, Akdeniz University (approval number: 07/02/2018-94).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

1 UB: Contribution to the conception of the work, analysis, interpretation of data, drafting and revising the work, final approval and agreement to be accountable for all aspects

*2 LD: Design of the work, acquisition, analysis, interpretation of data, drafting and revising

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

This study was supported by The Scientific Research Projects Coordination Unit of Akdeniz University under number TSA-2018-3537

1. Kuss DJ, Griffiths MD. Social Networking Sites and Addiction: Ten Lessons Learned. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017; 14:311.
2. Kuss DJ, Griffiths MD. Online Social Networking and Addiction-A Review of the Psychological Literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011; 8:3528-52.
3. Statista (the statistical portal) Number of social media users worldwide from 2010 to 2021 (in billions). Available online: <https://www.statista.com/statistics/278414/number-of-worldwide-social-network-users/>(accessed on 25 Feb 2019).
4. Statista (the statistical portal) Social Media Statistics & Facts. Available online: <https://www.statista.com/topics/1164/social-networks/> (accessed on 25 Feb 2019).
5. Oberst U, Wegmann E, Stodt B, Brand M, Chamarro A. Negative consequences from heavy social networking in adolescents: The mediating role of fear of missing out. *Journal of Adolescence* 2017; 55:51-60.
6. Lin LY, Sidani JE, Shensa A, Radovic A, Miller E, Colditz JB, Hoffman BL, Giles LM, Primack BA. Association between Social Media Use and Depression among U.S. Young Adults. *Depress Anxiety* 2016; 33(4):323-31.
7. Banjanin N, Banjanin N, Dimitrijevic I, Pantic I. Relationship between internet use and depression: Focus on physiological mood oscillations, social networking and online addictive behavior. *Computers in Human Behavior* 2015; 43:308-12.
8. Primack BA, Shensa A, Escobar-Viera CG, Barrett EL, Sidani JE, Colditz JB, James AE. Use of multiple social media platforms and symptoms of depression and anxiety: A nationally-representative study among U.S. young adults. *Computers in Human Behavior* 2017; 69:1-9.
9. Yoon S, Kleinman M, Mertz J, Brannick M. Is social network site usage related to depression? A meta-analysis of Facebook-depression relations. *Journal of Affective Disorders* 2019; 248:65-72.
10. Pantic I. Online Social Networking and Mental Health. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 2014; 17(10):652-7.
11. Suris JC, Akre C, Piguët C, Ambresin AE, Zimmermann G, Berchtold A. Is internet use unhealthy? A cross-sectional study of adolescent internet overuse. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w14061
12. Lee YS, Han DH, Yang KC, Daniels MA, Na C, Kee BS, Renshaw PF. Depression like characteristics of 5HTTLPR polymorphism and temperament in excessive internet users. *Journal of Affective Disorders* 2008; 109:165-9.
13. Muench F, Hayes M, Kuerbis A, Shao S. The independent relationship between trouble controlling Facebook use, time spent on the site and distress. *Journal of Behavioral Addiction* 2015; 4(3):163-9.
14. Turner RJ, Wheaton B, Lloyd DA. The Epidemiology of Social Stress, *American Sociological Review* 1995; 60(1):104-125.
15. Kessler RC, Greenberg PE. Chapter 67: The Economic Burden of Anxiety and Stress Disorders. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress*. Edited by American College of Neuropsychopharmacology; 2002. p.981-92.
16. Kalia M. Assessing the Economic Impact of Stress-The Modern Day Hidden Epidemic. *Metabolism* 2002; 51(6):49-53.
17. Noorbala AA, Rafiey H, Alipour F, Moghani-bashi-Mansourieh A. Psychosocial Stresses and Concerns of People Living in Tehran: A Survey on 6000 Adult Participants. *Iran J Psychiatry* 2018; 13(2):94-102.
18. Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, Cui R. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Current Neuropharmacology* 2015; 13:494-504.
19. Buitron V, Hill RM, Pettit JW, Green KL, Hatkevich C, Sharp C. Interpersonal stress and suicidal ideation in adolescence: An indirect association through perceived burdensomeness toward others. *Journal of Affective Disorders* 2016; 190:143-9.
20. Buscemi V, Chang WJ, Liston MB, McAuley JH, Schabrun SM. The role of perceived stress and life stressors in the development of chronic musculoskeletal pain disorders: a systematic review. *Journal of Pain*. 2019; 20(10):1127-39.
21. Fanavoll R, Nilsen TI, Holtermann A, Mork PJ. Psychosocial work stress, leisure time physical exercise and the risk of chronic pain in the neck/shoulders: Longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *Int J Occup Med Environ Health* 2016;29(4):585-95.

22. Gasperin D, Netuveli G, Dias-da-Costa JS, Pattussi MP. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies. *Cad Saude Publica* 2009; 25(4):715-26.
23. Li J, Zhang M, Loerbroks A, Angerer P, Siegrist J. Work stress and the risk of recurrent coronary heart disease events: A systematic review and meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health* 2015; 28:8-19.
24. Bot I, Kuiper J. Stressed brain, stressed heart? *The Lancet*. 2017; 389(10071):770-1.
25. Rahman AGA, Al Hashim BN, Al Hiji NK, Al-Abbad Z. Stress among medical Saudi students at College of Medicine, King Faisal University. *J PrevMed Hyg* 2013; 54:195-9.
26. Cihan FG, Kutlu R, Karademirci MM. Occupational Future Concerns and Stress Management Conditions of Intern Doctors. *JAREM* 2017; 7:122-7.
27. Chowdhury R, Mukherjee A, Mitra K, Naskar S, Karmakar PR, Lahiri SK. Perceived psychological stress among undergraduate medical students: Role of academic factors. *Indian J Public Health* 2017; 61:55-7.
28. Goodwin R, Palgi Y, Lavenda O, Hamama-Raz Y, Ben-Ezra M. Association between Media Use, Acute Stress Disorder and Psychological Distress. *Psychother Psychosom* 2015; 84:253-4.
29. Schou Andreassen C, Billieux J, Griffiths MD, Kuss DJ, Demetrovics Z, Mazzoni E, Pallesen S. The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: A large-scale cross-sectional study. *Psychology of Addictive Behaviors* 2016; 30(2):252-62.
30. Bilgrami Z, McLaughlin L, Milanaik R, Adesman A. Health implications of new-age technologies: a systematic review. *Minerva Pediatr* 2017; 69(4):348-67.
31. Cheng YS, Tseng PT, Lin PY, Chen TY, Stubbs B, Carvalho AF, Wu CK, Chen YW, Wu MK. Internet Addiction and Its Relationship with Suicidal Behaviors: A Meta-Analysis of Multinational Observational Studies. *J Clin Psychiatry* 2018; 79(4):17r11761.
32. Pontes HM, Taylor M, Stavropoulos V. Beyond "Facebook Addiction": The Role of Cognitive-Related Factors and Psychiatric Distress in Social Networking Site Addiction. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2018; 21(4):240-47.
33. Orsal O, Orsal O, Unsal A, Ozalp SS. Evaluation of Internet Addiction and Depression Among University Students. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 2013; 82:445-54.
34. Carter A, Forrest JI, Kaida A. Association Between Internet Use and Body Dissatisfaction Among Young Females: Cross-Sectional Analysis of the Canadian Community Health Survey. *J Med Internet Res* 2017; 19(2):e39.
35. Akin A, Akin U. The mediating role of social safeness on the relationship between Facebook (®) use and life satisfaction. *Psychol Rep* 2015; 117(2):341-53.
36. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. 1984 by Springer Publishing Company, Inc. 11 West 42nd Street. New York, NY 10036-8002
37. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983; 24(4):385-96.
38. Eun-Hyun Lee RN. Review of the Psychometric Evidence of the Perceived Stress Scale. *Asian Nursing Research* 2012; 6:121-7.
39. Bilge A, Ögce F, Ekti Genc R, Tuna Oran N. Psychometric Properties of a Turkish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi* 2009; 25(2):61-72.
40. Orucu MC, Demir A. Psychometric evaluation of perceived stress scale for Turkish University students. *Stress and Health* 2009; 25:103-9.
41. Kaya C, Tansey TN, Melekoglu M, Cakiroglu O, Chan F. Psychometric evaluation of Turkish version of the Perceived Stress Scale with Turkish college students. *J Ment Health* 2017; 20:1-7.
42. Subrahmanyama K, Reich SM, Waechter N, Espinoza G. Online and offline social networks: Use of social networking sites by emerging adults. *Journal of Applied Developmental Psychology* 2008; 29:420-33.

- Greenwood S, Perrin A, Duggan M. "Social Media Update 2016". Pew Research Center, November 2016.
- Anderson M, Jiang J. "Teens, Social Media & Technology 2018". Pew Research Center, May 2018.
- Smith A, Anderson M. "Social Media Use in 2018". Pew Research Center, March 2018.
- Hill AB. The environment and disease association or causation. *Proc R Soc Med* 1965; 58:295-300.
- Leist AK. Social Media Use of Older Adults: A Mini-Review. *Gerontology* 2013; 59:378-84.
- Koc M, Gulyagci S. Facebook addiction among Turkish college students: the role of psychological health, demographic, and usage characteristics. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2013; 16(4):279-84.
- Argyriou E, Davison CB, Lee TTC. Response Inhibition and Internet Gaming Disorder: A Meta-analysis. *Addictive Behaviors* 2017; 71:54-60.
50. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359:248–52.
51. Aarts S, Peek STM, Wouters EJM. The relation between social network site usage and loneliness and mental health in community-dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30:942–9.
52. Pittman M, Reich B. Social media and loneliness: Why an Instagram picture may be worth more than a thousand Twitter words. *Computers in Human Behavior* 2016; 62:155-67.
53. Song H, Zmyslinski-Seelig A, Kim J, Drent A, Victor A, Omori K, Allen M. Does Facebook make you lonely?: A meta analysis. *Computers in Human Behavior* 2014; 36:446-52.
54. Teppers E, Luyckx K, Klimstra TA, Goossens L. Loneliness and Facebook motives in adolescence: A longitudinal inquiry into directionality of effect. *Journal of Adolescence* 2014; 37:691-9.

ORIGINAL ARTICLE

Orijinal Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Ezgi EROGLU CAKMAKOGLU
Bingol University,
Faculty of Dentistry,
Department of Pediatric Dentistry,
Bingol, Türkiye
dterogluezgi@gmail.com

Geliş tarihi / Received : June 06, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : May 15, 2024
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf
Eroglu Cakmakoglu E., Bakir M.
Evaluation of Youtube Videos
About Teething
Akd Med J 2024;10(3): 426-433

Ezgi EROGLU CAKMAKOGLU
Bingol University,
Faculty of Dentistry,
Department of Pediatric Dentistry,
Bingol, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-5014-3099

Metin BAKIR
Bingol University,
Faculty of Dentistry,
Department of Restorative Dentistry,
Bingol, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7788-9990

Evaluation of Youtube Videos About Teething

Diş Çıkarma ile İlgili Youtube Videolarının Değerlendirilmesi

ABSTRACT

Objective:

Parents increasingly turn to platforms like YouTube to find information about their infants' health. While health professionals are the primary source of such information, the accessibility of medical content on the internet and the demand for remote healthcare services during the COVID-19 pandemic have made medical YouTube videos popular. In the field of pediatric dentistry, YouTube offers valuable insights into topics like oral hygiene, early childhood caries, and fluoride use. This study aimed to assess the content and quality of YouTube videos on teething symptoms in infants, identified as a highly searched topic on Google Trends.

Material and Methods:

Content analysis, DISCERN reliability scoring, and five-point Global Quality Scale (GQS) assessment were conducted on a sample of 46 videos. Results were categorized by uploader gender, video source category, and video quality. Statistical analyses, including Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests, along with correlation analysis, were performed to identify differences between videos and groups.

Results:

Most videos were uploaded by non-healthcare professionals, health institutions, workers, and other YouTube channels. Mean view counts, likes, dislikes, and comments were determined for the examined videos. The quality of videos was evaluated using Global Quality Scale and DISCERN ratings, resulting in categorization as weak, moderate, and high quality based on Global Quality Scale scores.

Conclusions:

This study revealed varying quality in YouTube videos on teething symptoms in infants, with non-healthcare professionals' videos demonstrating lower quality. Nonetheless, reliable videos from pediatric dental experts can serve as valuable resources for parents with limited access to healthcare facilities, particularly during situations like the pandemic. Further research and support are needed in this area.

Key Words:

Youtube, Teething, Video Quality, Global Quality Scale, Discern

ÖZ

Amaç:

Ebeveynler, bebeklerinin sağlığı hakkında bilgi edinmek için YouTube gibi platformlara giderek daha fazla başvuruyor. Sağlık uzmanları bu tür bilgilerin birincil kaynağı olsa da, tıbbi içeriğin internet üzerinden erişilebilirliği ve COVID-19 salgını sırasında uzaktan sağlık hizmetlerine olan talep, tıbbi YouTube videolarını popüler hale getirmiştir. Pediatrik diş hekimliği alanında YouTube, ağız hijyeni, erken çocukluk çağı çürükleri ve florür kullanımını gibi konularda değerli bilgiler sunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Google Trends'te çok aranan bir konu olarak belirlenen bebeklerde diş çıkarma semptomları hakkındaki YouTube videolarının içeriğini ve kalitesini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler:

İçerik analizi, DISCERN güvenilirlik puanlaması ve beş puanlı Küresel Kalite Ölçeği (GQS) değerlendirmesi 46 videodan oluşan bir örneklem üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar yükleyicinin cinsiyeti, video kaynağı kategorisi ve video kalitesine göre kategorize edilmiştir. Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testlerinin yanı sıra korelasyon analizini de içeren istatistiksel analizler, videolar ve gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek için gerçekleştirilmiştir.

Bulgular:

Videoların çoğu sağlık çalışanı olmayan kişiler, sağlık kurumları, çalışanlar ve diğer YouTube kanalları tarafından yüklenmiştir. İncelenen videolar için ortalama görüntüleme sayıları, beğenme, beğenmeme ve yorum sayıları belirlenmiştir. Videoların kalitesi Küresel Kalite Ölçeği ve DISCERN derecelendirmeleri kullanılarak değerlendirilmiş ve sonuçta Küresel Kalite Ölçeği puanlarına göre zayıf, orta ve yüksek kalite olarak kategorize edilmiştir.

Sonuçlar:

Bu çalışma, bebeklerde diş çıkarma semptomlarına ilişkin YouTube videolarının kalitesinin değişkenlik gösterdiğini ve sağlık uzmanı olmayan kişilerin videolarının daha düşük kalitede olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, pediatrik diş uzmanlarının güvenilir videoları, özellikle pandemi gibi durumlarda sağlık tesislerine erişimi sınırlı olan ebeveynler için değerli kaynaklar olarak hizmet edebilir. Bu alanda daha fazla araştırma ve desteğe ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler:

Youtube, Diş Çıkarma, Video Kalitesi, Küresel Kalite Ölçeği, Discern

INTRODUCTION

Tooth eruption refers to the process of a tooth transitioning from the alveolar bone to its functional position in the oral cavity. This developmental event commences with the emergence of the lower incisors in infants, typically occurring between the ages of 4-8 months, and extends until the eruption of the primary second molars around 30-36 months of age (1, 2). The appearance of a child's first tooth holds great importance as a significant milestone in their development. Furthermore, the eruption of primary teeth in infants can present challenges and emotional distress for both the infants themselves and their parents (3). Tooth eruption is believed to be accompanied by various symptoms and signs, which can be summarized as follows (1, 3-5).

Pain

Inflammation in the mucosa

Sleep problems

General irritability/fussiness

Perioral rash/redness

Hypersalivation

The desire to suck and bite increases

Gastrointestinal problems

Loss of appetite

Aural fullness on the side of the erupting tooth

Certain studies have failed to establish a direct causal relationship between teething and infant symptoms such as fever, redness, diarrhea, or infection (5-7). Various treatment options have been suggested during the teething period to reduce symptoms.

Teething rings

Cucumber (peeled)

Frozen fruits and vegetables

Gums can be massaged using a clean finger, a cold spoon, or wet gauze patch as a means of relief

Pacifiers

Analgesics/antipyretics

Topical anesthetic agents

Alternative holistic medicine

Parents can seek information on teething symptoms and treatment from pediatricians, dentists, and family physicians. In addition, parents often rely on the Internet to gather information about their babies' health (8-10). Although healthcare professionals continue to be the primary source of information for guiding patients' decision-making, the internet, particularly YouTube, holds significant influence (11). YouTube stands as the world's second most favored search engine and social media platform (12). As of 2020, YouTube boasted an excess of 2.1 billion users, leading to the consumption of over one billion hours of video content daily, with more than 500 hours of video being uploaded every minute (13). Notably, the platform lacks expert supervision of uploaded videos due to its inherent nature. Moreover, videos can be sourced from diverse origins, resulting in varying levels of quality (14, 15).

Few studies have investigated teething-related YouTubeTM content. This study evaluated YouTube videos that parents watched during teething to learn about the

normal course of teething, its symptoms, and treatments. The purpose of this study was to evaluate the content and quality of the most relevant YouTube™ videos about teething.

Contribution to the literature: This study was conducted at a time when limited information was available about the quality of YouTube content related to pediatric dental health and aims to fill the missing information in this area. The research was conducted at a time when parents are increasingly turning to platforms such as YouTube to learn about their babies' health, highlighting the importance of quality and accessibility of online content in pediatric dental health. The importance of the study was determined by its focus on the problems parents face during the teething process of their babies and the reliability of online resources. Babies' teething period can be a stressful process for families, and access to accurate information can help families manage this process more easily. The wider significance of the research is that, with increasing access to health information online, it highlights the need for parents to be able to obtain reliable information from these sources and highlights the importance of reliable and quality content for health information. The originality of the study was demonstrated by assessing the quality of content presented about pediatric dental health on a popular platform such as YouTube, filling an important gap that could help parents obtain reliable information from online sources.

H0 Hypothesis: There is no statistically significant difference between the quality of YouTube videos on teething symptoms in infants uploaded by non-healthcare professionals and the quality of videos uploaded by healthcare professionals.

MATERIAL and METHODS

As this study did not involve any interventions on human subjects or their materials, and the data analyzed were publicly accessible, ethical approval was not required. The Google Trends website (Google Trends, 2022, Alphabet, USA) (<https://trends.google.com>) was utilized to determine the most frequently searched term related to "teething" (16). The search settings were configured as "Worldwide," "Google Web Search," and "Past 5 years" Past five years. After multiple attempts to utilize potential keywords associated with teething, new keywords were derived by utilizing the relevant query table within the application. Comparative searches were performed using the keywords "teething," "tooth eruption," and "tooth eruption in infants." According to the comparative search results, the term "teething" was the most used (Google Trends, June 28, 2023).

Previous studies have found that individuals typically search for and watch approximately 60-200 videos, with an average of 30-60 videos viewed (2, 17). The cookies and previous search results were cleared before the search, and the first 150 videos were selected for review. Irrelevant

videos, advertisements, non-English videos, duplicates, and videos longer than 15 minutes were eliminated from the selection process. Considering that search data may vary at different time intervals (June 28, 2023), the Uniform Resource Locator (URL) of each video was copied, and two researchers analyzed the selected videos according to predetermined criteria. Inter-rater reliability between the researchers was evaluated using the kappa reliability index. Following the exclusion process, the remaining 46 videos underwent content analysis, DISCERN reliability scoring, and assessment using a five-point GQS. The evaluation of the videos encompassed various aspects, including the profession of the video sharer, type of video channel, age of the video, number of likes and dislikes, number of comments, purpose of the video, and references. Additionally, the videos were examined for information related to teething, both local and systemic symptoms, the teething process, and available treatment options.

Reliability scoring was based on five questions derived from the DISCERN, a scale used to evaluate healthcare-related instructions. The scoring comprised five questions, with a score of 0 for a 'no' answer and a score of 1 for a 'yes' answer.

The questions asked in the evaluation process were as follows (18).

1. Are the objectives of the video clear and effectively achieved?
2. Do the videos provide information from reliable sources?
3. Is the presented information balanced and free from bias?
4. Are additional sources of information provided for patients to reference?
5. Are uncertainties regarding the information addressed appropriately?

GQS was utilized to evaluate the overall quality of the videos. This scoring system is based on a five-point scale that assesses the usefulness of the videos and addresses viewers' general concerns. The scale is as follows (19).

1. Low quality: Videos with poor flow, lack of patient assistance, and overall low quality.
2. Low to moderate quality: Videos with weak flow, limited information provided for patients, and limited usefulness.
3. Moderate quality: Videos with moderate quality and flow, providing important information but not covering all significant topics. Moderately useful for patients.
4. Good quality: Videos with good quality and flow, covering the most important topics and benefiting patients. May have minor shortcomings.
5. Excellent quality: Videos with excellent quality and flow, presenting detailed, valid, and accurate information. Highly beneficial for patients.

Statistical analysis of the videos according to their sources was performed according to the Kruskal-Wallis test. A significance level of $p = 0.05$ was set to detect notable differences between groups. Additionally, Mann-Whitney U test was performed to determine the source of these differences.

RESULTS

Out of the initial 200 videos analyzed on YouTube, a total of 46 videos met the inclusion criteria and were included in this study. The remaining 154 videos were excluded

from the evaluation for various reasons, including being non-English, lacking audio, lacking video content, being irrelevant to the topic, or being repetitive. Descriptive statistics regarding the demographics of the 46 included videos are presented in Table I.

Table I.

Descriptive statistical characteristics of the included videos.

	N:	Mean	Min.	Med.	Max.	S.D.
Number of views	46	102470,17	19	31004	729824	162279,17
Video duration (in minutes)	46	251,28	31	169	866	197,54
Time elapsed since upload (in days)	46	1933,02	170	1683,5	5206	1321,20
Number of likes	46	621,82	0	106,5	6100	1203,03
Number of dislikes	46	42,47	0	17	242	61,08
Number of comments	46	43,56	0	7	390	85,58
GQS (Global Quality Scale) score	46	3,69	1	4	5	1,2
DISCERN score	46	3,13	0	3	5	1,35
Interaction index	46	1,14	-0,18	0,47	7,45	1,61
Viewing rate	46	8976,71	7	1451	112801	20865,19

N: Number of videos; S.D.: Standard deviation; Min.: Minimum; Max: Maximum

The videos analyzed in this study had an average of 102.470 ± 162.279 views, 622 ± 1.203 likes, and 42 ± 61 dislikes and received 44 ± 86 comments. Video uploaders; When examined by gender, it was seen that the number of women (80.60%) was higher than the number of men (17.40%). However, it was found that the gender variable did not make a difference between the groups ($p > 0.05$).

The URL address, number of views, video duration (in minutes), time elapsed since upload (in days), number of likes, number of dislikes, number of comments, uploader source (dentists, healthcare institutions/employees, others), and gender of the narrator in each video included in the study were recorded. The interaction index [(number of likes–number of dislikes) / number of views $\times 100\%$] and viewing rate [number of views/times elapsed since upload $\times 100\%$] were calculated. Additionally, the parameters of the GQS, which provides information on the overall quality of the videos, were also calculated. Regarding the 46 videos included in the study

on YouTube related to "Teething," it was found that they were viewed an average of 102.470 ± 162.279 times, liked 622 ± 1.203 times, disliked 42 ± 61 times, and received 44 ± 86 comments. The GQS score for the videos was 3.69 ± 1.2 , and the Discern score was 3.13 ± 1.35 . The same researcher re-watched the videos, and the ICC coefficients for GQS and the reliability of the information indices were found to be 0.806 and 0.750, respectively. DISCERN, inter-researcher analysis for GQS scores Cohen Kappa score was 0.958 and 0.926 respectively and there was a high degree of reproducibility in terms of scoring. When classified according to the source of the videos, 13.04% ($n=6$) were uploaded by dentists, 56.52% ($n=26$) by healthcare institutions or employees (pediatricians, nurses, hospitals, psychotherapists), and 25% ($n=13$) by other YouTube channels. In the evaluation based on the sources of the videos, no statistically significant difference was found between the groups ($p > 0.05$) (Table II).

Table II. Evaluation of the videos according to their source

	Dentist (n = 6)					Others (n = 26)					Health employee (n = 14)					p
	Mean	Med.	S.D.	Min.	Max.	Mean	Med.	S.D.	Min.	Max.	Mean	Med.	S.D.	Min.	Max.	
Number of views	288,83	299,71	200	55	866	247,57	186	151,58	31	647	242,07	141,5	235,74	51	774	0,603
Video duration (in minutes)	1342	1180	830,10	176	2473	1874,8846	1445,5	1376,11	170	5206	2294,28	2314,5	1351,71	270	4220	,370
Time elapsed since upload (in days)	121106,33	203942,97	24013,5	282	519675	96121,15	33111,5	142405,57	55	542885	106274,29	27700,5	189487,5	19	729824	,981
Number of likes	424,83	91	591,66	14	1400	598,19	122	1249,82	1	6100	750,14	138,5	1354,43	0	4800	,912
Number of dislikes	62,83	15,5	87,61	0	198	37,07	12	57,42	0	242	43,78	30	58,04	0	217	,826
Number of comments	24	7,5	44,47	0	114	46,38	6,5	90,36	0	390	46,71	11,5	93,21	0	317	,865
GQS (Global Quality Scale) score	4,16	4,5	1,16	2	5	3,38	4	1,20	1	5	4,07	4	1,14	1	5	,077
DISCERN score	3,83	4	1,16	2	5	2,65	3	1,26	0	4	3,71	4	1,32	0	5	0,12
Interaction index	1,35	0,48	1,85	0,22	4,96	0,96	0,41	1,93	-0,18	7,46	0,98	0,54	1,17	0	5,21	0,75
Viewing rate	6054	1592	8557,04	160	21014	11020,28	1026,5	29631,03	7	112801	8550,8	1505	17545,94	10	84959	0,965

N: Number of videos; S.D.: Standard deviation; Min.: Minimum; Max: Maximum.

* Kruskal-Wallis test p values. There was no significant difference between the groups as a result of the test ($p > 0.05$).

When the videos were grouped according to the quality of information provided, it was determined that 6 (13.04%) videos had poor-quality content, 10 (21.74%) videos had moderate-quality content, and 30 (65.22%) videos had good-quality content (Figure 1).

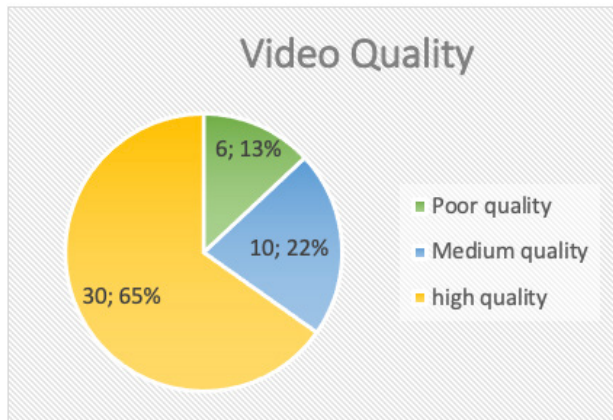


Figure 1. Distribution of Videos by Source (n; percentage%).

When categorizing the videos based on the quality of the information provided, it was observed that 6 (13.04%) videos were uploaded by dentists, 14 (30.43%) videos were uploaded by healthcare professionals and institutions, and 26 (56.52%) videos were uploaded by other channels (Figure 2).

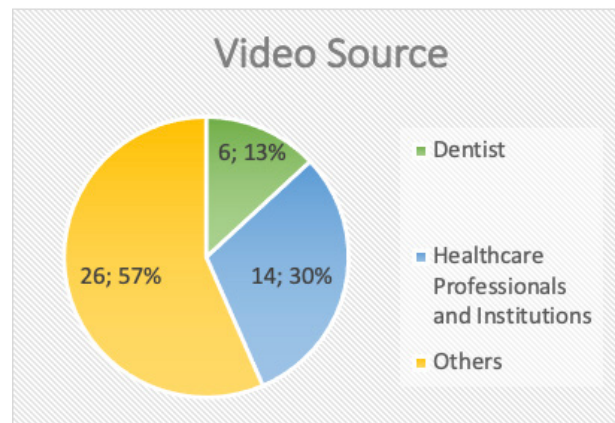


Figure 2. Distribution of videos according to the quality of information provided (n; percentage%).

Statistical analysis of the videos according to their sources was performed according to the Kruskal-Wallis test. There was a significant difference between the groups ($p < 0.05$). Mann-Whitney U test was performed to determine the source of this difference. The results are presented in Table III. Videos with good-quality content were found to have a significantly longer duration than those with moderate and poor-quality content ($p < 0.05$) Furthermore, videos of good and moderate quality had significantly higher view counts than those of poor quality. The interaction index, viewing rate, discern score, and GQS score showed significant differences among videos with good, moderate, and poor-quality content, with a decreasing trend observed in their respective values ($p < 0.05$).

Table III. Statistical analysis of videos by content quality

	Dentist (n = 6)					Others (n = 26)					Health employee (n = 14)					p
	Mean	Med.	S.D.	Min.	Max.	Mean	Med.	S.D.	Min.	Max.	Mean	Med.	S.D.	Min.	Max.	
Number of views	105,33a	112	55,34	31	163	150,6a	132,5	98,27	55	397	314b	265	212	72	866	0,002*
Video duration (in minutes)	2347,83	1722,5	1848,98	687	5206	2261	2314	1314,52	623	4301	1740,7	1495	1213,25	422,0		0,446
Time elapsed since upload (in days)	8315a	4941,5	9703,55	313	26133	115858,9b	51697,5	140288,7	923	437021	116838,3b	33111,5	180638,49	19	729824	0,40*
Number of likes	29,33	32	16,65	1	48	422	137	462,98	4	1200	806,93	189,5	1434,35	0	6100	0,116
Number of dislikes	4,5	10,07	0	0	25	55,5	41,5	71,86	0	242	45,73	17	61,66	0	217	0,115
Number of comments	6,83	5,5	7,98	0	22	17,5	11	20	0	58	59,6	13	102,23	00	390	0,559
GQS (Global Quality Scale) score	1,33a	1	0,51	1	2	2,9b	3	0,31	2	3	4,43c	4	0,5	4	5	0,000*
DISCERN score	0,33a	0	0,51	0	1	2,9b	3	0,31	2	3	3,9c	4	0,8	4	5	0,000*
Interaction index	0,61	0,44	0,61	0,09	1,77	0,47	0,32	0,46	0,12	1,73	1,47	0,54	1,90	-0,18	7,46	0,277
Viewing rate	324a	258	279,58	39	786	6084b	1895,5	8147,48	112	25226	11671,5c	2282	25080,87	7	112794	0,049*

N: Number of videos; Mean: Mean, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum. p-values indicating significant differences based on the Kruskal-Wallis test are marked with an asterisk (*). The Mann-Whitney U test was used for pairwise comparisons between groups. Lowercase letters within a row indicate similarities between groups, whereas different letters indicate differences between groups. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Table IV presents the results of the correlation analysis of the video parameters. Significant positive correlations were observed between the number of views, time since upload, interaction index, DISCERN score, and GQS score ($p < 0.01$). A negative correlation was found

between the time since upload and interaction rate ($p < 0.01$). Positive correlations were found between the number of views, likes, dislikes, comments, and viewing rates. Moreover, positive correlations were identified between the GQS, viewing rate, and DISCERN scores ($p < 0.01$).

Table IV. Statistical analysis of videos by content quality

	Number of views	Video duration (in minutes)	Time elapsed since upload (in days)	Number of likes	Number of dislikes	Number of comments	GQS	DISCERN	Interaction index	Viewing rate
Number of views	1,0	-0,504**	0,0	0,1	-0,2	0,2	0,447**	0,1	0,447**	0,524**
Video duration (in minutes)	-0,504**	1,0	0,3	0,1	0,3	0,0	-0,623**	0,0	-0,2	-0,2
Time elapsed since upload (in days)	0,0	0,3	1,0	0,874**	0,846**	0,620**	-0,2	0,946**	0,1	0,3
Number of likes	0,1	0,1	0,874**	1,0	0,805**	0,760**	0,1	0,886**	0,2	0,2
Number of dislikes	-0,2	0,3	0,846**	,805**	1,0	0,533**	-0,2	0,767**	0,1	0,1
Number of comments	0,2	0,0	0,620**	0,760**	0,533**	1,0	0,2	0,659**	0,2	0,2
GQS	0,447**	-0,623**	-0,2	0,1	-0,2	0,2	1,0	0,0	0,2	0,2
DISCERN	0,1	0,0	0,946**	0,886**	0,767**	0,659**	0,0	1,0	0,1	0,299*
Interaction index	0,447**	-0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	1,0	0,843**
Viewing rate	0,524**	-0,2	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2	0,299*	0,843**	1,0

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$.

DISCUSSION

The H0 Hypothesis of this study was rejected. A statistically significant difference was found between the quality of YouTube videos on teething symptoms in infants uploaded by non-healthcare professionals and the quality of videos uploaded by healthcare professionals.

Parents seek information about their infants' health by conducting online searches on websites, such as YouTube. The primary source of such research is healthcare professionals; however, the accessibility of medical information on the internet and the demand for remote healthcare services during the COVID-19 pandemic have led to a surge in the popularity of medical content on YouTube (20). Within the realm of pediatric dentistry, YouTube videos serve as a valuable source of information on various topics including oral hygiene, early childhood caries, and fluoride use (21-23).

The objective of this study was to analyze the content of YouTube videos focusing on teething symptoms in infants. With the rise in internet and social media usage, there has been a growing trend of both healthcare professionals and non-experts sharing videos related to teething symptoms in recent years.

When the videos were classified according to their sources, dentists, healthcare institutions and professionals (pediatricians, nurses, hospitals and psychotherapists) uploaded 69.56% ($n = 32$) of the total videos. Bozkurt et al. (17) found in their study on impacted canine teeth that the rate of videos uploaded by health professionals (dentists, orthodontists, surgeons) to provide educational information was 42% ($n = 26$). In a study evaluating 90 videos in 2020, Duman reported that 68.8% of the videos were uploaded by health-related professionals or websites. In

another study, the rate of videos uploaded by ordinary people was found to be 41.25% (12). As a result, YouTube videos on this topic were shared by different professional groups as well as non-professionals. Various parameters were employed to assess the reliability of these videos. The average GQS score for overall quality assessment was calculated as 3.69 ± 1.2 which is similar to another study (2). Videos categorized as moderate quality may offer valuable information on certain aspects while neglecting other important topics, but still provide limited yet useful information for patients. In this study, the high prevalence of videos related to eruption symptoms shared by non-professionals had an impact on the average GQS score. Previous research has consistently demonstrated that most YouTube videos are uploaded by non-dental professionals and are characterized by low quality (24).

According to the DISCERN analysis of the examined videos in our study, the average score was calculated as 3.13 ± 1.35 . The average DISCERN score of videos published by dental professionals was higher compared to those published by non-dental professionals. These findings indicate a higher level of reliability in the videos as assessed by the DISCERN analysis, but it should be noted that false information sharing is possible on YouTube because of the freedom of expression and often-uneditable nature of the content (25). Given the dynamic nature of YouTube, it is important to recognize that metrics, such as video views, likes, dislikes, and comments, can fluctuate over time and are susceptible to manipulation.

Although, unlike our study, another study found that medium quality video was the most common, statistical analysis of the relationship between the GQS score and the interaction index demonstrated significant differenc-

es among videos with good, moderate, and poor-quality information content. These findings are consistent with previous studies that have reported similar associations (2, 17, 26).

Statistically significant differences were observed among the groups when evaluating the videos based on their sources. Videos with good-quality information content were significantly longer in duration than those with moderate or poor-quality content. It was also observed that videos of good and moderate quality had significantly higher viewing counts than those of poor quality. Parents can acquire limited knowledge about their infants' teething symptoms, possible situations they may encounter during this process, experiential videos for comparison with peers, and brand-specific symptomatic treatments (2).

A statistically significant difference was found between the quality of YouTube videos on teething symptoms in infants uploaded by non-healthcare professionals and the quality of videos uploaded by healthcare professionals. The videos prepared by members of the medical profession tended to be complete and more accurate, and our study is similar to the study of Bezner et al., in this respect (14).

Our study has certain limitations. An evaluation was made based on the first results of the keyword research. At the end of each video, similar videos recommended by YouTube™ were ignored, and instead of these videos, the first search results were returned to determine the next video. In this context, the viewer's video experience may vary depending on individual video viewing habits.

Although there is a significant amount of dental eruption information available on the YouTube™ platform, our study does not directly investigate how this information is used by viewers. This gap may be the subject of future studies to evaluate how information obtained via the Internet contributes to patients' and parents' understanding of the diagnosis. Additionally, examining the role of other major social networks in digital information transmission may also be considered.

Given that internet use among parents will likely continue to increase, our findings highlight the continued need for quality information by patients, parents, and caregivers. Pediatric dentists, dentists, and other healthcare professionals should consider platforms such as YouTube™ to establish a foundation of reliable information.

CONCLUSION

The quality of information on teething-related topics on YouTube varies, with videos posted by nonprofessionals, particularly those of low quality. Reliable YouTube videos published by pediatric health experts would serve as a valuable resource for parents who cannot access health-care facilities for various reasons such as pandemics. Further research and support are required in these areas.

Ethics Committee Approval:

Not applicable.

Author Contributions:

Concept - E.E.Ç., B.M.; Design - B.M.; Supervision - E.E.Ç.; Resources - B.M.; Materials - E.E.Ç., B.M.; Data Collection and/or Processing - E.E.Ç.; Analysis and/ or Interpretation - E.E.Ç.; Literature Search - E.E.Ç., B.M.; Writing Manuscript - E.E.Ç., B.M.; Critical Review - E.E.Ç., B.M.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

1. Tsang AK, Annetta KL. Teething, teething pain and teething remedies. *International Dentistry South Africa* 2010; 12(5):48-61.
2. Topal BG, Tıraş M, Tanrikulu A. Assessment Of YouTube™ Videos As A Parent Information Source For Teething Symptoms. *Cumhuriyet Dental Journal Suppl* 2022; 114-8.
3. McIntyre GT, McIntyre GM. Teething troubles?. *British dental journal* 2002;192(5): 251-5.
4. American Academy of Pediatric Dentistry. AAPD Report. Clinical Affairs Committee - Infant Oral Health Subcommittee. Guideline on infant oral health care, 2012 (https://www.aapd.org/assets/1/7/g_infantoralthcare.pdf).
5. Ramos Jorge J, Pordeus I, Ramos Jorge M, Paiva S. Prospective longitudinal study of signs and symptoms associated with primary tooth eruption. *Pediatrics* 2011; 128(3):471-6.
6. Markman L. Teething: facts and fiction. *Pediatrics in Review* 2009; 30(8):e59-e64.
7. Wake M, Hesketh K, Lucas J. Teething and tooth eruption in infants: A cohort study. *Pediatrics* 2000; 106(6):1374-9.
8. Wake M, Hesketh K, Allen M. Parent beliefs about infant teething: A survey of Australian parents. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1999; 35(5):446-9.
9. Kozuch M, Peacock E, D'Auria JP. Infant teething information on the world wide web: Taking a byte out of the search. *Journal of Pediatric Health Care* 2015; 29(1):38-45.
10. Walsh AM, Hamilton K, White KM, Hyde MK. Use of online health information to manage children's health care: A prospective study investigating parental decisions. *BMC Health Services Research* 2015; 15(1):1-10.
11. Atkinson N, Saperstein SL, Pleis J. Using the internet for health-related activities: findings from a national probability sample. *Journal of Medical Internet Research* 2009; 11(1):e1035.
12. Alexa. The top 500 sites on the web. 2022: <https://www.alexa.com/topsites>.
13. Statista. Hours of video uploaded to YouTube every minute as of February 2020. 2020 <https://www.statista.com/statistics/259477/hours-of-video-uploaded-to-youtube-every-minute/> Bezner SK, Hodgman EI, Diesen, DL, Clayton, JT, Minkes, RK, Langer, JC, Chen, LE. Pediatric surgery on YouTube™: is the truth out there?. *Journal of Pediatric Surgery* 2014; 49(4):586-9.
14. Bezner SK, Hodgman EI, Diesen, DL, Clayton, JT, Minkes, RK, Langer, JC, Chen, LE. Pediatric surgery on YouTube™: is the truth out there?. *Journal of Pediatric Surgery* 2014; 49(4):586-9.
15. Sampson M, Cumber J, Li C, Pound CM, Fuller A, Harrison D. A systematic review of methods for studying consumer health YouTube videos, with implications for systematic reviews. *PeerJ* 2013; 1:e147.
16. Google Trends [Internet]. [Cited: June 28, 2023]. Available from: <https://trends.google.com/trends/>
17. Bozkurt AP, Gaş S, Özdal Zincir Ö. YouTube video analysis as a source of information for patients on impacted canine. *International Orthodontics* 2019; 17(4):769-75.
18. Chamock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1999; 53(2):105-11.
19. Bernard A, Langille M, Hughes S, Rose C, Leddin D, Van Zanten SV. A systematic review of patient inflammatory bowel disease information resources on the World Wide Web. *Official Journal of the American College of Gastroenterology* 2007; 102(9):2070-7.
20. Gholami-Kordkheili F, Wild V, Strech D. The impact of social media on medical professionalism: a systematic qualitative review of challenges and opportunities. *Journal of Medical Internet Research* 2013; 15(8):e184.
21. Duman C. YouTube™ quality as a source for parent education about the oral hygiene of children. *International Journal of Dental Hygiene* 2020; 18(3):261-7.
22. Egil E, Altan Salli G. Youtube as a source of information on fluoride therapy. [HYPERLINK "https://www.researchgate.net/journal/Fluoride-0015-4725"](https://www.researchgate.net/journal/Fluoride-0015-4725) *Fluoride* 2020; 53(2):292-301.
23. Elkarmi R, Hassona Y, Taimeh D, Scully C. YouTube as a source for parents' education on early childhood caries. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2017; 27(6):437-43.
24. Simsek H, Buyuk SK, Cetinkaya E, Tural M, Koseoglu, MS. "How I whiten my teeth": YouTube™ as a patient information resource for teeth whitening. *BMC Oral Health* 2020; 20(1):1-6.
25. Butler DP, Perry F, Shah Z, Leon-Villapalos J. The quality of video information on burn first aid available on YouTube. *Burns* 2013; 39(5):856-9.
26. Simsek H, Buyuk, SK, Cetinkaya E. YouTube™ as a source of information on oral habits. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry* 2020; 38(2):115-8.

Correspondence address
Yazışma adresi

Berker OKAY
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye
drberkerokay@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 06 Temmuz 2023

Kabul Tarihi / Accepted : 05 Şubat 2024

E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

**Okay B., Güler A., Mengi N.,
Arvas E., Hayzaran O., Akkoç G.**
Lenfadenopati Tanısı ile Servis Yatışı
Olan Çocukların Retrospektif Olarak
Değerlendirilmesi

Akd Tıp D 2024;10(3): 434-442

Berker OKAY
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-1506-9110

Ahsen GÜLER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0009-0001-3726-2579

Nazife MENGİ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0009-0003-9797-5559

Emin ARVAS
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0009-0004-1840-2355

Ozan HAYZARAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0009-0001-3482-5380

Gülşen AKKOÇ
Marmara Üniversitesi,
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-1444-1187

Lenfadenopati Tanısı ile Servis Yatışı Olan Çocukların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Hospitalized Children with a Diagnosis of Lymphadenitis

ÖZ

Amaç:

Lenfadenopati çoğunlukla enfeksiyona sekonder ortaya çıkmakla beraber nadiren altta yatan malign bir hastalığın belirtisi de olabilir. Klinisyenler için zorluk, altta yatan ciddi hastalığı atlamamak için dikkat ederken, bir yandan da agresif değerlendirmeyi ne zaman yapması gerektiğini belirlemektir. Çalışmamızda, konu hakkındaki bilgilerimizi artırmak ve klinisyene tanı koymada ve tedaviyi belirlemede yardımcı olacak özellikleri belirlemek istedik.

Gereç ve Yöntemler:

Retrospektif olarak 01.03.2019-31.10.2022 tarihleri arasında hastanemiz çocuk servislerinde lenfadenopati tanısı ile yatan, 1 ay-18 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi (n=35). Lenfadenopatinin saptandığı bölgeye göre hastalar üç gruba ayrıldı: i) aksiller lenfadenopati, ii) servikal lenfadenopati ve iii) inguinal lenfadenopati.

Bulgular:

Çalışmada hastaların 21'i (%60) erkekti ve hastaların yaş ortancası 75 (7-191) aydı. En sık Epstein Barr Virusü (%38) saptanırken, doku ve abse kültüründe en sık metisiline dirençli Staphylococcus aureus (%37,5) üremesi görüldü. Ampisilin-sulbaktam (%91,4) ve klindamisin (%60) en sık uygulanan tedavilerdi. Hastaların %82,9'u başlangıç tedavisi ile klinik olarak düzeliyor, altı hastanın tedavisi tekrar düzenlendi. Hastaların yatış süresi 8 (2-24) gün, hastanede intravenöz tedavi süresi 8 (2-21) gün olarak saptandı. Servikal ve inguinal lenfadenopati gruplarında C-reaktif proteini ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri aksiller gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (p<0.001). Laktat dehidrogenaz düzeyleri ise inguinal lenfadenopati olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı yüksekti (p<0.001).

Sonuç:

Servis yatış ihtiyacı olan tüm hastalardan, gerekli endikasyonlara göre mikrobiyolojik etkenlere yönelik tahlilleri gönderilmesi tedavi etkinliği ve süresinin belirlenmesi

açısından uygun olabileceğini düşünmekteyiz. Ülkemizde Metisiline dirençli Staphylococcus aureus görülme sıklığı sebebiyle klindamisin tedavisinin ampirik başlanması düşünülebilir. Antibiyoterapinin en az 7 gün verilmesi komplikasyon ve relapsları önleyebilir.

Anahtar Kelimeler:

Antibiyotik Direnci, Çocuk, Lenfadenopati

ABSTRACT

Objective:

Lymphadenitis mostly occurs secondary to infection; it may rarely be a symptom of an underlying malignant disease. In this study, we wanted to increase our knowledge on the subject and to identify features that will help the clinician to diagnose and determine the treatment.

Materials and Methods:

Patients aged between 1 month and 18 years who were diagnosed with lymphadenitis in the Pediatric Services between 01.03.2019 and 31.10.2022 were included in the retrospective study. Patients were divided into three groups according to the region of lymphadenitis: i) axillary lymphadenitis, ii) cervical lymphadenitis and iii) inguinal lymphadenitis.

Results:

Twenty-one of the patients were male and the median age of the patients was 75 (7-191) months. While Epstein Barr Virus was detected most frequently (39%), methicillin-resistant Staphylococcus aureus (37.5%) growth was most common in tissue and abscess cultures. Ampicillin-sulbactam (91.4%) and clindamycin (60%) were the most common treatments. While 82.9% of the patients improved clinically with the initial treatment, the treatment of six patients was adjusted. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate levels in cervical and inguinal lymphadenitis groups were statistically significantly higher than in the axillary group ($p<0.001$). Lactate dehydrogenase levels were significantly higher in the inguinal group than in the other two groups ($p<0.001$).

Conclusion:

We think that it may be appropriate to perform microbiological analysis in patients who need ward hospitalization. Due to the prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in our country, empirical initiation of clindamycin treatment may be considered. Administration of antibiotics for at least 7 days can prevent complications and relapses.

Key Words:

Antibiotic Resistance, Child, Lymphadenitis

GİRİŞ

“Lenfadenopati”, lenf düğümlerinin iltihabi sürecini ifade eder (1, 2). Lenfadenopati, çocuklarda yaygın saptanılan bir fizik muayene bulgusudur. Genellikle kendi başına klinik olarak önemli değildir. Ancak, altta yatan malignite gibi ciddi bir hastalığın belirtisi de olabilir. Klinisyenler için zorluk, altta yatan ciddi hastalığı olan çocuklarda zamanında, spesifik tanıları koyarken çoğu çocuğun agresif değerlendirmesini ve biyopsisini önlemektir (1, 2). Lenfadenopatinin en sık nedenleri enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar iken, malignite ihtimali de göz ardı edilmemelidir (3). Çocuklarda periferik lenfadenopati genellikle iyi huyludur ve kendi kendini sınırlar. Özellikle birinci basamakta ilk başvuru sırasında her hastada altta yatan etiyojolojiyi belirlemek gerekli değildir (4). Değerlendirmenin aciliyeti ve kapsamı hastada “B semptomları” olarak da adlandırılan ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi semptomların bulunup bulunmadığına göre belirlenir. Servis yatışı gerektiren hastalar; ileri tetkik gereken, intravenöz antibiyoterapi ihtiyacı duyan, B semptomları taşıyan veya anemi hepatosplenomegali ya da atipik yerleşimli lenfadenopati saptanılan ve sistemik hastalık açısından tarama ve daha detaylı incelemelere gerek duyulan hastalardır (5). Bu durumlarda biyopsi gibi daha agresif işlemler yapılabilir.

Lenfadenopati ile başvuran hastalarda görüntülemenin yapılacağı zaman ve durumlar hakkında net kılavuz bulunmamaktadır. Fakat yatışı gerektiren, tedaviye rağmen klinik gerileme saptanmayan, malignite açısından risk faktörü taşıyan hastalarda ultrasonografi tercih edilebilir.

Lokalize lenfadenopatiler servikal, supraklaviküler, aksiller, inguinal ve epitrokleolar olarak ayrılabilir. Supraklaviküler ve epitrokleolar lenfadenopati sıklıkla patolojik bir durumu gösterir ve malignite ile ilişkili olabilir (6). Ön servikal lenf nodları, çeşitli baş ve boyun enfeksiyonlarında ve toksoplazmoz, Epstein-Barr virüsü (EBV) veya sitomegalovirüs enfeksiyonu, stafilokok enfeksiyonları gibi sistemik enfeksiyonlarda genişler. Büyümüş servikal nodları olan hastaların sadece dörtte birinde başka bir ciddi hastalık vardır (3). Bartonella henselae'nin sebep olduğu kedi tırmığı hastalığı da dahil olmak üzere enfeksiyonlar, aksiller lenfadenopatinin yaygın nedenleridir (7). Çocuklarda inguinal lenfadenopati, lenf nodları çok büyük (>3 cm) olmadıkça genellikle spesifik bir neden ile ilişkili değildir (8).

Biz bu çalışmamızda, çocuk servisimizde lenfadenopati tanısı ile yatarak tedavi alan hastaları tarayarak, konu hakkındaki bilgilerimizi artırmak ve klinisyene tanı koymada yardımcı olacak özellikleri belirlemek istedik. Ayrıca hangi hastalara görüntüleme gerektiğini ve tedavinin hangi koşullarda intravenöz olarak devam etmesinin önerildiği durumları saptamayı amaçladık. Lenfadenopati ile başvuran hastaların ilk ve ikinci basamak tetkikleri belirleme, tedaviye etkin başlama, optimal tedavi süresi, ayaktan tedaviye uygunluk durumlarını netleştirmeyi hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Çalışmamıza 01.03.2019-31.10.2022 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Servislerinde lenfadenopati sebebiyle yatan, 1 ay-18 yaş aralığında olan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, şikayetleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme [ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MR), bilgisayarlı tomografi (BT)] raporları, saptanan lenfadenopatinin boyutu-şekli-hareketliliği-lokalizasyonu, doku/abse kültürleri ve mikrobiyolojik etkenlerin antikor veya antijen sonuçları, periferik yayma özellikleri, biyopsi gerekliliği, tedavi değişiklik ihtiyacı, ilk semptom ile tanı arasında geçen süre, yatışı sırasında aldığı antibiyoterapi ve süresi, tedavi değişiklik ihtiyacı olup olmadığı, taburculuk sonrası ayaktan tedavi ile ilaç etken maddeleri ve süresi hastane bilgi sistemi üzerinden dosyalarına not edilerek değerlendirildi.

Lenfadenopatinin saptandığı bölgeye göre hastalar üç gruba ayrıldı: i) aksiller lenfadenopatisi olanlar, ii) servikal lenfadenopatisi olanlar ve iii) inguinal lenfadenopatisi olanlar. Tüm tanımlar servisten sorumlu çocuk enfeksiyon uzmanı tarafından konuldu.

Laboratuvar Değerlerinin ve Tedavinin Yorumlanması

Serumdan Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Ürik asit, Laktat dehidrogenaz (LDH), Potasyum ve C-Reaktif Proteini (CRP) testleri Beckman Coulter AU5800 cihazında çalışılmıştır. K2EDTA içeren plastik tüplere alınan venöz kandan Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, Hemogloblin ve Trombosit testleri Sysmex XE-2100 cihazında, Eritrosit sedimentasyon hızı (Erythrocyte Sedimentation Rate; ESR) testi VES-MATIC CUBE 30 cihazında çalışılmıştır. CRP için pozitif değer 5 mg/L'nin üstü değerler olarak belirlenmiştir. Lökosit ve nötrofilin için yaşa göre normal değerler kullanıldı (9). Periferik yaymalar servisten sorumlu uzman doktor tarafından incelendi. Adenovirus, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), Influenza A/B ve Resprituvar sinsityal virus (RSV) tahlilleri, Biospeedy ters transkriptaz kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu tespit kiti kullanılarak oro-nazofaringeal sürüntüler (Bioksen ArGe Teknik Co. Ltd; Türkiye) üzerinde yapıldı. Mycoplasma pneumoniae, Epstein Barr virüs (EBV), Parvovirus B19, Rubella virüs ve Toxoplasma gondii antikorları, serum örneklerinden (IgM-IgG) ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ile çalışıldı. Stafilokok, streptokok ve enterokok üremeleri için numuneler uygun besiyerlerine ekilerek takip edildi. Tedavi süreleri ve antibiyoterapi rejimleri hastane bilgi sistemi üzerinden elde edildi. Taburculuk sonrası yazılmış olan reçeteler ve hastanın kontrole geldiğinde sisteme işlenmiş olan anamnezleri üzerinden tedavi süresi, yeni tedavi ve oral tedavi süresi hesaplandı. Tüm hastaların taburculuk sonrası birinci ve dördüncü aylarda kontrole çağrıldığı, bu süre zarfında relaps saptanmadığı görüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 for Windows programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum (min.), maksimum (maks.) ve medyan (alt ve üst sınır) olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlanamadığında bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Gruplarda oranların karşılaştırmaları Ki Kare testi ile analiz edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik izin alındı (12.04.2023 tarih ve 76-2023 karar nolu). Çalışma, Araştırma ve Yayın Etiğine, Helsinki Deklarasyonu İlkeleri'ne uyularak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Lenfadenopati Olgularının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın 21'i (%60) erkekti ve hastaların yaş ortancası 75 (7-191) aydı (ortalama ve standart sapma $75,6 \pm 52,8$ ay). Başvuru şikayetleri sıralandığında şişlik (%94,3), ağrı (%77,1) ve ateş (%37,1) en sık şikayetlerdi. Hastaların %42,9'unda başvuru esnasında etkilenen lenf nodu bölgesinde kızarıklık varken, %54,3'ünde lenf nodu hareketsizdi. İki hastada (%5,7) eşlik eden hepatosplenomegali mevcuttu. Hastaların laboratuvar değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

On altı hastanın (%45,7) antikor taylorlerinde ve sürüntü antijenlerinde mikrobiyolojik etkenler saptandı. En sık Epstein Barr Virüsü (%38), Mycoplasma pneumoniae (%12,5), Rhinovirus (%12,5) ve Parvovirus B19 (%12,5) aktif enfeksiyonu saptandı. Influenza (%6,25), Rubella (%6,25) ve Toxoplasma gondii (%6,25) diğer saptanan etkenlerdi. Sekiz hastanın (%22,9) doku/abse kültürlerinde bakteriyel enfeksiyonlar saptandı, yarısından çoğunda stafilokok üremesi görüldü. Metisiline dirençli staphylococcus aureus (MRSA) (%37,5), metisiline duyarlı Staphylococcus aureus (MSSA) (%25) ve birer hastada da enterococcus raffinosus, koagülaz negatif Staphylococcus ve Streptococcus anginosus görüldü.

Yedi hastaya biyopsi yapıldı, alınan patoloji örneklerinde ikisinde abse ile uyumlu görünüm, ikisinde kronik nekrotizan granümatöz iltihap ve iki hastada kedi tırnağı hastalığı ile uyumlu görünüm saptanırken, bir hastanın biyopsi sonucu normal görüldü. Periferik yayma yapılan tüm hastaların sonuçları normal saptandı, atipik hücre, downey hücresi veya blast görülmeydi.

Tablo I. Laboratuvar Bulguları

	Aksiller LAP	Servikal LAP	Inguinal LAP	Toplam
	Ort.±SD Min.-Maks. (Median)	Ort.±SD Min.-Maks. (Median)	Ort.±SD Min.-Maks. (Median)	Ort.±SD Min.-Maks. (Median)
Lökosit /uL	9578,3 ± 2015,8	12900,0 ± 6623,6	11810,0 ± 4689,0	12081,4 ± 5698,1
Nötrofil /uL	2000-8770 (5195)	2150-18400 (5055)	3450-12900 (5570)	2000-18400 (5055)
Lenfosit /uL	2300-5930 (3015)	990-8600 (3190)	1420-7510 (3385)	990-8600 (3250)
Trombosit/uL	338833 ± 94200	316571 ± 116412	280375 ± 64586	312114 ± 102521
Hemoglobin g/dL	12,6 ± 1,3	12,1 ± 1,7	11,5 ± 1,2	12,0 ± 1,6
*CRP mg/dL	0-13,2 (0,65)	0,4-219,2 (30,4)	0,3-224,5 (69,2)	0-224,5 (15,6)
†ESR mm/saat	2-39 (12)	4-111 (39)	2-42 (36,5)	2-111 (31,5)
‡AST IU/L	26-108 (28)	17-231 (31)	17-38 (30,5)	17-231 (31)
§ALT IU/L	11-39 (15)	6-201 (17)	8-14 (10)	6-201 (14)
Ürik Asit mg/dL	4,0 ± 1,2	3,3 ± 1,4	3,6 ± 0,8	3,5 ± 1,3
¶LDH U/L	223-326 (279)	207-369 (287)	473-2213 (1343)	207-2213 (295)
Potasyum mEq/L	4,3 ± 0,7	4,5 ± 0,4	4,3 ± 0,3	4,4 ± 0,4

*CRP: C-reaktif protein

†ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

‡AST: Aspartat aminotransferaz

§ALT: Alanin aminotransferaz

¶LDH: Laktat dehidrogenaz

Ampisilin-sulbaktam (%91,4) ve klindamisin (%60) en sık tedaviler olarak görüldü. İki hastaya azitromisin, iki hastaya amikasin ve birer hastaya metronidazol, seftriakson, teikoplanin verildiği görüldü. Azitromisin verilen hastaların ikisi de kedi tırmığı hastalığı tanısı almış hastalardı. Hastaların %82,9'u başlangıç tedavisi ile klinik olarak düzeliirken altı (%17,1) hastanın tedavisi değiştirildi. İki hastaya dörtlü anti-tüberküloz tedavi başlanırken, birer hastanın tedavisi mevcut tedaviye cevap olmadığı için teikoplanin, seftriakson, azitromisin ve gentamisin olarak düzenlendi.

Hastaların yatış süresi 8 (2-24) gün, hastanede intravenöz tedavi süresi 8 (2-21) gün olarak saptandı. İlk semptom ile tanı arasında geçen ortalama süre 7 (1-40) (ortalama ve standart sapma 10,1 ± 11,5) gün olarak görüldü. Ayaktan alınan oral tedavi süresi ise 1 (0-180) gündü. Tedavi süresi 180 gün olan iki hastanın da anti-tüberküloz tedavisi

aldığı görüldü. Anti-tüberküloz tedavi alan hastalar çıkarıldığında oral tedavi süresi 1 (0-6) gün idi. Kontrol tarihine kadar sistemden takip edilen hiçbir hastada relaps veya komplikasyon görülmedi.

Grupların Karşılaştırılması

Aksiller lenfadenopati grubunda (Grup 1) altı hasta (%17,1), servikal lenfadenopati grubunda (Grup 2) 21 hasta (%60) ve inguinal lenfadenopati grubunda (Grup 3) sekiz hasta (%22,9) vardı. Grup 1'in yaş ortancası [133 (68-191) ay], Grup 2 [66 (13-167) ay] ve Grup 3'ten [56,5 (7-139) ay] daha yüksekti ama istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.161). Şikayet ve bulguların dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

Lenfadenopatinin saptandığı bölge ve son tanıların değerlendirilmesi Tablo III'te sunulmuştur.

Tablo II. Grupların şikayet ve bulguları

	Toplam		Aksiller LAP		Servikal LAP		Inguinal LAP		P*	
	n	%	n	%	n	%	n	%		
ŞİKAYET										
Ateş	13	37,1	0	0,0	11	52,4	2	25,0	0,062	
Ağrı	27	77,1	3	50,0	17	81,0	7	87,5	0,287	
Şişlik	33	94,3	6	100	21	100	6	75,0	0,067	
BULGULAR										
Kızarıklık	15	42,9	2	33,3	9	42,9	4	50,0	0,898	
Lap hareketli mi?	Hayır	19	54,3	2	33,3	10	47,6	7	87,5	0,075
	Evet	16	45,7	4	66,7	11	52,4	1	12,5	
Diğer bulgu (Hepato-splenomegali)	2	5,7	0	0,0	1	4,8	1	12,5	0,659	
Ultrasonografi (mm) Median (Min.-Maks.)	23	(8,5-65)	28	(17-43)	22	(8,5-60)	25,5	(10-65)	0,503**	

*Ki-kare testi, **Kruskal Wallis Test

Tablo III. Lenfadenopatinin bulunduğu bölge ve son tanılar değerlendirilmesi

Son Tanılar	Aksiller LAP (n, %)	Servikal LAP (n, %)	Inguinal LAP (n, %)
Metisilin Duyarlı Staphylococcus ureus	1 (%16,7)	1 (%4,8)	0 (%0)
Metisilin Dirençli Staphylococcus aureus	0 (%0)	2 (%9,6)	1 (%12,5)
Koagulaz Negatif Staphylococcus	0 (%0)	1 (%4,8)	0 (%0)
Streptococcus Anginosus	0 (%0)	1 (%4,8)	0 (%0)
Enterococcus Raffinosus	0 (%0)	1 (%4,8)	0 (%0)
Hansola Bordetella	1 (%16,7)	1 (%4,8)	0 (%0)
Mycoplasma Pneumoniae	1 (%16,7)	1 (%4,8)	0 (%0)
Mycobacterium Tuberculosis	0 (%0)	2 (%9,6)	0 (%0)
Epstein Barr Virusu	0 (%0)	5 (%23,8)	1 (%12,5)
Rhinovirus	0 (%0)	2 (%9,6)	0 (%0)
İnfluenza	0 (%0)	1 (%4,8)	0 (%0)
Rubella	0 (%0)	1 (%4,8)	0 (%0)
Parvovirus B19	1 (%16,7)	1 (%4,8)	0 (%0)
Toxoplazma	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)
Abse	0 (%0)	2 (%9,6)	0 (%0)

Grupların tedavi ve yatış sürelerinin karşılaştırmaları Tablo IV’te gösterilmiştir.

Tablo IV. Gruplar arasında tedavi ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

Tedavi değişikliği	Yok	Aksiller LAP		Servikal LAP		Inguinal LAP		p*
		4	66,7%	17	81,0%	8	100%	
	Var	2	33,3%	4	19,0%	0	0,0%	0,309**
Yatış Günü		6-18 (10,5)		2-24 (7)		3-16 (7,5)		0,324
Min.-Maks. (Median)								
Tedavi Süresi		6-18 (8,5)		2-21 (7)		3-16 (7,5)		0,512
Min. -Maks. (Median)								
İlk Semptom İle Tanı Arasında Süre Min. -Maks. (Median)		2-60 (19,5)		1-35 (7)		2-30 (4)		0,149
Ayaktan Aldığı Oral Tedavi		0-7 (1)		0-180 (1)		0-1 (0)		0,029
Min. -Maks. (Median)								
Toplam Tedavi Süresi		0-13 (8,5)		0-180 (8)		0-7 (0)		0,018
Min. -Maks. (Median)								

*Kruskal Wallis Testi, **Ki-kare testi,

ALT değeri Grup 2’de iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0.017$). Yine Grup 2 ve Grup 3’te CRP ve ESR düzeyleri Grup 1’e göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$). LDH düzeyleri ise Grup 3’te diğer iki gruba göre anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Gruplar arasında lökosit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.126$). Grupların ayaktan aldığı oral tedavi ve tedavi sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0,029$ $p=0,018$). Grup 2’nin ayaktan aldığı oral tedavi ve tedavi süresi Grup 3’ten yüksekti (sırasıyla $p=0,010$ $p=0,004$). Tüberküloz hastaları çıkarılarak tekrar bakıldığında oral tedavi ve toplam tedavi süreleri aralarında istatistiksel fark görülmedi ($p=0.212$).

TARTIŞMA

Çalışmamız tanımlayıcı bir çalışma olup, birincil çıkarımımız servis yatışı ihtiyacı olan hastalarda viral ve bakteriyel etkenler açısından dikkatli olunması gerektiğini düşünmemizdir. Ayrıca basit bir tahlil olan periferik yaymanın lenfadenopati sebebiyle servis yatışı planlanan her hastaya yapılması, özgül bulgular varlığında viral antikor/antijen sonuçları çıkana kadar yol gösterici olacağına inanıyoruz. MRSA sıklığı sebebiyle ülkemizde bu hastalarda klindamisin tedavisinin ampirik başlanması düşünülebilir. Yakın tarihli yapılmış çalışmalar erkek sayısının çalışmamızdaki gibi daha fazla olduğunu göstermiştir (10, 11). Ancak diğer çalışmalara göre yaş ortalamaları çalışmamızdan daha küçüktü (10, 11). Çalışmamızdaki yaş grubu ortalaması biraz daha yüksekti, bu durumun coğrafi sebeplere bağlı olması düşünülebilir. Özellikle okul çağındaki erkek çocuklarda lenfadenopati sebebiyle

servis yatışı ihtimali açısından daha dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların en sık başvuru sebepleri şişlik, ağrı ve ateşti. Lenfadenopati tanısı konulan çocukların en sık başvuru sebepleri çalışmamıza benzer şekilde ağrı, şişlik ve ateşti (12, 13). Saptanan ek sık sebep genellikle EBV olarak görüldü (11, 14, 15). Çalışmamızda da EBV en sıkken, onu diğer üst solunum yolu enfeksiyonu sebepleri takip etti. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'deki en sık parazitik enfeksiyon sebebi olan Toxoplazma gondii de saptadığımız etkenler arasındaydı (16). Yine diğer bir sık sebep olan Bartonella henselae'nin sebep olduğu kedi tırmığı hastalığı da iki hastada mevcuttu. Çoğu vaka da serolojik testler ile tanı koymak zordur ve biyopside histolojik olarak granülatöz görünüm mevcuttur (17). Tanısı zor konulabilen bu durumlar için hastalardan anamnez alırken dikkat etmek, tanı ve tedavide hekimin işlerini kolaylaştırabilir. Ayrıca her ne kadar bizim çalışmamızda periferik yaymalar normal görülmüş olsa da en sık sebeplerin ayrımı için çok değerlidir. EBV'de Downey hücrelerinin görülmesi, seroloji sonuçları çıkana kadar yol gösterici olabilir (15, 18).

Çalışmamıza servise yatırılan hastalar dahil edildiği için tüm hastaların görüntülenmesi vardı. Ulusal rehberler ile tam bir fikir birliği olmamasına karşı bazı uzmanlar ultrasonografinin birinci basamak tetkikleri arasında olmaması gerektiğini söylemektedir (19). Fakat yatış gerektiren, tedaviye rağmen klinik gerileme saptanmayan, malignite açısından risk faktörü taşıyan hastalarda ultrasonografi tercih edilebileceğini düşünmekteyiz. Yatış öncesinde abse mevcudiyetini saptamak ve tedaviye cevabın kontrolünü sağlamak için ultrasonografi; basit, hızlı ve ucuz bir yöntem olarak kullanılabilir.

Yapılan çalışmalarda bölgesel olarak metisilin dirençli stafilokok oranlarının çok değişken olduğu görülmüştür (10, 15, 20). Özellikle ABD gibi metisilin dirençli suşların yüksek olduğu ülkelerde ampirik tedavinin bu durum göz önüne alınarak başlanması önerilmektedir (21). Avrupa ve Doğu Asya'da metisilin duyarlı suşlar daha fazla iken ülkemizde metisilin dirençli suş oranının yüksek olduğu görülmektedir (22, 23). Çalışmamızda da en sık olarak MRSA görülmüş olup, ülkemizde ampirik tedavi rejimi planlanırken bu durumun göz önüne alınması gerektiğini ve ileriye yönelik daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Avustralya ve Avrupa gibi MRSA yaygınlığının düşük olduğu bölgelerde, en yaygın patojenler olmaya devam eden MSSA ve Grup A Streptokoklara karşı güçlü bakterisidal aktivitesi nedeniyle birinci basamak tedavi olarak dar spektrumlu beta-laktam antibiyotikler önerilmektedir (24). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %90'ından fazlası ampicilin-sulbaktam ile tedavi edildi. Yarısından çoğuna bu tedavinin yanına klindamisin tedavisi eklendi. Klindamisin deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında

kullanımı genellikle MRSA'ya karşı etkinliğinin yanı sıra anti-toksin etkileri, yumuşak dokulara mükemmel penetrasyonu ve büyümenin durağan fazında bakterileri öldürmedeki etkinliğine dayanır (25, 26). Ama son zamanlarda klindamisin direncinin de yükseldiği ile ilgili yayınların artışı klindamisin kullanımını öncesinde de dikkatli bir karar vermeyi gerektirmektedir (27). Çalışmamızda yalnızca bir hastaya üçüncü kuşak sefalosporin başlandığı görüldü. Küresel olarak artan antimikrobiyal direnç oranları göz önüne alındığında büyük ölçüde üçüncü kuşak sefalosporinler dahil olmak üzere aşırı antibiyotik kullanımı yakından düzenlenmelidir (28). Bu, özellikle bakteriyel lenfadenopati gibi dar spektrumlu ajanların tercih edildiği hastalarda daha da önemli hale gelmektedir. Bakteriyel lenfadenopati bağlamında dar spektrumlu antimikrobiyallerin uygun kullanımını sağlamak için önlemler alınması gerekecektir. Bugüne kadar, hiçbir randomize kontrollü çalışma, yetişkinlerde veya çocuklarda akut bakteriyel lenfadenopati veya deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için klindamisin içeren ve içermeyen beta-laktamların kullanımını karşılaştırmamıştır. Bu konular hakkında geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ampicilin-sulbaktam ve klindamisin tedavi rejimi ile hastaların beşte dördünün düzeldiği görüldü. Tedavisi değiştirilen hastaların ikisinin tüberküloz lenfadenopati saptanması sebebiyle tedavinin değiştirildiği anlaşıldı. Ayrıca azitromisin başlanan iki hasta da kedi tırmığı tanısı almış hastalardı. Çoğu kedi tırmığı hastalığı kendi kendini sınırlar ama yayılım ve iç organ tutulumu ihtimaline karşı uzmanlar azitromisin antibiyoterapisi ile tedavisini önermektedir (29). Ayrıca tedavi ile semptom süresinin kısaldığı bildirilmiştir (30). Kedi tırmığı hastalığında azitromisin tedavisi ile ilgili çalışmalar mevcutken, diğer antibiyoterapiler ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların yatış süresi 8 (2-24) gün, hastanede intravenöz tedavi süresi 8 (2-21) gün saptandı. Ayaktan alınan oral tedavi süresi ise 1 (0-6) gündü. Yakın tarihli yapılmış bir çalışmada komplike olmayan hastalıkta $3,7 \pm 2,2$ gün, komplike hastalıkta $5,1 \pm 2,8$ gün hastanede iv tedavi aldığı toplam tedavi süresinin ise komplike olmayan hastalığı olan çocuklar toplam $9,7 \pm 3,4$ gün ve komplike hastalık grubunda $13,5 \pm 5,8$ gün olduğu görülmüştür (10). Uzmanlar genellikle çalışmamızda olduğu gibi ortalama yedi günlük tedavinin yeterli olduğu konusunda hemfikirlerdir (31). Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hastaları komplike ve komplike olmayan şekilde ayırt edemedik. Özellikle taburculuk sonrası oral tedavi kullanım sürelerinin, prospektif bir çalışma yapılarak tam olarak tespit edilmesi çocuklarda tedavi protokolünün belirlenmesi adına yararlı olabilir. Çalışmamızda, neredeyse hastaların tamamına yakınının tüm tedavisi yatış süresi boyunca hastanede tamamlanmış olup, taburculuk sonrası oral tedavi ile devam etmek yerine klinik olarak tamamen düzelmeye olana kadar hastane

yatışının devam ettiği fark edilmiştir. Bu da bazı durumlarda hem maliyet hem de zaman açısından, hem hekimi hem de hastayı yoran bir durum olabilmektedir. Hangi hastaların erken taburcu edilerek oral tedavi ile takip edilebileceğini gösterecek ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle okul yaş grubu çocuklarda, okula gidilmeyen gün sayısının azaltılması açısından önemlidir. Yine çalışmamızda ilk semptom ile tanı arasında geçen süre 7 (1-40) ($10,1 \pm 11,5$) gün olarak görüldü. Yakın dönemli bir araştırmada da ilk semptom ile başvuru arasındaki süre $4,2 \pm 3,1$ gün olarak bulunmuştur (10). Ülkemizde semptomlar sonrası başvurunun erken teşhis ve doğru tedavi ile hastaların yatış süresinin azaltılabileceği, komplikasyon ve nüks olmadan hastaların normal hayatına dönmesinin sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Diğer çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da en sık servikal lenfadenopati hastası vardı (10, 22). Grup 1'in yaş ortalaması, diğer iki gruptan yüksekti. Tarafımızca bu konu ile ilgili bir literatür bilgisi bulunamamıştır. Ama bu durumun, aksiller lenfadenopati ailelerin ve küçük yaşta çocukların fark etmesindeki zorluk sebebiyle, daha yüksek yaş gruplarında görüldüğünü düşünmekteyiz.

Grupların karşılaştırılmasında Grup 2'de ALT seviyelerinin anlamlı yüksek olmasının sebebinin, çalışmamızda EBV'nin en sık Grup 2'de görülmesi ve EBV'ye bağlı ALT yüksekliklerinin olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz (32). Grup 2 ve Grup 3 hastalarında CRP ve Sedim düzeylerinin Grup 1 hastalarından yüksek olmasının sebebi, Grup 1'de dahil hastaların semptom ile hastane başvurusu arasında geçen sürenin diğer iki gruba göre yüksek olması, lenfadenopatilerin genellikle kendi kendilerini sınırlaması sebebiyle başvuru anında akut faz reaktanlarında düşüklük saptanmış olabiliriz (4). LDH düzeylerinin Grup 3'te yüksek olma sebebi ise hepatosplenomegali saptanan hastanın bu grupta olması yüzünden olabilir (33).

Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamız kısıtlılığı tek merkez ve retrospektif bir çalışma olmasıydı. Verilerine erişilemeyen hastalar olduğu gibi, uzun süreli takipleri yapılamadığından nüks görülme durumu belirsizdir. Çoğu lenfadenopati hastasının oral tedavi ile ayaktan tedavi edilmesi sebebiyle servis yatış sayısının az olması da bir kısıtlılıktı. Hastaların komplike ve komplike olmayan şeklinde ayırt edilememesi çalışmanın kısıtlılıklarındandı. Ayrıca kontrol grubunun olmaması da diğer bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

SONUÇ

Servis yatış ihtiyacı olan tüm hastalardan, gerekli endikasyonlara göre mikrobiyolojik etkenlere yönelik tahlillerin gönderilmesi tedavi etkinliği ve süresinin belirlenmesi açısından uygun olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca aksiller Lenfadenopati başvuru sürelerinin gecikmesi sebebiyle, muayene için gelen her çocukta bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Lenfadenopatiler, dar spektrumlu beta-laktam tedavisi ile düşük relaps veya komplikasyon oranları ile tedavi edilebilir. Ülkemizde MRSA sıklığı sebebiyle bu hastalara ek olarak klindamisin tedavisinin ampirik başlanması düşünülebilir. Antibiyoterapinin en az 7 gün verilmesi komplikasyon ve relapsları önleyebilir.

Türkiye'de lenfadenopati etiyojisi hakkında epidemiyolojik veriler bilinmediğinden, bu konuda geniş hasta sayısına sahip ve çok merkezli çalışmaların planlanması gerekmektedir.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uygundur ve çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik izin alınmıştır (12.04.2023 tarih ve 76-2023 karar nolu).

Hasta Onamı:

Retrospektif yapılmış bir çalışma olduğu için hasta onamı alınmamıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir/Kavram – B.O., A.G., G.A.; Tasarım – B.O., N.M., E.A., O.H.; Denetleme/Danışmanlık – B.O., G.A., A.G., N.M.; Kaynaklar/Malzemeler – Tüm Yazarlar; Veri Toplanması/İşlenmesi – G.A., E.A., O.H., N.M.; Analiz/Yorum – A.G., N.M., E.A., O.H.; Literatür Taraması – B.O., A.G., G.A.; Yazıyı Yazan – B.O., A.G., G.A.; Eleştirel İnceleme – Tüm Yazarlar.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Faraz M, Rosado FGN. Reactive Lymphadenopathies. *Clin Lab Med* 2021; 41(3):433-51.
2. Pecora F, Abate L, Scavone S, Petrucci I, Costa F, Caminiti C, Argentiero A, Esposito S. Management of Infectious Lymphadenitis in Children. *Children (Basel)* 2021; 27;8(10):860.
3. Peters TR, Edwards KM. Cervical lymphadenopathy and adenitis. *Pediatr Rev* 2000; 21(12):399-405.
4. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23(7):549-61.
5. Ling RE, Capsomidis A, Patel SR. Urgent suspected cancer referrals for childhood lymphadenopathy. *Arch Dis Child* 2015; 100(11):1098-9.
6. Celenk F, Gulsen S, Baysal E, Aytac I, Kul S, Kanlikama M. Predictive factors for malignancy in patients with persistent cervical lymphadenopathy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273(1):251-6.
7. Huang W, Tang X, Malysz J, Han B, Yang Z. The spectrum of pathological diagnoses in non-sentinel axillary lymph node biopsy: A single institution's experience. *Ann Diagn Pathol* 2020; 49:151646.
8. Hamilton W, Pascoe J, John J, Coats T, Davies S. Diagnosing groin lumps. *BMJ* 2021; 372:n578.
9. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 8th Edition, Saunders, Philadelphia 2015.
10. Howard-Jones AR, Al Abdali K, Britton PN. Acute bacterial lymphadenitis in children: a retrospective, cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2023; 182(5):2325-33.
11. Venturini E, Grillandini C, Bianchi L, Montagnani C, Chiappini E, Galli L. Clinical features and outcomes of lymphadenopathy in a tertiary children's hospital. *J Paediatr Child Health* 2020; 56(8):1277-82.
12. Friedmann AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev* 2008; 29(2):53-60.
13. Zeppa P, Cozzolino I. Paediatric Lymphadenopathies. *Monogr Clin Cytol* 2018; 23:60-76.
14. Deosthali A, Donches K, DelVecchio M, Aronoff S. Etiologies of Pediatric Cervical Lymphadenopathy: A Systematic Review of 2687 Subjects. *Glob Pediatr Health* 2019; 6:2333794X19865440.
15. Yakut N, Kepenekli E. Evaluation of Cervical Lymphadenopathy in Children: Is Epstein-Barr Virus Infection Predictable? *Med Bull Haseki* 2021; 59:145-51.
16. Ioachim HL, Medeiros LJ. Toxoplasmas lymphadenitis. Ioachim's lymph node pathology. *Lippincott Williams & Wilkins* 2009; 159-64.
17. Jabcuga CE, Jin L, Macon WR, Howard MT, Oliveira AM, King RL. Broadening the Morphologic Spectrum of Bartonella henselae Lymphadenitis: Analysis of 100 Molecularly Characterized Cases. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(3):342-7.
18. Feder HM Jr, Rezuke WN. Infectious mononucleosis diagnosed by Downey cells: sometimes the old ways are better. *Lancet* 2020; 395(10219):225.
19. Desai S, Shah SS, Hall M, Richardson TE, Thomson JE; Pediatric Research in Inpatient Settings (PRIS) Network. Imaging Strategies and Outcomes in Children Hospitalized with Cervical Lymphadenitis. *J Hosp Med* 2020; 15(4):197-203.
20. Demongeot N, Akkari M, Blanchet C, Godreuil S, Prodhomme O, Leboucq N, Mondain M, Jezioriski E. Pediatric deep neck infections: Clinical description and analysis of therapeutic management. *Arch Pediatr* 2022; 29(2):128-32.
21. Neff L, Newland JG, Sykes KJ, Selvarangan R, Wei JL. Microbiology and antimicrobial treatment of pediatric cervical lymphadenitis requiring surgical intervention. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77(5):817-20.
22. Bishop EJ, Grabsch EA, Ballard SA, Mayall B, Xie S, Martin R, Grayson ML. Concurrent analysis of nose and groin swab specimens by the IDI-MRSA PCR assay is comparable to analysis by individual-specimen PCR and routine culture assays for detection of colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Clin Microbiol* 2006; 44(8):2904-8.
23. Baek MY, Park KH, We JH, Park SE. Needle aspiration as therapeutic management for suppurative cervical lymphadenitis in children. *Korean J Pediatr* 2010; 53(8):801-4.

24. Healy CM, Baker CJ. Cervical lymphadenitis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. (Eds), Elsevier, Philadelphia 2018; 124.
25. Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988; 158(1):23-8.
26. Stoehr GP, Yu VL, Johnson JT, Antal EJ, Townsend RJ, Wagner R. Clindamycin pharmacokinetics and tissue penetration after head and neck surgery. *Clin Pharm* 1988; 7(11):820-4.
27. White BP, Siegrist EA. Increasing clindamycin resistance in group A streptococcus. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(9):1208-9.
28. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399(10325):629-55.
29. Carithers HA. Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1,200 patients. *Am J Dis Child* 1985; 139(11):1124-33.
30. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vincent JM, Person DA, Claybaugh JR, Witter RR, Weisse ME, Regnery RL, Slater LN. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(6):447-52.
31. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, Clark JE, Cooper CM, Curtis N, Goeman E, Hazelton B, Haeusler GM, Khatami A, Newcombe JP, Osowicki J, Palasanthiran P, Starr M, Lai T, Nourse C, Francis JR, Isaacs D, Bryant PA; ANZPID-ASAP group. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(8):e139-52.
32. Shi T, Shen Y, Zhang W, Qian M, Chen X, Huang L, Tian J. Diversity of adenosine deaminase in children with EBV-related diseases. *Ital J Pediatr* 2022; 48(1):148.
33. Ishii T, Sasaki Y, Maeda T, Komatsu F, Suzuki T, Urita Y. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan. *J Infect Chemother* 2019; 25(6):431-6.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Funda TAYFUN KUPESIZ
Department of Pediatrics,
Division of Hematology Oncology,
Department of Pediatrics,
Akdeniz University Faculty of
Medicine Hospital,
Antalya, Türkiye
fundatayfn@gmail.com

Geliş tarihi / Received : June 13, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : November 23, 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

**Ozturk Z., Kupesiz OA., Guler E.,
Tayfun Kupesiz F.**
Hemoglobin D and Coinheritance with
Hb S, β -thalassemia
Akd Med J 2024;10(3): 443-449

Zeynep OZTURK
Department of Pediatrics,
Division of Hematology Oncology,
Department of Pediatrics,
Akdeniz University Faculty of
Medicine Hospital, Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0598-4294

Osman Alphan KUPESIZ
Department of Pediatrics,
Division of Hematology Oncology,
Department of Pediatrics,
Akdeniz University Faculty of
Medicine Hospital,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8827-5567

Elif GULER
Department of Pediatrics,
Division of Hematology Oncology,
Department of Pediatrics,
Akdeniz University Faculty of
Medicine Hospital,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8072-2561

Funda TAYFUN KUPESIZ
Department of Pediatrics,
Division of Hematology Oncology,
Department of Pediatrics,
Akdeniz University Faculty of
Medicine Hospital,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-2513-7188

Hemoglobin D and Coinheritance with Hb S, β -thalassemia

Hemoglobin D ve Hb D'nin β -Talasemi ve Hb S ile Birlikte Kalıtımını

ABSTRACT

Objective:

Hb D-Punjab (also known as D-Los Angeles) is a recessively inherited variant of hemoglobin. It is one of the most common hemoglobin variants worldwide. In this study, we aimed to evaluate the hematological features of our homozygous and heterozygous Hb D patients and patients with compound heterozygosity for Hb D and other hemoglobinopathies in terms of clinical and laboratory findings.

Material and Methods:

In this study, cases with Hb D-Punjab have been identified in both the heterozygous and homozygous states, as well as coinheritance with Hb S or β -thalassemia. We presented the clinical and laboratory characteristics of 18 cases (Hb D/D (n=2), Hb D/ β -thalassemia (n=3) and Hb S/D (n=3) and Hb D traits (n=10)).

Results:

As a result of the study, it was observed that Hb D was asymptomatic in both heterozygous and homozygous forms. Hb D/ β thalassemia cases showed mild microcytic and hypochromic anemia, but they were clinically normal. Compound heterozygosity for Hb S/D showed moderate hemolytic anemia, but a severe clinical picture with painful crises, just like sickle cell patients.

Conclusion:

Hemoglobin D-Punjab, which is asymptomatic even in homozygous condition, can cause a variety of clinical pictures from mild to severe when inherited in combination with other hemoglobinopathies.

Key Words:

Hemoglobin D, Hemoglobin S, Beta thalassemia, Hemoglobinopathy

ÖZET

Amaç:

Hb D-Punjab (D-Los Angeles olarak da bilinir), çekinik olarak kalıtılan bir hemoglobin çeşididir. Dünya çapında en yaygın hemoglobin varyantlarından biridir. Bu çalışmada homozigot ve heterozigot Hb D hastalarımız ve Hb D ile diğer hemoglobinopatilerin bileşik heterozigotluğu olan hastalarımızın hematolojik özelliklerini klinik ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışmada, Hb D-Punjab'lı vakalar hem heterozigot hem de homozigot durumlarda ve ayrıca Hb S veya β -talasemi ile birlikte kalıtımda tanımlanmıştır. On sekiz olgunun (Hb D/D (n=2), Hb D/ β -talasemi (n=3) ve Hb S/D (n=3) ve Hb D (n=10)) klinik ve laboratuvar özelliklerini sunduk.

Bulgular:

Çalışma sonucunda Hb D'nin hem heterozigot hem de homozigot formda asemptomatik olduğu gözlemlendi. Hb D/ β talasemi olguları hafif mikrositik ve hipokromik anemi gösterdi ancak klinik olarak normaldi. Hb S/D bileşik heterozigotluğu, orta derecede hemolitik anemi gösterdi, ancak orak hücre hastaları gibi ağırlı krizlerle şiddetli bir klinik tablo gösterdi.

Sonuç:

Homozigot durumda bile asemptomatik olan Hemoglobin D-Punjab, diğer hemoglobinopatilerle birlikte kalıtıldığından hafiften şiddetliye kadar çeşitli klinik tablolara neden olabilir.

Anahtar Kelimeler:

Hemoglobin D, Hemoglobin S, Beta talasemi, Hemoglobinopati

INTRODUCTION

Hb D-Punjab (β 121(GH4) Glu \rightarrow Gln) is an inherited hemoglobin variant. Hemoglobin D (Hb D) differs from Hb A as a result of the structural difference of beta-globin chain at position 121, where glutamine replaces glutamic acid (1). It is also known as hemoglobin D-Los Angeles. Hemoglobin D is the third most common hemoglobinopathy in the worldwide after Hb S and Hb C and it is quite prevalent in Pakistan, Northwest India, China and Middle Eastern countries (2-4). Although hemoglobin D generally remains hematologically silent in heterozygous form, its compound heterozygosity with other hemoglobinopathies can cause mild to severe clinical symptoms (5-8). Homozygosity for Hb D (Hb DD) is observed infrequently. Homozygous Hb D cases are usually asymptomatic, but in rare cases, mild hemolytic anemia may be observed. (2, 9). Compound heterozygosity for Hb D-Punjab and β -thalassemia (Both Hb D/ β +thal and Hb D/ β 0-thal) has been reported in different studies (5, 10-14). In the literature, compound heterozygosity for Hb D-Punjab and

β -thalassemia have been reported in a limited number of cases (12-15). In those studies, it has been shown that patients with Hb D/ β -thal had mild to moderate anemia. Combined heterozygosity of Hb D Punjab and Hb S (Hb S/D) shows clinical similarity to homozygous sickle cell (HbSS) disease. In addition to cases with mild and moderate symptoms, cases with severe clinical findings such as acute chest syndrome (ACS), have been reported (16, 17). In this study, the clinical and laboratory features of Hb DD, Hb S/D, Hb D/ β -thal cases, followed in pediatric hematology-oncology department, are presented. To clarify the hematological picture of Hb D, erythrocyte parameters of Hb D carriers were also evaluated in the study.

MATERIAL and METHODS

We report 8 Hb D cases in combination with different hemoglobinopathies and 10 Hb D traits, diagnosed at Akdeniz University Hospital, Pediatric Hematology-Oncology Department. The data was reviewed retrospectively from patient charts and electronic records. Clinical characteristics and laboratory data, such as erythrocyte parameters in complete blood count analysis, Hb electrophoresis and mutation analysis, were recorded. Hb D diagnoses were made using high-performance liquid chromatography (HPLC) and confirmed by molecular analysis.

RESULTS

In our study, we present the data of 18 cases, carrying at least one Hb D mutation. Nine of these cases were male and 9 were female. The ages of patients at admission to our center, were taken as a basis, and ranged between 5 months and 32 years. We present a total of 8 cases, who had homozygous Hb D and combined heterozygosity of Hb D with other hemoglobinopathies. The mean age of these cases (6 males and 2 females) was 14.43 years (6 months-29 years). Laboratory data for these cases is shown in Table I. We also present the data for 10 Hb D carriers (3 males, 7 females) (Table II). The mean age of these cases was found as 18.3 years.

Cases with Hb DD

We report two cases (Case 1 and Case 2) with homozygote Hb D disease. Both patients had no clinical problems. Laboratory findings of the patients are shown in Table I. Case 2 had normal hemoglobin and MCV levels, but Case 1 had mild microcytic anemia. Since his ferritin value was lower than the normal levels, in the case, anemia was thought to be caused by iron deficiency and oral iron medication was administered. After iron treatment, the Hb level of the patient increased to normal level. However, despite the increase the MCV value of this patient did not reach the normal level (MCV value increased from 61.4 to 71.9). Since MCV value did not improve as a result of iron treatment in this patient, hemoglobin electrophoresis was performed and Hb D variant was detected. Case 2 was diagnosed as a result of the mandatory premarital hemoglobinopathy screening program. As seen in Table I, this patient did not have anemia and low MCV.

Table I. The clinical and laboratory characteristics of hemoglobin D variants

Patient	Diagnosis	Sex	Age (year)	Hb (g/dL)	MCV (fL)	MCH	HbA ₁ (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbD (%)	HbS (%)
Case 1	HbD/HbD	M	1	10.9*	61.4	21	6.4	1.8	1.7	90.1	-
Case 2	HbD/HbD	M	25	14	80	27.8	6.1	2.2	0.3	91.4	-
Case 3	HbD/ β^+ -Thalasemia (IVS.1.110)	F	12	10.4	58.4	19.6	12	3.5	2.6	81.9	-
Case 4	HbD/ β^+ -Thalasemia (IVS.1.110)	F	17	11.1	*61.9	20.4	5.6	3	1.4	77.4	-
Case 5	HbD/ β^0 Thalasemia (FSC44)	M	5 months	9.1**	54.1	18.8	9.3	2	25.4	63.3	-
Case 6	HbD/S	M	29	8.5	66.8	20.1	2.6	4.8	3.8	47.4	38.3
Case 7	HbD/S	M	16	9.8	82.7	26.9	2.8	3.7	5.4	41.7	40.6
Case 8	HbD/S	M	15	8.0	90.7	30.9	2.8	2.7	12.8	43	36.6

Hb: Hemoglobin; MCV: Mean Corpuscular Volume; MCH: Mean Corpuscular Hb; *After iron medication the Hb level of the patient increased to 12.0 and the MCV value increased to 71.9 (reference level 80-102 fL)**Hb level of the patient is 10.1g/dL currently

Table II. The clinical and laboratory characteristics of the Hb D traits

Patients	Sex	Age (year)	Hb (g/dL)	MCV (fL)	MCH (pg/)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	RDW (%)	HbA ₁ (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbD (%)
Case 9	M	2	12	73.9	24.7	4.87	13.7	48.8	2.2	4.2	44.8
Case 10	M	6	12.3	92.8	31.8	3.88	16.4	56.4	1.6	1.5	40.5
Case 11	F	30	13.8	91.7	32.9	4.19	13.4	58	1.9	0.5	39.6
Case 12	F	32	13.7	89.6	29.5	4.64	13.9	61.4	2.5	0.9	35.2
Case 13	F	26	13.8	86.9	29.2	4.73	12.9	59.8	2.4	0.5	37.3
Case 14	F	9	13.6	85	28.6	4.16	13.6	58.6	2.7	0.8	37.9
Case 15	F	17	10.9	74	26.8	4.07	12.4	55.3	1.7	1.4	35.4
Case16	M	18	15.4	79.5	29	5.31	12.3	51.5	1.2	0.2	38.1
Case 17	F	15	17	84.5	27.6	6.14	14.6	64.2	2.3	0.8	32.7
Case 18	F	28	12.8	81.6	27.6	4.64	11.2	61.3	1.7	0.3	36.7

M:Male; F: Female; Hb: Hemoglobin; MCV: Mean Corpuscular Volume; MCH: Mean Corpuscular Hb; RBC: Red Blood Cell; RDW: Red Blood Cell Distribution Width

Cases with Hb D/ β -thal

There are three Hb D/ β -thal cases, followed in our center (Table I). All of the cases had mild microcytic anemia and had no history of transfusion. β thalassemia mutation (IVS I.110 (G>A)) was found in two sisters (Case 3 and Case 4) and the male patient (Case 5) had a β mutation (Fsc 44 (-C)). Since beta thalassemia carriage was detected in the mother of the siblings during examinations for the etiology of anemia, they were evaluated for screening purposes when Case 3 was twelve years old and Case 4 was five years old. In complete blood counts ferritin values of the cases were within normal limits and MCV values were significantly low. The diagnoses of the cases, deemed as Hb D/ β -thal using HPLC, were also confirmed by mutation analysis.

Since a routine complete blood count of Case 5 at five months of age revealed hypochromic microcytic anemia and ferritin value was within normal limits, HPLC test was performed and the patient was diagnosed with Hb D/ β -thal. He has been regularly using 5 mg folic acid supplement.

All patients took intermittent iron supplements due to iron deficiency.

Cases with Hb S/D

In this study, we report the clinical and hematological findings for three cases, two of whom were siblings (Case 6, Case 7 and Case 8).

Case 6: The patient, who had been examined with the complaint of pallor at the age of seven months, had hepatosplenomegaly. The patient had a familial history of sickle cell disease and patient's mother and father were 2nd degree consanguineous. Tests, performed on the patient himself revealed Hb S: 80.6%, Hb A2: 1.2%, Hb F: 18% values and the sickling test was positive. Mutation analysis could not be performed. When the patient's Hb value dropped < 7 g/dL, erythrocyte suspension (ES) transfusion was required. The patient, who had a history of vaso-occlusive crisis and salmonella osteomyelitis, was followed up with hydroxyurea (Hydrea) and when necessary, ES replacement. A HPLC test, performed 9 years after the diagnosis, showed an Hb D band and it was discovered that the patient had Hb S/D. At the age of 10 years, avascular necrosis of the femoral head had developed. He had been using hydroxyurea for a long time and he needed transfusions 2-3 times a year. The patient had been admitted to the hospital due to recurrent painful crises and received symptomatic treatment for pain relief and hydration.

Case 7: The patient, whose mother was an Hb S carrier and father was an Hb D carrier, had been diagnosed with Hb S/D when she was three months old. Due to hepatosplenomegaly, the patient had undergone splenectomy at six years of age. Despite an appropriate dose of hydroxyurea treatment, the patient showed a vaso-occlusive crisis that required hospitalization twice a week, acute chest syndrome, requiring hospitalization once a month and

a history of transfusion requirement at irregular intervals. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) was performed from an HLA-matched sibling donor at 16 years of age. The patient was being followed up in disease-free status with complete chimerism.

Case 8: Like his older brother (Case 7) this case had also applied to our center for HSCT. The case was diagnosed with Hb S/D during the prenatal period in another health institution. When he applied to our center, he had been hospitalized more than 20 times due to painful crises in the previous year. He also had complaint of acute chest pain, during hydroxyurea use. The patient, who needed transfusions twice a year, had bone pain almost every day. Unrelated donor screening was performed for the patient, who did not have an HLA-matched relative donor, and HSCT was performed from a 9/10 HLA-matched unrelated donor in 2018. On the 17th day post-transplant, GIS and liver GVHD were seen in the patient. Six months after the stem cell transplantation, the patient died due to Aspergillus pneumonia and multi-organ failure.

Cases with Hb D trait.

In our study, we showed the data of 10 Hb D carriers with ages ranging between 2 and 32 years. Laboratory findings of the cases with Hb D traits are shown in Table II. Except for one of the individuals with Hb D trait (Case 15), none of them had low Hb or low MCV. None of the cases had clinical symptoms. All of our cases were molecularly confirmed as heterozygous Hb D. In the DNA mutation analysis, Hb D (Glu-Gln) and genotype were as Cod.121 (G-C)/normal in the 3rd region of the β -globin gene.

DISCUSSION

Cases with Hb D/D

Hb D is the third most common abnormal hemoglobin after Hb S and Hb C worldwide. However, in the literature, there are very few publications concerning Homozygous Hb D. The reason for infrequent observation of homozygous Hb D cases could be the inability to reach a diagnosis due to the normal clinical and laboratory values of these individuals. For example, in one study, a 41-year-old woman who had been a blood donor, asymptomatic and having normal blood values, has been shown to have Hb D/D (9). HPLC analysis of individuals with homozygous Hb D-Punjab, show large (over 90%) Hb D and normal Hb F and Hb A2 peaks. On the other hand, low Hb A2 was observed in Case 1 in our study. Hemoglobin, MCV and ferritin values of this patient, were also low. Iron supplement therapy was given to the patient and Hb and MCV values of the patient increased to the normal range. However, since the HPLC test was not repeated after the administration of iron supplementation therapy, it is not known whether there was an increase in Hb A2.

Cases with Hb D/ β -thalassemia

While homozygous Hb D patients are asymptomatic, findings such as moderate anemia and hepatosplenomegaly

can be seen in patients with Hb D/ β -thal. Hemoglobin values of all our patients in our study were above 10g/dL. Their clinical conditions were also improving well. Similar to the patients in our study, cases without severe anemia symptoms, showing hematological findings similar to beta thalassemia carriers, have been reported in various publications (5, 11). However, in one study, cases with much lower hemoglobin levels have been reported. Iron deficiency has not been mentioned in connection with the cases, presented in that study. The reason for low hemoglobin values could be an existing iron deficiency anemia. Iron deficiency anemia was also observed in Hb D/ β -thal patients in our center and iron supplementation therapy was administered to these patients. In many studies, Hb A2 values were found to be in various ranges (normal or high) (5, 15, 18). A case of mild anemia with the same mutation (IVS-I-110) as our two cases (Case 3 and Case 4), has been reported from Greece and the patient showed 79% Hb D and 2.3% Hb A2 on HPLC (19). In our study, Hb A2 values of all Hb D/ β -thal patients were within the normal range. These different ranges of Hb A2 values show that Hb A2 is not a factor for distinguishing Hb D/ β -thal patients from Hb D/Hb D patients. Therefore, mutation analysis is necessary to differentiate these two groups of patients.

Co-inheritance of Hb D and Hb S

In our study, the cases with Hb S/D disease had severe condition with painful crises. Wide clinical variability of Hb S/D-Punjab genotype from mild to severe, has been demonstrated in different studies. Torres, et al., (16) have reported the data for 12 cases with Hb S/D disease and have reported painful crises in 66.7% and ACS in 16.7% of these patients. However, there were no clinical symptoms in three cases. Rezende, et al., have evaluated eleven patients with Hb S/D and have emphasized that the clinical and laboratory findings of children with Hb S/D-Punjab were very similar to those with Hb SS (20). There are many studies, showing that Hb S/D patients had severe hemolytic anemia, as well as severe vaso-occlusive complications (21-23). In one of these studies, an Hb S/D patient, presenting ACS with pulmonary thromboembolism, has also been reported (22). Although the patients in our study had vaso-occlusive crisis during hydroxyurea treatment, studies conducted on a much larger number of patients have shown that hydroxyurea reduced the incidence of vaso-occlusive crises (17). Because of the large number of life-threatening risk factors in Hb S/D patients, early diagnosis and prophylactic treatment are very important. Giving premarital counseling, prenatal diagnosis or pre-implantation genetic diagnosis may prevent the spread of the disease.

Cases with Hb D trait

In HPLC analysis of Hb D carriers, Hb D values are usually found to be approximately 30% to 40% and lower than Hb A. In our study Hb A2 and Hb F levels were within the normal range but Hb F elevation was observed in one case

(Case 9). We contemplated that this high Hb F value could be caused by the patient's young age. In some previous studies, Hb D carriers have been reported to be hematologically silent (24, 25). In a study, it has been asserted that Hb D carriers might not be silent and there could be differences in complete blood count, particularly in terms of RBC and RDW values (26). However, complete blood counts of the patients, included in our study, were found to be within normal values. No increases were observed in RBC values. Low MCV value in Case 9 was within the normal range for his age.

CONCLUSION

Both the heterozygous and homozygous Hb D-Punjab are clinically silent conditions. There are no clinical, hematological, or physiological abnormalities in heterozygous Hb D cases. Mild anemia may be present in homozygous patients. Hb D/Beta thalassemia is also evident with significant microcytosis and mild anemia. However, Hb S/D disease causes severe clinical symptoms. Symptoms of sickle cell anemia, such as painful crises, joint necrosis, and sequestration crises are intensified. The clinical situation, caused by the inheritance of Hb D with another hemoglobinopathy, should be well known and genetic counseling is recommended for families, who plan pregnancy in the future. Prenatal diagnosis is required for couples at risk of having an Hb S/D-Punjab child, but not for couples with a high probability of having a homozygous Hb D-Punjab or Hb D-Punjab/ β -thal child.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Akdeniz University, Faculty of Medicine, Clinical Research Ethics Committee (approval number:26.10.2022-652).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Design – Z.Ö., F.K., A.K.; Data Collection and Processing – Z.Ö., E.G., A.K., F.K.; Literature Search - Z.Ö., F.K.; Writing Manuscript – Z.Ö., F.K.; Critical Review – A.K., E.G.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

1. Ghosh K, Shaqalaih A, Salman A, Hassanein AA. Haemoglobinopathies in a large hospital in Kuwait. *Haematologia* 1993; 25(3):185-90.
2. Torres Lde S, Okumura JV, Silva DG, Bonini-Domingos CR. Hemoglobin D-Punjab: origin, distribution and laboratory diagnosis. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2015; 37(2):120-6.
3. Rahimi Z, Akramipour R, Nagel RL, Ahmadi AS, Merat A, Bahrehmand F. The beta-globin gene haplotypes associated with Hb D-Los Angeles [beta121(GH4)Glu --> Gln] in Western Iran. *Hemoglobin* 2006; 30(1):39-44.
4. Patrinos GP, Giardine B, Riemer C, Miller W, Chui DH, Anagnou NP, Anagnou NP, Wajcman H, Hardison RC. Improvements in the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations for population and sequence variation studies. *Nucleic Acids Research* 2004; 32(Database issue):D537-41.
5. Adekile AD, Kazanetz EG, Leonova JY, Marouf R, Khmis A, Huisman TH. Co-inheritance of Hb D-Punjab (codon 121; GAA-->CAA) and beta (0) -thalassemia (IVS-II-1;G-->A). *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1996; 18(2):151-3.
6. Pandey S, Mishra RM, Pandey S, Shah V, Saxena R. Molecular characterization of hemoglobin D Punjab traits and clinical-hematological profile of the patients. *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista de Medicina* 2012; 130(4):248-51.
7. Kelleher JF, Jr., Park JO, Kim HC, Schroeder WA. Life-threatening complications in a child with hemoglobin SD-Los Angeles disease. *Hemoglobin* 1984; 8(3):203-13.
8. Afzal H, Umair SF. Haemoglobin sickle D disease: A presentation with ischaemic stroke. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association* 2016; 66(3):348-50.
9. Silva-Pinto AC, Silva TJ, Moretto EL, Ottoboni MA, Rodrigues ES, Covas DT. Blood donor homozygous for Hb D Los Angeles. *Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis* 2014; 51(2):219-20.
10. Haghpanah S, Ramzi M, Zakerinia M, Nourani Khojasteh H, Haghshenas M, Rezaei N, Moayed V, Rezaei A, Karimi M. Epidemiology of hemoglobinopathies and thalassemias in individuals referred to the haematology research centre, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran from 2006 to 2011. *Hemoglobin* 2014; 38(4):287-8.
11. Taghavi Basmanj M, Karimipour M, Amirian A, Jafarinejad M, Katouzian L, Valaei A, Bayat F, Kordafshari A, Zeinali S. Co-inheritance of hemoglobin D and beta-thalassemia traits in three Iranian families: clinical relevance. *Archives of Iranian Medicine* 2011; 14(1):61-3.
12. Panyasai S, Rahad S, Pornprasert S. Coinheritance of hemoglobin D-Punjab and beta(0)-thalassemia 3.4 kb deletion in a Thai girl. *Asian Journal of Transfusion Science* 2017; 11(2):199-202.
13. Worthington S, Lehmann H. The first observation of Hb D Punjab beta zero thalassaemia in an English family with 22 cases of unsuspected beta zero thalassaemia minor among its members. *Journal of Medical Genetics* 1985; 22(5):377-81.
14. Owaidah TM, Al-Saleh MM, Al-Hellani AM. Hemoglobin D/beta-thalassemia and beta-thalassemia major in a Saudi family. *Saudi Medical Journal* 2005; 26(4):674-7.
15. Das S, Mashon RS. Coinheritance of Hb D-Punjab and beta-thalassemia: diagnosis and implications in prenatal diagnosis. *Hemoglobin* 2015; 39(2):138-40.
16. Torres LS, Okumura JV, Belini-Junior E, Oliveira RG, Nascimento PP, Silva DG, Lobo CL, Oliani SM, Bonini-Domingos CR. Phenotypic Diversity of Sickle Cell Disease in Patients with a Double Heterozygosity for Hb S and Hb D-Punjab. *Hemoglobin* 2016; 40(5):356-8.
17. Patel S, Purohit P, Mashon RS, Dehury S, Meher S, Sahoo S, Dash SS, Das K, Das P, Patel DK. The effect of hydroxyurea on compound heterozygotes for sickle cell-hemoglobin D-Punjab--a single centre experience in eastern India. *Pediatric Blood & Cancer* 2014; 61(8):1341-6.
18. Belhoul KM, Bakir ML, Abdulrahman M. Misdiagnosis of Hb D-Punjab/beta-thalassemia is a potential pitfall in hemoglobinopathy screening programs: a case report. *Hemoglobin* 2013; 37(2):119-23.

19. Theodoridou S, Alemayechou M, Perperidou P, Sinopoulou C, Karafoulidou T, Kiriakopoulou G. Compound heterozygosity for Hb D-Punjab / beta-thalassemia and blood donation: case report. *Turkish Journal of Haematology: Official Journal of Turkish Society of Haematology* 2009; 26(2):100-1.
20. Rezende Pdo V, Costa Kda S, Domingues Junior JC, Silveira PB, Belisario AR, Silva CM, Viana MB. Clinical, hematological and genetic data of a cohort of children with hemoglobin SD. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2016; 38(3):240-6.
21. Hamidieh AA, Jalili M, Khojasteh O, Ghavamzadeh A. First report of successful stem cell transplantation in a patient with sickle cell hemoglobin D disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2010; 32(5):397-9.
22. Villanueva H, Kuril S, Krajewski J, Sedrak A. Pulmonary thromboembolism in a child with sickle cell hemoglobin d disease in the setting of acute chest syndrome. *Case Reports in Pediatrics* 2013; 2013:875683.
23. Thalagahage KH, Jayaweera J, Kumbukgolla W, Perera N, Thalagahage E, Kariyawasam J, Disanayake V. HbS/D-Punjab Disease: Report of 3 Cases from Sri Lanka. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion: Official Journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion* 2018; 34(2):350-2.
24. Devi AMS, Rameshkumar K, Sitalakshmi S. Hb D: A Not So Rare Hemoglobinopathy. *Indian J Hematol Blo* 2016; 32:S294-S8.
25. Perea FJ, Casas-Castaneda M, Villalobos-Arambula AR, Barajas H, Alvarez F, Camacho A, Hermosillo RM, Ibarra B. Hb D-Los Angeles associated with Hb S or beta-thalassemia in four Mexican Mestizo families. *Hemoglobin* 1999; 23(3):231-7.
26. Aslan D. Is Hemoglobin D Trait Hematologically Silent: Comparison With Healthy Controls and beta-thalassemia Carriers. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2019.

Correspondence address

Yazışma adresi

Hüseyin Uğur BAKAN

Tokat Adli Tıp Şube Müdürlüğü,
Tokat, Türkiye

hbakan1993@yandex.com

Geliş tarihi / Received : 14 Temmuz 2023

Kabul Tarihi / Accepted : 16 Kasım 2023

E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as

Bu makalede yapılacak atf

Kılınc O., Karagöz YM., Bakan HU., İlhan M.
Akdeniz Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı
Tarafından 2010-2022 Yılları Arasında
Elektrik Çarpması Sonucu Meydana Gelen
Yaralanma Nedeniyle Adli Rapor Düzenlenen
Olguların Değerlendirilmesi

Akd Tıp D 2024;10(3): 450-456

Okan KILINÇ

Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Adli Tıp Birimi,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-5313-653X

Yaşar Mustafa KARAGÖZ

Akdeniz Üniversitesi,
Adli Tıp Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4966-5065

Hüseyin Uğur BAKAN

Tokat Adli Tıp Şube Müdürlüğü,
Tokat, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-4650-8411

Mehmet İLHAN

Akdeniz Üniversitesi,
Adli Tıp Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-2401-041X

Akdeniz Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı Tarafından 2010-2022 Yılları Arasında Elektrik Çarpması Sonucu Meydana Gelen Yaralanma Nedeniyle Adli Rapor Düzenlenen Olguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Cases with Forensic Reports Issued Due to Injury Caused Result of Electric Shock Between 2010-2022 by Akdeniz University Forensic Medicine Department

ÖZ

Amaç:

Elektrik çarpması, elektrik kaynağıyla temas veya yüksek voltajlarda temas olmaksızın elektrik akımının vücuttan geçmesi sonucu meydana gelen yaralanma veya ölümü tanımlamaktadır. Çalışmamızda, elektrik çarpmalarında meydana gelen yaralanmalar nedeniyle adli rapor düzenlenmesi istenilen olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

Araştırmada Akdeniz Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na 2010-2022 yılları arasında adli makamlar tarafından gönderilen, elektrik çarpması nedeniyle adli rapor düzenlenmesi istenen 64 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Rapor istem nedeni, bireylerin sosyodemografik özellikleri, elektrik gücünün kaynağı ve türü, olayın meydana gelme zamanı, olay orijini, olayın meydana geldiği yer, yaralanmanın klinik özellikleri incelenmiştir.

Bulgular:

Adli rapor düzenlenen olguların büyük oranının erkek cinsiyette ve 20-29 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. Türk Ceza Kanunu'nda (TCK) tanımlanan yaralama kılavuzuna göre 64 olgu değerlendirildiğinde; 55 olguda yaşamsal tehlike olduğu, 57 olguda yaralanmanın basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif nitelikte olmadığı ve 10 olguda kemik kırık/çıkıkları meydana geldiği anlaşılmıştır. Kaynağı tespit edilebilen olgularda daha sık olarak düşük voltaja maruziyetin gerçekleştiği saptanmıştır. Çocuklarda sıklıkla ev kazalarının, erişkinlerde ise sıklıkla iş kazalarının görülmesi literatürle uyumlu bulunmuştur.

Sonuç:

Çalışmamızdan ve literatürden elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında, 2019 yılında güncellenen haliyle TCK'da tanımlanan yaralanma suçlarının adli tıp açısından

dan değerlendirilmesi kılavuzunda, elektrik çarpmalarına bağlı yaşamsal tehlike kriterlerinin gözden geçirilmesi, genişletilmesi ve detaylandırılmasının yararlı olacağı açıktır. Kişiyi ilk gören hekimlerin detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile tüm bulguları eksiksiz kayıt altına alması, lezyonları fotoğraflaması, komplikasyon takibi açısından gerekli izlemleri yapması, doku hasarını gösteren laboratuvar tetkiklerini yaptırması, elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri olup olmadığını belirtmesi, sistem muayenelerini yapması adli raporun güvenilirliği açısından faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler:

Elektrik çarpması, Adli tıp, Adli rapor

ABSTRACT

Objective:

Electric shock is the term used to describe injury or fatality brought on by the passage of electric current through the human body, either due to contact with an electrical source or without contact at high voltages. Our study aimed to evaluate the cases for which a forensic report is requested due to injuries caused by electric shocks.

Material and Methods:

In the study, 64 cases who were sent to the Akdeniz University Forensic Medicine Department between 2010-2022 by the judicial authorities and who were requested to have a forensic report as a result of electric shock were evaluated retrospectively. The reason for the report request, the socio-demographic characteristics of the individuals, the source and kind of electrical power, the time of occurrence of the event, the origin of the event, the place where the event occurred, and the clinical characteristics of the injury were examined.

Results:

It was determined that males and between 20 and 29 ages comprised most cases for which forensic reports were issued. When 64 cases were reviewed per the Turkish Penal Code in terms of forensic medicine, it was determined that 55 cases were life-threatening, 57 cases were not mild enough for essential medical management, and 10 cases had bone fractures/dislocations. It has been determined that exposure to low voltage happens more frequently in cases whose source can be recognized. The fact that home accidents were frequently observed in children and occupational accidents were frequently observed in adults was consistent with the literature.

Conclusion:

Considering the results obtained from this study and the literature, it is clear that it would be useful to review, expand and elaborate the life-threatening criteria for electric shocks in the guideline for the evaluation of injury crimes defined in the Turkish Penal Code in terms of forensic medicine, as updated in 2019. For the trustworthiness of the foren-

sic report, it will be beneficial if the physicians who see the patient for the first time record all the findings with a detailed anamnesis and physical examination, photograph the lesions, and make the necessary follow-up in terms of complication follow-up, have laboratory tests showing tissue damage, indicate whether there are electrocardiogram (ECG) changes, and perform all system examinations.

Key Words:

Electric shock, Forensic medicine, Forensic report

GİRİŞ

Endüstriyel ve teknolojik gelişmelere paralel olarak elektrik enerjisi günlük yaşantımızda artış gösteren bir kullanım alanına sahiptir (1, 2). Elektrik çarpması, bir elektrik kaynağı ile temas sonucu vücudun devreyi tamamlaması veya topraklama yapması ile elektrik akımının vücuttan geçmesi veya temas olmadan 1000 volt ve üzeri yüksek voltajlarda ark atılmasıyla (şerare/kıvılcım) meydana gelen yaralanma veya ölümü tanımlamaktadır. Bu olgularda meydana gelen lezyonlar, elektrik devresinin tamamlanıp tamamlanmadığı, akımın gerilimi (voltaj), elektrik akımının cinsi (alternatif akım, doğru akım), akımın şiddeti (amper), geçtiği yol (traje), dokulardan geçtiği süre ve vücut dokularının direnci gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (3). Şebeke gerilimi ülkeden ülkeye genellikle 110-250 volt arası değişmekle birlikte gerilimin sinyali de 50 veya 60 hertz'dir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri 120 volt-60 hertz kullanılmaktayken ülkemizde bu değerler 230 volt-50 hertz'dir (4). Periyodik olarak yönü ve büyüklüğü zamana göre değişmeyen akımlara doğru akım, değişen akımlara ise alternatif akım adı verilmektedir (5). Elektrik çarpmalarında orijin sıklıkla kazadır (6, 7). Çocuk yaş grubunda oyuncaklar da elektrik çarpmaları yönünden risk oluşturmaktadır, bu sebeple ülkemizde oyuncaklar 24 volt doğru akımı veya eşdeğer alternatif akımı geçen bir voltaj ile çalıştırılmamaktadır (8). Elektrik çarpmalarında; deride termal ve elektroporasyon hasarı, doku nekrozu, kas dokuda ödem, rabdomyoliz ve kompartman sendromu, kaslardaki şiddetli kasılmalara bağlı kemik kırıkları ve eklem çıkıkları, ısı etkisiyle doku harabiyeti, kemik fissürleri, periostal yanıklar, kemik matriks harabiyeti ve osteonekroz, damar ve sinir hasarları, trofik değişiklikler, ayrıca fırlama, fırlatılma ve/veya yüksekte düşmeye bağlı olarak iskelet sisteminde yaralanmalar, kardiyovasküler sistemde damar media ve intima tabakasında harabiyet oluşturarak ani ya da gecikmiş tromboz ve buna bağlı gelişebilen iskemi, miyokardiyal infarkt, ventrikül disfonksiyonu, kardiyak rüptür, aritmi, geçici/kalıcı hipertansiyon, solunum merkezine direkt ya da akımın göğüs bölgesinden geçmesi durumunda solunum kaslarının kontraksiyonlarına sekonder solunum arresti ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar, iç organ yaralanmaları, kafa bölgesinden geçtiğinde hipoksik iskemik ensefalopati, serebral infarkt, intraserebral kanamalar, beyin ödemi, konvülsiyon, koma, geçici/kalıcı hafıza kaybı, kardiyak ve solunum merkezlerinin hasara uğraması sonucu kardiyopulmoner arrest, görsel veya işitsel fonksiyon kayıpları ve uzuvlarda geçici/kalıcı nöropati oluşabilmektedir (7, 9-12).

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na 2010-2022 yılları arasında adli makamlar vasıtasıyla gönderilen, elektrik çarpması sonucu adli rapor düzenlenmesi istenen 64 olgu adli tıbbi açıdan değerlendirilmiş, klinik özellikleri ortaya konularak literatür ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmada, adli tıp hekimleri tarafından kullanılan cetvel ve kılavuzlarda, elektrik yanıkları sonucu meydana gelen yaralanmaların değerlendirilmesinde daha objektif, sınırları geniş ve belirgin ölçütlerin yer almasının faydalı olup olmayacağı tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (Karar no: 63, Tarih: 25.01.2023) onaylandıktan sonra Akdeniz Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na 2010-2022 yılları arasında adli makamlar vasıtasıyla gönderilen, elektrik çarpması sonucu adli rapor düzenlenmesi istenen 64 olgu araştırma ve yayın etiğine ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Rapor istem nedeni, bireylerin yaşı, cinsiyeti, meslekleri, elektrik gücünün kaynağı ve türü, olayın meydana geldiği gün, ay ve mevsim, olay orijini, olayın meydana geldiği yer, eşlik eden travma varlığı, klinik bulgular, yaralanmanın ağırlığı, hastane yatışı olup olmadığı ve varsa süresi ile cerrahi müdahale öyküsü dosyalar taranarak elde edilmiştir. Veriler SPSS 22.0 programı ile kaydedilmiştir. Daha sonra verilerin tanımlayıcı analizleri yapılmıştır.

BULGULAR

*Rapor Türü, Cinsiyet ve Yaşa Göre Dağılım

Çalışmamızda, adli makamlar tarafından tarafımıza yönlendirilen 64 hastadan 48'inde (%75,0) Türk Ceza Kanunu (TCK) 86, 87, 89. maddeleri kapsamında, 13'ünde (%20,3) maluliyet tespiti hususunda, 3'ünde (%4,7) TCK 86, 87, 89. maddeleri kapsamında ve sonrasında ek rapor olarak maluliyet tespiti hususunda adli rapor düzenlendiği tespit edilmiştir. Elektrik çarpması sonucu adli rapor düzenlenen olguların 58'inin erkek (%90,6), 6'sının (%9,4) kadın cinsiyette olduğu, tüm olguların yaş ortalamasının 27,6 bulunduğu (erkeklerde yaş ortalaması 28,69±12,32 kadınlarda yaş ortalaması 16,67±30,72), olguların en sık %29,7 oranla 20-29 yaş aralığında (n=19) olduğu anlaşılmıştır. Tüm olgular içerisinde 18 yaş altı olgular %23,4 (n=15), 65 yaş üstü olgular %1,6 (n=1) sıklıkta bulunmuştur.

*Elektrik Gücünün Kaynağı ve Tipi, Olay Orijini, Olayın Meydana Geldiği Yer, Kişilerin Meslekleri, Olayın Gün, Ay ve Mevsimlere Göre Dağılımı

Çalışmamızda, elektrik kaynağı tespit edilebilen 54 olgunun %33,3'ünün (n=18) yüksek voltaja (elektrik direği 10, elektrik panosu 7, trafo 1 olgu) ve %66,7'sinin (n=36) düşük voltaja (elektrik teli 18, elektrik prizi 7, elektrik kablosu 5, beton makinası 2, elektrikli su tabancası 1, elektrikli saç kurutma makinası 1, su sebili 1, çamaşır makinası 1 olgu) maruz kaldığı anlaşılmıştır.

Olguların tamamının kaza sonucu meydana geldiği, 8'inin (%12,5) evde, 43'ünün (%67,2) işyerinde, kalan 13'ünün (%20,3) ise ev veya iş yeri dışındaki ortamlarda (sokak 6, göl kenarı 2, bahçe 2, tarım arazisi 1, kamp alanı 1, otobüs durağı 1 olgu) gerçekleştiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda 14 olguda (%21,9) elektrik çarpması ile birlikte yüksekte düşme, fırlama-fırlatılma olduğu görülmüştür. Elektrik çarpması suretiyle iş kazası geçiren 43 olgunun 35'inde kişilerin meslekleri bulunmuş olup 19'unun inşaat işçisi, 4'ünün elektrik ustası, 2'sinin sera işçisi, 1'erinin araba tamircisi, asansör tamircisi, klimacı, boyacı, camcı, mobilyacı, metal doğrama işçisi, şoför, tabelacı ve temizlik işçisi olduğu anlaşılmıştır.

Tüm olgularda elektrik çarpmasının en çok 12 olguyla (%18,8) cumartesi günü, en az 5 olguyla (%7,8) pazartesi günü meydana geldiği anlaşılmıştır. Olayın gerçekleştiği ay ve mevsimlere göre yapılan değerlendirmede ise elektrik çarpmasının en çok temmuz (11 olgu) ve haziran (8 olgu) aylarında, en az aralık (1 olgu) ve ekim (2 olgu) aylarında gerçekleştiği; en çok toplamda 26 olguyla (%40,6) yaz mevsiminde, en az toplamda 9 olguyla (%14,1) kış mevsiminde meydana geldiği tespit edilmiştir.

*Birlikte Olan Yaralanmalar, Gelişen Komplikasyonlar ile Yapılan Tıbbi ve Cerrahi Müdahaleler, Hastanede Yatış Varlığı ve Süresi

Çalışmamıza dahil edilen olgularda, birlikte görülen yaralanmalar ve gelişen komplikasyonlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Birlikte Görülen Yaralanmalar ve Gelişen Komplikasyonlar

Birlikte Olan Yaralanmalar/Komplikasyonlar	Sayı
Cilt yanığı	48
1. derece yanık	29
2. derece yanık	43
3. derece yanık	22
4. derece yanık	2
Duyu motor nöron kaybı	18
Kemik kırıkları/çukukları	9
Büyük damar yaralanması	7
Cilt kesisi	3
Komplikasyonlar	
İntrakraniyal kanama	7
Bilinç bozukluğu	4
Ekstremitede kompartman	3
Ekstremitede kontraktür	1
EKG değişikliği	13
Hemo/pnömotoraks	3
Batın içi/retroperitoneal kanama	2
İç organ yaralanması	1
Crush sendromu	1
Lezyon/komplikasyon gelişmeyen	4

Not: Bir olguda birlikte birden fazla yaralanma/komplikasyon görülebilmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların 40'ına (%62,5) elektrik çarpmasına bağlı gelişen yaralanma veya komplikasyon nedeniyle cerrahi müdahale uygulanmıştır. Bir olguda birden fazla işlemin uygulanması mümkün olmakla birlikte 38 olguda yara debridmanı, 14 olguda deri grefti, 11 olguda amputasyon, 10 olguda damar/sinir onarımı, 9 olguda deri

flebi, 6 olguda fasiotomi, 3 olguda kırık onarımı yapıldığı kayıtlıdır. Ayrıca tüm olgular içerisinde 10 (%15,6) olgunun ayakta tedavi alarak aynı gün taburcu olduğu, 54 olgunun (%84,4) hastaneden yatarak tedavi gördüğü anlaşılmıştır. Hastanede yatarak tedavi gören olguların yatış sürelerinin ortalaması ise $27,77 \pm 32,40$ gün olarak bulunmuştur.

*TCK Madde 86, 87 ve 89. Hükümlerine Göre Yaralanmaların Ağırlığı

Çalışmamıza dahil edilen tüm olgularda yaşamsal tehlike varlığı ve buna neden olan durum, yaralanmanın basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif nitelikte olup olmadığı, kemik kırık/çıkıkları bulunup bulunmadığı, yaralanmanın yüzünde sabit iz/ sürekli değişiklik, duyarlarından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması/yitirilmesi niteliğinde olup olmadığı ile ilgili sayısal veriler Tablo II’de verilmiştir.

Tablo II. Yaralanmanın Ağırlığı

Yaralanmanın ağırlığı		Sayı (%)
Yaşamsal tehlike	Var	55 (%85,9)
	Yok	9 (%14,1)
Yaşamsal tehlike oluşturan durumlar (55 olgu içerisinde)		
Giriş-çıkış lezyonu varlığı		7 (%12,7)
EKG değişikliği		3 (%5,5)
Yanık derece ve yüzdesi		6 (%10,9)
Kafa içi kanama		3 (%5,5)
Birden çok neden		36 (%65,4)
Basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif nitelikte	Olan	7 (%10,9)
	Olmayan	57 (%89,1)
Kemik kırık/çıkıkları	Bir tane	3 (%4,7)
	Birden çok	7 (%10,9)
	Yok	54 (%84,4)
Yüzünde sabit iz/sürekli değişiklik	Yüzünde sabit iz/ sürekli değişiklik niteliğinde olan	0 (%0)
	Yüzünde sabit iz/ sürekli değişiklik niteliğinde olmayan	64 (%100,0)
Duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması ya da yitirilmesi	Sürekli zayıflama niteliğinde	8 (%12,5)
	Yitirilme niteliğinde	13 (%20,3)
	Sürekli zayıflama/ yitirilme niteliğinde olmayan	37 (%57,8)
	Bilinmeyen/ takibi yapılmamış	6 (%9,4)

Çalışmamızda, elektrik çarpması nedeniyle toplamda 16 olguda “Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliğine” göre maluliyet tespiti hususunda tarafımızca adli rapor düzenlendiği tespit edilmiştir. Bu olgular içerisinde 8 olguda (%50,0) amputasyon/ eklem hareket açıklıklarındaki kısıtlılığa, 3 olguda (%18,7) nörolojik arıza ve hastalığa ve 1 olguda (%6,3) psikiyatrik arıza ve hastalığa bağlı olarak sürekli iş göremezlik hali ile oran tespiti yapılmış olup 4 olguda (%25,0) sürekli iş göre-

mezlik halinin bulunmadığı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Elektrik enerjisi günlük hayatımızda yaygın ve artış gösteren bir kullanım alanına sahiptir (13). Yaygın kullanımla birlikte artan elektrik akımı maruziyeti insan yaşamını tıbbi, psikolojik, fiziksel ve ekonomik olarak etkileyen, yaşamı tehdit edebilen bir yaralanma türüdür (14). Ülkemizde elektrik çarpmalarına bağlı yaralanmaların dünyanın birçok ülkesinden fazla görüldüğü bildirilmektedir (15). Bunun nedenleri olarak önlem alınmadaki yetersizlikler, elektrik sistemlerinin doğru şekilde kullanılmaması, elektrik çarpmalarının sık görüldüğü inşaat alanlarında elektrik kullanımında yeterli bilgi ve denetimin olmaması, toplumsal eğitim eksikliği ve belli bölgelerde yoğunlaşan kaçak elektrik kullanımları sayılabilir.

Çalışmamızda elektrik çarpmalarının erkek cinsiyette daha sık (%90,6, n=58) oranda görülmesi, ulusal ve uluslararası çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (14, 16-19). Bu durumun, inşaat, sanayi, endüstri ve otomotiv gibi iş alanlarında erkeklerin daha fazla rol alması veya daha tehlikeli işleri erkeklerin üstlenmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ülkemizde adli raporların retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalarda, adli olguların en sık 20-29 yaş aralığında olduğu bulunmuştur (20-22). Çalışmamızda da elektrik çarpmaları en sık olarak bu yaş aralığında saptanmıştır. Ancak çalışmamızda ve kaynaklarda, 18 yaş altında görülen elektrik çarpmalarının, 18 yaş altında görülen diğer adli vaka türlerinden daha yüksek oranlarda olduğu anlaşılmıştır (14, 16, 17). Bu durum, yetişkinlere göre daha meraklı, enerjik ve dikkatsiz olan çocukların, elektrik çarpmalarına yatkın olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda, elektrik kaynağı tespit edilebilen olgularda daha sık olarak düşük voltaja maruziyet gerçekleşmiştir. Literatürde bazı çalışmalarda düşük voltaja maruziyetin daha fazla olduğu, diğer bazı çalışmalarda ise yüksek voltaja maruziyetin daha fazla olduğu bildirilmiştir (14, 15, 23, 24). Çalışmamızda, olay orijininin tamamının kaza olduğu tespit edilmiştir. Pediatrik popülasyonda sıklıkla ev kazalarının, erişkin popülasyonda ise sıklıkla iş kazalarının görülmesi literatürle uyumlu bulunmuştur (14, 25). Demir, Çinal ve ark.’nın ve Duan ve ark.’nın yaptığı çalışmalarda, çalışmamıza benzer şekilde en sık başvurunun yaz aylarında olduğu belirtilmiştir (16, 17, 26). Elektrik çarpması olgularının en sık yaz aylarında görülmesinin nedenleri olarak inşaat ve endüstri sektöründeki çalışmalardaki artış, çocukların okul yerine evde olması ve sıcak hava ile birlikte dış ortamlarda artan hareketlilik artışı sayılabilir. Çalışmamızda elektrik çarpması olgularının en sık cumartesi günü, en az pazartesi günü görüldüğü saptanmıştır. Literatürde, çalışmanın yapıldığı bölgeye ait sosyodemografik veriler, iklim özellikleri ve çalışma şartlarındaki değişikliklere bağlı olarak olguların farklı günlerde yoğunlaştığı görülmektedir (16, 27).

Elektrik çarpmalarında, akımın tipi, temas süresi ve yoğunluğu, temas ettiği doku direnci, vücutta izlediği yol ve eşlik eden travma varlığına bağlı olarak deride giriş ya da çıkış bölgelerinde oluşan hasarın yanında çeşitli kemik, kas, iç organ yaralanmaları, komplikasyonlar veya sistem hasarları gibi ağır nitelikte yaralanmalar görülebilmektedir. Çalışmamızda, AI ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak elektrik yaralanması nedeniyle tarafımızca adli rapor düzenlenmesi istenen olguların sıklıkla (%84,4, n=54) yatarak tedavi gördüğü, elektrik çarpmasına bağlı gelişen yaralanma veya komplikasyon nedeniyle yarısından fazlasına (%62,5'i, n=40) cerrahi müdahale uygulandığı anlaşılmıştır (14).

2019 yılında güncellenen haliyle TCK'da tanımlanan yaralanma suçlarının adli tıp açısından değerlendirilmesi kılavuzunda; elektrik giriş ve/veya çıkış deliği ve/veya klinik bulguların olması ve/veya sağlık personeli tarafından kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmış olması gibi vücuttan elektrik akımının geçtiğine dair pozitif bulguların mevcut olduğu durumlarda elektrik çarpmasının yaşamsal tehlikeye sokan bir yaralanma olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (28). Bizim düşüncemiz, sadece giriş ve/veya çıkış lezyonu bulunan, yapılan muayenelerinde, takip ve tetkiklerinde herhangi bir bulgu veya komplikasyon gelişmeyen elektrik çarpması olgularında, sadece giriş ve/veya çıkış lezyonu varlığının yaşamsal tehlike oluşturmak için yeterli olmadığı şeklindedir.

Vücuttan elektrik akımının geçtiğine dair pozitif bulgu ifadesinin detaylandırılarak, EKG değişiklikleri, CK, CK-MB, LDH, üre, kreatinin, AST, ALT, lökosit gibi doku hasarında kullanılan ölçütlerin anlamlı yüksekliklerinin kılavuza eklenmesi görüşünderiz. Çalışmamızda, tüm olguların %85,9'unda (n=55) yaralanmanın kişiyi yaşamsal tehlikeye soktuğu, %89,1'inde (n=57) basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif nitelikte olmadığı, %15,6'sında (n=10) kemik kırık/çıkıklarına neden olduğu, %32,8'inde (n=21) iyileşme sürecini takiben duyularından veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması ya da yitilmesi niteliğinde olduğu belirlenmiştir. Adli olguların değerlendirildiği ulusal çalışmalarda, elektrik çarpmalarına bağlı gelişen suçun neticesi sebebiyle ağırlaşmış hallerinin, diğer adli vaka türlerine göre daha yüksek oranlarda oluşması çalışmamız ile uyumludur (22, 29, 30).

SONUÇ

Elektrik çarpmaları, ülkemizde kullanım alanlarının artmasına bağlı olarak sıklığı artan, basit bir yaralanmadan ciddi çoklu organ hasarına kadar geniş bir yelpazede hayatı tehdit eden, gerekli koruyucu tedbir, eğitim ve etkin mücadele ile sakatlık ve ölümlerin azaltılabileceği bir halk sağlığı sorunudur. Adli-tıbbi uygulamada elektrik çarpmaları adli vaka olarak değerlendirilmelidir. Kişiyi ilk gören hekimlerin detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile tüm bulguları eksiksiz kayıt altına alması, lezyonları fotoğraflaması, komplikasyon takibi açısından gerekli izlemi yapması, doku hasarını gösteren laboratuvar tetkiklerini yaptırması, EKG değişiklikleri olup olmadığını belirtmesi, tüm sistem muayenelerini yapması adli raporun güvenilirliği açısından faydalı olacaktır. Ayrıca kılavuzda, elektrik çarpmalarına bağlı yaşamsal tehlike kriterlerinin tekrar gözden geçirilmesi, genişletilmesi ve detaylandırılmasının yararlı olacağı açıktır.

Etik Komite Onayı:

Bu çalışma için Etik Komite Onayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar no: 63, Tarih: 25.01.2023) alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir oluşturma: YMK, OK, HUB, Mİ. Çalışma tasarımı: OK, HUB. Veri toplama veya işleme: Mİ, HUB, OK. Analiz veya yorum: YMK, OK. Literatür taraması: OK, HUB, Mİ. Makalenin yazımı: OK, HUB, Mİ, YMK.

Çıkar Çatışması:

Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansman veya Mali Destek:

Bu çalışmada finansman veya mali destek alınmamıştır.

1. Cantürk N, Alkan HA, Cantürk G. Ankara'da 2002-2006 yılları arasında otopsi yapılmış elektrik akımına bağlı ölüm olgularının değerlendirilmesi. *Adli Tıp Dergisi* 2008; 22(2):1-7.
2. Aydın F, Yavuz MS, Akın U, Kahraman İ. Elektrik çarpması sonucu meydana gelen yaralanmaların adli-tıbbi açıdan değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine* 2018; 57(2):116-8.
3. Aksoy ME. Elektrik akımlarının neden olduğu yaralanmalar. *Adli Tıp Bülteni* 1997; 2(1):25-34.
4. https://tr.wikipedia.org/wiki/%C5%9Eebeke_gerilimi#:~:text=%C5%9Eebeke%20gerilimi%20bir%20enerji%20iletim,230V%20ve%2050%20Hz'dir. Erişim: 29.05.2023.
5. https://tr.wikipedia.org/wiki/Elektrik_ak%C4%B1m%C4%B1 Erişim: 29.05.2023.
6. Türkmen N, Eren B, Fedakar R, Durak D. Bursa ilinde elektrik akımı ile yaralanma sonucu ölümler. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi* 2008; 14(1):65-9.
7. Keskiner FZ. Antalya'da 2006-2015 Yılları Arasında Elektrik Çarpması Sonrası Meydana Gelen Ölümlerin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Adli Tıp Adli Tıp Anabilim Dalı, Antalya, 2017.
8. Oyuncak Güvenliği Yönetmeliği, Resmî Gazete Tarihi: 04.10.2016 Resmî Gazete Sayısı: 29847. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2016/10/20161004.htm> Erişim: 05.06.2023.
9. Kurtuluş A. Sıçanlarda Elektrik Akımına Bağlı Hipokampal Hasarın Stereolojik Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Denizli, 2005.
10. Koumbourlis CA. Electrical injuries. *Crit Care Med* 2002;30(11):424-30.
11. Soysal Z, Çakalır C. Adli Tıp. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Basımevi; 1999, 607-67.
12. Bailey B, Gaudreault P, Thivierge RL. Cardiac monitoring of high - risk patients after an electrical injury: A prospective multicentre study. *Emerg Med J* 2007; 24(5):348-52.
13. Gümüş A. Elektrik Çarpması Vakalarının Demografik Verileri ve Yoğun Bakım Bulgularının İncelenmesi (Yayımlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, 2014.
14. Al B, Aldemir M, Güloğlu C, Kara HK, Girgin S. Elektrik çarpması sonucu acil servise başvuran hastaların epidemiyolojik özellikleri. *Ulus Travma Derg* 2006; 12(2):135-42.
15. Almış H, Yakıncı C, Kayhan E, Kaplan F, Karakurt C. Yine, yeni, yeniden: Çocuklarda elektrik çarpmaları. *Sakarya Tıp Dergisi* 2014; 4(4):182-5.
16. Demir İ. 2010-2019 Yılları Arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda Rapor Düzenlenen Yanık Olgularının İncelenmesi. Uzmanlık tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Antalya, 2021.
17. Çınal H, Barın EZ. Bir yanık ünitesinin 5 yıllık deneyimi: 667 yanık olgusunun incelenmesi. *Van Tıp Dergisi* 2020; 27(1):56-62.
18. Zheng Y, Lin G, Zhan R, Qian W, Yan T, Sun L, Luo G. Epidemiological analysis of 9,779 burn patients in China: An eight-year retrospective study at a major burn center in Southwest China. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2019; 17:2847-54.
19. Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: A systematic review of the incidence, etiology, morbidity and mortality. *Critical Care* 2010; R188.
20. Akbaba M, Isır AB, Karaarslan B, Dülger HE. Gaziantep Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nda düzenlenmiş adli raporların değerlendirilmesi (2005-2011). *Adli Tıp Bülteni* 2012; 17(2):10-8.
21. Ketenci HÇ, Kır MZ, Başbulut AZ, Beyhun NE. Erzurum Adli Tıp Şube Müdürlüğü'ne müracaat eden adli olguların değerlendirilmesi. *Adli Tıp Dergisi* 2013; 27(2):87-93.
22. Kılınc O. Akdeniz Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı Tarafından 2011-2020 Yılları Arasında Duyularından veya Organlarından Birinin İşlevinin Sürekli Zayıflaması ya da Yitirilmesi ve/veya Yüzünde Sabit İz Açısından Rapor Düzenlenen Olguların Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Antalya, 2022.

23. Rai J, Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Electrical injuries: A 30-year review. *J Trauma* 1999; 46:933-6.
24. Nursal TZ, Yildirim S, Tarim A, Caliskan K, Ezer A, Noyan T. Burns in southern Turkey: Electrical burns remain a major problem. *J Burn Care Rehabil* 2003; 24:309-14.
25. Hiser S. Electrocutions associated with consumer products: Report. Washington, DC: US Consumer Product Safety Commission, Division of Hazard Analysis, Directorate for Epidemiology; 2001.
26. Duan WQ, Xu XW, Cen Y, Xiao HT, Liu XX, Liu Y. Epidemiologic investigation of burn patients in sichuan province, China. *Med Sci Monit* 2019; 25:872-9.
27. Grivna M, Eid HO, Abu-Zidan FM. Epidemiology of burns in the United Arab Emirates: Lessons for prevention. *Burns* 2014; 40:500-5.
28. Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi (Haziran 2019). 21 Şubat 2023, erişim tarihi. <https://www.atk.gov.tr/tckyaralama-24-06-19.pdf>.
29. Tıraşçı Y, Durmaz U, Altınal A, Bulut K, Özdemir Y, Cengiz D, Uysal C, Gören S. Dicle Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nca 2012-2015 yılları arasında düzenlenen adli raporların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Dicle Medical Journal* 2016; 43(3):424-30.
30. Karasu M, Baransel Isır A, Aydın N, Dülger HÖ. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'nca 1998-2005 yılları arasında düzenlenen adli raporların değerlendirilmesi. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2015; 10-5.

ORIGINAL ARTICLE

Orijinal Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Ufuk ATES
Ankara University,
School of Medicine,
Department of Pediatric Surgery,
Ankara, Türkiye
drufukates@gmail.com

Geliş tarihi / Received : July 17, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : October 25, 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf
**Bahadır K., Ates U., Ergun E., Khalilova P.,
Bingol Kologlu M., Cakmak M., Gollu G.**
The Role of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio
Levels in Diagnosis of Appendicitis in Children
Akd Med J 2024;10(3): 457-461

Kutay BAHADIR
Akdeniz University,
School of Medicine,
Department of Pediatric Surgery,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4492-5262

Ufuk ATES
Ankara University,
School of Medicine,
Department of Pediatric Surgery,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-6591-7168

Ergun ERGUN
Ankara University,
School of Medicine,
Department of Pediatric Surgery,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8806-4022

Pari KHALILOVA
Ankara University,
School of Medicine,
Department of Pediatric Surgery,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1148-3549

Meltem BINGOL KOLOGLU
Ankara University,
School of Medicine,
Department of Pediatric Surgery,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7726-7633

Murat CAKMAK
Ankara University,
School of Medicine,
Department of Pediatric Surgery,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-4870-8361

Gulnur GOLLU
Ankara University,
School of Medicine,
Department of Pediatric Surgery,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8163-2226

The Role of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Levels in Diagnosis of Appendicitis in Children

Çocuklarda Apendisit Tanısında Lenfosit Monosit Oranı Değerinin Rolü

ABSTRACT

Objective:

Appendicitis is the most common surgical disease with right lower abdominal pain in pediatric age. This study aimed to investigate the diagnostic value of lymphocyte monocyte ratio (LMR) in appendicitis in children.

Material and Methods:

A total of 150 patients under the age of 18 who were admitted to the hospital and given blood samples due to reasons of non-inflammatory conditions and were proved to have appendicitis (non-complicated or complicated) between 2017 and 2020 were analyzed retrospectively. Patients were classified into three subgroups: Group 1 (healthy children without any inflammation, n=50), Group 2 (non-complicated appendicitis, n=50) and Group 3 (complicated appendicitis, n=50).

Results:

The median LMR level was significantly lower in the non-complicated and complicated appendicitis groups than in group 1 (p=0.00). The cut-off value of LMR on admission to predict non-complicated appendicitis was 2.98 with a sensitivity of 94% and a specificity of 96% (area under the curve, 0,960, p= 0.000). The cut-off value of LMR on admission to predict complicated appendicitis was 2.15 with a sensitivity of 96% and a specificity of 72% (area under the curve, 0,865, p= 0.000).

Conclusion:

This study shows that the LMR ratio may be helpful with high sensitivity and specificity in diagnosing appendicitis.

Key Words:

Appendicitis, Children, Inflammation, Lymphocyte-to-monocyte ratio

ÖZ

Amaç:

Apendisit, çocuk yaş grubunda sağ alt kadrın ağrısının en sık cerrahi hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı, çocuklarda apendisitte lenfosit monosit oranının (LMO) tanısal değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler:

2017-2020 yılları arasında 18 yaşından küçük inflamatuvar olmayan nedenlerle hastaneye başvuru kanları alınan ve apendisit (komplike olmayan veya komplike olan) tanısı almış toplam 150 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar Grup 1 (inflamasyonu olmayan sağlıklı çocuklar, n=50), Grup 2 (komplike olmayan apendisit, n=50) ve Grup 3 (komplike apendisit, n=50) olmak üzere üç alt gruba ayrıldı.

Bulgular:

Ortalama LMO düzeyinin komplike olmayan ve komplike apendisit gruplarında Grup 1'e göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ($p=0.000$). LMO'nun komplike olmayan apandisit öngörmek için başvurudaki cut-off değeri 2,98'dir, duyarlılığı %94 ve özgüllüğü %96'dır (eğrinin altındaki alan, 0,960, $p= 0.000$). LMO'nin başvuruda komplike apandisit öngörmek için cut-off değeri 2,15, duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %72 idi (eğri altındaki alan, 0,865, $p= 0.000$).

Sonuç:

Bu çalışma, LMO oranının yüksek duyarlılık ve özgüllük ile apendisit tanısının koyulmasında yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler:

Apendisit, Çocuk, İnflamasyon, Lenfosit monosit oranı

INTRODUCTION

Appendicitis is the most common surgical disease with right lower abdominal pain in pediatric age (1–3). The diagnosis of appendicitis is led by detailed medical history, physical examination, blood parameters and imaging methods such as ultrasound and computed tomography (3, 4). The diagnosis of appendicitis can still be clinically challenging because of the non-specific presentation of the disease (5). Despite the increasing incidence of appendicitis in the literature, misdiagnoses or late diagnoses result in perforation, abscess formation and a high rate of negative appendectomies (6).

Complete blood count (CBC) is used for diagnosing medical conditions (7). The laboratory tests such as white blood cells (WBC), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and C-reactive protein (CRP) as valuable parameters of inflammatory conditions have been used for a long time to help the diagnosis (3). NLR and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), calculated with CBC, have been investigated as potential biomarkers for various diseases (7). Among these, WBC and CRP are non-specific blood parameters

for the diagnosis of appendicitis. These inflammatory markers can also elevate with other non-surgical abdominal diseases (2). Therefore, diagnostic discrimination between appendicitis and non-surgical diseases is difficult. In conclusion, there is a need for inflammatory markers which can be helpful for diagnosis. Other inflammatory markers such as NLR and LMR may also be useful for evaluating systemic inflammatory status (3, 8).

This study aimed to investigate the evaluation of LMR levels during stages of appendicitis and compare the results with the healthy control group. WBC, CRP and NLR were also studied and correlation with LMR was evaluated in the diagnosis of appendicitis.

MATERIAL and METHODS

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Ankara Medical Faculty Ethical Committee, Ankara University (i11-706-20). One hundred and fifty patients under the age of 18 who were admitted to the Pediatric Emergency Clinic and Pediatric Surgery Clinic between 2017 and 2020 were recorded retrospectively. Patients were classified into three groups. Each group included 50 patients. Group 1 was non-inflammatory conditions (appealed with non-abdominal pain which was an inguinal hernia, undescended testes, etc., and taken blood samples before surgery), Groups 2 and 3 were inflammatory conditions which were diagnosed with non-complicated appendicitis and complicated appendicitis, respectively. Radiologic imaging and clinical status were the decisive points for groups 2 and 3. Pathological specimen results were controlled with the radiological and surgical diagnosis for groups 2 and 3. Excluded criteria for this study were as follows: age above 18 years, another different reason for abdominal pain such as urinary tract infection, gastroenteritis, or hematologic disease. Demographic and laboratory data were recorded. WBC and CRP levels were studied in all groups, and LMR and NLR values were calculated.

Statistical Analysis

The data were analyzed using SPSS for Windows (SPSS 23.0 IBM, Amarak, NY, USA). Normally distributed data in more than two groups were compared with ANOVA and a Kruskal-Wallis variant analysis was used for the data that were not normally distributed. The Spearman test was used for correlation analysis. The strongest correlations were presented, as indicated by the Spearman test $r>0.6$ and $r<0.6$. ROC curve was used to determine whether LMR levels had characteristics to distinguish appendicitis from the other group. The cut-off value (the value at the point where sensitivity and selectivity were the highest was determined as the cut-off value) was calculated. p values <0.05 were considered statically significant.

RESULTS

The study included a total of 150 children younger than 18 years of age who were admitted for various reasons with non-inflammatory disease and appendicitis to the pediatric emergency clinic and pediatric surgery outpatient clinic, respectively. Group 1 was chosen from the 50 healthy children admitted to the pediatric surgery outpatient clinic. Groups 2 and 3 were selected from the 50 children for each group; patients were admitted to the pediatric emergency clinic for abdominal pain and diagnosed with non-complicated and complicated appendicitis. A random numbers table was used for choosing the patients. According to gender, 85 (56.6%) of 150 patients were males and 65 (43.4%) were females. There were no statistical differences between groups for gender ($p=0.054$). The mean ages of groups 1, 2 and 3 were 11.74, 11.5, and 9.96 years, respectively. The mean WBC, median CRP, LMR, and NLR levels are shown in Table I.

Table I. Gender, Median age, Mean WBC levels, Median CRP levels, Median NLR levels and Median LMR levels

	Group 1 (n=50)	Group 2 (n=50)	Group 3 (n=50)
Gender	23M /27F	36M / 14F	26M / 24F
Median Age (Min.-Max.)	12 (4-17)	11 (5-17)	10 (2-17)
Mean WBC levels (Min.-Max.)	6.920±1.465 (4.250-10.200)	16.351±5.147 (5.300-27.200)	17.847±5.721 (3.010-32.730)
Median CRP levels (Min.-Max.)	0.85 (0.10-11.90)	9.75 (0.20-151.70)	138.15 (16.90-380.90)
Median NLR levels (Min.-Max.)	1.31 (0.30-4.96)	6.35 (0.92-44.40)	8.43 (2.60-39.64)
Median LMR levels (Min.-Max.)	5.43 (3.51-10.40)	1.94 (0.90-5.32)	1.29 (0.41-2.90)

The WBC was significantly higher in groups 2 and 3 than in group 1 ($p=0.000$). There were no statistical differences between groups 2 and 3 ($p=0.617$). The CRP level for group 3 was significantly higher than group 1 and group 2 ($p=0.000$). The median NLR value was significantly higher in group 2 and 3 patients than group 1 patients in the preoperative hemogram parameters ($p=0.000$). There were statistical differences between group 2 and group 3 ($p=0.012$). The median LMR level was significantly lower in non-complicated and complicated appendicitis groups than in group 1 ($p=0.000$). There were statistical differences between group 2 and group 3 ($p=0.001$).

LMR levels correlated significantly with WBC and CRP ($p=0.00$). A strong negative correlation was found in WBC (r Spearman= - 0.688) and CRP (r Spearman= - 0.684) (Table II).

Table II. Correlations of LMR,WBC,CRP and NLR LMR

LMR			
Variable	n	r	P (<0.05)
WBC	150	-.688	.000
CRP	150	-.684	.000
NLR	150	-.827	.000

According to ROC analysis, the cut-off value of LMR on admission to predict non-complicated appendicitis was 2.98 with a sensitivity of 94% and a specificity of 96% (area under the curve, 0,960, $p= 0.000$, Figure 1).

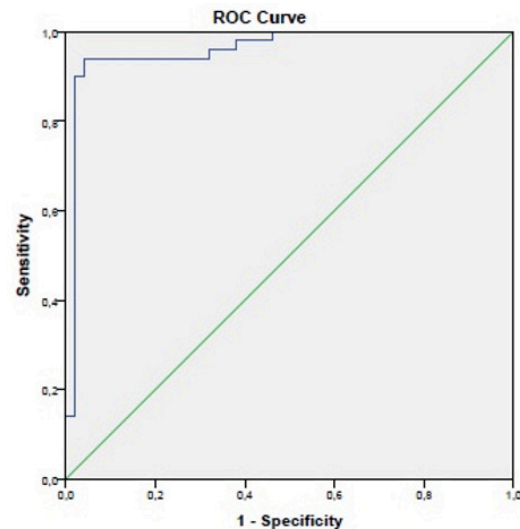


Figure 1. ROC analyses of the diagnostic capability of LMR for non-complicated appendicitis

The cut-off value of LMR on admission to predict complicated appendicitis was 2.15 with a sensitivity of 96% and a specificity of 72% (area under the curve, 0,865, $p= 0.000$, Figure 2).

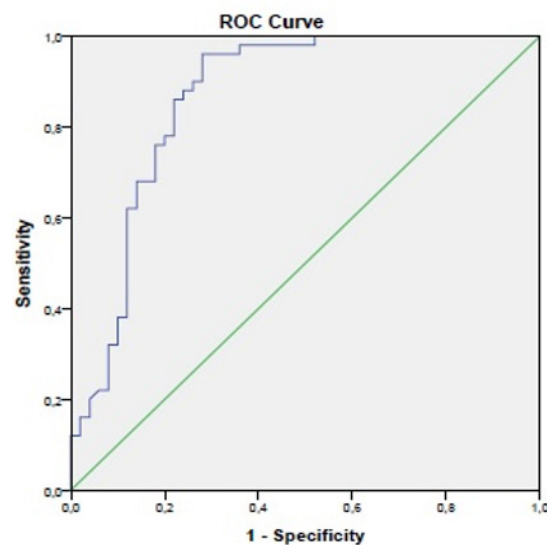


Figure 2. ROC analyses of the diagnostic capability of LMR for complicated appendicitis

DISCUSSION

Diagnosis of appendicitis depends on physical examination together with blood parameters and radiologic evaluation. This study demonstrated that LMR levels are decreased in the non-complicated and complicated appendicitis group compared to the healthy group. Regarding this result, decreased LMR levels may be helpful for the diagnosis of appendicitis in children.

Early diagnosis of appendicitis may sometimes be difficult in children who are admitted with abdominal pain. But this situation is important to prevent complications such as perforation, wound infection, and abscess formation which are associated with increased morbidity and mortality rates (9). WBC, CRP, and NLR which are used as simple parameters for helping the diagnosis, usually improve inflammation processes (3, 10, 11). Unfortunately, there are still no 100% specific and sensitive blood parameters for the diagnosis of appendicitis (3). Wither et al. showed that the sensitivity and specificity of WBC were 69.6% and 43.1%, respectively and the CRP was 95.4% and 24.5%, respectively (12). Kaiser et al. and Shafi et al. also showed that WBC and CRP increased in appendicitis (9, 13). In this study, WBC and CRP levels in the appendicitis group were significantly higher than in the healthy group.

Several studies have shown that NLR, a more sensitive parameter than WBC and CRP, increased in appendicitis (14-16). In this study, NLR levels were higher in children with non-complicated and complicated appendicitis than in group 1 and the levels were highest in complicated appendicitis.

Besides these biomarkers, LMR has been reported as an inflammation marker that may decrease acute or chronic inflammation such as ulcerative colitis, and ovarian tumors (8, 17). This study found that LMR levels for complicated appendicitis were lower than for non-complicated appendicitis. LMR levels over 2.98 have high specificity (96%) and sensitivity (94%) for non-complicated appendicitis. LMR levels over 2.15 have high sensitivity (96%) and acceptable specificity (72%) for complicated appendicitis. These results show that LMR levels accurately distinguish non-complicated and complicated appendicitis in children.

Radiologic evaluation is the commonly preferred method for diagnosis of appendicitis (2). Tuncer et al. showed that the sensitivity and specificity of ultrasound were 91.25% and 60%, respectively (2). The disadvantage of ultrasound is that sonographic evaluation is subjective and unavailable in all hospitals (5). Another radiologic evaluation is computed tomography (CT), which may be counted as an ideal method for diagnosis of appendicitis. Doria et al. showed that the sensitivity and specificity of CT were 94% and 95%, respectively (18). Although CT has higher sensitivity and specificity than ultrasound, exposure to high-level radiation is a significant disadvantage for children (19). For this reason, a specific blood test that gives more accurate results may be needed.

Study Limitations

The limitation of this study was its retrospective nature. The indefinite duration of inflammation at the time of blood sampling might also have affected the analysis and may be counted as another limitation.

CONCLUSION

Diagnosis of appendicitis is still a challenge to emergency physicians and surgeons. Hemogram is a cost-effective and easily applicable parameter for all hospitals. WBC, NLR, and LMR levels are procured easily from hemogram for helping to diagnose acute abdominal pain. LMR levels are significantly lower in non-complicated appendicitis than in healthy children and lowest in complicated appendicitis. LMR may be a novel potential marker for the diagnosis of appendicitis which is identified as non-complicated and complicated appendicitis. Concerning these results, negative appendectomies may be reduced with the help of these biomarkers.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Ankara University Medical Faculty Ethical Committee, Ankara University (approval number: i11-706-20).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept – K.B., U.A.; Design – K.B., E.E., P.X.; Supervision – K.B., U.A.; Resources – P.X., E.E.; Materials – P.X.; Data Collection and/or Processing – K.B., P.X.; Analysis and/ or Interpretation – E.E., U.A.; Literature Search – G.G., M.B.K., M.Ç.; Writing Manuscript – K.B., E.E., U.A.; Critical Review - G.G., M.B.K., M.Ç

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

Presented at the Congress:

The Summary of This Study was presented as a Poster Presentation at the 38th National Pediatric Surgery Congress.

1. Özdamar MY, Karavaş E. Acute mesenteric lymphadenitis in children: findings related to differential diagnosis and hospitalization. *Arch Med Sci* 2020; 16(2):313–20.
2. Tuncer AA, Cavus S, Balcioglu A, Silay S, Demiralp İ, Calkan E, Altin MA, Eryilmaz E, Karaisaoglu AO, Bükülmez A, Dogan İ, Embleton DB, Cetinkursun S. Can mean platelet volume, Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, Platelet-to-Lymphocyte ratios be favourable predictors for the differential diagnosis of appendicitis? *J Pak Med Assoc* 2019; 69(5):647–54.
3. Ates U, Bahadır K, Ergun E, Gollu G, Durmaz M, Gunay F, Erguder I, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Dindar H, Cakmak M. Determination of Pentraxin 3 levels in diagnosis of Appendicitis in children. *Pediatr Int* 2020; 62(5):624–8.
4. Çağlayan F, Çakmak M, Çağlayan O, Çavuşoğlu T. Plasma D -Lactate Levels in Diagnosis of Appendicitis. *J Investig Surg* 2003; 16(4):233–7.
5. Glass CC, Rangel SJ. Overview and diagnosis of acute appendicitis in children. *Semin Pediatr Surg* 2016; 25(4):198–203.
6. Salö M, Roth B, Stenström P, Arnbjörnsson E, Ohlsson B. Urinary biomarkers in pediatric appendicitis. *Pediatr Surg Int* 2016; 32(8):795–804.
7. Moosmann J, Krusemark A, Dittrich S, Ammer T, Rauh M, Woelfle J, Metzler M, Zierk J. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *Int J Lab Hematol* 2022; 44(2):296–301.
8. Okba AM, Amin MM, Abdelmoaty AS, Ebada HE, Kamel A, Allam A, Sobhy O. Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity. *Autoimmun Highlights* 2019; 10(1):4.
9. Kaiser M, Schroeckenfuchs M, Castellani C, Warncke G, Till H, Singer G. The diagnostic value of hepcidin to predict the presence and severity of appendicitis in children. *J Surg Res.* 2018; 222:102–7.
10. Huckins DS, Simon HK, Copeland K, Spiro DM, Gogain J, Wandell M. A novel biomarker panel to rule out acute appendicitis in pediatric patients with abdominal pain. *Am J Emerg Med* 2013; 31(9):1368–75.
11. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim S-J. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg* 2014; 14(1):100.
12. Wither AS, Grieve A, Loveland JA. Correlation of white cell count and CRP in acute appendicitis in paediatric patients. *S Afr J Surg* 2019; 57(4):40.
13. Shafi S, Afsheen M, Reshi F. Total leucocyte count, C-reactive protein and neutrophil count: Diagnostic Aid in acute appendicitis. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15(2):117.
14. Oztan MO, Aksoy Gokmen A, Ozdemir T, Müderis T, Kaya S, Koyluoglu G. Pentraxin-3: A strong novel biochemical marker for appendicitis in children. *Am J Emerg Med* 2019; 37(10):1912–6.
15. Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: Lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg* 2010; 110(5):543–7.
16. Yazici M, Ozkisacik S, Oztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr* 2010; 52(4):400–3.
17. Lu C, Zhou L, Ouyang J, Yang H. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(24):e15876.
18. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, Babyn PS, Dick PT. US or CT for Diagnosis of Appendicitis in Children and Adults? A Meta-Analysis. *Radiology* 2006; 241(1):83–94.
19. Çetinkaya E, Erdoğan A, Akgül Ö, Çelik C, Tez M. High serum cancer antigen 125 level indicates perforation in acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 2015; 33(10):1465–7.

Correspondence address
Yazışma adresi

Ahmet KÖÇ
Akdeniz Üniversitesi,
Eğitim Fakültesi,
Sosyal Bilgiler Eğitimi Anabilim Dalı
Antalya, Türkiye

ahmetkoc@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi / Received : 20 Temmuz 2023

Kabul Tarihi / Accepted : 20 Aralık 2023

E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as

Bu makalede yapılacak atıf

Köç A., Dandin Ö.

19. Yüzyılda Bir Doktorun
Görevden Alınma Öyküsü

Akd Tıp D 2024;10(3): 462-469

Ahmet KÖÇ

Akdeniz Üniversitesi,
Eğitim Fakültesi,
Sosyal Bilgiler Eğitimi Anabilim Dalı
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-8819-8095

Özgür DANDİN

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7386-6871

19. Yüzyılda Bir Doktorun Görevden Alınma Öyküsü

The story of a Doctor's Dismissal in the 19th Century

ÖZ

Amaç:

Anastaş Papadoplo 1896-1897'de Bandırma Belediye doktoru olarak görev yapmıştır. Görevi sırasında 12 hastaya yanlış teşhis ve hatalı tedavi uygulamak suretiyle bazılarının ölümüne sebebiyet vermiştir. Çalışmanın amacı, doktor hakkındaki iddiaların bilirkişi raporuyla doğrulanması ve kanun çerçevesinde görevden azline giden süreci 200'den fazla arşiv belgesiyle ortaya koymaktır.

Tabip Papadoplo hakkında mahkemeye yapılan şikayetlerin; bilirkişi, ölüm raporu ve otopsiyle desteklenmesi ilgili bilim alanındaki modernleşmenin ipuçlarıdır. Çalışmanın özgün yönü, Tabip Papadoplo'dan hareketle yeterince bilgi bulunmayan 19. yüzyıl Tıp tarihine katkı yapmaktır.

Gereç ve Yöntemler:

Makalede nitel araştırma yöntemlerinden sistematik inceleme deseni kullanılmıştır. Nitel araştırma; kavramları, fikirleri veya deneyimleri anlamak için sayısal olmayan verilerin toplanmasını ve analiz edilmesini içeren, bir problemle ilgili derinlemesine bilgi toplamak veya araştırma için yeni fikirler üretmek için kullanılan bir araştırma türüdür. Doküman analizi yöntemiyle arşivdeki çeşitli belge ve raporlar detaylı biçimde irdelenmiştir. Nitel araştırmalarda doküman analizinden sıkça yararlanmak; tekil yada tikel durumlar üzerinden çalışmayı somutlaştırmaktadır.

Veri Kaynakları ve Veri Toplama Yöntemi:

Veri kaynakları Cumhurbaşkanlığı Devlet Arşivleri Müdürlüğü Osmanlı Arşivi'nin çeşitli fonlarında 200'den fazla arşiv belgesi ve ilgili alan yazın literatürüdür. Araştırmada olayların gerçekçi ve bütüncül bir biçimde ortaya konmasına yönelik bir süreç izlendiğinden veriler doküman analizi yöntemiyle toplanmıştır. Ardından doküman analizi yöntemiyle arşivdeki çeşitli belge ve raporlar detaylı biçimde irdelenmiştir. Nitel araştırmalarda doküman analizinden sıkça yararlanmak tekil yada tikel durumlar üzerinden çalışmayı somutlaştırmaya yaramaktadır. Doküman analiziyle Osmanlı Arşivi'nden elde edilen belgeler Osmanlı Türkçesi'nden günümüz harflerine çevrilerek tabibin görevinden azline giden süreci aydınlatmıştır.

Bulgular:

Bandırma Bidayet Mahkemesi'nde Doktor Anastaş Papadoplo'nun hastalarını tedavide uyguladığı yöntemler ve verdiği zararlar hasta yakınları tarafından dava konusu edilmiştir. Bunun üzerine mahkemenin başlattığı soruşturma, ölüm raporları ve otopsi sonuçlarıyla birleştirilerek doktorun durumu Cemiyet-i Tıbbiye-i Mülkiye'ye bildirilmiştir.

Cerrah Papadoplo bilgisizlik ve cehaletten: dört, beş, altı; yanlış tedaviden: bir, iki, üç ve on numaralı davalara sebebiyet vermiştir. Bu suçlamalar dışında onun, elden para olarak uygun olmayan şekilde hasta tedavi etmesinden: iki, altı, dokuz, on bir numaralı şikayetler mahkemeye intikal etmiştir. Son olarak tabip Papadoplo'nun; bir, iki, üç, altı, sekiz, on, on bir ve on iki numaralı vakaları da ölümle sonuçlanmıştır.

Sonuçlar:

Bandırma Belediye Tabibi Anastaş Papadoplo'nun yargılanması sırasında hasta yakınları onun, görevden el çektilmesini talep etmişlerdir. Verilen şikayet dilekçelerinde Rum asıllı tabip Papadoplo'nun; görev yaptığı bir yıldan fazla sürede Türkçe öğrenemediği, reçetelerini mahalleden okuma yazma bilenlere yazdırdığı, hastaları tedavi etmek için aktar dükkanlarından aldığı otları kullandığı, Bandırma Kaymakamı Abdulhalim Efendi tarafından korunduğu, halkın tedavisini para almadan yapması gerekirken yüklü paralar aldığı, hastalara "bu gece gelemem yarın sabah gelirim" diyerek ölümüne sebebiyet verdiği, uyguladığı yanlış tedaviler ve ihmallerle ölüme sebebiyet verdiği mahkemede ifade edilmiştir.

Anahtar Kelimeler:

19. Yüzyıl, Osmanlı, Tıp Tarihi, Doktor

ABSTRACT

Objective:

Anastas Papadoplo served as Bandırma Municipality doctor in 1896-1897. During his duty, he caused the death of some patients by misdiagnosing and administering the wrong treatment to 12 patients. The study is to verify the claims about the doctor with an expert report and to reveal the process leading to his dismissal within the framework of the law with more than 200 archival documents.

Complaints to the court about the physician Papadoblo; supporting experts, death reports, and autopsies are clues of the modernization in the field of science. The original aspect of the study is the aim to contribute to the history of medicine in the 19th century, which lacks sufficient information on Doctor Papadoblo.

Material and Methods:

Research design; In the research, systematic review design, one of the qualitative research methods, was used. Qualitative research; A type of research that involves collecting and analyzing non-numerical data to understand concepts, ideas, or experiences, used to gather in-depth information about a problem or generate new ideas for research. Various documents and reports in the archive were examined in detail with the document analysis method. Making frequent use of document analysis in qualitative research embodies the study of singular or particular cases.

Data Sources and Data Collection Method:

Data sources are more than 200 archival documents and related literature in various funds of the Presidency State Archives Ottoman Archives. Since a process for revealing events in a realistic and holistic manner was followed in the research, data were collected by the document analysis method. Various documents and reports in the archive were examined in detail with the document analysis method. Making frequent use of document analysis in qualitative research helps to embody the study through singular or particular cases. With the document analysis, the documents obtained from the Ottoman Archives were translated from Ottoman Turkish to today's letters and the situation faced by the physician was revealed.

Results:

The methods applied by Doctor Anastas Papadoplo, who was registered at Bandırma Bidayet Court, in the treatment of his patients were the subject of lawsuits by the relatives of the patients. Thereupon, the investigation initiated by the court was combined with the death reports and autopsy results, and the doctor's condition was reported to the Cemiyet-i Tıbbiye-i Mülkiye, and he prepared the process leading to his dismissal.

Doctor Papadoplo' acts gave rise to lawsuits number 4, 5, and 6 due to lack of knowledge and ignorance; and to lawsuits number 1, 2, 3, and 10 due to wrong treatment. Apart from these accusations; he has been the subject of complaints numbered 2, 6, 9, and 11 about bribery and treatment for money. Finally, cases number 1, 2, 3, 6, 8, 10, 11 and 12 resulted in death due to the treatments applied by the doctor.

Conclusions:

During the trial of Bandırma Municipal Physician Anastas Papadoplo, the relatives of the patients demanded that he be sacked. In the complaint petitions against physician Papadoplo, the following issues were stated; that he could not learn to read and write in Turkish in more than a year that he actively served, had literate people in the neighborhood write his prescriptions, he used herbs he bought from herbalists to treat patients, he was protected by Bandırma District Governor Abdulhalim Efendi, he received large sums of money when he should have treated the people for free, and lead to patient's death by telling them "I cannot come tonight but tomorrow morning". It was stated in the court that he caused the death of his patients by wrong treatments and negligence.

Key Words:

19th century, Ottoman, Deontology, Doctor

GİRİŞ

Osmanlı hukuk sistemi Tanzimat devrine kadar dini, bu devirden sonra ise hem dini hem de örfi hukuku esas almıştır (1). Bu dönemde en kapsamlı ceza hukuku 1858’de yürürlüğe giren Osmanlı Ceza Kanunu’dur. Kanun, batılı anlamda yapılan ilk ceza kanunu olma özelliğini taşımaktadır. İlgili ceza kanununda, ceza hukukunun temel ilkelerinden hukuk devleti, suçta ve cezada kanunilik ve cezaların şahsiliği ilkesi ön plana çıkarılmıştır. Ceza kanununun özellikle yaptırım bakımından hapis, para ve diğer cezalar, güvenlik tedbirleri ve cezaların infazının düzenleniş biçimine göre tasnif edilmesi modern gelişmelerdir (2). Böylece Tanzimat ve İslahat Fermanlarının güvence altına aldığı kişi hak ve özgürlükleri, hukuk devleti ilkesine vurgu yapmaktadır. Alınan kararlar suçun genel teorisi ve yaptırım teorisine ilişkin bir kısım temel müesseseleriyle güçlendirilmiştir. Çağdaş ceza hukukunun bireyi öne alan bu anlayışı, Türk Ceza Hukuku içerisinde ilk defa yerleşmiştir (3).

Ceza hukuku alanına giren pek çok yeni yönetmelik hayata geçirilirken, bireyi ön plana çıkararak, hesap verebilen, şeffaf bir anlayış 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren gelişmeye başlamıştır. Birey, suçunun sabitleşmesine kadar masum olduğu ifade edilse de suç unsurunun modern bilimin çeşitli ölçütlerine göre ortaya konması zaman alacaktır.

Araştırmada ele alınan hem tabip Anastas Papadopo’nun hem de hasta yakınlarının hak arayışları ceza hukuku açısından ifade edilen hususlara örnek teşkil etmektedir. 1896’da Bandırma’da tabiplik yapmaya başlayan Doktor Papadopo’nun başından geçen olaylar ve hakkında verilecek hekimlikten azil kararında mahkemenin ceza hukukunun ve tıp biliminin gelişmekte olan kurallarıyla hareket etmesi modernleşmenin temel öğeleridir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırmada nitel araştırma yöntemi kullanılmış olup, doküman incelemesi tekniği ile veriler bir araya getirilmiştir. Nitel araştırma, gözlem, görüşme, doküman analizi gibi nitel veri toplama yöntemlerine yer verilen, algıların ve olayların doğal ortamda gerçekçi ve bütüncül bir şekilde ortaya konmasına dönük bir süreçtir. Nitel araştırma kuram oluşturmayı temel alan, sosyal olguları bağlı buldukları çevre içerisinde araştırmayı ve anlamayı hedefleyen bir yaklaşımdır (4).

BULGULAR

Osmanlı Devleti’nin kamu hizmetlerinin şekillendiği ve çeşitlendiği bir dönem 19. Yüzyıldır. Belediyelerin faaliyetleri içinde yer alan kamu hizmetleri alanının genişlemesi; devletin siyasi, askeri ve ekonomik gücünün en temel unsuru olarak tanımlanmaya başlamasıyla paralellik göstermektedir. Nüfusun devletin esas gücü olmaya başlamasıyla beraber, halkın refahını sağlama, bireylerin sağlıklı uzun ömür yaşamasını etkileyen fiziki, iktisadi, sosyal ve ahlaki koşulları iyileştirme, toplumu doğal, iktisadi ve sosyal risklerden koruma modern devlet anlayışının temeli haline gelmiştir (5).

Uygulamada bu amaçları gerçekleştirmek için eğitim alanına daha çok önem verilmiştir. Toplum sağlığını korumak adına Avrupa’daki gelişmeler yakından takip edilerek 1827’de Tıbhane-i Amire ile başlayan eğitim faaliyetleri ve 1839’da Fransızca eğitim veren Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane’nin kurulmasını sağlamıştır (6). Ardından tabip ihtiyacından dolayı 1867’de Türkçe eğitim veren Mekteb-i Tıbbiye-i Mülkî, memleket veya belediye tabibi olarak bilinen tabipler 1874’ten itibaren yetiştirilmiştir (7).

Genel sağlık idaresine yönelik İdare-i Tıbbiye-i Mülkiye Nizamnamesi 1 Aralık 1869’da neşredilmiştir. Buna göre sivil sağlık hizmetleri için Nezaret-i Tıbbiye-i Mülkiye adıyla bir idare, Nezaret-i Tıbbiye-i Mülkiye’nin kontrolünde faaliyete başlamıştır. Cemiyet-i Tıbbiye-i Mülkiye ise 1840’tan itibaren Meclis-i Umûr-ı Tıbbiye-i Mülkiye’nin yerini almıştır (8). Bu düzenlemelerden sonra 1904 yılına kadar İstanbul’daki Cemiyet-i Tıbbiye, adli tıp konularında en üst kontrol ve denetim organizasyonu konumuna yükselirken, bilimsel yeterliliğe sahip olmayan tabiplerin görevden alınmasını ve tayinlerini organize etmiştir.

Nezaret-i Tıbbiye-i Mülkiye yerine 1904’te Meclis-i Tıbbiye-i Mülkiye ve Sıhhiye-i Umumiye kurulmuş ancak, kısa bir süre sonra ismi Meclis-i Maarif-i Tıbbiye olarak değiştirilmiştir. Bu kuruluş sivil sağlık ve belediyeyi ilgilendiren işlerde Dâhiliye Nezareti’ne; askeri işlerde ise Umum Mekatib-i Askeriye Nezareti’ne bağlı kalmıştır. Nihayet bu kuruluşun ismi 1910’da Meclis-i Umûr-ı Tıbbiye-i Mülkiye ve Sıhhiye-i Umumiye, 1912’de ise Cemiyet-i Tıbbiye-i Mülkiye olarak değiştirilmiştir. Oldukça karışık sağlık organizasyonu, Osmanlı yöneticilerinin sağlık hizmetini veren kurumlar arasında sürdürdüğü arayışı göstermektedir. Nihayet Meclis-i Tıbb-i Adli yani Adli tıp kurularak 1917 yılında Adalet Bakanlığı’na devredilmiştir.

Bu dönemde yapılan yeniliklerden birisi de adli tababet yoluyla kişilerin ölüm sebeplerinin tespiti, işlenen suçun ve suçluların saptanması temel insan haklarının sağlanması noktasındadır. Cemiyet-i Tıbbiye başkentte, adli tıp konularında tabiplerin vereceği raporlarda eksiklik veya yanlışlığı kontrol eden en üst denetim organıdır.

Çeşitli milletlerden müteşekkil imparatorlukta, farklı grupları bir arada tutabilmenin iyiden iyiye zorlaştığı bir süreçte, icra sahasına konulan bazı otopsi ameliyatları merkezi idarenin elini rahatlatmıştır. Zira azınlıkların çeşitli yollarla ölmesi, “öldürüldü” şeklinde ortaya atılan ithamların önüne geçilebilmesi için otopsi, asayiş ve kamu hukukunun temin ve muhafazasında şeffaflaşma yaşanmıştır (9).

Öte yandan 1840’ta Mekteb-i Fünûn-ı Tıbbiye-i Şahane’de, Meclis-i Umûr-ı Tıbbiye-i Mülkiye namıyla bir meclis kurularak, İstanbul’da ve taşrada bulunan bütün sıhhi sanat erbabının (doktor, eczacı, ebe ve hemşirenin) diplomaları onaylanmıştır. Uygulamanın başlangıçtaki amacı bu olsa da sonradan bütün ülkedeki memurların atanması ve kontrol görevleri de bu kuruma verilmiştir. Heyetin bir diğer görevi ise vefat edenlerin ölüm raporları ve otopsi raporlarını yapmaktır (10).

1888 tarihli nizamnameye göre Mekteb-i Tıbbiye-i Mülkiye’den mezun olan sivil tabip, önce kaza tabibi olarak atanmış kişilere ortalama 600 kuruş maaş bağlanmıştır (11).

Tabip maaşları kazanın bulunduğu bölgeye göre de değişiklik göstermiştir (12). Yine yönetmeliğe göre tabipler askerlikten muaf olmak isterlerse iki yıl kaza ve üç yıl da bir vilayette fazladan çalıştırılmışlardır. Tabipler, askerlik hizmeti karşılığı mecburi görev sürelerini tamamlamazlarsa; bu durumda tazminat olarak okudukları süre boyunca yapılan masrafları Mekteb-i Tıbbiye-i Mülkiye'ye iade etmekle yükümlü tutulmuşlardır (13). Tabiplerin rütbe ve terfileri ise yine atandıkları kazalarda en az iki yıl görev yaparak ilerlemiştir (14).

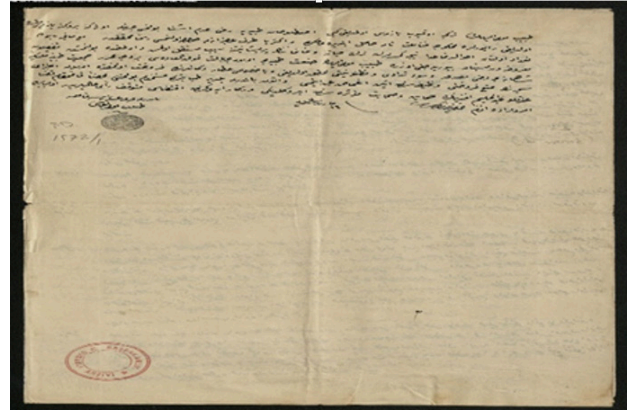
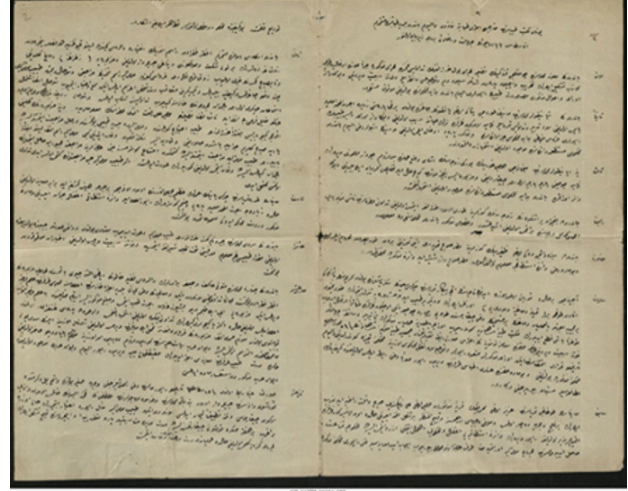
Mekteb-i Tıbbiye-i Mülkiye'den mezun olan belediye doktorları ahalinin sağlık sorunlarına teşhis koymak ve onları ameliyat etmek üzere iki temel alanda şekillenmiştir (15). İnsan sağlığının emanetçisi tabipler, tedavisini üstlendiği kişiyi muayene etmek, hastalığının tanısını koymak, tedavi etmek ile yükümlü kılınmıştır (16).

Yüzyılın ikinci yarısında taşra belediyelerinin kadroları, personelinin görev ve yetkileri, bütçe kaynakları en kapsamlı haliyle 1877 Vilayet Belediye Kanunu'yla tanımlanmıştır. Kanuna göre belediyede; seçikle gelen belediye reisi ve azaların yanı sıra devlet tarafından atanan tabip, baytar, mühendis, katip, sandık emini, zabıta ve çavuş istihdam edilmiştir (17). Belediyeler, hükümetin verdiği yetkiler çerçevesinde; kamu sağlığı, sosyal yardım, eğitim, kentsel ulaşım ve altyapı hizmetleri, iktisadi yaşamın düzenlenmesi ve denetimi, imar ve bayındırlık alanında üstlendikleri kamu hizmetleriyle şehir nüfusunun sağlığını ve refahını sağlamışlardır.

Belediye tabipleri maaşlarını çalıştıkları belediyeden almışlardır. Pazartesi ve Cuma günleri halka ücretsiz hizmet veren tabipler, çoğu zaman mali sıkıntılar yüzünden maaşlarını düzenli alamamışlardır. Bu yüzden belediye tabipleri iş bırakmış ve bu boşlukta askeri tabipler veya kaza eczacıları istihdam edilmiştir (18). Bütün bu durumlar Memâlik-i Mahrûse-i Tababet-i Belediye Nizamnamesi'nde belirtilmiştir. İlgili yönetmeliğin birinci maddesinde "Tıbbiye-i Şahane'den ve yabancı ülkelerdeki tıp okullarından mezun olanların doktorluk yapabilecekleri", devam eden maddede; "tababet ve cerrahlık icazetnamesi olmayanlar doktor unvanı alamayacağı" belirtilmiştir (19). Üçüncü maddede yabancı ülkelere gelen doktorlar diplomalarını Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'ye kaydettirdikten sonra fenn-i tababetin bazı konularından sınava alınacaklardır. İmtihandan sonra ise yabancı doktorlar icazetnamelerini mensup oldukları ülkelerin konsolosuna tasdik ettirerek görev yaptıkları valilikler kanalıyla Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Nezareti'ne göndereceklerdir (20).

Bu çalışmanın amacı; doktor Papadoplo hakkındaki iddiaların doğrulanması ve kanun çerçevesinde görevden azline neden olan gerekçeleri mahkeme kayıtlarına göre ortaya koymaktır. Mahkeme kayıtlarında Tabip Papadoplo hakkındaki kararın bilirkişiler, ölüm raporları ve otopsiler sonucunda oluşturulması oldukça dikkat çekicidir. Adli yargılamanın tarafsız ve kanunlara uygun şekilde yapılması modern hukuk ve modern tababetin kat ettiği mesafeyi ortaya koymaktadır. Bu anlamda 1896-1897 yıllarında tabip

olarak görev yapmış Papadoplo'nun Bandırma Kazası'nda 12 hastaya uyguladığı yanlış teşhis, hatalı tedavi ve ölüme sebebiyet verme suçlamaları; davalar, şahitler, bilirkişi raporları ve otopsilerle belgelenmiştir (Ek-1).



Ek-1. Anastas Papadoplo'nun suçları Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 15721, lef. 39,40. Birinci ve ikinci sayfası.

TARTIŞMA

Atina Tıp Mektebi'nden mezun Cerrah Anastas Papadoplo'nun 1896-1897 yıllarında müdahale ettiği on iki vakanın sekizinde ölümün gerçekleşmesi önce yerel mahkemeye sonra da Cemiyet-i Tıbbiye-i Mülkiye'ye intikal etmiştir. Cemiyet-i Tıbbiye-i Mülkiye'ye hazırlanan bilirkişi raporuyla Doktor Papadoplo'nun azil süreci başlatılmıştır (21). Cemiyet-i Tıbbiye-i Mülkiye raporunda ifade edilen Cerrah Papadoplo'nun suçları şu şekilde sıralanmıştır; 1-Tabip Papadoplo, Bandırma'nın Melöz Mahallesi'nden Çömlekçi Fenakis'i idrar (bevl) rahatsızlığından tedavi ederken hastanın ölümü gerçekleşmiştir. Ölen kişinin yakınları Bidayet Mahkemesi'ne başvurularında ölümün doktorun beceriksizliği ve ihmalinden gerçekleştiğini iddia etmişlerdir. Bunun üzerine mahkeme başkanı dört doktor görevlendirerek raporlarını mahkemeye sunmalarını istemiştir. Doktorlar raporlarında hastaya zorla sonda takmak için alternatif yol (tarik-i kazib) oluşturulduğunu ve bu sırada oluşan tahribatın yoğun kan kaybına (seyalân-ı dem) neden olduğunu raporlamışlardır (22).

2-Tabip Papadoplo, Bandırma'nın Aya Nikola Mahallesi'nden Manifaturacı Penakioğlu Yanko'nun bacağına bulunan kama yarasını ücretli olarak ameliyat etmiş ancak, uyguladığı yanlış tedaviyle hasta vefat etmiştir (23). Bidayet Mahkemesi Savcılığı'ndan görevlendirilen dört doktor ölüm sebebinin aydınlığa kavuşturulması adına ceset üzerinde otopsi ameliyatı gerçekleştirmişlerdir. Doktorlar, meslektaşlarının kama yarasında gerçek tıbbin imkanlarından ziyade, alternatif tıbbın (çeşitli otlardan) imkanlarından faydalandığını raporlamışlardır.

3-Tabip Papadoplo, Bandırma'nın Aya Nikola Mahallesi'nden Meyhaneci Hacı Gavri'nin zevcesine doğum sırasında gereksiz yere çavdar mahmuzu verdiği mahkemede dile getirilmiştir. Bu zaman diliminde damarları daraltıcı özelliğinden ötürü hekimlikte kullanılan çavdar mahmuzu, sinir sistemi ile ilgili rahatsızlıklar ortaya çıkarmıştır. Esas olarak, ergestrol alkaloidi olan bu madde, kadın rahatsızlıklarında kan dindirici olarak kullanıldığından, Tabip Papadoplu yöntemi denemiş ancak başarısız olmuştur (24). Doğum sırasında tabip Papadoblo'nun, kadının kanamasını dindiremeyince çocuğu kurtarmak maksadı ile karnından çocuğu ameliyatla almaya çalıştığı rapor edilmiştir. Tabip, kadının karnından cenini parça parça çıkarmış ve ölümüne sebebiyet vermiştir. Mahkeme kayıtlarında annenin ölümle pençelediği (pençe-i mevt) ifade edilmiştir. Kısa süre sonra kadının şüpheli bir şekilde hayatını kaybetmesi üzerine ölümün nasıl gerçekleştiğini ve bir ihmal ve kusur olup olmadığını saptayabilmek adına kadı tarafından otopsi ameliyatı talep edilmiştir. Bandırma Kazası'nda görevli dört doktor Cerrah Papadoplo'nun sebep olduğu düşünülen ölüm olayının otopsi raporunu mahkemeye havale etmişlerdir (25).

4-Tabip Papadoblo'nun, Bandırmalı Bahçıvan Pereske'nin eşinin gözlerindeki hastalığı tedavi etmek maksadı ile uyguladığı yöntem onu, neredeyse kör edecek duruma getirmiştir. Bu durum yine hasta yakınları tarafından dava konusu edilmiştir.

5- Tabip Papadoblo'nun diğer bir hatası ise yanlış tedavi uygulamasıdır. Bandırma'da Sebzeçi Dukioğlu Zafiri'nin gözlerine fazladan ilaç (mazarr-ı ilaç) dökerek iki gözünü birden görme ışığından (nûr-u basardan) mahrum bıraktığı tespit edilmiştir (26).

6- Tabip Papadoblo, Edincik Kasabası Akçapınar Mahallesi'nden Çerkez Süleyman'ın sekiz yaşındaki kızı Fatma'nın başında doğumdan beri var olan şişliği, ur zannederek ameliyata alması diğer mahkeme konusudur. Ameliyat sonrasında fenalaşan hastanın, ameliyattan iki gün sonra öldüğü rapor edilmiştir. Hazırlanan otopside (feth-i meyyit) beyne zarar verildiğinden, hastanın beyin ölümünün (sekete-i dimağ) gerçekleştiği vurgulanmıştır (27, 28).

Baba Çerkez Süleyman, kızının ameliyatı için para isteyen Cerrah Papadoplo'ya bir mecdiye ücret verdiğini mahkemede beyan ederken aynı zamanda otopsi de talep etmiştir. Otopsi için önce Tabip Mazhar ve Tabip Hayreddin beyler inceleme yapmışlardır. Daha sonra mahkemenin görev-

lendirdiği Anop Papazyan, Ahmet Fazıl, Makri ve Dime-tokalı Avamir isimli tabipler detaylı rapor hazırlamışlardır. Otopside önce genel vücut kontrolüne, sonra da baş bölgesindeki ameliyata bakılmıştır. Doktorlar, ameliyattan sonra beyin sıvısının (burum yağı) akmaya devam ettiğini kaydetmişlerdir (29). Aynı raporda tabipler, kızın beynine bitişik şekildeki urun, ender görülen türden olduğunu ifade etmişlerdir. Şayet Tabip Papadoplo urun, beyinle bağına görür görmez işin ilerisine gitmeyerek tedaviye son vermiş olsaydı ölümün gerçekleşmeyebileceğini raporlamışlardır. Otopsi sonucunda doktorlar, Tabip Papadoplo'nun hastayı ameliyata devam ederek suç işlediğini, yine ameliyattan sonra hastayı dört saatlik mesafedeki köyüne gönderdiğini ifade ederek bunların onun bilgisizliğine işaret ettiğini vurgulamışlardır (30).

Öte yandan Çerkez Süleyman'ın şikayeti üzerine Cerrah Papadoplo'nun da mahkemeye ifade verdiği tespit edilmiştir. Tabip Papadoplo kafadaki uru, yağ bezesi zannıyla çıkardığını ancak, kitlenin beyne bağlı olduğunu ameliyat esnasında fark ettiğini belirtmiştir. Mahkeme heyetinin görevlendirdiği Tabip Anop Papazyan, Ahmet Fazıl, Makri ve Dimetokalı Avamir'in incelemeleri neticesinde hazırlanan rapor Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'ye gönderilerek tabip Papadoplo hakkındaki verilecek nihai karara ilave edilmiştir (31).

7-Tabip Papadoblo'nun, Manyas Kasabası Doğancı Köyü'nden Aziz oğlu Mehmet'in aynı köyden Hacı oğlu Ali'yi kılıçla yaralaması hadisesine de müdahale ettiği tespit edilmiştir. Papadoblo'nun hastanın yarasını temizledikten sonra 10-15 gün içerisinde iyi olur diyerek (iltiyam-ı pezir) köyüne geri gönderdiği ancak hastanın kısa süre içerisinde vefat ettiği belgelerden anlaşılmaktadır.

8-Tabip Papadoblo'nun, Bandırma'lı Rasim Efendi'nin yaşlı validesinin gece vakti kapı zannederek pencereden sokağa düşmesi olayına da müdahil olmuştur. Tabip, kolu kırılan, kafasından kan akan, sol gözü ve yanağı yaralı olan hasta yakınına; "yarın sabah gelirim" diyerek başından savmıştır. Kazanın ertesi günü titreme nöbetleri (zagzağa) geçiren hastanın, kalp krizinden vefat ettiği ölüm raporunda belirtilmiştir.

9-Tüm bunlara ek olarak tabip Papadoblo'nun, Manyas Kasabası'nın Turan Köyü'nden Çerkez Paynik Ahmet'in belindeki bıçak yarasının tedavisi maksadı ile hastadan acımasızca (ceberruten) fazla para talep etmesi Osmanlı sağlık sisteminin işleyişine ve meslek etiğine mahkemede aykırı bulunmuştur.

10-Tabip Papadoblo'nun, Bandırma'nın Servi Mahallesi'nden Çizo'nun hastalanması üzerine yine eve çağrıldığı, cebinde getirdiği morfini cilt altına (taht'l-cilde) fazlaca şırınga ederek onun vefatına sebep olduğu davaya konu edilmiştir (32).

11-Tabip Papadoblo'nun, Bandırma'nın Çandarlı Mahallesi'nden Akif ve Cafer kardeşlerin validesi Fazile Hatun'un sol ayak tabanına batan çiviye para almadan tedavi etmesi gerekirken 500 kuruş ücret talep etmiştir. Parayı bulamayan aile o devrin bankası olarak Eytam Sandığı'na başvurmuştur. Kefalet yoluyla istenen parayı kredi olarak çeken aile, parayı kısa sürede doktora ödemiştir. Ancak hastanın yarası bu sırada kangirene dönüştüğünden yaralı kurtarılamamıştır (33). Bunun üzerine Fazile Hatun'un oğulları mahkemeye giderek otopsi talep etmişlerdir. Tabip İlyas ve Tabip Cemal'in mahkemeye sunduğu 23 Aralık 1896 tarihli raporda; 60 yaşlarında zayıf bedenli kişinin ayağının şiş olduğu ve şişliğin siyahtan mora dönüşmekte (siyahımsı benefşe renginde bir morluk taraf-ı insiye doğru) yayıldığı tespit etmişlerdir. Ayak tarağından (muştü'l kadem) başlayan şişliğin enine (arzen) 3 cm, boyuna (tülen) 20 cm genişliğindeki sahayı kangrene çevirmesinde Tabip Papadoblo'nun bilimsel olarak yapılması gereken tedaviyi ihmal ettiği vurgulanmıştır (34).

12-Tabip Papadoblo, Bandırma'da Bendbaşı Mahallesi'nden Hırsova muhacirlerinden Mustafa'nın, Sahil Yolu'ndaki yel değirmeni civarında sol kalçasına (fahz-ı eyserine) kurşun isabet etmesi olayına da müdahale etmiştir. Tabip Papadoblo'nun kurşunu ihmal neticesinde ancak bir hafta sonra çıkardığı ve tedavide geç kaldığı iddia edilmiştir. Hastanın yarası açık olarak (ta'zib-i peyda) büyümüş, kangirene çevirmiş ve ameliyata geç alındığı iddia edilmiştir. Ameliyattan dört saat sonra ise yaralının vefat etmesi üzerine hazırlanan ölüm raporunda; nohut tanesi girecek büyüklükte silahlı aletten (alet-i nariye) çıkan mermi ile yaralandığı kayda geçirilmiştir (35). Kurşunun vücutta kaldığı (derün-ı uzlette kaldığı) anlaşıldığından bir hafta sonra kurşunu çıkartmış ise de geçen süreden dolayı yara kangren oluşmuştur (36).

Osmanlı ülkesinde modern tekniklerle hastalıkların tedavisinin 19. Yüzyıl sonlarında ilaçla ve ameliyatla tedavide gelişmeler söz konusuysen, tabip Papadoblo'nun çeşitli otlardan elde ettiği karışımları hastalara uygulaması ve ihmalleri, hasta yakınlarını tedavi sırasında gerçekleşen ölümlerin sebeplerini araştırmaya, adli tıp alanına bağlı olarak otopsi yapılmasını gerekli hale getirmiştir. Otopsi uygulaması her hastaya uygulanmasa da uygulandığı kişilerde devlet kurumlarının vatandaşıyla karşı karşıya gelmesini engelleyen sağlık sektöründeki şeffaflaşmayı sağlayan bir unsura dönüşmeye başlamıştır.

Böylece ceza hukukunun bir parçası olarak adli tıbbın özüne uygun olarak; kişilerin ölüm sebeplerinin anlaşılabilmesi ve suçluların saptanabilmesinden imparatorluk idaresi kendisini mesul tutmuştur. Bu anlayış doğrultusunda girilen otopsi ameliyatları merkezi idare tarafından "her şeyden evvel asayişin ve kamu hukukunun temin ve muhafazasına önemli bir nokta" olarak görülmüştür (37).

SONUÇ

1858 tarihli ceza kanunu hazırlanış tekniği, sistematigi ve suç teorisi bakımından batı hukuk sisteminde hazırlanan Türk Ceza Hukuku sisteminin temelini oluşturmuştur. Bu ceza hukukunun önemli özellikleri bugün de işlerliğini sürdürmektedir. Bu özelliklerden ilki; tabip Papadoblo'nun karıştığı ve mahkemeye intikal eden davalarda lehte ve aleyhte şahitlerin dinlenmesidir. Derildiyos Efendi, Belediye Azaları Ahmet Bey ve Tekfur Ağa, İmam Mehmet Efendi lehte; Belediye başkanı Osman Nuri ve arkadaşları aleyhte; Bandırma Müftüsü Ahmet Kemal Efendi ise tababete aşına olup olmadığı konusunda fikir belirtmemiştir (37). Ceza hukuku açısından ikinci önemli gelişme ise; Bandırma Asâkir-i İâne Komisyonu başkanı Miralay Doktor Halil Fehmi Bey'in, Tabip Papadoblo hakkında yazdığı rapordur. Raporda hekimlikte yanlış kararlar veren (rey-i sakîm) tabip Papadoblo'nun tıp doktorluğu diplomasının İstanbul'da tekrar gözden geçirilmesi gerektiği hususudur. Ceza hukuku açısından üçüncü gelişme ise, hasta yakınlarının ölüm sebebini içeren sorulara cevap bulmak üzere mahkemeye gitmeleridir. Bu durum her iki taraf için adaletin tecellisi yönünde şikayet hakkının kullanılmasıdır. Bireyin hakkını araması elbette modern toplumların önemli özelliklerinden birisidir.

Dördüncü husus ise tıp tarihinin gelişimi açısından önemlidir. Şahısların ölen yakınlarının cesetleri üzerinde detaylı ölüm raporları ve otopsi ameliyatı talep etmeleridir. Bu durum bilinçli vatandaş olmanın bir gereksinimidir.

Hastalarına yanlış teşhis koyan, cerrahi operasyonlarda ölüme sebebiyet veren, bilgisizliği alenen belgelenen, yasak olmasına rağmen meslek etiğine uymayan davranışlar sergileyen, hastalarını iyi etmek için tıbbi ilaçlar yerine aktar dükkanlarından aldığı otlarla karışımlar hazırlayan Tabip Papadoblo, Bandırma Askeri tabibi Miralay Ahmet Fazıl ve Tabip Anop Papazyan önderliğinde hazırlanan birliktiş raporunda hatalı bulunmuştur. Bu sırada Tabip Anastas Papadoblo'nun, sekiz kişinin ölümüne sebep olduğu raporlarla ortaya konduğundan görevden azledilip yargılanacağını anlamış olmalı ki bir gece gizlice görev yaptığı Bandırma'yı terk ettiği belgelerden anlaşılmaktadır (38). Devrin resmi belgelerinde Tabip Anastas Papadoblo'nun; fenn-i tıbbiyedeki cehaletiyle birçok kişiyi öldürdüğü hem mahkeme hem de Cemiyet-i Tıbbiye raporuyla tasdik edilerek işinden el çektirilmek yoluna gidildiği ifade edilmiştir (39).

Yazar Katkıları:

Fikir, veri toplama analiz: A.K., Tasarım, çeviri süreci: Ö.D,

Çıkar Çatışması:

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Akman M. "Osmanlı Ceza Hukuku Çalışmaları Üzerine Bir İcmal", Türkiye Araştırmaları Literatür Dergisi 2005; 73(5): 489-512.
2. Gökçen A. Tanzimat Dönemi Osmanlı Ceza Kanunları ve Bu Kanunlardaki Cezai Müeyyideler, İÜ. Sos. Bil. Enst. Kamu Hukuku Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 1987.
3. Yıldırım Z. "Türk Ceza Hukuku Açısından 1858 Tarihli Osmanlı Ceza Kanunu", Suç ve Ceza 2021; 14(3):529-72.
4. Yıldırım A-H.Şimşek, Sosyal Bilimlerde Nitel Araştırma Yöntemleri Ankara: Seçkin Yayıncılık, 2018.
5. Özbek N. Osmanlı İmparatorluğunda Sosyal Devlet, Siyaset, İktidar ve Meşruiyet (1876-1914), İstanbul, 2002.
6. Başbakanlık Osmanlı Arşivi, Bab-ı Asafi Divan-ı Hümayun Sicilleri Nizamât Defterleri, 27/3, (29 Ramazan 1334-5 Mart 1916)
7. Başbakanlık Osmanlı Arşivi, Bâbiâli Evrak Odası, 2250/168684; Başbakanlık Osmanlı Arşivi Dahiliye Nezareti Mektubî Kalemi, 2059/23.
8. Düstur (1290), Tertib I, Cilt II, 803-804; Ayrıca bk. Ahmet Yüksel "Osmanlı'da Otopsi", Belleten 2013; 77(280): 875-890.
9. Yüksel A. "Osmanlı'da Otopsi", Belleten 2013; 77(280): 875-890.
10. Bingöl S. "Tanzimat İlkeleri Işığında Osmanlı'da Adli Tababete Dair Notlar", Tarih Araştırmaları Dergisi 2007; 26(42): 37-65.
11. Başbakanlık Osmanlı Arşivi, Hariciye Nezareti İdare, 1520/16-17.
12. Başbakanlık Osmanlı Arşivi, Bâb-ı Âsafi Divan-ı Hümayun Mukavele Kısmı, 8/26.
13. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Hariciye Nezâreti İdare Evrakı, 1520/17.
14. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Hariciye Nezâreti İdare Evrakı, 1520/18.
15. "İdare-i Umumiye-i Tıbbiye Nizamnamesi", Düstur, Tertip 2/2, s. 800, İstanbul 1871. İçinde: <https://acikerisim.tbmm.gov.tr/xmlui/bitstream/handle/11543/67/199609234c2.pdf?sequence=8&isAllowed=y>
16. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Bâb-ı Âsafi Divan-ı Hümayun Mukavele Kısmı, 8/26 (13 Receb 1287-21 Kasım 1866); Başbakanlık Osmanlı Arşivi Hariciye Nezâreti İdare Evrakı, 1520/18 (1 Şaban 1305/4 Nisan 1304).
17. Ortaylı İ. Tanzimattan Cumhuriyete Yerel Yönetim Geleneği, İstanbul: Hil Yayınları, 1985.
18. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 34.
19. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Bâb-ı Âsafi Divan-ı Hümayun Mukavele Kısmı Evrakı, 75/15; BOA. MV. 30/71.
20. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Bâb-ı Âsafi Divan-ı Hümayun Mukavele Kısmı Evrakı, 75/15.
21. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef 33.
22. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 212.
23. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 39.
24. Özkaya, B. "Ergot (Claviceps purpurea (Fr.) Tul.): Toksik Metabolitleri, Gelişme Koşulları, Kontrolü ve Prosesin Ergot Alkalodileri Üzerine Etkisi", Gıda 2000; 25(3): 219-225. Ayrıca bk. <https://www.herkesebilim.org/post/%C3%A7avdar-mahmuzu> 13/01/2023 tarihli siteden
25. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 212.
26. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 39.
27. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef 32.
28. Sekte-i dimağ veya beyin inmesi; beyin kan dolaşımındaki bir bozukluktan (kanama, tıkanma vb.) ileri gelen koma ve felç durumudur. Bkz. E. K. Unat E. İhsanoğlu S. Vural, Osmanlıca Tıp Terimleri Sözlüğü, Türk Tarih Kurumu Yayınları, 2004.
29. Tabibin yaptığı ameliyat sonrasında hastanın durumu otopside şu şekilde anlatılmıştır. "hastanın kafa hizasında beyaz fahreden huruç iden aksâm-ı mutehayye ile beraber sehayâ vaz' olunduğu müşâhede olunmuş ve bu halin iltihab-ı sehayâsı cerhten aktığı..." belirlenmiştir. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 207.

30. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 207.
31. "...cehaletine delaletine etmiş olmağla hakkında lazım gelen muâmele-i kânuniyenin icra buyrulmasına dair Bandırma Mahkemesi Müstantıklığı'na cevab-ı tasdik ve karargîr olmuştur. Ol babda..." Bk. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 207.
32. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 33.
33. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 39.
34. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 36.
35. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 36.
36. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 37.
37. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 39.
38. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 68.
39. Başbakanlık Osmanlı Arşivi Şûra-yı Devlet Evrakı, 1572/1, lef. 34 ve lef. 55.

Correspondence address
Yazışma adresi

Musa Kazım ÜÇÜNCÜ
Altınbaş Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
ucuncumusakazim@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 03 Ağustos 2023

Kabul Tarihi / Accepted : 13 Kasım 2023

E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as

Bu makalede yapılacak atıf

Üçüncü MK., Yazıcıoğlu O., Güven K.
Marketlerden Satın Alınabilecek
Çocuk Diş Macunlarının Oluşturan
Bileşenlerin Analizi

Akd Tıp D 2024;10(3): 470-484

Musa Kazım ÜÇÜNCÜ
Altınbaş Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-2352-8532

Oktay YAZICIOĞLU
İstanbul Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-6139-802X

Kerem GÜVEN
Serbest Diş Hekimi,
İstanbul, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-4227-1506

Marketlerden Satın Alınabilecek Çocuk Diş Macunlarını Oluşturan Bileşenlerin Analizi

Analysis of the Ingredients of Children's Toothpastes Available for Purchase in Supermarkets

ÖZ

Amaç:

Diş macunu, diş plağını temizlemede en önemli araçlardan biridir ve ağız ve diş hijyeni uygulamalarının ayrılmaz bir parçasıdır. Bu çalışmanın amacı, piyasada bulunan çocuk diş macunlarının içeriklerini incelemek ve bu içeriklerin macunlar arasındaki yaygınlıklarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler:

İstanbul'daki beş süpermarket ziyaret edilerek market raflarında yer alan çocuk diş macunları bu çalışmanın kapsamına alındı. Diş macunu içerikleri bir Excel veritabanında kaydedildi. Diş macunu oluşturan her bileşene ait literatür verilerini derlemek için Google Scholar, PubMed ve ScienceDirect veritabanları kullanıldı. Her bir içeriğin tüm diş macunları arasındaki bulunma oranı yüzde cinsinden belirlendi.

Bulgular:

Market raflarında altı diş macunu markasına ait on beş farklı isimde diş macunu tespit edildi. Bu diş macunlarını oluşturan toplamda altmış iki farklı bileşen belirlendi. Altmış iki bileşenden kırk yedi tanesinin literatüre göre vücut ve çevre dokular için iritan, toksik veya yan etki oluşturabileceği belirlendi. Sodyum florürün diş macunları arasında farklı ppm'lerde bulunduğu (n=3; ≥ 1450 ppm ve n=1; 700 ppm); sodyum sakkarin, sodyum lauril sülfat (n=6; %40), titanyum dioksit (n=3; %20) ve paraben (n=2; %13,3) gibi olumsuz etki oluşturabilecek bileşenlerin de diş macunlarının içeriğinde yer aldığı saptandı.

Sonuç:

Çoğu diş macununun zararlı ve olumsuz etkiler oluşturabilecek çeşitli bileşenler içermesi kayda değer ve dikkat çekici bir durum olup; bu içeriklerin kullanımının mümkün olduğunca azaltılması sadece ağız diş sağlığı değil, genel sağlık ve toplum sağlığı açısından da önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler:

Ağız diş sağlığı, Çocuk diş macunu, Diş macunu içeriği, Toksikoloji, Yan etki

ABSTRACT

Objective:

Toothpaste stands as a paramount instrument in eradicating dental plaque and remains an intrinsic component of oral and dental hygiene regimens. The primary objective of this investigation is to scrutinize the constituents of children's toothpaste products accessible in the market and ascertain the prevalence of these components across various brands.

Material and Methods:

Five supermarkets located in Istanbul were surveyed, and children's toothpaste products displayed on the market shelves were incorporated in this research. The constituents of the toothpaste were documented in an Excel database. In order to gather relevant literature data pertaining to each component present in the toothpaste, Google Scholar, PubMed, and ScienceDirect databases were employed. The occurrence of each ingredient across all toothpaste brands was calculated as a percentage.

Results:

Fifteen different toothpaste products from six brands were identified on the market shelves. A total of sixty-two different components were found in these toothpaste products. Among these components, forty-seven were determined to have the potential to induce irritation, toxicity, or adverse effects on body and environmental tissues based on the literature. Sodium fluoride was found in different ppm among the toothpastes (n=3; ≥ 1450 ppm & n=1; 700 ppm); toothpastes also contained potentially harmful ingredients such as sodium saccharin, sodium lauryl sulfate (n=6; 40%), titanium dioxide (n=3; 20%), and paraben (n=2; 13.3%).

Conclusion:

The notable prevalence of diverse deleterious and unfavorable constituents in numerous toothpaste products represents a salient and disconcerting matter. Mitigating the utilization of these elements is not only imperative for oral and dental well-being but also pivotal for overall health and societal welfare.

Key Words:

Oral and dental health, Children's toothpaste, Toothpaste ingredients, Toxicology, Adverse effects

GİRİŞ

Diş çürükleri, çocuklarda sıklıkla görülen hastalıklardan biri olup; çeşitli ağız bakım ürünleri bu mücadelede önemli bir rolü üstlenmektedir (1). Diş ve çevre dokulardaki dental hastalıkların baş sorumlusu olan dental plağın diş fırçası, diş ipi, dil kazıyıcısı ve arayüz fırçası gibi mekanik; diş macunu ve ağız bakım suları gibi kimyasal ajanlar kullanılarak ortadan kaldırılması optimum ağız hijyenini sağlamak adına esastır (2, 3). Diş macunları, ağız ve diş sağlığını korumak adına yaygın olarak kullanılan, hekim tavsiyesi ve marka bilinirliği ile kolay ulaşılabilen günlük ağız bakım ürünleri olarak karşımıza çıkmaktadır (4).

İdeal ağız hijyenini elde edebilmek için diş çürüğü ve periodontal problemlerin önüne geçilebilmesi gerekmektedir. Özellikle çocuklarda sadece diş fırçalama etkinliği ile değil bunun yanı sıra florlu diş macunu kullanımıyla da dental hastalıkların önüne geçerek optimum ağız hijyeninin sağlanabilmesine katkı yapmaktadır (5). Yapısında flor gibi terapotik etkinliğe sahip bileşen ihtiva eden diş macunlarının birbirinden farklı abraziv, nemlendirici, hassasiyet giderici, bağlayıcı, tatlandırıcı, aktif bileşenler vb. gibi materyaller ile bir araya gelerek oluşturulduğu ifade edilmiştir (6). Diş macunları her ne kadar antibakteriyel ve plak oluşumunu inhibe edici özelliklere sahip olsa da; içerdikleri bazı bileşenler nedeniyle bireylerin ağız mukozası ve ağız florası üzerinde toksik veya yan etkilere neden olabilmektedir (7). Çocuklarda yutkunma refleksinin tam anlamıyla gelişmediği durumlarda (altı yaşa kadar) kullanılan diş macunlarının yutulabilme ihtimalinin olması bu açıdan sakıncalı bir durumu beraberinde getirmektedir (8). Bu bağlamda flor, çürük oluşumunu önlemede en etkili yöntemlerden biri kabul edilse de, florun son yıllarda diş macunlarında yer alıp almaması ve macun içindeki miktarı tartışmalı konuma gelmiştir (9). Florun haricinde; sürfaktan ve köpürtücü etkisi olan sodyum lauryl sülfat (SLS), tüp içindeki macunu mikroorganizmalara karşı korumak adına kullanılan metilparaben, macuna alışılagelmiş beyaz rengini veren titanyum dioksit vb. gibi çeşitli amaçlarla diş macunu içinde kullanılan ajanların insan ve çevre sağlığı açısından tehdit unsuru olduğu son yıllarda üzerine düşülen ve bu alanda çalışması yapılan konulardandır (6, 10, 11). Daha önce herhangi bir popülasyonda satın alınabilecek durumdaki diş macunlarını oluşturan bütün bileşenlere yönelik; bileşenlerin ne amaçla macun içinde yer aldığı ve olası yan etkilerini irdeleyen geniş kapsamlı bir çalışma yapılmamış olup, benzer nitelikte bir çalışma gargaralar üzerine Polonya'da gerçekleştirilmiştir (12).

Bu çalışmada, Türkiye'nin en yüksek pazar payına sahip beş büyük marketinin ağız bakım ürünleri reyonlarında bulunan tüm diş macunlarının içeriklerinin incelenmesi ve diş macunlarını oluşturan her bir bileşenin tüm macunlar arasında hangi sıklıkta bulunduğu belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca, her bir bileşenin diş macunu içinde bulunma amacı ve potansiyel yan etkileri literatür desteğiyle ifade edildi. Seçilecek marketlere; bireylerin daha sık zi-

yaret etme olasılığı göz önünde bulundurularak, Rekabet Kurumu tarafından hazırlanan "Türkiye Hızlı Tüketim Malları Perakendecilik Sektörü İnceleme Ön Raporu" doğrultusunda karar verildi (13).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada Etik Kurul Onay Belgesi almayı gerektirecek insan veya hayvana ait herhangi bir doku, tükürük, organ vb. materyal kullanılmamıştır. Eylül 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu çalışmada Rekabet Kurumu tarafından hazırlanan ön araştırma çalışmasının sonuçları baz alınarak, ülke genelinde pazar payını domine eden ve önde gelen süpermarket zincirlerinin, İstanbul'un her ilçesindeki en büyük mağazaları ziyaret edildi. Öncelikle ilgili mağazaların ağız bakım reyonlarında bulunan çocuklar için özelleştirilmiş diş macunları not edildi. Her diş macunun etiketinde yazan içerikler kayda alındı. Toplamda sadece on beş farklı çocuk diş macununun varlığı tespit edildi. Kapsamlı bir analiz yapabilmek adına her diş macunun ismi, etiketi, kullanım amacı dijital ortamda toplandı ve bir Excel dosyası oluşturuldu. Diş macunlarını oluşturan her bir bileşen alfabetik olarak sıralandı ve PubMed, GoogleScholar, ScienceDirect gibi bilimsel arama motorları kullanılarak literatür taraması gerçekleştirildi. Not edilen her bir benzersiz bileşenin macun içindeki kullanım amaçları ve insan vücudu üzerine potansiyel yan etkileri belirtildi. Ayrıca analizi yapılan her bir bileşenin bu çalışmada yer alan tüm macunlar arasındaki bulunma sıklığı da hesaplandı (Tablo I).

BULGULAR

Bu çalışmada market raflarında bulunan farklı yaş grupları için üretilmiş altı farklı markanın toplamda on beş çeşit diş macunu yer aldı (n=15). Araştırmadaki diş macunu markaları şu şekilde sıralandı: Banat, Colgate, DK Dent, Oral-B, ROCS ve Sensodyne. Toplamda altmış iki benzersiz diş macunu içeriği belirlenirken; bu içeriklerin kırk yedi tanesinin dental, medikal, vaka veya farmasotik çalışmalarda test edilerek insan vücudu için yan etkiler oluşturabileceği kanıtlanmış ve bu çalışmalar PubMed, ScienceDirect ve Google Scholar bilimsel arama motorlarında yer edinmiştir. Geride kalan on beş içerikten dört tanesinin (O-cymen-5-ol, Hidroksipropil metilsellüloz, Kalsiyum gliserofosfat, Lonicera Caprifolium ekstraktı) toksik veya yan etki oluşturabilme ihtimaline karşın yapılan çalışmalar doğrultusunda diş macunu ve benzeri kişisel bakım ürünleri içinde güvenle kullanılabilirliği yine de ileriye dönük çalışmaların yapılmasının önerildiği gözlemlendi. On bir içerik içinse (Aroma, Dikalsiyum fosfat dihidrat, Fosforik asit, Limon esansı, Magnezyum klorür, Mica, Polietilen glikol (PEG) -6, -8 ve -12, Sodyum karbonat, Sorbitol) yukarıda verilen arama motorlarında yan etki veya insan vücudunda hasar oluşturabilecek herhangi bir etkinin tespit edildiği bir çalışmaya rastlanmadı. Elde edilen verilere göre sodyum florürün ppm değerinden bağımsız olarak altı adet diş macunun içeriğinde yer aldığı, bu altı macunun üç tanesinde ≥ 1450 ppm oranında bulunduğu belirtilmiş olup, iki tanesinde ise hangi oranda bulunduğu firma tarafından belirtilmemiştir.

Tablo.I Çocuk diş macunları içindeki bileşenler

Bileşen tipi	Macunlar arasında bulunma sıklığı	Macun içinde bulunma amacı	Olası yan etki
2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol	1 (%6,66)	Koruyucu (formaldehit salıcı), bakterisit (64,65)	Formaldehite duyarlı bireyde iritan, alerjik kontakt dermatit (65)
O-cymen-5-ol	2 (%13,3)	Antimikrobiyal ve koruyucu (12,66)	Bulunmadı (67)
Arjinin	1 (%6,6)	Hassasiyet giderici (68)	Yararlı veya yararsız oral mikrobiyotada metagenomik değişiklik, sindirim sistemine iritan (69,70)
Aroma	14 (%93,3)	Tatlandırıcı	
Benzil alkol	3 (%20)	Dental plak oluşumunu engeller, koruyucu (12,71)	Düşük seviyede genel toksisite ve deri için iritan (72)
Brillant Blue FCF (CI42090)	4 (%26,6)	Renklendirici (73)	Düşük toksik etkili olup sentezlenmiş hidroksiapatit nanopartikülleri tarafından adsorbe edilebilir (73,74)
Clay	2 (%13,3)	Mineral esash fonksiyonel doldurucu (75)	İnsan vücudu için olmasa da sucul organizmalar için düşük toksisite göstermiştir (75)
Copper Fitalosiyani (CI 74160)	1 (%6,6)	Mavi renkte pigment materyali (62)	İlk defa anne plasentasında mikroplastik olarak bulundu (62)
D&C Red No. 30 (CI 73360)	1 (%6,6)	Renklendirici (76)	Baş ağrısı, astım ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir (61)
Dikalsiyum fosfat dihidrat	1 (%6,6)	Çürük önleyici (77)	Bilinmiyor
Fosforik asit	1 (%6,6)	Asidik tat, pH düzenleyici (64,78)	Bilinmiyor
Gliserin	9 (%60)	Nem düzenleyici (79)	Karaciğer ve böbrek üzerine toksik etkili (80)
Hidrat silika	11 (%73,3)	Dental plağı kaldırma ve diş renklenme üzerine etkili (81)	Demineralize olmuş yumuşak minere kopmalar meydana getirebilir (82)
Hidroksiasetofenon (4-hidroksiasetofenon)	2 (%13,3)	Koruyucu ve sentetik anti-oksidan (83)	Toksikliği üzerine sınırlı bilgi var, kontakt alerji (84,85)
Hidroksipropil metilsellüloz	1 (%6,6)	İlaç salınımı (Drug delivery system) ve etken maddenin etkinliğini artırıcı amaçla kullanılır (86)	Toksik değil (87)
Kalsiyum gliserofosfat	4 (%26,6)	Çürük önleyici (88)	Güvenli bir bileşen olduğu ifade edilmiştir (89)
Kalsiyum karbonat	1 (%6,6)	Renklenme önleyici ve dental plak kaldırıcı, anti-çürük etkinlik (90-92)	Süt-alkali sendrom, periodontal dokuları irite etmeden plak kaldırır (92,93)

Tablo.I Devamı

Karbomer	2 (%13,3)	Bağlayıcı, kıvam artırıcı, karbomer oranının artışı stannöz iyonunun daha fazla deposizyonu/tutulumunu sağlar (94,95)	Çeşitli vücut organları ve dokuları için iritan (96)
Kokamidopropil betain	7 (%46,6)	Amfoterik sentetik deterjan, köpürtücü (6,97)	Orta seviyede deride dermatit, insan gingival fibroblast hücrelerine sitotoksik (>%90) (52,97)
Limon esansı	7 (%46,6)	Tat ve koku verici	
Lonicera Caprifolium ekstraktı	1 (%6,6)	Belirli oranlarda bakteriostatik ve fungistatik etkinlik & koruyucu, Antioksidan-antinosiseptif – iyileştirici etki (98,99)	Allerjen ve toksik sınıfına alınmamış (100)
Lonicera Japonica ekstraktı	1 (%6,6)	Belirli oranlarda bakteriostatik ve fungistatik etkinlik & koruyucu (99)	Düşük akut ve subakut toksisite (101)
Magnezyum klorür	3 (%20)	Remineralizasyon (102)	Bilinmiyor
Metilparaben	1 (%6,6)	Koruyucu (48)	Östrojen benzeri davranarak endokrin sistemi kilitler, üriner sistemde birikir (10,52)
Mica	1 (%6,6)	Orta seviye aşındırıcı, plak kaldıracı (103)	Bilinmiyor*
Ojenol	1 (%6,6)	Analjezik, antimikrobiyal, aromatik (104)	Kontakt alerjik olabilir (yeterli bilgi yok) (105)
PEG-6	1 (%6,66)	Emülsifiyer, penetrasyon artırıcı (106)	Çalışma yok**
PEG-8	1 (%6,6)	Emülsifiyer, penetrasyon artırıcı (106)	Çalışma yok**
PEG-12	3 (%20)	Nemlendirici, emülsifiyer (106)	Çalışma yok**
Poloxamer 407	1 (%6,6)	Aktif ajanların ve etken maddenin taşınması, mikroorganizma tutunmasının engellenmesi (107,108)	Akut veya subkronik toksisite yapabilir (108)
Polisorbat 80	2 (%13,3)	Çözücü (109)	Sindirim sistemindeki epitelyal hücreler için iritan (108)
Polisorbat 20	1 (%6,6)	Çözücü (109)	Sindirim sistemindeki epitelyal hücreler için iritan (108)
Populus Tremuloides Bark ekstraktı	2 (%13,3)	Antioksidan (110)	Kontakt dermatit (111)
Potasyum hidroksit	2 (%13,3)	Alkali, koruyucu-antimikrobiyal (112,113)	Major yan etki söz konusu değil, yanma ağrı ve renk değişikliği (113)
Potasyum sorbat	2 (%13,3)	Koruyucu (114)	Aşırı duyarlılık reaksiyonu (46)
Propolis ekstraktı	1 (%6,6)	Antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar (115,116)	Lokalle veya sistemik kontakt dermatit (117)
Propilen glikol	1 (%6,6)	Nem düzenleyici (95)	Çeşitli organlar için iritan ve toksik (10)
Propilparaben	1 (%6,6)	Koruyucu-antimikrobiyal (51)	Östrojen benzeri davranır, kanser tetikleyici, endokrin sistemde bozulma (10,50)

Tablo.I Devamı

PVP (Polivinilpirolidon)	1 (%6,6)	Dış lekelenmeleri kaldırır, yeniden oluşumunun önüne geçer (118,119)	İnsan ve çevre sağlığı için tehlikeli, diş macunu içindeki oranı azaltılmalıdır (120)
Salvia Officinalis ekstraktı	1 (%6,6)	Antibakteriyel, plak ve halitosis önleyici, antiinflamatuvar, antikandidal (121)	Nörolojik semptomlar, hipereksitabilite, tonik-klonik nöbet (122)
Sellüloz	7(%46,6)	Vizkozite ve reolojik özellik düzenleyici (6)	Genetik açıdan mikrobiyotayı etkileyerek bağırsak iltihabı yapabilir (123)
Silika	4 (%26,6)	plak ve dış renklenme kaldırıcı (81)	Formülasyonuna göre istenmeyen diş abrazyonu yapabilir (124)
Sinnamal	2 (%13,3)	Esans, C. albicans üzerine etkili (12,125)	Nefeste sinnamaldehit miktarı artışı (126)
Sitrik asit	1 (%6,6)	Ağız kuruluğunu önler (127)	Halitosis, demineralizasyon ve dentin hassasiyeti, Yanan ağız sendromu (128–130)
Sodyum benzoat	6 (%40)	Koruyucu (47)	Gingival fibroblast hücrelerine sitotoksik etkili (52)
Sodyum bikarbonat	1 (%6,6)	Köpürme ve leke kaldırıcı etki, anti-gingivitis etkinlik (10,131)	Eroziv etkinlik, dentin hassasiyeti ve periodontal çekilme (132,133)
Sodyum karbonat	1 (%6,6)	Beyazlatıcı (103)	Bilinmiyor
Sodyum florür (NaF) ≥ 1450 ppm	3 (%20)	Karyostatik etkinlik (6)	İskeletsel, dental ve bazı sistemik rahatsızlıklar (33)
Sodyum hidroksit	2 (%13,3)	pH düzenleyici (134)	Bazı epitelyal hücreler için yan etkili (135)
Sodyum lauril sülfat	6 (%40)	Sümfaktan, kıvam verici, köpürücü (136)	insan vücudu için iritan, oral hücrelere toksik (39,137)
Sodyum lauril sarkozinat	2 (%13,3)	Sümfaktan (36)	Tükürük ve sindirim sistemindeki bazı enzimleri inhibe eder (138)
Sodyum fosfat	2 (%13,3)	Remineralizasyon, beyazlatıcı (139,140)	Fosfat toksisitesi (141)
Sodyum sakkarin	10 (%66,6)	Tatlandırıcı (142)	Kanserojen, allerjen (143,144)
Sorbitol	9 (%60)	Tatlandırıcı (145)	Bilinmiyor
Stevia Rebaudiana Leaf ekstraktı	2 (%13,3)	Karyojenik olmayan bio-tatlandırıcı, antioksidan-antiinflamatuvar, antiplak etkinlik (146–149)	Düşük kalp atış hızı, vazodilatör etki, spermatogenezisi azaltır (150,151)
Tetrasodyum pirofosfat	1 (%6,6)	Anti-tartar (152)	Göz ve deri için iritan (153)
Tilia Cordata Flower ekstraktı	1 (%6,6)	Sedatif etkinlik (154)	Kaşıntı, eritem, rinokonjonktivit (155)
Titanyum dioksit	3 (%20)	Renklendirici (6)	Birçok organ ve doku için hasar yapıcı (11)
Trisodyum fosfat	2 (%13,3)	Lekelenmeleri kaldırır, anti-plak etkinlik (156)	Fosfat toksisitesi (141)
Xanthan sakızı	8 (%53,3)	Kıvamaştırıcı, stabilizatör (95)	Grip benzeri problemlere yol açar (157)
Xylitol (ksilitol)	7 (%46,6)	Çürük önleyici (158)	Belli dozdan fazlası gastrointestinal problemlere yol açar (159)

* Mica üretimi aşamasında çalışan işçilerin Fibrotik pnömoconiosis hastalığına yakalandığı literatürde kayıt altına alınmıştır (160)

** Bazı PEG türlerinin (PEG/PPG-17/6, PEG-40, PEG-60) düşük de olsa toksik etkisi olabileceği belirtilse de genel olarak PEG ürünlerinin kozmetik ve kişisel bakım ürünleri içinde kullanımı açısından güvenilir olduğu söylenmektedir. Spesifik çalışmalara ihtiyaç vardır (106).

Bir diş macununun da ise 700 ppm oranında sodyum florür bulunduğu ifade edildi. Diş macunları içinde ortak olarak en sık rastlanan bileşenler sırasıyla; Aroma (n=14), Hidrat silika (n=11), Sodyum sakkarin (n=10), Sorbitol (n=9), Xanthan sakızı (n=8), Kokamidopropil betain (n=7), ve SLS (n=6) şeklinde yer aldı. Bu çalışmadaki diş macunlarının içeriklerini oluşturan altmış iki adet benzersiz bileşenin adı, kullanım amacı, olası yan etkileri ve macunlar arasındaki görülme sıklığı Tablo 1'de gösterildi.

TARTIŞMA

Dünya çapında en sık görülen hastalıklardan biri olan diş çürüğünün üç milyardan fazla insanı etkilediği, ayrıca her ne kadar yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilse de, yetişkin ve yaşlı bireyler gibi adölesanların yüksek oranda periodontal hastalığa sahip olduğu bilindiğinden; ağız hastalıklarıyla mücadelede en etkin rol oynayan enstrümanların diş macunu ve diş fırçası kullanımı olduğu yadsınamaz boyuttur (6,14–17). Ülkemizde 2018 yılında gerçekleştirilen kapsamlı bir ağız diş sağlığı profili çalışmasında beş yaş grubunun %30'dan fazlasının günlük şeker tüketiminin fazla ve bu yaş grubunun çürük prevalansının %65'e yakın olduğu, ayrıca bu yaş grubundaki bireylerin neredeyse tamamının diş macunu kullandığı (%97,5); 12 yaş grubunda ise diş macunu kullanımının %99,2'lik bir orana sahip olduğu ve bu yaş grubunun çürük prevalansının önceki çalışmalara oranla %60'lardan %46,6 seviyesine indiği gözlenmiştir (18). Bu sonuçlardan hareketle ağız sağlığını korumak ve optimum seviyede tutmak adına çok sayıda kompleks ve farklı içeriklerin bir araya gelerek diş macunlarının oluşturulduğu ve bunun ağız hastalıkları ile mücadelede en etkin silah olarak kullanıldığı söylenebilir (6). Bunların haricinde küçük yaşta çocuklarda diş macunu yeme-yutma vakalarına rastlanabilmektedir (19–21). Pediatrik hastalarda diş macunu tüketimi sonrası toksisite riskine dikkat edilmelidir. Özellikle flor toksisitesi sonrası kardiyorespiratuvar durumun izlenmesi, elektrolit ve asit-baz dengesinin düzeltilmesi zorunludur (19). Bu bağlamda diş macunlarının içeriklerinin bilinmesi ve etken maddelerin tanınması, diş macunu bileşenlerinin yaratabileceği yan etkilerin veya oluşturabileceği olası toksik reaksiyonların irdelenmesi halk sağlığı açısından önem teşkil etmektedir. Ayrıca sadece diş hekimlerinin değil, diğer sağlık çalışanları ve ebeveynlerinde bilgi düzeyini artırarak bir toplum bilinci oluşturabilmek adına bu çalışma tertiplenmiştir.

İstanbul ili genelinde çocuk bireylerde yapılan çalışmalarda toplumun çürük durumunu analiz etmeye yarayan; çürük, çürük sebebiyle çekilmiş ve restorasyon görmüş dişlerin toplamını ifade eden bir indeks olan DMF-T / dmf-t (Decayed-Missing due to caries-Filled) indeksi değerleri, bu değerlerin ebeveynlerin DMF-T değerleri ile olan ilişkisi farklı yöntemlerle irdelenmiş ve bu çalışmalarda düşündürücü sonuçlar ortaya konulmuştur (22). Çocukların DMF-T / dmf-t değerlerinin yaş, bilgi seviyesi, annenin oral hijyen farkındalığı ve anne DMF-T değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde birbirini etkile-

diği tespit edilmiştir. Anneyle adölesan arasında tutarlılık duyguları korelasyon gösterdiği ve annenin eğitim seviyesi ile DMF-T değerleri arasında ilişki saptandığı için çocuklara verilecek oral sağlık eğitimlerinin ayrıca anneleri de kapsayacak şekilde olması ağız hijyen farkındalığı oluşturmak için önemli bir adımdır (23–25). Bu yöndeki farkındalığın artması, çürük prevalansı ve periodontal rahatsızlıkların azalmasına yol açacak olan mikrobiyal dental plağın eliminasyonunu sağlayacaktır (26). Hal böyleyken konjonktürel açıdan ele alındığında diş macununa ulaşılabilirlik de önem kazanmaktadır. Çalışmamızda beş süpermarket zincirinden temin edilebilecek çocuk diş macunu sayısının bu denli az oluşu ve tercih edilebilecek marka rotasyonundaki kısıtlılık düşündürücü ve önceki çalışmaların bulgularını destekleyici niteliktedir.

Diş macunları içinde terapotik etkinlik anlamında en sık yer verilen bileşen olan florür sayesinde diş yüzeyindeki demineralizasyon önlenir ve remineralizasyon artırılarak diş çürüğünün önüne geçilir (27). Florun; sodyum monoflorofosfat, kalay florür, sodyum florür gibi çeşitli kimyasal formülasyonları diş macunları içinde görülebilmekte ve başlangıç aşamasındaki çürük lezyonlarının tedavisinde etkin rol üstlenmektedir (28). Bizim çalışmamızda tek tip flor bileşenine rastlanmış olup; sodyum florürün incelenen on beş diş macunundan dokuzunda farklı ppm oranları ile yer aldığı bildirilmiştir. Farklı ppm'lerde bulunan florürün etkinliğinin de farklı olacağı bildirildiği; çocuklarda ve adölesanlarda ≥ 1000 ppm üzerinde florürün diş macunları içinde bulunması gerektiği belirtilmiştir (29). Bizim çalışmamızda 1000 ve üzeri ppm oranında flora sahip üç macun tespit edilmiştir. Florun diş macunları içindeki oranının artırılması bileşenin etkinliğini artırır da; florürün neden olduğu dental florozis, iskeletsel ve sistemik rahatsızlıklar, yüksek dozda alındığında yaşattığı toksisite en ciddi olumsuz etkilerindedir (11, 30). Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmada 5 yaş grubu bireylerin flor içermeyen macun kullanma oranının yaklaşık %9 olduğu; 12 yaş grubunda ise bu oranın sadece %3,5 olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçların aksine yurtdışında florürlü materyallerin kullanımına yönelik sosyal algı; flor içerikli materyalleri tercihin azaldığı, bu materyallerin benimsenmediği ve kullanımının reddedildiği şeklindedir (31, 32).

Ülkemizde sağlık çalışanları üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada bireylere flor hakkında yöneltilen sorulara verilen cevaplara göre; bireylerin yarısı diş macunu içinde florür olmasını tercih etmemekte, bununla birlikte bireylerin %12,3'ü florü zararlı bir bileşen olarak kabul etmektedir (4). Aynı çalışmada florun kullanım amacına yönelik bilgisi olmayan bireylerin sayısı da %34,8 bulunmuştur (4). Florun sadece insan vücuduna değil kontaminasyon sonucu diğer organizmalara ve çevreye olan toksik etkilerinin de son yıllarda detaylıca ele alındığı görünmekte, hücresel ve moleküler düzeyde flor toksisitesi kapsamlı şekilde ele alınmaktadır (33). Flor nedeniyle oral epitelyal hücreler DNA düzeyinde hasar almakta, sistemik olarak alınan flor nedeniyle kalp, böbrek, karaciğer ve ürogenital organlarda patolojik hasarlar meydana gelmektedir (33).

Her ne kadar kanıta dayalı çalışmaların sonuçlarına göre flor elementi ağız hastalıklarıyla mücadelede klinisyenlerin hala en sık başvurduğu enstrüman olarak görülse de; florun neden olduğu yıkım ve toksisiteden ötürü alternatif arayışına gidilmiştir. Bu bağlamda florun yerini alabilecek çeşitli materyallerin diş macunu içinde bulunmasına yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır (34, 35).

Diş macunları içine dental temizliğin etkinliğini artırmak amacıyla köpürtücü, yüzey aktif ve sürfaktan ajanlar olarak tanımlanıp kullanılan sodyum lauril sülfat, sodyum lauril eter sülfat, kokamidoproil betain gibi bileşenler eklenebilmektedir (36). Bu bileşenler anyonik, katyonik veya amfoterik özellikleri sayesinde mikroorganizmaların üremesini inhibe etmekte, yüzey enerjisini düşürerek diş yüzeylerine tutunma yeteneğini azaltmakta ve protein yapılarını denatürasyona uğratmaktadır (37, 38). Yapılan çalışmalar sonucu çeşitli doku ve organlarda hasar ve tahrişe, hücresel düzeyde de bozulmalara neden olduğu bildirilen sodyum lauril sülfat (n=6; %40), kokamidoproil betaine (n=7; %46,6) ve sodyum lauril sarkozinata (n=2; %13,3) çalışmamızda yer alan diş macunları içinde rastlanmıştır (39, 40). Sadece iki diş macununda sodyum lauril sarkozinat ve kokamidopropil betain bileşenlerinin ortak olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Kokamidopropil betain diş macunları içinde sıkça tercih edilen deterjanlardan olup kuru ağız sendromu yapma ve irritasyon açısından daha az zararlı olduğu düşünülse de; in vitro çalışmalarda tam tersinin gözlemlendiği, sodyum lauril sülfattan daha toksik olduğu, keratinositler için sodyum lauril sülfat ile benzer hasarı gösterdiği bildirilmiştir (41-44). Fakat, yapılan bir çalışmada SLS'nin düşük konsantrasyonda bile in vitro hücre hasarı yaptığı, ama buna karşın kokamidopropil betain'in LC50 (test edilen popülasyonun yarısını öldürmek için gereken doz) değerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiş olması çalışmalar arasında çatışma olduğunun bir göstergesidir (45).

Koruyucu ajanlar birçok kişisel bakım ürünü, kozmetik, sağlık ürünleri içinde yer alarak ürünlerin raf ömrünü uzatmaktadır (46). Paraben ve sodyum benzoat kişisel bakım ürünleri ve diş macunları içinde kullanımına sıklıkla başvurular ajanlardan bazılarıdır (47, 48). Paraben diş macunları içinde metilparaben, etilparaben ve propilparaben olarak yer alabilmektedir (49). Endokrin sistem dengesi bozularak östrojen benzeri etki gösteren parabenlerin önemsiz miktarda salındığı belirtilse de; üriner sistem üzerine yapılan bir çalışmada idrarda paraben bileşenlerine rastlanmıştır (48, 50, 51). Çalışmamızda yer alan diş macunları arasında paraben türevlerinden sadece metilparabene tek bir macunda rastlanmıştır (n=1). Gingival hücrelere zararı olduğu kanıtlanan bir başka koruyucu sodyum benzoatın diş macunlarının neredeyse yarısında bulunması dikkat çekicidir (n=6) (52).

PEG türevi bileşenler son yıllarda popüler olarak diş macunları ve gargaralar içinde emülsifiyer, sürfaktan ve çözücü amaçla kullanılan ajanlar olarak karşımıza çıkmaktadır (12). "PEGylated oil" adı verilen bu yağlar çeşit-

li PEG zincir uzunluklarına sahip olduklarından, ilaçların oral, dermal ve parenteral yolla verilmesinde katkı sağlayabilir (53). PEG'lerin birçok çeşidi olup PEG-6, PEG-8, PEG-12, PEG-40, PEG-60 ve PEG-400 bunlardan bazılarıdır. Yapılan çalışma doğrultusunda bu yağlar arasında PEG-40'ın daha az toksisite gösterdiği ifade edilmiştir (54). Bu ajanlar tek başına yan etki ve toksisite göstermekten uzak olduğu ve antimikrobiyal etkinlik göstermediği; farklı kimyasal çözücülerle bir araya geldiklerinde zararlı etkilerin ortaya çıkmasının kaçınılmaz olabileceği ve bu yöndeki çalışmaların artırılması gerekliliği bildirilmiş, ayrıca PEG-60 gibi makro boyuttaki PEG moleküllerinin suda çözünmesi zor olduğundan düşük oral akut toksisite göstereceği belirtilmiştir (54, 55). Bizim çalışmamızda PEG-6 (n=1), PEG-8 (n=1) ve PEG-12'e (n=2) az sayıda macunda rastlanmıştır. Polisorbattar ise PEG türevleri gibi çözücü ve koku verici olarak kullanılabilir, oral yolla alınan ilaçların sindirim sisteminden emiliminin artmasını teşvik edici bulunmaktadır (56). Fakat bu özellikleri sindirim sistemindeki geçirgenliğin artmasını sağladığı için çeşitli toksik etkilerin oluşabilmesine yol açmaktadır (57). Bu çalışmada yer alan diş macunları arasında polisorbattar 80 (n=2) ve polisorbattar 20'e (n=1) rastlanmış olup her iki bileşenin de az sayıda diş macunu içinde yer aldığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmadaki diş macunlarında yer alan bir başka bileşen ise titanyum dioksittir. Sadece üç diş macununda yer aldığı tespit edilen bu bileşen diş macununa kendine has beyaz rengini vermeye yarayan ajan olup; sadece kişisel bakım ürünü ve diş macunlarında değil, gıda sanayinde yiyeceklere beyaz rengini vermek ve gıdaların parlaklığını artırmak için de kullanılmaktadır (58). Altı yaşından küçük çocuklarda oral yolla alındığı düşünülen titanyum dioksit bağırsak yoluyla emilmiş ve hücresel düzeyde hasarlara neden olmuştur (59). Süt, kahve, sos gibi çeşitli gıda ürünleri yapısında titanyum dioksit barındırmakta ve bu gıdaların tüketimi sonrası vücutta yüksek seviyelere ulaşabileceği düşünülen titanyum dioksitin diş macunlarında kullanılmaktan kaçınmak halk sağlığı ve çocukların sağlığı açısından önemli olabilir (11). Çocuklar için üretilen marketlerden satın alınabilecek diş macunları arasında bu bileşenin az miktardaki macun arasında bulunması bir nebze olsun olumlu karşılanabilir.

Bu çalışmada Brilliant Blue FCF (n=4), Copper Fitalosiyanin (n=1), D&C Red No. 30 (n=1) materyalleri boyar madde (synthetic dye) olarak diş macunları içinde kullanılmıştır. Boyar maddeler gastrointestinal sistemde aromatik parçalara ayrılır ve ortaya çıkan amin ürünleri alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Ayrıca bu boyar maddelerin özellikle çözücü içinde çözüldüğü zaman dokunduğu yüzeylerde renk stabilitesini bozduğu belirtilmiştir (60). D&C Red No.30'un doğal bağırsak florası tarafından aromatik aminlere hızlıca parçalanabilmesi nedeniyle baş ağrısı, astım ve alerjik reaksiyonlara neden olduğu tespit edilmiştir (61). 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada Raman mikrospektroskopisi ile mikroplastik kategorisi altın-

da Copper Fitalosiyanın'ın insan plasentasında bulunması endişe yaratan bir unsurdur (62). Bu bağlamda Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından mevcut aralıklarla çeşitli prosedürler oluşturulmakta ve gıda ile ilaçların içine katılacak boyar maddelere yönelik bir sertifikasyon hazırlanmaktadır. Bu sertifikasyonda boyar maddelerin en fazla hangi oranda bulunabileceği belirtilmektedir. Patent Blue V, Allura Red, Sunset Yellow, Fast Green gibi çeşitli boyar maddeler kişisel bakım ürünleri, gıda-yiyecekler ve diş macunlarında çokça kullanıldığından; yüksek performanslı sıvı kromatografi kullanılarak yapılan bir çalışmada bazı boyar maddelerin vücuda alınma miktarının yasal sınırları aşabileceği endişesi dile getirilmiştir (63).

Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı; eczanelerden, kozmetik mağazlarından veya çevrimiçi (online) sipariş yoluyla satın alınabilecek çocuk diş macunlarının çalışmada yer almamasıdır. Toplum oluşturulan her bir bireyin çevrimiçi (online) yollardan veya kozmetik mağazalar aracılığı ile diş macunu temini için aynı imkana sahip olamayabileceği düşünülerek her iki yoldan temin edilebilecek diş macunları çalışma kapsamına alınmamıştır. Ülkemizde, birçok gelişmekte olan ülkede olduğu gibi, diş macunu fiyatlarının yüksek olduğu aşıkardır. Eczanelerde indirimli alışveriş yapma olasılığının bulunmaması ve marketlerin düzenlediği kampanyalarla uygun fiyata alışveriş yapılabilme olanağı gözetilerek ve bir standardizasyon sağlamak adına bu çalışma kapsamına sadece İstanbul'daki beş büyük marketin raflarında yer alan diş macunları alınmıştır. Bir başka limitasyon ise marketlerdeki rafların sürekli değişmesidir. Ekonomik durum ve bununla birlikte çevrimiçi (online) alışveriş yönteminin hayatımıza özellikle COVID-19 pandemisinin yarattığı etki ile hızlıca girmesi nedeniyle; çok sayıda, birbirinden farklı ürüne ulaşma imkanı artmakta ve raflarda yer alan diş macunu markaları değişebilmektedir.

SONUÇ

Bu araştırma ile market raflarında ticari olarak satılan çocuk diş macunlarının yapısını oluşturan bileşenler masaya yatırılmış; bu bileşenlerin kullanım amaçları ve potansiyel yan etkileri tespit edilmiştir. Birçok olumsuz sonuca sebebiyet verebilecek bileşenler diş macunları içinde yer almakta ve çocuklar tarafından macunun bilinçsizce yutulması veya aşırı kullanımı sonucu bileşenlerin vücuttaki konsantrasyonun artma olasılığı mevcuttur. Bahsi geçen ve hakkında literatürde potansiyel yan etki veya toksik açıdan etkisinin olup olmadığı bilinmeyen bileşenlerin canlı dokular üzerindeki etkinliği ileri tekniklerle incelenmeli ve ortaya çıkan sonuçlar dikkate alınmalıdır. Ayrıca klinisyenler için bir diş macununu oluşturan bileşenleri iyi bilmek, bu bileşenlerin ne amaçla kullanıldığını kavramak ve hastanın yaşadığı ağız diş sağlığı probleminin türüne göre doğru diş macununu önerebilmek de hekimlik kavramı gereği elzem konulardan biridir.

Etik Komite Onayı:

Bu çalışmada Etik Kurul Onay Belgesi almayı gerektirecek insan veya hayvana ait herhangi bir doku, tükürük, organ vb. materyal kullanılmamıştır.

Hasta Onamı:

Bu çalışma hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma değildir.

Yazar Katkıları:

Fikir - O.Y.; Tasarım - O.Y., M.K.Ü.; Denetleme - O.Y.; Kaynaklar - O.Y., K.G.; Malzemeler - M.K.Ü., K.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - K.G.; Analiz ve/veya yorum - M.K.Ü.; Literatür Taraması - M.K.Ü., K.G.; Yazıyı Yazan - M.K.Ü.; Eleştirel İnceleme - M.K.Ü., O.Y.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Wright JT, Hanson N, Ristic H, Whall CW, Estrich CG, Zentz RR. Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: a systematic review. *The Journal of the American Dental Association* 2014; 145(2):182–9.
2. Paraskevas S. Randomized controlled clinical trials on agents used for chemical plaque control. *Int J Dent Hyg* 2005; 3(4):162–78.
3. Løe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; 36(3):177–87.
4. Üçüncü MK, Yıldız SÖ, Ulukapı H. Dental Kaygı ve Ağız Hijyeni Farkındalığı Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2023; 12(2):227–37.
5. Bulut ÖE. Diş hekimliği pratiğini ilgilendiren enfeksiyöz hastalıklar. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Ankara. 2005; 154:166.
6. Lippert F. An introduction to toothpaste - its purpose, history and ingredients. *Monogr Oral Sci* 2013; 23:1-14.
7. Ghapanchi J, Kamali F, Moattari A, Poorshahidi S, Shahin E, Rezazadeh F, Khorshidi H, Jamshidi S. In vitro comparison of cytotoxic and antibacterial effects of 16 commercial toothpastes. *J Int Oral Health* 2015; 7(3):39–43.
8. Zohoori FV, Duckworth RM, Omid N, O'Hare WT, Maguire A. Fluoridated toothpaste: usage and ingestion of fluoride by 4 to 6 year old children in England. *Eur J Oral Sci* 2012; 120(5):415–21.
9. Ak AT, Aksoy H, Özdaş DÖ. Türk ailelerinin florlu diş macunu ve topikal flor uygulamaları hakkında bilgi ve görüşlerinin değerlendirilmesi: Pilot çalışma. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2018; 39(3):160–4.
10. Mani A, Thawani V. Are all additives of toothpastes rational? *Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences* 2019; 24(2):71-4.
11. Rolo D, Assunção R, Ventura C, Alvito P, Gonçalves L, Martins C, Bettencourt A, Jordan P, Vital N, Pereira J, Pinto F, Matos P, Silva MJ, Louro H. Adverse Outcome Pathways Associated with the Ingestion of Titanium Dioxide Nanoparticles-A Systematic Review. *Nanomaterials* 2022; 12(19):3275.
12. Radzki D, Wilhelm-Węglarz M, Pruska K, Kusiak A, Ordyniec-Kwaśnica I. A Fresh Look at Mouthwashes-What Is Inside and What Is It for? *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(7):3926.
13. Kazak EÖ, Koçak İH, Özaktaş E, Kocaman E, Kurdoğlu B, Özkan N. Rekabet Kurulu, <https://www.rekabet.gov.tr/Dosya/geneldosya/htmperekendeciligisektorincelemesionraporu-pdf>. 2021. p. 1–144 FMCG Retail Industry Review in Türkiye, Ankara.
14. Jardim JJ, Alves LS, Maltz M. The history and global market of oral home-care products. *Braz Oral Res* 2009; 23:17–22.
15. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, Murray CJ, Marcenes W, GBD 2015 Oral Health Collaborators. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res* 2017; 96(4):380–7.
16. Tadjoedin FM, Fitri AH, Kuswandani SO, Sulijaya B, Soeroso Y. The correlation between age and periodontal diseases. *Journal of International Dental and Medical Research* 2017; 10(2):327.
17. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *The Scientific World Journal*. 2020;2020:2146160.
18. Tezel A, Alkan A, Orhan AI, Orhan K. Türkiye Ağız Diş Sağlığı Profili Araştırma Raporu 2018 [Internet]. Ankara; 2021 [cited 2022 Dec 9]. Available from: https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/42552/0/tadspdf.pdf?_tag1=398CC88DDD02EA768C966A034AC-C5F05F6CEB732
19. Nissen M, Sander V, Vahdad MR, Thränhardt R, Tröbs RB. Toothpaste-Ingestion in a 4-Year-Old Girl—A Bagatelle Incident? *Klin Padiatr* 2017; 229(01):46–7.
20. Bentley EM, Ellwood RP, Davies RM. Fluoride ingestion from toothpaste by young children. *Br Dent J* 1999; 186(9):460–2.
21. Cury JA, Tenuta LMA. Evidence-based recommendation on toothpaste use. *Braz Oral Res* 2014; 28:1–7.
22. Klein H, Palmer CE, Knutson JW. Studies on dental caries: I. Dental status and dental needs of elementary school children. *Public Health Reports* (1896-1970). 1938; 751–65.
23. Namal N, Ertemvehid H, Vehid S, Can G. Altı-on iki yaş grubu çocukların diş sağlığını etkileyen anneye ait faktörlerin araştırılması. *Çocuk Dergisi* 2009; 9(3):123–6.

24. İlisulu C, Hızlıoğlu Ö, Koruyucu M, Özkurt S, Bolat E, Seymen F. Diş Çürüğü Deneyimi ile Ergenler ve Anneler arasındaki Tutarlılık Duygusu İlişkisinin Saptanması. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2020; 10(3):338–42.
25. Yıldız E, Şimşek M, Gündoğar Z, Aktan AM. Oral health survey of children referring to Faculty of Dentistry in Gaziantep: Gaziantep Diş Hekimliği Fakültesi'ne başvuran çocukların ağız ve diş sağlığı düzeyi. *European Journal of Therapeutics* 2015; 21(2):118–24.
26. Marsh PD. Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. *Dental Clinics* 2010; 54(3):441–54.
27. Brown LJ, Wall TP, Lazar V. Trends in total caries experience: permanent and primary teeth. *The Journal of the American Dental Association* 2000; 131(2):223–31.
28. Marinho VCC. Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2009; 10:183–91.
29. Walsh T, Hv W, Am G, Appelbe P, Vcc M, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD007868. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (1):CD007868.
30. Küçükeşmen Ç, Sönmez H. Dişhekimliğinde florun, insan vücudu ve dişler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 15(3):43–53.
31. Chi DL. Caregivers who refuse preventive care for their children: the relationship between immunization and topical fluoride refusal. *Am J Public Health* 2014; 104(7):1327–33.
32. Milgrom P, Horst JA, Ludwig S, Rothen M, Chaffee BW, Lyalina S, Pollard KS, DeRisi JL, Mancl L. Topical silver diamine fluoride for dental caries arrest in preschool children: A randomized controlled trial and microbiological analysis of caries associated microbes and resistance gene expression. *J Dent* 2018; 68:72–8.
33. Zuo H, Chen L, Kong M, Qiu L, Lü P, Wu P, Yang Y, Chen K. Toxic effects of fluoride on organisms. *Life Sci* 2018; 198:18–24.
34. Paszynska E, Pawinska M, Gawriolek M, Kaminska I, Otulakowska-Skrzynska J, Marczuk-Kolada G, Rzatowski S, Sokolowska K, Olszewska A, Schlagenhaut U, May TW, Amaechi BT, Luczaj-Cepowicz E. Impact of a toothpaste with microcrystalline hydroxyapatite on the occurrence of early childhood caries: a 1-year randomized clinical trial. *Sci Rep* 2021; 11(1):2650.
35. American Academy of Pediatric Dentistry. Fluoride Therapy. Last Version. 2023 [cited 2023 Jul 13]. Available from: https://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/BP_FluorideTherapy.pdf
36. Tateyama-Makino R, Abe-Yutori M, Iwamoto T, Tsutsumi K, Tsuji M, Morishita S, Kurita K, Yamamoto Y, Nishinaga E, Tsukinoki K. The inhibitory effects of toothpaste and mouthwash ingredients on the interaction between the SARS-CoV-2 spike protein and ACE2, and the protease activity of TM-PRSS2 in vitro. *PLoS One* 2021; 16(9):e0257705.
37. Jelinska A, Zagozdzon A, Recki MG, Wisniewska A, Frelek J, Holyst R. Denaturation of proteins by surfactants studied by the taylor dispersion analysis. *PLoS One* 2017; 12(4):e0175838.
38. Ohbu K, Jona N, Miyajima N, Mizushima N, Kashiwa I. Evaluation of Denaturation Property of Surfactants onto Protein as Measured by Circular Dichroism. *Journal of Japan Oil Chemists' Society* 1980; 29(11):866-71.
39. Tadin A, Gavic L, Govic T, Galic N, Zorica Vladislavic N, Zeljezic D. In vivo evaluation of fluoride and sodium lauryl sulphate in toothpaste on buccal epithelial cells toxicity. *Acta Odontol Scand* 2019; 77(5):386-93.
40. Nikolaou A, Golfinopoulos SK. The occurrence of "red" substances in "green" household products: A preliminary investigation. *CEST 2017 15th International Conference on Environmental Science and Technology Rhodes*, [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 16]; Available from: https://cest2017.gnest.org/sites/default/files/presentation_file_list/cest2017_00586_poster_paper.pdf.
41. Moore C, Addy M, Moran J. Toothpaste detergents: a potential source of oral soft tissue damage? *Int J Dent Hyg* 2008; 6(3):193–8.
42. Benassi L, Bertazzoni G, Seidenari S. In vitro testing of tensides employing monolayer cultures: a comparison with results of patch tests on human volunteers. *Contact Dermatitis* 1999; 40(1):38–44.

43. Rantanen I, Tenovuo J, Pienihakkinen K, Soderling E. Effects of a betaine-containing toothpaste on subjective symptoms of dry mouth: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 2003; 4(2):11–23.
44. Söderling E, Le Bell A, Kirstilä V, Tenovuo J. Betaine-containing toothpaste relieves subjective symptoms of dry mouth. *Acta Odontol Scand* 1998; 56(2):65–9.
45. Cvikl B, Lussi A. Supragingival Biofilm: Toothpaste and Toothbrushes. In: *Monographs in Oral Science* [Internet]. 2020. p. 65–73. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000510201>.
46. Anand SP, Sati N. Artificial preservatives and their harmful effects: looking toward nature for safer alternatives. *Int J Pharm Sci Res* 2013; 4(7):2496–501.
47. Mazur M, Ndokaj A, Bietolini S, Nisii V, Duš-Ilnicka I, Ottolenghi L. Green dentistry: Organic toothpaste formulations. A literature review. *Dent Med Probl* 2022; 59(3):461–74.
48. Ahn GS, Park YD, Yoo SM. The exposure amount of paraben from commercial toothpaste. *International Journal of Clinical Preventive Dentistry* 2014; 10(1):31–6.
49. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and chemical toxicology* 2005; 43(7):985–1015.
50. Qiu Z, Wei F, Sun J, Niu Y, Mei Q, Wei B, An Z, Bo X, Xie J, He M. Theoretical Study of Ozonation of Methylparaben and Ethylparaben in Aqueous Solution. *Journal of Physical Chemistry A* 2020; 124(52):10967–76.
51. Kim S, Lee S, Shin C, Lee J, Kim S, Lee A, Park J, Kho Y, Moos RK, Koch HM, Kim S, Choi K. Urinary parabens and triclosan concentrations and associated exposure characteristics in a Korean population-A comparison between night-time and first-morning urine. *Int J Hyg Environ Health* 2018; 221(4):632–41.
52. Tabatabaei MH, Mahounak FS, Asgari N, Moradi Z. Cytotoxicity of the ingredients of commonly used toothpastes and mouthwashes on human gingival fibroblasts. *Front Dent* 2019; 16(6):450–57.
53. Burnett CL, Heldreth B, Bergfeld WF, Belsito D V, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, Marks Jr JG, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA. Safety Assessment of PEGylated oils as used in cosmetics. *Int J Toxicol* 2014; 33(4_suppl):13S–39S.
54. Müller HD, Eick S, Moritz A, Lussi A, Gruber R. Cytotoxicity and Antimicrobial Activity of Oral Rinses in Vitro. *Biomed Res Int* 2017; 2017:4019723.
55. Kojima H, Nakada T, Yagami A, Todo H, Nishimura J, Yagi M, Yamamoto K, Sugiyama M, Ikarashi Y, Sakaguchi H, Yamaguchi M, Hirota M, Aizawa S, Nakagawa S, Hagino S, Hatao M. A step-by-step approach for assessing acute oral toxicity without animal testing for additives of quasi-drugs and cosmetic ingredients. *Curr Res Toxicol* 2022; 4:100100.
56. Di Marzio L, Esposito S, Rinaldi F, Marianecci C, Carafa M. Polysorbate 20 vesicles as oral delivery system: In vitro characterization. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013; 104:200–6.
57. Dimitrijevic D, Shaw AJ, Florence AT. Effects of Some Non-ionic Surfactants on Transepithelial Permeability in Caco-2 Cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2000; 52(2):157–62.
58. Baan RA. Carcinogenic hazards from inhaled carbon black, titanium dioxide, and talc not containing asbestos or asbestiform fibers: Recent evaluations by an IARC Monographs Working Group. In: *Inhalation Toxicology* 2007; 19(Suppl 1):213–28.
59. Rompelberg C, Heringa MB, van Donkersgoed G, Drijvers J, Roos A, Westenbrink S, Peters R, van Bommel G, Brand W, Oomen AG. Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population. *Nanotoxicology* 2016; 10(10):1404–14.
60. Chung KT. Azo dyes and human health: A review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2016; 34(4):233–61.
61. Karimi-Maleh H, Darabi R, Shabani-Nooshabadi M, Baghayeri M, Karimi F, Rouhi J, Alizadeh M, Karaman O, Vasseghian Y, Karaman C. Determination of D&C Red 33 and Patent Blue V Azo dyes using an impressive electrochemical sensor based on carbon paste electrode modified with ZIF-8/g-C3N4/Co and ionic liquid in mouthwash and toothpaste as real samples. *Food and Chemical Toxicology* 2022; 162:112907.
62. Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, Catalano P, Notarstefano V, Carnevali O, Papa F, Rongioletti MCA, Baiocco F, Draghi S, D'Amore E, Rinaldo D, Matta M, Giorgini E. Placenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environ Int* 2021; 146:106274.

63. Hasan MA, Hashim ST, Abid SE, Bajlan JS. Determination of the concentration of food azo dyes by high performance liquid chromatography (HPLC). *Curr Res Microbiol Biotechnol* 2018; 6(1):1460–5.
64. Field SQ. *Why There's Antifreeze in Your Toothpaste: The Chemistry of Household Ingredients*. Chicago review press; 2007; 43–4.
65. Timm-Knudson VL, Johnson JS, Ortiz KJ, Yiannias JA. Allergic contact dermatitis to preservatives. *Dermatol Nurs* 2006; 18(2):130.
66. Pizzey RL, Marquis RE, Bradshaw DJ. Antimicrobial effects of o-cymen-5-ol and zinc, alone & in combination in simple solutions and toothpaste formulations. *Int Dent J* 2011; 61:33–40.
67. Andersen A. Final report on the safety assessment of sodium p-Chloro-m-Cresol, p-Chloro-m-Cresol, Chlorothymol, Mixed Cresols, m-Cresol, o-Cresol, p-Cresol, Isopropyl Cresols, Thymol, o-Cymen-5-ol, and Carvacrol. *Int J Toxicol* 2006; 25(Suppl 1):29-127.
68. Lavender SA, Petrou I, Heu R, Stranick MA, Cummins D, Kilpatrick-Liverman L, Sullivan RJ, Santarpia 3rd RP. Mode of action studies of a new desensitizing dentifrice containing 8.0% arginine, a high cleaning calcium carbonate system and 1450 ppm fluoride. *Am J Dent* 2010; 23(Special Issue):14A-19A.
69. Grimble GK. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids. In: *Journal of Nutrition* 2007; 137(6 Suppl 2):1693S-1701S.
70. Carda-Diéguez M, Moazzez R, Mira A. Functional changes in the oral microbiome after use of fluoride and arginine containing dentifrices: a metagenomic and metatranscriptomic study. *Microbiome* 2022; 10(1):1–20.
71. Schmidt S. Mouthwashes and gargles: oral health. *SA Pharmacist's Assistant* 2015; 15(3):8–10.
72. Johnson W, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, Marks JG, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA. Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid and its Salts, and Benzyl Benzoate. *Int J Toxicol* 2017; 36(3_suppl):5S-30S.
73. Flury M, Flüher H. Brilliant Blue FCF as a Dye Tracer for Solute Transport Studies-A Toxicological Overview. *J Environ Qual* 1994; 23(5):1108-12.
74. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–9.
75. Uddin F. Clays, nanoclays, and montmorillonite minerals. *Metallurgical and Materials Transactions A* 2008; 39(12):2804–14.
76. Miranda-Bermudez E, Harp BP, Barrows JN. Qualitative identification of permitted and non-permitted color additives in cosmetics. *J AOAC Int* 2014; 97(4):1039–47.
77. Sullivan RJ, Masters J, Cantore R, Roberson A, Petrou I, Stranick M, Goldman H, Guggenheim B, Gaffar A. Development of an enhanced anticaries efficacy dual component dentifrice containing sodium fluoride and dicalcium phosphate dihydrate. *Am J Dent* 2001; 14:3A-11A.
78. Brighenti FL, Delbem ACB, Buzalaf MAR, Oliveira FAL, Ribeiro DB, Sasaki KT. In vitro evaluation of acidified toothpastes with low fluoride content. *Caries Res* 2006; 40(3):239–44.
79. Lu Y. Humectancies of d-tagatose and d-sorbitol. *Int J Cosmet Sci* 2001; 23(3):175–81.
80. Self RL. Direct analysis in real time-mass spectrometry (DART-MS) for rapid qualitative screening of toxic glycols in glycerin-containing products. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 80:155-8.
81. Schemehorn BR, Moore MH, Putt MS. Abrasion, polishing, and stain removal characteristics of various commercial dentifrices in vitro. *Journal of Clinical Dentistry* 2011; 22(1):11-8.
82. Ganss C, Marten J, Hara AT, Schlueter N. Toothpastes and enamel erosion/abrasion – Impact of active ingredients and the particulate fraction. *J Dent* 2016; 54:62-7.
83. National Center for Biotechnology Information. PubChem. 2023 [cited 2023 Jun 27]. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 6990, 2',4'-Dihydroxyacetophenone. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_4_-Dihydroxyacetophenone.
84. Larramendy M, Soloneski S. Toxicology: new aspects to this scientific conundrum. *BoD–Books on Demand*; 2016.

85. Gatica-Ortega ME, Sanz-Sánchez T, Pastor-Nieto MA. Allergic contact dermatitis from hydroxyacetophenone in an anti-wrinkle facial serum with flare-up reactions triggered by the repeated open application test. *Contact Dermatitis* 2023; 88(5):407–9.
- Zhang Z, Shi Y, Zheng H, Zhou Z, Wu Z, Shen D, Wang Y, Zhang Y, Wang Z, Fu B. A hydroxypropyl methylcellulose film loaded with afcp nanoparticles for inhibiting formation of enamel white spot lesions. *Int J Nanomedicine* 2021; 16:7623–37.
- Ghadermazi R, Hamdipour S, Sadeghi K, Ghadermazi R, Khosrowshahi Asl A. Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose-A review. *Food Science and Nutrition* 2019; 7(11):3363–77.
- Cavazana TP, Hosida TY, Sampaio C, de Morais LA, Monteiro DR, Pessan JP, Delbem ACB. Calcium glycerophosphate and fluoride affect the pH and inorganic composition of dual-species biofilms of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *J Dent* 2021; 115:103844.
- FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=184.1201>. 1992. Code of Federal Regulations Title 21, Volume 3 Sec. 184.1201 Calcium glycerophosphate.
- Cury JA, Francisco SB, Simões GS, Del Bel Cury AA, Tabchoury CPM. Effect of a calcium carbonate-based dentifrice on enamel demineralization in situ. *Caries Res* 2003; 37(3):194–9.
- Matheson JR, Cox TF, Baylor N, Joiner A, Patil R, Karad V, Ketkar V, Bijlani NS. Effect of toothpaste with natural calcium carbonate/perlite on extrinsic tooth stain. *Int Dent J* 2004; 54(5 SUPPL. 1):321–5.
- Endoh M, Takayanagi A, Fujiseki M, Eda Y, Itano M, Yano Y. Effects of toothpaste containing granular calcium carbonate on oral health. *Journal of International Oral Health* 2019; 11(5):249.
93. Picolos MK, Orlander PR. Calcium carbonate toxicity: The updated milk-alkali syndrome; report of 3 cases and review of the literature. *Endocrine Practice* 2005; 11(4):272–80.
94. Creeth JE, Goyal C, Qaqish J, Maclure R, Holt JS. Efficacy of an occluding toothpaste on dental hypersensitivity over 14 days. *BDJ Open* 2021; 7(1):26.
95. Vranić E, Lacević A, Mehmedagić A, Uzunović A. Formulation ingredients for toothpastes and mouthwashes. *Bosnian journal of basic medical sciences/Udruženje basicnih medicinskih znanosti=Association of Basic Medical Sciences* 2004; 4(4):51–8.
96. Kottke MK, Rudnic EM. *Tablet dosage forms, in modern pharmaceuticals*. New York: Marcel Dekker 2002; 437–511.
97. Jacob SE, Amini S. Cocamidopropyl Betaine. *DERM* 2008; 19(3):157–60.
98. Gavit AA, Gagrani MB, Gurav SS, Ayyanar M, Bel-dar VG, Tatiya AU, Surana SJ, Firke SD, Kalaskar MG. Chemical composition and biological activities of *Lonicera caprifolium* L. (Caprifoliaceae) essential oil. *Nat Prod Res* 2024; 38(5):719–26.
99. Varvaresou A, Papageorgiou S, Tsirivas E, Protopapa E, Kintziou H, Kefala V, Demetzos C. Self-preserving cosmetics. *Int J Cosmet Sci* 2009; 31(3):163–75.
100. Kušen M, Stura L, Purgar DD, Poje M, Židovec V. Toxic and allergenic plant species in primary school yards of Zagreb's Lower Town district. *Acta Horticulturae et Regiotecturae* 2022; 25(1):99–106.
101. Thanabhorn S, Jaijoy K, Thamaree S, Ingkaninan K, Panthong A. Acute and subacute toxicity study of the ethanol extract from *Lonicera japonica* Thunb. *J Ethnopharmacol* 2006; 107(3):370–3.
102. Mookhtiar H, Hegde V. Comparative evaluation of surface roughness of teeth after application of remineralizing toothpastes-an in vitro study. *Guident* 2019; 13(1):60–63.
103. Qasthari AI, Irawan B, Herda E. The influence of brushing with theobromine and sodium monofluorophosphate toothpaste on enamel surface resistance to roughness after demineralization. In: *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing 2018; 1073(3): 032005.
104. Shete DD, Patmas MA, Patil SP. Pro-argin technology based formulation of eugenol containing toothpaste. *Indian Journal Pharmaceutical Education and Research* 2020; 54(2):323–8.
105. de Groot A. Contact allergy to (ingredients of) toothpastes. *Dermatitis* 2017; 28(2):95–114.
106. Jang HJ, Shin CY, Kim KB. Safety evaluation of polyethylene glycol (PEG) compounds for cosmetic use. *Toxicol Res* 2015; 31:105–36.

107. Iqbal Z, Ahmad FJ, Jain N, Jain GK, Talegaonkar S, Ahuja A, Khar RK, Ahmad FJ. Dental therapeutic systems. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2008; 2(1):58–67.
108. Carvalho GC, Araujo VHS, Fonseca-Santos B, de Araujo JTC, de Souza MPC, Duarte JL, Chorilli M. Highlights in poloxamer-based drug delivery systems as strategy at local application for vaginal infections. *Int J Pharm* 2021; 602:120635.
109. Chowdhury BR, Bhattacharya S, Deb M, Garai A. Development of Alcohol-free Herbal Mouthwash Having Anticancer Property. *Journal of Herbal* 2013; 2(1):2257–78.
110. Diouf PN, Stevanovic T, Cloutier A. Antioxidant properties and polyphenol contents of trembling aspen bark extracts. *Wood Sci Technol* 2009; 43(5):457–70.
111. Aalto-Korte K, Välimaa J, Henriks-Eckerman M, Jolanki R. Allergic contact dermatitis from salicyl alcohol and salicylaldehyde in aspen bark (*Populus tremula*). *Contact Dermatitis* 2005; 52(2):93–5.
112. Boyko O, Brygadyrenko V. Nematicidal activity of inorganic food additives. *Diversity (Basel)* 2022; 14(8):663.
113. Landis MN. 43 - Topical and Intralesional Antiviral Agents. In: Wolverson SE, editor. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy (Fourth Edition)* Elsevier 2021. p. 493-503.e4.
114. Bergamo VZ, Donato RK, Nemitz MC, Acasigua GAX, Selukar BS, Lopes W, Lana DFD, Teixeira ML, Teixeira HF, Schrekker HS, Fuentefria AM. Assessing an imidazolium salt's performance as antifungal agent on a mouthwash formulation. *J Appl Microbiol* 2016; 121(6):1558–67.
115. Morawiec T, Dziedzic A, Niedzielska I, Mertas A, Tanasiewicz M, Skaba D, Kasperski J, Machorowska-Pieniazek A, Kucharzewski M, Szaniawska K, Wieckiewicz W, Wieckiewicz M. The biological activity of propolis-containing toothpaste on oral health environment in patients who underwent implant-supported prosthodontic rehabilitation. *Evidence-based complementary and alternative medicine* 2013; 2013:704947.
116. Vanni R, Waldner-Tomic NM, Belibasakis GN, Attin T, Schmidlin PR, Thurnheer T. Antibacterial Efficacy of a Propolis Toothpaste and Mouthrinse Against a Supragingival Multispecies Biofilm. *Oral Health Prev Dent* 2015; 13(6):531-5.
117. Freedman J, Griggs J, De Padova MP, Tosti A. What's the "buzz" about propolis? Propolis-induced systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2019; 80(1):65–7.
118. Torres CRG, Perote L, Gutierrez NC, Pucci CR, Borges AB. Efficacy of mouth rinses and toothpaste on tooth whitening. *Oper Dent* 2013; 38(1):57–62.
119. Heidari A, Shahrabi M, Shahrabi MS. Efficacy of three toothpastes in iron stain removal from primary teeth. *Int J Clin Pediatr Dent* 2019; 12(1):10.
120. Suppipat S, Hu AH, Trinh LTK, Kuo CH, Huang LH. A comparative life cycle assessment of toothpaste cream versus toothpaste tablets. *Sustain Prod Consum* 2022; 29:357–69.
121. Narayanan N, Thangavelu L. *Salvia officinalis* in dentistry. *Dent Hypotheses* 2015; 6(1):27.
122. Halicioglu O, Astarcioglu G, Yaprak I, Aydinlioglu H. Toxicity of *Salvia officinalis* in a newborn and a child: an alarming report. *Pediatr Neurol* 2011; 45(4):259–60.
123. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression *ex vivo* potentiating intestinal inflammation. *Gut* 2017; 66(8):1414–27.
124. Liu H, Tu J. Reduction of extrinsic tooth stain by a toothpaste containing 10% high cleaning silica, 0.5% sodium phytate and 0.5% sodium pyrophosphate: an 8-week randomised clinical trial. *BMC Oral Health* 2021; 21(1):1–7.
125. Taguchi Y, Hasumi Y, Hayama K, Arai R, Nishiyama Y, Abe S. Effect of Cinnamaldehyde on Hyphal Growth of *C.albicans* Under Various Treatment Conditions. *Med Mycol J* 2012; 53(3):199-204.
126. McCartney MM, Thompson CJ, Klein LR, Ngo JH, Seibel JD, Fabia F, Simms LA, Borrás E, Young BS, Lara J, Turlund MW, Nguyen AP, Kenyon NJ, Davis CE. Breath carbonyl levels in a human population of seven hundred participants. *J Breath Res* 2020; 14(4):046005.
127. Twycross RG, Lack SA. *The mouth. Control of alimentary symptoms in far advanced cancer* Edinburgh: Churchill Livingstone 1986; 12–39.
128. Newbrun E. Xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52(3):262–3.

129. Manley KJ. Will mouth wash solutions of water, salt, sodium bicarbonate or citric acid improve upper gastrointestinal symptoms in chronic kidney disease. *Nephrology* 2017; 22(3):213–9.
130. Femiano F, Rullo R, Di Spirito F, Lanza A, Festa VM, Cirillo N. A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction: A clinical, randomized controlled study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 2011; 112(1):e15-20.
131. Mason S, Patil P, Karad V. A Randomised Clinical Study to Evaluate Efficacy on Gingival Health of 62% and 67% Sodium Bicarbonate Toothpastes. *Oral Health Prev Dent* 2021; 19:609–18.
132. Ahrari F, Hasanzadeh N, Rajabi O, Forouzannejad Z. Effectiveness of sodium bicarbonate combined with hydrogen peroxide and CPP-ACPF in whitening and microhardness of enamel. *J Clin Exp Dent* 2017; 9(3):e344-e350.
133. Hara AT, Turssi CP. Baking soda as an abrasive in toothpastes: Mechanism of action and safety and effectiveness considerations. *Journal of the American Dental Association* 2017; 148(11):S27-S33.
134. Abhay S, Dinnimath BM, Hullatti KK. Formulation and spectral analysis of new polyherbal toothpaste. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2014; 4(6):68-74.
135. Malvasio V, Ainoedhofer H, Ackbar R, Hoellwarth ME, Saxena AK. Effects of sodium hydroxide exposure on esophageal epithelial cells in an in vitro ovine model: Implications for esophagus tissue engineering. In: *Journal of Pediatric Surgery* 2012; 47(5):874-80.
136. Barkvoll P. [Should toothpastes foam? Sodium lauryl sulfate--a toothpaste detergent in focus]. *Nor Tannlaegeforen Tid* 1989; 99(3):82–4.
137. Brown RS, Smith L, Glascoe AL. Inflammatory reaction of the anterior dorsal tongue presumably to sodium lauryl sulfate within toothpastes: a triple case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 125(2):e17-e21.
138. Bauer CW, La Sala EF. The effect of sodium N-lauroyl sarcosinate and of sodium dehydroacetate on the enzymes of the gastrointestinal tract. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim)* 1956; 45(10):675-8.
139. Vertuan M, de Souza BM, Machado PF, Mosquim V, Magalhães AC. The effect of commercial whitening toothpastes on erosive dentin wear in vitro. *Arch Oral Biol* 2020; 109:104580.
140. Sun Y, Li X, Deng Y, Sun JN, Tao D, Chen H, Hu Q, Liu R, Liu W, Feng X, Wang J, Carvell M, Joiner A. Mode of action studies on the formation of enamel minerals from a novel toothpaste containing calcium silicate and sodium phosphate salts. *J Dent* 2014; 42:S30-8.
141. Brown RB, Razzaque MS. Phosphate toxicity and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2018; 1869(2):303-9.
142. Koutojiam P. Sugar substitutes. A publication of the House Committee on Health Care 2005; 3(2):5.
143. Gimba C, Abechi S, Elizabeth O. Investigations of Sodium Lauryl Sulphate and Saccharin Concentrations in Brands of Toothpaste. *Res J Chem Sci* 2014; 4(6):58-61.
144. Zhu Y, Guo Y, Ye M, James FS. Separation and simultaneous determination of four artificial sweeteners in food and beverages by ion chromatography. In: *Journal of Chromatography A* 2005; 1085(1):143-6.
145. Deis RC, Kearsley MW. Sorbitol and mannitol. Sweeteners and sugar alternatives in food technology 2012; 331–46.
146. Ruiz-Ruiz JC, Moguel-Ordoñez YB, Segura-Campos MR. Biological activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni and their relationship to health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57(12):2680–90.
147. Ferrazzano GF, Cantile T, Alcidi B, Coda M, Ingenito A, Zarrelli A, Di Fabio G, Pollio A. Is *Stevia rebaudiana* Bertoni a non cariogenic sweetener? A review. *Molecules* 2015; 21(1):38.
148. Goyal SK, Samsher null, Goyal RK. *Stevia (Stevia rebaudiana)* a bio-sweetener: a review. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61(1):1–10.
149. Latarissa IR, Barliana MI, Lestari K. A Comprehensive review of *Stevia rebaudiana* Bertoni effects on human health and its mechanism. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* 2020; 10:91-5.
150. Yamada A, Ohgaki S, Noda T, Shimizu M. Chronic toxicity study of dietary stevia extracts in F344 rats. *Food Hygiene and Safety Science (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)*. 1985; 26(2):169-183_1.

151. Schmandke H. Sweet-tasting steviol glycoside derivatives with antihyperglycaemic and antihypertensive effects. *Ernährungs Umschau* 2004; 51(11):455-458+438.
152. Sowinski J, Battista G, Petrone DM, Petrone ME, DeVizio W, Volpe AR, Proskin HM. A Twelve-Week Clinical Comparison of Two Tartar Control Dentifrices. *Journal of Clinical Dentistry* 2000; 11(3):76-9.
153. NIOSH. Pocket Guide to Chemical Hazards <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0606.html>. 2011. Centers for Disease Control and Prevention. Marinescu E, Elisei AM, Aprotosoiaie AC, Cioancă
154. O, Trifan A, Miron A, Robu S, Ifrim C, Hancianuu M. Assessment of heavy metals content in some medicinal plants and spices commonly used in Romania. *Farmacia* 2020; 68(6):1099-105.
155. Verhulst L, Goossens A. Cosmetic components causing contact urticaria: a review and update. *Contact Dermatitis* 2016; 75(6):333-44.
156. Baig A, He T, Buisson J, Sagel L, Suszcynsky-Meister E, White DJ. Extrinsic whitening effects of sodium hexametaphosphate-a review including a dentifrice with stabilized stannous fluoride. *Compend Contin Educ Dent* 2005; 26(9 Suppl 1):47-53.
157. Sargent E V, Adolph J, Clemmons MK, Kirk GD, Pena BM, Fedoruk MJ. Evaluation of flu-like symptoms in workers handling xanthan gum powder. *Journal of occupational medicine* 1990; 32(7):625-30.
158. Duane B. Xylitol and caries prevention. *Evid Based Dent* 2015; 16(2):37-8.
159. Fontana M, González-Cabezas C. Are we ready for definitive clinical guidelines on xylitol/polyol use? *Adv Dent Res* 2012; 24(2):123-8.
160. Fried KW, DeLeo PC. Demonstrating the protective effect of a 70-year-old occupational exposure limit against pneumoconiosis caused by mica. *Toxicol Ind Health* 2022; 38(2):63-9.

Correspondence address
Yazışma adresi

Muammer YILMAZ
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Kütahya, Türkiye
zerkesa@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 07 Ağustos 2023
Kabul Tarihi / Accepted : 13 Kasım 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

Tekin ÖF., Soy Ö., Yılmaz M., Arıkan İ.
Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Yaşam Kalitesi
ve İlişkili Faktörler: Kesitsel Bir Araştırma
Akd Tıp D 2024;10(3): 485-493

Ömer Faruk TEKİN
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Kütahya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-7150-5933

Özgün SOY
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Kütahya, Türkiye
ORCID ID: 0009-0003-4386-9507

Muammer YILMAZ
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Kütahya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-8728-7635

İnci ARIKAN
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Kütahya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5060-7722

Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Yaşam Kalitesi ve İlişkili Faktörler: Kesitsel Bir Araştırma

Quality of Life and Related Factors Among Medical Faculty Students: A Cross-Sectional Study

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, Tıp Fakültesi öğrencilerinde yaşam kalitesinin belirlenmesi ve bazı faktörlerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışma Kasım-Aralık 2022 tarihleri arasında yapılmış kesitsel bir araştırmadır. Çalışmanın evren ve örneklemini Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gören 868 öğrencidir. Veri toplama formunun birinci kısmı Sosyodemografik özellikleri, ikinci kısmı ise Yaşam Kalitesi Testi Kısa Form-36'yı (SF-36) içermektedir. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular:

Çalışmaya 383'ü erkek (%51,41), 362'si kadın (%48,59) olmak üzere toplam 745 öğrenci katıldı. Katılımcıların SF-36 ölçeğinin alt boyutlarından aldıkları puanların en yüksek ortalamaya sahip olanı fiziksel fonksiyon, en düşük ortalamaya sahip olanı ise enerji (canlılık) idi. Cinsiyet ile ruhsal sağlık haricindeki tüm alt boyutlar arasında anlamlı ilişki saptandı ve tüm alt boyutlarda erkeklerin ortalama puanları kadınlardan yüksek olarak bulundu. Dönem ile alt boyutlardan fiziksel fonksiyon ve enerji (canlılık) arasında anlamlı ilişki saptandı ve fiziksel fonksiyon alt boyutunda klinik dönem, enerji (canlılık) alt boyutunda ise prelinik dönem öğrencilerinin puanları daha yüksekti.

Sonuç:

Öğrencilerde, düzenli beslenme, fiziksel aktivite, kendine vakit ayırma, uyku süresinin düzenlenmesi ile yaşam kalitesi arasında olumlu; kronik rahatsızlık ve ekonomik zorluk ile yaşam kalitesi arasında olumsuz ilişki bulundu.

Anahtar Kelimeler:

SF-36, Tıp fakültesi, Öğrenci, Yaşam kalitesi

ABSTRACT**Objective:**

The aim of this study is to determine the quality of life in medical faculty students and evaluate its relationship with certain factors.

Material and Methods:

The study was a cross-sectional study conducted between November and December 2022. The population and sample of the study consist of 868 students studying at the Faculty of Medicine, Kütahya Health Sciences University. The first part of the data collection form included sociodemographic characteristics, and the second part included the Quality of Life Test Short Form-36 (SF-36). Mann-Whitney U Test and Kruskal Wallis test were used for the comparison of continuous variables. A significance level of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results:

A total of 745 students participated in the study, with 383 males (51.41%) and 362 females (48.59%). Within the SF-36 scale's subscales, the highest mean score was observed in physical function, while the lowest mean score was noted in energy (vitality). A significant relationship was found between gender and all subscales except mental health, with males having higher mean scores than females in all subscales. A significant relationship was also found between semester and the subscales of physical function and energy (vitality), with clinical semester students scoring higher in the physical function subscale and pre-clinical semester students scoring higher in the energy (vitality) subscale.

Conclusion:

Among students, there is a positive relationship between regular nutrition, physical activity, self-care, regulated sleep duration, and quality of life; and a negative relationship between chronic illness, economic difficulties, and quality of life.

Key Words:

SF-36, Medical faculty, Students, Quality of Life

GİRİŞ

Yaşam kalitesi, bireyin günlük yaşamında fiziksel, duygusal ve sosyal yönlerden iyi olma halinin bir göstergesidir (1). Yaşam kalitesi, fiziksel ve psikolojik iyi hal içinde olma, finansal bağımsızlık, sosyal ilişkiler, kişisel inançlar ve yaşam durumunu kapsayan, insanların yaşamlarının farklı yönlerini inceleyen, farklı disiplinler tarafından ele alınan ve tanımlanan kompleks ve çok yönlü bir kavramdır (2, 3). Sağlıkta yaşam kalitesi ise bireyin yaşamının farklı yönlerinin bir hastalık veya engellilik halinden nasıl etkilenebileceğinin değerlendirilmesidir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ise yaşam kalitesi; kişilerin yaşamlarını sürdürdüğü çevredeki kültür ve değerler sistemi içerisinde beklentileri, hedefleri, ilgi duydukları alanlar ve yaşam standartları doğrultusunda yaşamdaki durumlarını algılamaları şeklinde tanımlanmıştır (4). Yaşam kalitesi değerlendirilmesinde genel ve hastalığa özgü ölçütler kullanılmaktadır. En sık kullanılan ölçütler içerisinde Yaşam Kalitesi Testi Kısa Form-36 (SF-36) oldukça geçerli bir ölçüt olup herhangi bir yaş veya hastalıkta kullanılabilen genel sağlık kavramlarını içeren bir ölçüttür. Nottingham Sağlık Profili (NHP); hasta tarafından algılanan fiziksel, ruhsal ve sosyal sağlık problemlerini değerlendirir. Euro QQL (EQ-5D); farklı olayların sağlık sonuçları üzerine etkisini ortak bir ölçüt ile değerlendirmeyi sağlar. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi (WHOQOL) ise bireyin kendi yaşam kalitesini nasıl algıladığını değerlendiren bir ölçüttür (5).

Geç adölesan ve genç erişkinlik dönemi insan yaşamının en önemli evrelerinden biridir. Bu dönemde biyolojik ve psikososyal faktörlerin etkisiyle üniversite öğrencilerinin yüksek riskli davranışlara daha yatkın olması kısa ve uzun dönemde yaşam kaliteleri üzerinde olumsuz etkiye neden olabilir (6). Ek olarak, adölesan ve genç erişkin birey üniversiteye başlama nedeniyle ailesinden daha uzak ve bağımsız hale gelebilir, çalışmaya başlayabilir veya evlilik gibi yaşam boyu sürecek bir karar vermesi nedeniyle sosyal çevresinde büyük değişiklikler olabilir (7, 8). Türkiye'nin farklı şehirlerinde 2023 yılı itibarı ile üniversitede okuyan toplam 6,950, 142 öğrenci bulunmaktadır. Bu öğrencilerin 118, 270'i ise tıp fakültesinde öğrenim görmektedir (9). Farklı çalışmalar üniversite öğrencilerinin genel popülasyondan daha düşük yaşam kalitesi puanları aldıklarını göstermiştir (10, 11). Bu kritik dönemde uzun eğitim ve ders çalışma süreleri ve akademik açıdan zorluğu nedeniyle tıp fakültesi öğrencilerinin, diğer bölümlerdeki öğrencilere göre daha fazla strese ve daha düşük yaşam kalitesine sahip oldukları bilinmektedir (10, 12). Bu nedenle tıp fakültesi öğrencilerinin yaşam kalitelerinin ve yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin araştırılması ilgi duyulan konulardan olmuştur (10-13). Buna rağmen, bugüne kadar, Kütahya'da bulunan iki üniversitede tıp fakültesi dahil olmak üzere üniversite öğrencilerinde yaşam kalitesini değerlendiren bir araştırma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, Kütahya'daki tıp fakültesi öğrencilerinde yaşam kalitesinin belirlenmesi ve bazı faktörlerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Kasım-Aralık 2022 tarihleri arasında yapılmış kesitsel bir araştırmadır. Çalışmanın evreni 2022-2023 eğitim öğretim döneminde Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim gören 868 öğrenciden oluşmaktadır. Evrenin tamamına ulaşılması hedeflendiği için örneklem hesabı yapılmadı. Dönem bir-iki-üç prelinik, dönem dört-beş-altı ise klinik dönem olarak sınıflandırıldı. Çalışmanın verileri araştırmacılar tarafından literatürden yararlanılarak hazırlanan sosyodemografik özellikleri içeren birinci kısım ve Yaşam Kalitesi Testi Kısa Form-36 (SF-36) sorularını içeren ikinci kısımdan oluşan veri toplama formu ile elde edildi. Çalışmaya toplam 745 öğrenci (katılım yüzdesi: %85,8) katıldı.

Yaşam Kalitesi Testi Kısa Form-36 (SF-36): Toplam 36 maddeden oluşan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. SF-36 fiziksel fonksiyonellik (sağlık sorunlarından dolayı fiziksel aktivitede kısıtlanma), fiziksel rol (sağlık sorunlarından dolayı günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma), emosyonel rol (ruhsal sağlık sorunlarından dolayı günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanma), canlılık, mental sağlık, sosyal fonksiyonellik, bedensel ağrı ve genel sağlık (kişinin genel olarak sağlığını değerlendirmesi) alt boyutlarından oluşmaktadır (14). Ölçeğin ikinci sorusu hariç diğer tüm sorularda hastaların son dört hafta içindeki durumları değerlendirilirken ikinci soruda ise katılımcıların bir yıl önceki sağlık durumu ile şimdiki sağlık durumu arasında fark olup olmadığı algısı değerlendirilmektedir. Ölçekte dördüncü ve beşinci soruların cevapları evet/hayır şeklinde, diğer maddelerin cevapları ise Likert tipi derecelendirme ile ölçülmektedir. Ölçek tek bir toplam puanı vermemekte, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan oluşturmaktadır. Puanlar 0-100 arasında değişmektedir. Yüz (yüz) puan sağlık durumunun iyi, 0 (sıfır) puan ise kötü olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Her bir alt boyutun Cronbach alfa katsayıları ayrı ayrı hesaplanmıştır ve 0,73-0,76 arasında bulunmuştur. Geçerlilik çalışmasında ise korelasyon katsayıları 0,44-0,65 arasında bulunmuştur (15).

Araştırmaya başlamadan önce Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Onay numarası: 2022/11-4). Google forms veri toplama formuna katılımcıların onamlarını almak amacıyla sorulardan önce araştırmanın amacı, içeriği, süresi, elde edilen verilerin nerede kullanılacağını içeren bilgilendirilmiş onam formu eklendi. Katılımcılar, bilgilendirilmiş onam formunu okuduktan sonra gönüllük esasına göre çalışmaya katıldı. Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 paket programı ile değerlendirildi. Analizler, toplam öğrenci sayısı üzerinden yapıldı. Tanımlayıcı verilerden kategorik değişkenler sayı

ve yüzde ile sürekli veriler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum, 25-75 çeyreklik değerleri ile sunuldu. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkene sahip grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 383'ü erkek (%51,41), 362'si kadın (%48,59) olmak üzere toplam 745 öğrenci katıldı. Katılımcılar tarafından; 421'i prelinik (dönem bir-iki-üç) dönemde (%56,51) öğrenim görmekte olduğu, 480'i (%64,43) düzenli fiziksel aktivite yapmadığı, 507'si (%68,05) günlük masa başı aktivite süresinin sekiz saatin altında olduğu, 669'u (%89,80) kronik rahatsızlığının olmadığı, 472'si (%63,36) kendine yeterince vakit ayıramadığı, 475'i (%63,76) düzenli beslenmediği, 533'ü (%71,54) sigara içmediği, 526'sı (%70,60) günlük ortalama uyku süresinin altı-sekiz saat arasında olduğu, 370'i (%49,66) ekonomik ihtiyaçlarını karşılamada kısmen güçlük çektiği, 360'ı (%48,32) öğrenci evinde ikamet ettiği belirtildi (Tablo I).

Tablo I. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

Özellik	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Erkek	383	51,41
	Kadın	362	48,59
Dönem	Prelinik	421	56,51
	Klinik	324	43,49
Düzenli Fiziksel Aktivite	Hayır	480	64,43
	Evet	265	35,57
Masa Başı Aktivite Süresi (saat)	<8	507	68,05
	≥8	238	31,95
Kronik Rahatsızlık	Hayır	669	89,80
	Evet	76	10,20
Kendine Vakit Ayırma	Hayır	472	63,36
	Evet	273	36,64
Düzenli Beslenme	Hayır	475	63,76
	Evet	270	36,24
Sigara İçimi	Hayır	533	71,54
	Evet	212	28,46
Ortalama Uyku Süresi (saat)	<6	140	18,79
	6-8	526	70,60
	>8	79	10,60
Ekonomik İhtiyaçları Karşılamada Güçlük	Hayır	206	27,65
	Kısmen	370	49,66
	Evet	169	22,68
İkamet Yeri	Aile Evi	135	18,12
	Öğrenci Evi	360	48,32
	Yurt	250	33,56

Katılımcıların SF-36 ölçeğinin alt boyutlarından aldıkları puanların en yüksek ortalamaya sahip olanı fiziksel fonksiyon (Ortalama±Standart Sapma: 86,91±20,19; Ortanca: 95,00; Minimum: 0,00 Maksimum: 100,00) en düşük ortalamaya sahip olanı ise enerji (canlılık) (Ortalama±Stan-

dart Sapma: 48,16±19,39; Ortanca 50,00; Minimum: 0,00 Maksimum: 100,00) idi. Katılımcıların Yaşam Kalitesi Testi Kısa Form-36 (SF-36) ölçeği alt boyutlarından aldıkları puanların dağılımı Tablo II'de gösterildi.

Tablo II.

Katılımcıların Yaşam Kalitesi Testi Kısa Form-36 (SF-36) ölçeği alt boyutlarından aldıkları puanların dağılımı

Alt Boyut	Ortalama ± SS	Ortanca (min.-mak.)	25 – 75 çeyreklik
Fiziksel Fonksiyon	86,91 ± 20,19	95,00(0,00-100,00)	85,00-100,00
Fiziksel Rol Güçlüğü	72,95 ± 37,19	100,00(0,00-100,00)	50,00-100,00
Emosyonel Rol Güçlüğü	54,41 ± 44,25	66,67(0,00-100,00)	0,00-100,00
Enerji Canlılık	48,16 ± 19,39	50,00(0,00-100,00)	35,00-60,00
Ruhsal Sağlık	53,39 ± 18,77	56,00(0,00-100,00)	40,00-68,00
Sosyal İşlevsellik	68,36 ± 22,65	75,00(0,00-100,00)	50,00-87,00
Ağrı	72,07 ± 20,29	77,50(0,00-100,00)	57,50-90,00
Genel Sağlık	58,71 ± 18,08	60,00(0,00-100,00)	45,00-70,00

SS: Standart Sapma

Katılımcıların bazı özellikleri ile SF-36 ölçeği alt boyutları karşılaştırıldığında cinsiyet ile ruhsal sağlık haricindeki tüm alt boyutlar arasında anlamlı ilişki saptandı ve tüm alt boyutlarda erkeklerin ortalama puanları kadınlardan yüksek olarak bulundu. Dönem ile alt boyutlardan enerji (canlılık) ve fiziksel fonksiyon arasında anlamlı ilişki saptandı ve enerji (canlılık) alt boyutunda prelinik dönem, fiziksel fonksiyon alt boyutunda ise klinik dönem öğrencilerinin puanları daha yüksekti. Düzenli fiziksel aktivite yapanların tüm alt boyutlarda ortalama puanları daha yüksekti ve ruhsal sağlık ve fiziksel rol gücüğü haricindeki alt boyutlarda bu durum

istatistiksel olarak anlamlıydı. Masa başı aktivite süresi sekiz saatin altında olanlarda tüm alt boyutlarda ortalama puanlar daha yüksekti ve bu yükseklik ruhsal sağlık, emosyonel rol gücüğü, fiziksel rol gücüğü, ağrı ve enerji (canlılık) alt boyutlarında istatistiksel olarak anlamlıydı. Kronik rahatsızlığı olmayanlar, kendine yeterince vakit ayıranlar ve düzenli beslenenlerde tüm alt boyutlarda alınan puanlar istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Sigara içimi, ortalama uyku süresi, ekonomik ihtiyaçları karşılamada zorluk ve ikamet yeri ile çeşitli alt boyutlar arasında anlamlı ilişkiler saptandı (Tablo III).

Tablo III.

Yaşam Kalitesi Testi Kısa Form-36 (SF-36) alt boyutlarının bazı değişkenlerle olan ilişkisi

Özellik		Fiziksel Fonksiyon		Fiziksel Rol Güçlüğü		Emosyonel Rol Güçlüğü		Enerji(Canlılık)	
		Ortalama±SS	Z, H P	Ortalama±SS	Z, H P	Ortalama±SS	Z, H P	Ortalama±SS	Z, H P
Cinsiyet	Erkek	88,19 ± 20,63	-3,965	77,07 ± 34,70	-2,787	63,44 ± 42,81	-5,464	50,00 ± 20,18	-2,667
	Kadın	85,69 ± 19,70	<0,001	69,06 ± 39,03	0,005	45,86 ± 43,94	<0,001	46,42 ± 18,46	0,008
Dönem	Prelinik	86,21 ± 20,35	-1,993	71,55 ± 36,87	-1,570	55,10 ± 43,50	-0,330	49,42 ± 18,61	-2,141
	Klinik	87,80 ± 19,95	0,046	74,76 ± 37,55	0,116	53,49 ± 45,25	0,742	46,51 ± 20,26	0,032
Düzenli Fiziksel Aktivite	Hayır	86,41 ± 18,83	-3,604	71,61 ± 37,75	-1,326	51,25 ± 44,69	-2,540	46,06 ± 18,57	-3,701
	Evet	87,79 ± 22,43	<0,001	75,37 ± 36,08	0,185	60,12 ± 42,92	0,011	51,96 ± 20,27	<0,001
Masa Başı Aktivite Süresi (saat)	<8	87,08 ± 20,57	-1,141	74,95 ± 36,43	-2,292	58,90 ± 43,31	-4,091	49,94 ± 18,74	-3,571
	≥8	86,53 ± 19,35	0,254	68,69 ± 38,45	0,022	44,81 ± 44,78	<0,001	44,36 ± 20,22	<0,001
Kronik Rahatsızlık	Hayır	87,93 ± 19,33	-3,776	74,81 ± 36,17	-4,022	55,95 ± 44,26	-2,882	48,64 ± 19,40	-2,139
	Evet	77,82 ± 24,90	<0,001	56,57 ± 41,90	<0,001	40,78 ± 42,02	0,004	43,88 ± 18,84	0,032
Kendine Vakit Ayırma	Hayır	86,03 ± 20,47	-3,042	68,06 ± 39,10	-4,664	45,76 ± 44,15	-7,040	42,84 ± 17,63	-10,065
	Evet	88,40 ± 19,62	0,002	81,41 ± 31,94	<0,001	69,35 ± 40,33	<0,001	57,34 ± 18,87	<0,001
Düzenli Beslenme	Hayır	86,85 ± 18,86	-2,643	69,73 ± 38,47	-3,165	47,43 ± 44,74	-5,627	43,65 ± 18,09	-8,620
	Evet	87,00 ± 22,35	0,008	78,61 ± 34,13	0,002	66,66 ± 40,64	<0,001	56,09 ± 19,07	<0,001
Sigara İçimi	Hayır	88,33 ± 18,87	-2,340	72,09 ± 37,90	-0,600	54,84 ± 44,63	-0,365	48,35 ± 18,89	-0,572
	Evet	83,32 ± 22,81	0,019	75,11 ± 35,31	0,549	53,30 ± 43,35	0,715	47,66 ± 20,62	0,568
Ortalama Uyku Süresi (saat)	<6	84,28 ± 23,19	19,196	66,42 ± 39,41	8,174	48,33 ± 45,29	3,481	44,53 ± 20,75	8,459
	6-8	89,08 ± 17,61	<0,001	75,42 ± 36,23	0,017	56,14 ± 44,16	0,175	49,06 ± 18,54	0,015
	>8	77,02 ± 26,39		68,03 ± 37,96		53,58 ± 42,50		48,54 ± 21,78	
Ekonomik İhtiyaçları Karşılamada Zorluk	Hayır	87,59 ± 20,08	1,574	75,24 ± 35,44	2,172	58,89 ± 42,21	11,87	51,23 ± 20,68	25,872
	Kısmen	88,12 ± 17,22	0,455	73,44 ± 37,03	0,388	56,57 ± 44,03	0,002	49,24 ± 17,29	<0,001
	Evet	83,40 ± 25,37		69,08 ± 39,45		44,18 ± 45,79		42,04 ± 20,84	
İkamet Yeri	Aile Evi	79,25 ± 25,30	19,236	66,66 ± 39,93	5,043	57,77 ± 43,13	1,762	49,25 ± 20,91	4,820
	Öğrenci Evi	88,84 ± 18,90	<0,001	73,47 ± 37,47	0,080	52,22 ± 44,86	0,414	46,69 ± 19,06	0,090
	Evi	88,24 ± 17,85		75,6 ± 34,92		55,73 ± 43,96		49,68 ± 18,91	
	Yurt								

SS: Standart Sapma H: Kruskal Wallis H, Z: Mann Whitney U

Özellik		Ruhsal Sağlık		Sosyal İşlevsellik		Ağrı		Genel Sağlık	
		Ortalama±SS	Z, H P	Ortalama±SS	Z, H P	Ortalama±SS	Z, H P	Ortalama±SS	Z, H P
Cinsiyet	Erkek	54,16 ± 18,56	-1,121	70,23 ± 23,12	-2,432	74,74 ± 20,01	-3,641	60,48 ± 18,52	-2,578
	Kadın	52,64 ± 18,94	0,262	66,57 ± 22,08	0,015	69,54 ± 20,25	<0,001	57,03 ± 17,50	0,010
Dönem	Preklinik	53,50 ± 19,07	-0,187	69,41 ± 22,42	-1,354	72,96 ± 19,99	-1,359	58,43 ± 17,82	-0,585
	Klinik	53,23 ± 18,39	0,852	66,97 ± 22,90	0,176	70,91 ± 20,63	0,174	59,07 ± 18,42	0,558
Düzenli Fiziksel Aktivite	Hayır	52,32 ± 18,34	-1,730	66,22 ± 22,41	-3,507	70,26 ± 19,98	-3,644	56,17 ± 17,63	5,151
	Evet	55,30 ± 19,39	0,084	72,21 ± 22,61	<0,001	75,34 ± 20,46	<0,001	63,30 ± 18,00	<0,001
Masa Başı Aktivite Süresi (saat)	<8	54,60 ± 18,10	-2,164	69,08 ± 21,96	-0,732	73,36 ± 19,38	-2,137	59,33 ± 17,80	-1,368
	≥8	50,78 ± 19,90	0,030	66,80 ± 24,02	0,464	69,32 ± 21,87	0,033	57,37 ± 18,61	0,171
Kronik Rahatsızlık	Hayır	53,98 ± 18,66	-2,723	69,67 ± 22,33	-4,872	73,16 ± 19,66	-3,957	60,03 ± 17,51	-5,503
	Evet	48,10 ± 18,91	0,006	56,74 ± 22,21	<0,001	62,43 ± 23,13	<0,001	47,03 ± 18,85	<0,001
Kendine Vakit Ayırma	Hayır	49,58 ± 17,99	-7,459	64,16 ± 22,45	-6,834	68,04 ± 20,29	-7,402	55,19 ± 18,21	-7,124
	Evet	59,95 ± 18,27	<0,001	75,59 ± 21,14	<0,001	79,04 ± 18,31	<0,001	64,79 ± 16,15	<0,001
Düzenli Beslenme	Hayır	49,16 ± 17,63	-8,541	64,34 ± 22,10	-6,496	69,49 ± 19,35	-5,399	54,78 ± 17,52	-8,035
	Evet	60,81 ± 18,41	<0,001	75,41 ± 21,91	<0,001	76,61 ± 21,11	<0,001	65,61 ± 16,97	<0,001
Sigara İçimi	Hayır	54,16 ± 18,56	-1,121	69,11 ± 22,33	-1,548	72,40 ± 20,21	-0,841	59,27 ± 18,35	-1,510
	Evet	52,64 ± 18,94	0,262	66,45 ± 23,37	0,122	71,23 ± 20,48	0,400	57,28 ± 17,33	0,131
Ortalama Uyku Süresi (saat)	<6	52,32 ± 18,34	-1,730	63,75 ± 23,43	19,018	68,98 ± 22,06	5,651	56,92 ± 19,29	2,683
	6-8	55,30 ± 19,39	0,084	70,57 ± 22,04	<0,001	73,29 ± 19,43	0,059	59,47 ± 17,73	0,261
	>8	52,10 ± 21,10		61,70 ± 23,02		69,39 ± 21,92		56,77 ± 17,99	
Ekonomik İhtiyaçları Karşılama Zorluk	Hayır	54,60 ± 18,10	-2,164	72,14 ± 22,60	15,706	75,18 ± 19,23	8,508	61,50 ± 17,67	9,334
	Kısmen	50,78 ± 19,90	0,030	68,95 ± 20,70	<0,001	71,48 ± 20,05	0,014	58,45 ± 17,13	0,009
	Evet	47,14 ± 20,21		62,42 ± 25,57		69,57 ± 21,65		55,85 ± 20,08	
İkamet Yeri	Aile Evi	54,67 ± 19,64	1,011	68,61 ± 23,89	1,215	69,53 ± 22,46	6,632	58,62 ± 17,51	0,028
	Öğrenci Evi	52,86 ± 18,44	0,603	67,25 ± 22,95	0,545	71,14 ± 20,27	0,036	58,83 ± 18,77	0,986
	Yurt	53,46 ± 18,79		69,80 ± 21,50		74,78 ± 18,80		58,58 ± 17,40	

SS: Standart Sapma H: Kruskal Wallis H, Z: Mann Whitney U

Tablo III. Devamı

TARTIŞMA

Bu çalışmada SF-36 alt boyut puanlarından 'fiziksel fonksiyon' alt boyut puanı en yüksek, enerji (canlılık) alt boyut puanı en düşük olarak bulundu. Erkeklerle göre kadın katılımcılarda tüm alt boyutlarda ortalama puanlar daha düşüktü. Katılımcıların preklinik dönemden klinik döneme geçtikçe enerji (canlılık) alt boyut puanı düşmekteydi. Düzenli fizik aktivite ile enerji (canlılık), ağrı, sosyal işlevsellik, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel fonksiyon ve genel sağlık alt boyut puanları arasında olumlu ilişki bulundu. Kronik rahatsızlığa sahip olan, düzenli beslenemeyen, kendine vakit ayıramayan öğrencilerde SF-36 alt boyut puanları daha düşük bulundu. Yüksek yaşam kalitesi için en uygun uyku süresi altı-sekiz saat arası olarak bulundu. Ekonomik ihtiyaçları karşılamada zorluk arttıkça, ruhsal sağlık, emosyonel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, enerji (canlılık) ve genel sağlık alt boyut puanları azalmaktaydı. Aile evinde kalanlarda 'fiziksel fonksiyon', öğrenci evinde kalanlarda 'ruhsal sağlık' alt boyut puanı daha düşük bulundu.

Katılımcıların SF-36 alt boyutlarından fiziksel fonksiyon alt boyutu (86,91±20,19) en yüksek; enerji (canlılık) alt boyutu (48,16±19,39) en düşük bulundu. Sakarya'daki tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan bir çalışmada ise fiziksel fonksiyon alt boyutu (88,4±14,8) en yüksek; emosyonel rol güçlüğü alt boyutu (45,9 ± 44,7) en düşük bulunmuştur (11). Bu çalışmada elde edilen ölçek alt puanları Sakarya'daki çalışmayla kıyaslandığında; ağrı, emosyonel rol güçlüğü, fiziksel rol güçlüğü alt boyut puanları daha yüksek; genel sağlık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, enerji ve fiziksel fonksiyon alt boyut puanları ise daha düşük bulundu. Çin'de tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan bir çalışmada ise fiziksel fonksiyon alt

boyutu (93,34 ± 10,6) en yüksek; emosyonel rol güçlüğü alt boyutu (43,83 ± 43,04) en düşük bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen ölçek puanları; sosyal işlevsellik, enerji (canlılık), genel sağlık, fiziksel fonksiyon ve ruhsal sağlık alt boyutlarında Çin'de yapılan çalışma ile kıyaslandığında daha düşük olarak saptandı. Bu çalışmadaki puan ortalamaları yalnızca emosyonel rol güçlüğü ve fiziksel rol güçlüğü alt boyutlarında Çin'de yapılan çalışmadan daha yüksektir (16). Çin ve Sakarya yapılan çalışmalarla bu çalışma kıyaslandığında özellikle enerji (canlılık) ve ruhsal sağlık alt boyut puanlarındaki düşüklük dikkat çekicidir.

Cinsiyet ile SF-36 alt boyutlarından sosyal işlevsellik, genel sağlık, enerji (canlılık), fiziksel rol güçlüğü, ağrı, emosyonel rol güçlüğü ve fiziksel fonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Bu alt boyutlarda erkek öğrencilerin puan ortalaması anlamlı derecede yüksekti. Cinsiyet ile ruhsal sağlık alt boyutu arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu bulgular farklı çalışmalarda kadın öğrencilerin erkek öğrencilere göre daha düşük puan ortalamalarına sahip olması ile uyumludur (10, 12, 17, 18). Pirinççi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise yalnızca fiziksel rol güçlüğü alt boyutunda kadın öğrenciler ve erkek öğrenciler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ve bu alt boyutta kadın öğrencilerin puanları daha yüksek olarak saptanmıştır (19). Cinsiyetler arasındaki bu farklılık, kadınların bireysel gereksinimlerinin erkeklerden farklı olması ve toplumsal cinsiyet rollerinin sonucu olarak beklenen sorumlulukların fazla olması nedeniyle duygusal ve fiziksel olarak daha fazla zorlandıkları ve dolayısıyla yaşam kalitelerinin olumsuz yönde etkilendiği şeklinde yorumlandı. Ancak, Prihanto ve ark.'nın yaptığı çalışmada olduğu gibi cinsiyet ile yaşam kalitesi

arasında ilişki olmadığı yönünde sonuçları olan çalışmalar mevcuttur (20). Preklinik ve klinik dönemler ile SF-36 alt boyutlarından enerji (canlılık) ve fiziksel fonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Enerji (canlılık) alt boyutunda preklinik öğrencilerinin ortalama puanı yüksek iken, fiziksel fonksiyon alt boyutunda klinik öğrencilerinin ortalama puanı yüksekti. Barros ve ark.'nın yaptığı çalışmada dönem bir ve dönem iki öğrencileri fiziksel sağlık haricindeki boyutlarda diğer dönemlere göre daha düşük puanlar aldığı bulunmuştur. Fiziksel sağlık boyutunda ise dönem beş ve dönem altı öğrencileri en yüksek puanları aldığı bulunmuştur (17). Aker ve ark.'nın yaptığı çalışmada da en düşük yaşam kalitesi puanlarının dönem iki öğrencileri tarafından alındığı görülmektedir (13). Solis ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise dönem üç ve dönem altı öğrencisi olmanın yaşam kalitesi üzerinde negatif etkisinin olduğu gösterilmiştir (18). Bu çalışmalarda katılımcıların yaşam kalitesi ile eğitim dönemleri arasında ilişki olduğu görülmektedir. Ancak literatürde, bu çalışma ile uyumlu sonuçların yanında uyumlu olmayan sonuçlara da rastlandı. Örneğin, Serinolli ve ark.'nın yaptığı çalışmada akademik yılın yaşam kalitesi üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur (12).

Bu çalışmada; ikamet yeri ile SF-36 alt boyutlarından ağrı ve fiziksel fonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Aile evinde kalanların fiziksel fonksiyon alt boyut puan ortalamaları öğrenci evinde ve yurttan kalan öğrencilerden anlamlı olarak daha düşüktü. İkamet yeri ve ağrı arasındaki ilişki post-hoc analizlerde ise anlamlı bir farklılık oluşturmadı. Aker ve ark.'nın tıp fakültesi öğrencilerinde yaşam kalitesini incelediği ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği-Kısa Formu Türkiye versiyonu (WHOQOL BREF-Tr) ölçeğinin kullanıldığı bir çalışmada da ailesi ile birlikte yaşayan öğrencilerin fiziksel sağlık puanları öğrenci evi ve yurttan kalan öğrencilerden düşük bulunmuş fakat bu durumun istatistiksel olarak bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür (13). Farklı çalışmalarda da ikamet edilen yer ile yaşam kalitesi arasında ilişki olmadığına dair bulgular mevcuttur (10, 21).

Bu çalışmada düzenli fiziksel aktivite ile SF-36 alt boyutlarından enerji (canlılık), ağrı, fiziksel fonksiyon, genel sağlık, sosyal işlevsellik ve emosyonel rol gücüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Düzenli fiziksel aktivite yapan kişilerin bu alt boyutlardaki ortalama puanları anlamlı derecede yüksek bulundu. Farklı gruplarla yapılan diğer çalışmalarda da fiziksel aktivitenin yaşam kalitesini artırdığına yönelik sonuçlar elde edilmiştir. Aker ve ark.'nın yaptığı çalışmada fiziksel aktivite yapanların yaşam kalitesi puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (13). Pirinççi ve ark.'nın üniversite öğrencilerinde yaptığı bir çalışmada ise fiziksel aktivite ile enerji alt boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup bu alt boyutta fiziksel aktivite düzeyi yeterli olanların ortalama puanları daha yüksek olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada genel sağlık, ruhsal sağlık, emosyonel rol gücüğü ve fiziksel fonksiyon alt boyutlarında da fiziksel aktivite düzeyi yeterli olanların ortalama puanları daha yüksek olarak bulunmuş ama bu yüksekliğin istatistiksel olarak bir anlamlılık oluşturmadığı görülmüştür (19). Qiu ve ark. tarafından yapılan bir

çalışmada ise hiç egzersiz yapmayanların tüm alt boyutlarda ortalama puanlarının haftada bir-iki kez ve üç-dört kez egzersiz yapanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür (16). Fiziksel aktivitenin sağlığın önemli bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Bu konuda yapılan diğer çalışmaların ve bu çalışmanın bulgularına dayanarak fiziksel aktivite ile yaşam kalitesi arasında olumlu yönde, sedanter yaşam ile olumsuz yönde ilişki olduğu söylenebilir.

Masa başı aktivite süresi ile SF-36 alt boyutlarından enerji (canlılık), ağrı, emosyonel rol gücüğü, ruhsal sağlık ve fiziksel rol gücüğü alt boyutlarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Tüm alt boyutlarda masa başında günde sekiz saatten az vakit geçirenlerin puan ortalaması sekiz saat ve daha fazla vakit geçirenlere göre daha yüksekti. Kolt ve ark. tarafından yapılan çalışmada sedanter davranışların düşük yaşam kalitesi puanlarına neden olduğu gösterilmiştir (22). Erdoğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise televizyon ve bilgisayar başında geçirilen süre ile emosyonel rol kısıtlılığı alt boyutu arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişkiye rastlanmıştır (11). Garcia ve ark.'nın yaptığı çalışmada da oturma zamanının fiziksel fonksiyon alt boyutu üzerinde negatif yönde korelasyon oluşturduğu gösterilmiştir (23). Ge. ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise gün içinde geçen sedanter zaman ile yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (24).

Kronik hastalıkların ve/veya tedavilerinin sonucu olarak yaşanabilen kısıtlamalar ve anksiyete bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir (25). Nitekim bu çalışmada; kronik rahatsızlık sahibi olma ile tüm SF-36 alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Kronik rahatsızlığı olmayan kişilerin tüm alt boyutlarda ortalama puanları daha yüksekti. Benzer şekilde Barros ve ark. tarafından yapılan çalışmada da kronik rahatsızlığa sahip olmanın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir (17). Kronik hastalıkların bazı bireylerin fiziksel ve sosyal aktivitelerini kısıtlaması nedeniyle yaşam kalitesini azaltıyor olabilir. Farklı bir sonuç olarak, Aker ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise kronik rahatsızlık ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (13).

Bu çalışmada, kendine vakit ayırma durumu ile tüm SF-36 alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Kendine vakit ayırdığını söyleyen kişilerin tüm alt boyutlarda ortalama puanları daha yüksekti. Aker ve ark. tarafından yapılan çalışmada da sanatsal etkinliklere katılanların yaşam kalitesi puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (13). Demir ve ark.'nın yaptığı çalışmada arkadaş sayısı ve herhangi bir topluluğa üye olma gibi sosyal aktivitelerle ilgili değişkenlerin yaşam kalitesi üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (21). Solis ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise boş zamanlarda yapılan fiziksel aktivitenin yaşam kalitesi üzerinde pozitif bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (18).

Bu çalışmada, düzenli beslenme ile tüm SF-36 alt boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Düzenli beslenen kişilerin tüm alt boyutlarda ortalama puanları daha yüksekti. Benzer şekilde diğer bazı çalışmalarda da sağlıklı beslenme alışkanlıklarının daha yüksek yaşam kalitesi puan-

larına sahip olma üzerinde olumlu bir etkisi olduğu gösterilmiştir (13, 26). Garcia ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise Akdeniz diyetine bağlılık ile SF-36 alt boyutları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır (23).

Bu çalışmada, sigara içimi ile SF-36 alt boyutlarından fiziksel fonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Sigara içmeyenlerin fiziksel fonksiyon puan ortalamaları daha yüksek bulundu. Benzer şekilde Messina ve ark. tarafından yapılan çalışmada da sigara içiminin genel sağlık ve fiziksel fonksiyon alt boyutlarında negatif bir duruma neden olduğu bulunmuştur (10). Milic ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sigara içenlerin kullanmayanlara göre daha düşük yaşam kalitesi puanlarına sahip olduğu gösterilmiştir (27). Farklı bazı çalışmalarda ise sigara içimi ile yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (12, 13, 20). Bu çalışmada, ortalama uyku süresi ile SF-36 alt boyutlarından fiziksel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, enerji (canlılık) ve fiziksel fonksiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Bu ilişki fiziksel fonksiyon alt boyutunda sekiz saatten fazla uyuma süresine sahip olanlardan, fiziksel rol güçlüğü ve enerji (canlılık) alt boyutlarında altı saatin altında ve altı-sekiz saat uyuma süresine sahip olanlardan, sosyal işlevsellik alt boyutunda ise altı-sekiz saat uyuma süresine sahip olanlardan kaynaklanmaktaydı. Tüm alt boyutlarda en yüksek puanlar altı-sekiz saat uyuma süresine sahip olanlar tarafından alındı. Çin’de yapılmış bir çalışmada ise en yüksek yaşam kalitesi puanlarını günde dokuz saatten fazla ve yedi-sekiz saat arasında uyku süresine sahip olanların aldığı görülmüştür (24). Çeşitli çalışmalarda uyku kalitesinin iyi olmasının yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu gösterilmiştir (11, 16, 18). Demir ve ark.’nın yaptığı çalışma ise uyku süresinin yaşam kalitesi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir (21).

Bu çalışmada, ekonomik ihtiyaçları karşılamadaki zorluk ile SF-36 alt boyutlarından ruhsal sağlık, emosyonel rol güçlüğü, sosyal işlevsellik, genel sağlık, ağrı ve enerji (canlılık) ile arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Bu ilişkinin ruhsal sağlık, emosyonel rol güçlüğü, enerji (canlılık) ve sosyal işlevsellik alt boyutlarında ekonomik ihtiyaçları karşılamada zorluk çekenlerden kaynaklandığı; genel sağlık ve ağrı alt boyutlarında ise ekonomik ihtiyaçları karşılamada zorluk çeken ve çekmeyenler arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü. Ekonomik ihtiyaçları karşılamada zorluk çekmeyen kişilerin bu alt boyutlardaki ortalama puanları anlamlı derecede yüksek saptandı. Farklı çalışmalarda kötü ekonomik durumun yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (18, 20). Şavkin ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ailenin gelir düzeyinin enerji ve ağrı alt boyutlarıyla ilişkili olduğu saptanmış ve gelir düzeyinin yüksek olmasının bu alt boyutları olumlu etkilediği gösterilmiştir (28).

Bu çalışmada bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Araştırmanın tek merkezde yapılmış olması, kesitsel tipte olması, verilerin özdeğerlendirme ölçeği ve anket ile elde edilmiş olması çalışmanın sınırlılıkları olarak sayılabilir. Çalışma sonuçları sadece çalışmaya katılan bireylere ve çalışmanın yürütüldüğü tıp fakültesi öğrencilerine genellenebilir.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; kronik rahatsızlığa sahip öğrencilerin hastalıkları ve baş etme yolları konusunda desteklenmesi, öğrencilere düzenli beslenmenin öneminin anlatılması ve sağlanması için imkânların artırılması, fiziksel aktivitenin öneminin anlatılması ve fiziksel aktivite için zamsal ve üniversitedeki çevresel imkânların artırılması, kendine vakit ayırmanın öneminin anlatılması ve kolaylaştırmak amacıyla derslerin ve stajların düzenlenmesi, uyku süresinin düzenlenmesi, ekonomik zorluk yaşayan öğrencilerin tespit edilerek desteklenmesi, kısa vadede, çalışmanın uygulandığı tıp fakültesi öğrencilerinde yaşam kalitesini olumlu etkileyebilir.

Orta vadede, yaşam kalitesi ile ilişkili faktörlerin belirlenmesinde yeni kanıtların ortaya konulması için yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilir. Özellikle, yaşam kalitesi ile ilişkili değişkenlerin kohort tipi çalışmalar ile değerlendirilmesi nedensellik açısından daha doğru sonuç verebilir. Ayrıca bu çalışmada, öğrencilerin yaşam kalitesi algısı ve ilişkili faktörler tıp fakültesi örnekleminde değerlendirildi. Yaşam kalitesi ve ilişkili faktörlerin sadece tıp fakültesi öğrencileri yerine farklı örneklerde örneğin diğer fakültelerin öğrencileri ve yetişkinler ile karşılaştırılmasının yapıldığı yeni çalışmalar önerilebilir. Bu sayede olası farklılıkların, adolesan dönemin kendine özgü özelliklerinden mi, yeni bir eğitim sistemine geçişten mi, sosyal çevreden mi veya tıp eğitiminden mi kaynaklandığı ortaya konabilir. Uzun vadede, elde edilecek olan kanıtlar ile planlanan müdahaleler ile öğrencilerin yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlanabilir.

Etik Kurul Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay numarası: 2022/11-4). Google forms veri toplama formuna katılımcıların onamlarını almak amacıyla sorulardan önce araştırmanın amacı, içeriği, süresi, elde edilen verilerin nerede kullanılacağını içeren bilgilendirilmiş onam formu eklendi. Katılımcılar, bilgilendirilmiş onam formunu okuduktan sonra gönüllük esasına göre çalışmaya katıldı.

Finansman veya Mali Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Yazar Katkıları:

Çalışmanın konsepti ve dizaynı: Ö.F.T., Ö.S., M.Y., İ.A. Verilerin toplanması ve işlenmesi: Ö.S., Verilerin analizi ve yorumlanması: Ö.F.T., Ö.S., M.Y. Literatür araştırması: Ö.F.T., Ö.S. Makalenin yazımı: Ö.F.T., Ö.S., M.Y., İ.A. Kritik gözden geçirme: .F.T., M.Y., İ.A. Yayınlanacak versiyonun nihai onayı: .F.T., Ö.S., M.Y., İ.A.

1. Kolator M, Kolator P, Zatoński T. Assessment of quality of life in patients with laryngeal cancer: A review of articles. *Adv Clin Exp Med* 2018; 27(5):711–5.
2. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics* 2016; 34(7):645–9.
3. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, C R Borge, E Engbretsen, M Eisemann, L Halvorsrud, T A Hanssen, A Haugstvedt, T Haugland, V A Johansen, M H Larsen, L Løvereide, B Løyland, L G Kvarme, P Moons, T M Norekvål, L Ribbu, G E Rohde, K H Urstad, S Helseth. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res* 2019; 28(10):2641–50.
4. WHOQOL-BREF. WHOQOL-BREF : introduction, administration, scoring and generic version of the assessment : field trial version. World Health Organization 1996. p. 1–16.
5. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. *Romatizma Derg* 2005; 20(1):55–63.
6. Nur N, Kıbık A, Kılıç E, Sümer H. Health-related Quality of Life and Associated Factors Among Undergraduate University Students. *Oman Med J* 2017; 32(4):329–34.
7. Chamberlain SR, Grant JE. Relationship between quality of life in young adults and impulsivity/compulsivity. *Psychiatry Res* 2019; 271:253–8.
8. Faílde Garrido JM, Ruiz Soriano L, Pérez Fernández MR, Lameiras Fernández M, Rodríguez Castro Y. Evolution of quality of life and health-related behaviors among Spanish university students. *Int J Health Plann Manage* 2019; 34(1).
9. Yükseköğretim Bilgi Yönetim Sistemi [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://istatistik.yok.gov.tr/>
10. Messina G, Quercioli C, Troiano G, Russo C, Barbini E, Nisticò F, Nante N. Italian medical students quality of life: Years 2005-2015. *Ann di Ig Med Prev e di Comunita* 2016; 28(4):245–51.
11. Erdoğan N, Karabel MP, Tok Ş, Güzel D, Ekerbiçer HÇ. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Uyku Kalitesi ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *Sak Med J* 2018; 8(2):395–403.
12. Serinolli MI, Novaretti MCZ. A cross-sectional study of sociodemographic factors and their influence on quality of life in medical students at Sao Paulo, Brazil. *PLoS One* 2017; 12(7):e0180009.
13. Böcek Aker E, Doğaner YÇ, Aydoğan Ü. Quality of Life and Associated Factors in Medical Students. *Eurasian J Fam Med* 2020; 9(3):154–62.
14. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care* 1992; 30(6):473–83.
15. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Derg* 1999; 12(2):102–6.
16. Qiu Y, Yao M, Guo Y, Zhang X, Zhang S, Zhang Y, Huang Y, Zhang L. Health-Related Quality of Life of Medical Students in a Chinese University: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(24):5165.
17. Antunes Barros R, Silva Menezes M, Lins L. Quality of life of medical students in Brazil. A comparative study. *Rev Med Chil* 2019; 147(1):107–13.
18. Solis AC, Lotufo-Neto F. Predictors of quality of life in Brazilian medical students: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Psychiatry* 2019; 41(6):556–67.
19. Şahbaz Piriñçi C, Cihan E, Ün Yıldırım N. Üniversite Öğrencilerinde Fiziksel Aktivite Düzeyinin Yaşam Kalitesi, Kronik Hastalık Varlığı, Sigara Kullanımı ve Akademik Başarıyla Olan İlişkisi. *KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2020; 1:15–23.
20. Prihanto JB, Wahjuni ES, Nurhayati F, Matsuyama R, Tsunematsu M, Kakehashi M. Health Literacy, Health Behaviors, and Body Mass Index Impacts on Quality of Life: Cross-Sectional Study of University Students in Surabaya, Indonesia. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(24):13132.
21. Demir R, Tanhan A, Çiçek İ, Yerlikaya İ, Çırak Kurt S, Ünverdi B. Yaşam Kalitesinin Yordayıcıları Olarak Psikolojik İyi Oluş ve Yaşam Doyumu. *J Educ Life* 2021; 35(1):192–206.

22. Kolt GS, George ES, Rebar AL, Duncan MJ, Vandelanotte C, Caperchione CM, Maeder AJ, Tague R, Savage RN, Van Itallie A, Mawella NR, Hsu WW, Mummery WK, Rosenkranz RR. Associations between quality of life and duration and frequency of physical activity and sedentary behaviour: Baseline findings from the WALK 2.0 randomised controlled trial. *PLoS One* 2017; 12(6):e0180072.
23. García-Pérez-de-Sevilla G, Pérez-Chao EA, Pareja-Galeano H, Martínez-Jiménez EM, De-la-Plaza-San-Frutos M, Sánchez-Pinto-Pinto B, Romero-Morales C. Impact of lifestyle on health-related quality of life among young university students: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2021; 139(5):443–51.
24. Ge Y, Xin S, Luan D, Zou Z, Liu M, Bai X, Gao Q. Association of physical activity, sedentary time, and sleep duration on the health-related quality of life of college students in Northeast China. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17(1):124.
25. Siboni F, Alimoradi Z, Atashi V, Alipour M, Khatooni M. Quality of life in different chronic diseases and its related factors. *Int J Prev Med* 2019; 10(1):65.
26. Lanuza F, Morales G, Hidalgo-Rasmussen C, Balboa-Castillo T, Ortiz MS, Belmar C, Muñoz S. Association between eating habits and quality of life among Chilean university students. *J Am Coll Heal* 2022; 70(1):280–6.
27. Milic M, Gazibara T, Pekmezovic T, Kusic Tepavcevic D, Maric G, Popovic A, Stevanovic J, Patil KH, Levine H. Tobacco smoking and health-related quality of life among university students: Mediating effect of depression. *PLoS One* 2020; 15(1):e0227042.
28. Şavkın R, Büker N, Bayrak G. Pamukkale Üniversitesi öğrencilerinde yaşam kalitesi, benlik saygısı ve depresyon düzeyine etki eden faktörlerin incelenmesi. *J Exerc Ther Rehabil* 2021; 8(1):54–62.

ORIGINAL ARTICLE

Orijinal Araştırma

Correspondence address

Yazışma adresi

Varol GULSEREN

Division of Gynecologic Oncology,
Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Erciyes University,
Kayseri, Türkiye
drvarolgulseren@gmail.com

Geliş tarihi / Received : August 08, 2023

Kabul Tarihi / Accepted : October 05, 2023

E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as

Bu makalede yapılacak atf

Gulseren V., Cakir I., Kuru O., Gokcu M.,
Ozcan A., Sancı M., Emiralioğlu Cakir Z.,
Ozdemir İA., Gungorduk K.

Recurrence and Characteristics of
Endometrial Cancer In Elderly Patients

Akd Med J 2024;10(3): 494-499

Varol GULSEREN

Division of Gynecologic Oncology,
Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Erciyes University,
Kayseri, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-0779-8305

İlker ÇAKIR

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tepecik Education and Research Hospital,
İzmir, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0815-0954

Oguzhan KURU

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tepecik Education and Research Hospital,
İzmir, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-4497-7222

Mehmet GOKCU

Izmir University of Economics,
Medicine Faculty, MedicalPoint Hospital
Department of Obstetrics & Gynecology
İzmir, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3187-2317

Aykut OZCAN

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tepecik Education and Research Hospital,
İzmir, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-8469-7869

Recurrence and Characteristics of Endometrial Cancer In Elderly Patients

Yaşlı Hastalarda Endometriyal Kanser Nüksü ve Özellikleri

ABSTRACT

Objective:

This study evaluated the treatment options of patients of advanced age (≥ 70 years) with recurrence, and survival results were analyzed.

Material and Methods:

The data of patients diagnosed with endometrial cancer (EC) in the Gynecological Oncology Clinic between 2001 and 2020 were evaluated retrospectively. Seventy-six cases with advanced age and relapse were evaluated. Patients who underwent hysterectomy surgery in our center and continued their follow-up regularly were included in the study.

Results:

The mean age at the time of recurrence was 74.6 ± 3.9 years. The endometrioid type, seen in half of the patients, was the most common histological type. Pelvic paraaortic lymph node (LN) sampling/dissection was performed in 84.2% of the patients. Deep myometrial invasion was detected in 56 (73.7%) patients, and LVSI was found in 42 (56.8%) patients. The mean time to recurrence was found to be 25.1 ± 17.8 months. Total survival times were calculated as 47.2 ± 28.2 months. The five-year overall survival (OS) rate was analyzed as 35.7%. The most common site of recurrence was lung, and isolated lung recurrence was seen in 14 (18.5%) patients. There was no significant difference for OS among patients with pelvic recurrence and extra-pelvic/multiple recurrences ($p=0.723$).

Conclusion:

Survival outcomes in recurrences are worse in advanced-age endometrial cancer patients. This may be due to more limited treatment options for recurrence due to additional internal problems.

Key Words:

Endometrial cancer, Elderly patients, Recurrence, Lymph node

Muzaffer SANCI

Department of Obstetrics and
Gynecology, Tepecik Education and
Research Hospital,
İzmir, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-8494-4302

Zubeyde EMIRALIOĞLU ÇAKIR

Department of Obstetrics and
Gynecology, Tepecik Education and
Research Hospital,
İzmir, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-8298-8363

İsa Aykut ÖZDEMİR

Medipol University, Department of
Obstetrics and Gynecology, Division
of gynecologic oncology,
İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-5457-3312

Kemal GUNGORDUK

Muğla Sıtkı Koçman University,
Faculty of Medicine, Department of
Obstetrics and Gynecology, Division
of gynecologic oncology,
Muğla, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-2325-1756

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmada nüks ile seyreden ileri yaş (≥ 70 yaş) hastaların tedavi seçenekleri değerlendirildi, sağkalım sonuçları analiz edildi.

Gereç ve Yöntemler:

Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde 2001-2020 yılları arasında endometrial kanser (EK) tanısı alan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. İleri yaş ve nüks olan 76 olgu değerlendirildi. Merkezimizde histerektomi ameliyatı olan ve takiplerini düzenli olarak sürdüren hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular:

Nüks anındaki ortalama yaş $74,6 \pm 3,9$ idi. Hastaların yarısında görülen endometrioid tip en sık görülen histolojik tipti. Hastaların %84,2'sine pelvik paraaortik lenf nodu (LN) örnekleme/diseksiyon uygulandı. Elli altı (%73,7) hastada derin myometrial invazyon, 42 (%56,8) hastada lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) saptandı. Ortalama nüks gelişme süresi $25,1 \pm 17,8$ ay bulundu. Toplam sağkalım süreleri $47,2 \pm 28,2$ ay olarak hesaplandı. Beş yıllık toplam sağkalım (TS) oranı %35,7 olarak analiz edildi. En sık nüks yeri akciğer olup, 14 (%18,5) hastada izole akciğer nüksü görüldü. Pelvik nüks ve ekstra pelvik/çoklu nüks olan hastalar arasında TS açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,723$).

Sonuç:

İleri yaş endometriyum kanseri hastalarında nükslerde sağkalım sonuçları daha kötüdür. Bunun nedeni, ek kronik hastalıklar nedeniyle nüks için daha sınırlı tedavi seçenekleri olabilir.

Anahtar Kelimeler:

Endometrial kanser, Yaşlı hastalar, Nüks, Lenf bezi

INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC), which is the most common female genital tract malignancy, usually belongs to the postmenopausal advanced age (1). An increased incidence of EC was observed in both premenopausal and postmenopausal women (2). EC is usually diagnosed at an early stage and survival is excellent. However, the 5-year overall survival rates of women, especially those with distant metastatic disease, are as low as 15-20% (3, 4). Although the vagina is the most common site of recurrence, distant organ metastases occur in approximately 40-50% of patients (5). Relapses usually occur within the first 3 years. Often oophorectomy and lymph node (LN) dissection can be added to the hysterectomy procedure, which is the cornerstone of treatment at the time of initial diagnosis. A significant portion of patients receive adjuvant radiotherapy treatment. Survival rates are high (80-90%) thanks to accurate determination of the stage of the disease and adjuvant treatments that reduce the risk of recurrence (6, 7).

However, these treatments have the potential to cause serious problems that reduce the quality of life. As a result of the treatments, it can lead to important problems such as lymphocyst, wound infection, delay in healing and returning to normal life, damage to neighboring organs in the short term, and lymphedema and fistula in the long term. Especially in elderly patients, serious healing problems may occur after these morbidities.

In this study, the potential to evaluate the treatment options of patients of advanced age (≥ 70 years) with recurrence, as long as their general health conditions allow, morbidities and survival results were analyzed.

MATERIAL and METHODS

The data of patients diagnosed with EC in the Tepecik Training and Research Hospital Gynecological Oncology Clinic between 2001 and 2020 were evaluated retrospectively. Seventy six cases with advanced age (≥ 70 years) and relapse were evaluated retrospectively. Patients who underwent hysterectomy surgery in our center and continued their follow-up regularly were included in the study. Patients younger than 70 years of age, patients with concurrent malignancy in another organ, patients previously treated for another malignancy, and patients who could not undergo hysterectomy for medical reasons in the initial treatment were excluded from the study. Ethics committee approval for the study was approved by our local committee (Date: 22.02.2021, Decision no: 2021/02-04). All procedures performed comply with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and the 1964 Helsinki declaration and its subsequent amendments or comparable ethical standards.

The patients' ages at the time of initial diagnosis and at the time of recurrence, cancer antigen 125 (Ca125) values, hemoglobin and albumin values were examined retrospectively from the files. The histological type and grade of the tumor, myometrial invasion depth, cervical involvement, lymphovascular space invasion (LVSI), tumor size, and the number and status of the lymph nodes were evaluated from the pathology reports. After the surgical procedure, patients were staged according to the International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) 2023 staging system (8). The type and doses of adjuvant treatment (radiotherapy and/or chemotherapy) administered to the patients after the recovery period were noted.

All surgical procedures were performed by experienced gynecological oncology surgeons. During the procedure, first of all, intra-abdominal exploration was performed in detail. Exploration of the abdominal cavity includes the systematic examination and palpation of the peritoneal surfaces, omentum, colon and small intestine, and paracolic, pelvic, mesenteric, and para-aortic regions to find suspicious lesions. Peritoneal washing was performed to obtain a cytology sample. All patients underwent hysterectomy and oophorectomy. In addition to the hysterectomy procedure, pelvic and para-aortic LN sampling and omentectomy can be added according to the medical conditions and prognostic factors of the patients. Prognostic

factors evaluated for the application of systematic pelvic and paraaortic LN dissection are deep myometrial invasion, cervical stromal involvement, non-endometrioid histological type, high grade (grade 3) tumor. Pelvic lymphadenectomy consisted of removal of lymphatic tissue over the external and common iliac vessels and in the obturator fossa. Para-aortic LN dissection was defined as the removal of the aorta starting from the bifurcation, above the inferior vena cava and below the left renal vein.

The diagnosis of recurrence was made during follow-up in patients without residual tumor. The diagnosis was made by taking biopsy from patients with suspected recurrence in the region where histopathological samples could be taken (vagina, lung, etc.). In the presence of suspected metastasis in areas not suitable for biopsy, the diagnosis was made according to imaging methods (computerized tomography or magnetic resonance imaging or positron emission tomography).

All cases were invited to follow up every 3-4 months for the first 2 years, every 6 months for the next 3 years, and once a year thereafter. Vaginal physical examination with speculum was performed in the control. A cytology sample was taken at least once a year with a smear. The pelvis was examined by ultrasonography. Computed tomography or magnetic resonance imaging was performed annually. Disease-free survival (DFS) was defined as the time from the date of initial surgery to the detection of recurrence or the last observation. Total survival (OS) was defined as the time from the date of primary surgery to death or last observation.

Statistical Analysis

Numerical parameters were expressed as mean \pm standard deviation and analyzed using One Way ANOVA. Categorical data were evaluated as numbers and percentages and compared with the help of the Chi-square test. Survival analysis was evaluated by Kaplan-Meier method and results were compared with the log-rank test. Data recording and statistical analyses were performed using SPSS (statistical package for the social sciences) software (version 17, SPSS, Inc, Chicago, IL). A p value of <0.05 was considered significant to indicate statistical significance.

RESULTS

Seventy-six elderly patients who underwent hysterectomy for endometrial cancer and relapsed during follow-up were included in the study. The mean age of the patients at the time of initial diagnosis was calculated as 72.4 ± 3.9 . The mean age at the time of recurrence was 74.6 ± 3.9 years. Among the co-morbidities, hypertension was present in 85% of the patients and diabetes mellitus in 54%. The mean hemoglobin values of the patients at the time of diagnosis were analyzed as 12.5 ± 1.5 . Demographic data of the patients are given in Table I. The endometrioid type, seen in half of the patients, was the most common histological type. Pelvic paraaortic LN sampling/dissection was performed in 84.2% of the patients. Eighteen (24.3%) patients had pelvic LN metastases and 2 (3.1%)

had paraaortic LN metastases. Deep myometrial invasion was detected in 56 (73.7%) patients, and LVSI was found in 42 (56.8%) patients. The mean tumor size in the uterus was calculated as 5.1 ± 2.9 cm. Considering the stages, 6 (7.9%) patients were determined as stage IA2, 12 (15.8%) patients as stage IB, 10 (13.2%) patients as stage IIB, 30 (39.5%) as stage IIC and 18 (23.7%) as stage IIIC. It was reported that 54 (71.1%) patients received postoperative adjuvant radiotherapy and 38 (50.0%) patients received postoperative adjuvant chemotherapy. The mean time to recurrence was found to be 25.1 ± 17.8 months. Total survival times were calculated as 47.2 ± 28.2 months. The five-year OS rate was analyzed as 35.7%. In Table II, information about relapse localizations and treatments is given.

Table I. Clinical and demographic characteristics of the patients

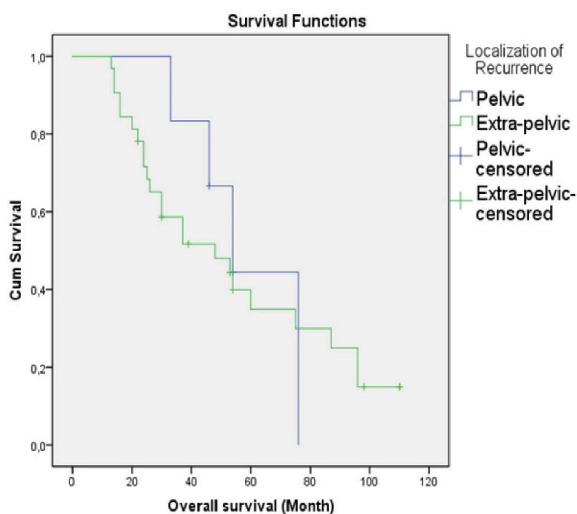
Data	Patients (n=76)
Age at diagnosis (years), mean \pm StD	72.4 \pm 3.9
Age at recurrence (years), mean \pm StD	74.6 \pm 3.9
Ca125 (U/ml), mean \pm StD	50.8 \pm 99.9
Hemoglobin (g/dL), mean \pm StD	12.5 \pm 1.5
Albumin (g/dL), mean \pm StD	3.9 \pm 0.4
Histological type	
- Endometrioid	38 (50.0%)
▪ Low grade (I-II)	30 (78.9%)
▪ High grade (III)	8 (21.1%)
- Serous	32 (42.1%)
- Clear cell	6 (7.9%)
Pelvic lymph node dissection	74 (97.4%)
Para-aortic lymph node dissection	64 (84.2%)
Involvement of Pelvic lymph node	18 (24.3%)
Involvement of Para-aortic lymph node	2 (3.1%)
Deep myometrial invasion	56 (73.7%)
Cervical invasion	24 (31.6%)
Lymphovascular space invasion	42 (56.8%)
Size of tumor (cm), mean \pm StD	5.1 \pm 2.9
Stage	
- IA2	6 (7.9%)
- IB	12 (15.8%)
- IIB	10 (13.2%)
- IIC	30 (39.5%)
- IIIC1	16 (21.1%)
- IIIC2	2 (2.6%)
Adjuvant Radiotherapy	54 (71.1%)
Adjuvant Chemotherapy	38 (50.0%)

StD= Standard deviation

Table II. Relapse sites and treatments of patients

Data	Patients (n=76)
Recurrence localization	
- Lung	14 (18.5%)
- Liver	4 (5.3%)
- Bone	4 (5.3%)
- Lymph nodes	12 (15.8%)
- Pelvic	12 (15.8%)
- Multiple	30 (39.4%)
Pelvic recurrence treatment	
- Surgery + radiotherapy	2 (16.7%)
- Radiotherapy	10 (83.3%)
Extrapelvic or multiple relapse treatment	
- Surgery + radiotherapy	2 (3.1%)
- Chemotherapy + radiotherapy	4 (6.2%)
- Radiotherapy	4 (6.2%)
- Surgery + chemotherapy	4 (6.2%)
- Surgical	4 (6.2%)
- Chemotherapy	46 (71.8%)
Five-year survival rate; (P= 0.723)	
- Pelvic recurrence	44.4%
- Extrapelvic or multiple recurrence	34.9%

The most common site of recurrence was lung, and isolated lung recurrence was seen in 14 (18.5%) patients. Afterwards, isolated local pelvic recurrence was detected in 12 (15.8%) patients and lymph node metastasis in 12 (15.8%) patients. Multiple metastases were seen in 30 (39.4%) patients. Chemotherapy treatment [46 patients (71.8%)] was the most common treatment for extrapelvic or multiple recurrences. The most commonly used treatment procedure in the treatment of pelvic recurrence was radiotherapy in 10 (83.3%) patients. Figure 1 shows the OS curves of patients with pelvic recurrence and extra-pelvic or multiple recurrences. The 5-year OS rates were 44.4% in patients with pelvic relapse and 34.9% in patients with extrapelvic/multiple relapse, and the result was not found to be statistically significant ($p= 0.723$).

**Figure 1.** The overall survival curves of patients with pelvic and extra-pelvic/multiple recurrences

DISCUSSION

In this study, patients with recurrence of EC in elderly patients were examined. Treatments used in the treatment of relapse were limited due to the co-morbidities of the patients and their poor performance due to advanced age. Patients with extrapelvic or multiple recurrences were found to have lower survival than patients with pelvic recurrence. The fact that patients with isolated pelvic recurrence have a much lower survival rate than the literature may be due to the low general health performance of the patients and their advanced age.

The recurrence rate due to EC is around 8-10%, and most (about 90%) of recurrences occur in the first three years (9). Local recurrences (median duration 11.5 months) usually occur sooner than distant organ recurrences (median duration 20.5 months) (10). The three-year survival rate was approximately 50% for those with local relapse, compared with 20% for those with distant organ or multiple relapses (6, 11-13). In our study, the mean time to develop recurrence was found to be 25.1 ± 17.8 months. The five-year OS rate was analyzed as 35.7%. The five-year OS rate was 44% for pelvic recurrence and 34% for extrapelvic or multiple recurrence ($p= 0.723$). The most common site of recurrence in the literature is the vaginal cuff or pelvis (14). The lung is the most common site of distant metastasis in patients with EC (2, 15). In our study, the lung was the most common distant organ metastasis, consistent with the literature. The reason why the rate of pelvic recurrence (15%) is slightly lower than in the literature may be that the necessary adjuvant treatments could not be given due to the advanced age of the patients. Although 60% of patients with relapse were shown to be stage III-IV tumors in previous studies, patients with stage III-IV tumors (23.7%) were found to be less frequent in our study (11). This may be due to the fact that patients with advanced age-related advanced stage tumors die in the early period without relapse.

EC patients are divided into risk groups for treatment management based on patient age, tumor size, FIGO staging, histological type and grade, and LVSI (5). Adjuvant treatment management is selected according to these risk groups. Radiotherapy has been shown to reduce local recurrence, while systemic therapy can prolong progression-free survival (5). For the treatment of recurrence, the patient's site of recurrence, previous radiotherapy history, disease-free interval, and general health status are considered (16). Local pelvic or vaginal recurrence can be successfully treated with radiotherapy and/or surgery (16). Surgical resection appears to be effective in patients with solitary or fewer than five metastases in resectable organs (such as the lung) (16). Due to the low general performance status of elderly patients, as well as comorbidities, the surgical option cannot be preferred and their survival may be worse than younger patients. This may be the possible reason why surgery was performed in only 15% of patients with extrapelvic or multiple relapses in our study.

With increasing age, more patients present with non-endometrioid histology, high-grade tumor, and deep myometrial invasion (17, 18). In our study, in accordance with the literature, 50% of non-endometrioid histology and 73.7% of deep myometrial invasion were found. Although older women with endometrial cancer are almost equally likely to undergo oncologic surgery compared to non-elderly women, they are less likely to potentially receive adjuvant radiotherapy (18, 19). Specific guidelines for management are needed to improve the prognosis of patients with advanced-age endometrial cancer. There are significant differences in the management of patients who are in good and poor general condition.

Limitations of the study

There are some limitations of the study. First of all, it can be considered that it is of a retrospective nature. There may be missing data in the file and remembering difficulties that occur in retrospective examinations. Secondly, it can be said that the number of patients is low. However, patients with a collection of homogeneous cases in a specific age group for a specific disease still talk about important results.

CONCLUSION

In conclusion, it can be said that survival outcomes are worse in recurrences in advanced-age endometrial cancer patients. This may be due to more limited treatment options for recurrence due to additional internal problems. Prospective studies with more patients are needed on this subject.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Tepecik Education and Research Hospital Ethical Committee (Date: 22.02.2021, Decision no: 2021/02-04).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and Informed Consent Statement was "not applicable" for retrospective study nature.

Author Contributions:

Concept - V.G., K.G.; Design - İ.A.Ö., O.K., M.G.; Supervision - A.Ö., M.S.; Resources - Z.E.Ç.; Materials - ; Data Collection and/or Processing - Z.E.Ç., A.Ö.; Analysis and/or Interpretation - O.K., M.G.; Literature Search - V.G., İ.A.Ö., M.S.; Writing Manuscript - V.G., K.G.; Critical Review - K.G., İ.A.Ö.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1):9-29.
2. Ignatov T, Eggemann H, Costa SD, Ortmann O, Ignatov A. Endometrial cancer subtypes are associated with different patterns of recurrence. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(10):2011-7.
3. Makker V, Green AK, Wenham RM, Mutch D, Davidson B, Miller DS. New therapies for advanced, recurrent, and metastatic endometrial cancers. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017; 4:19.
4. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: Uterine cancer 2017.
5. Laban M, El-Swaify ST, Ali SH, Refaat MA, Sabbour M, Farrag N, Hassanin AS. The Prediction of Recurrence in Low-Risk Endometrial Cancer: Is It Time for a Paradigm Shift in Adjuvant Therapy? *Reprod Sci* 2022; 29(4):1068-85.
6. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M; PORTEC Study Group. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003; 89(2):201-9.
7. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S105-43.
8. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023; 162(2):383-94.
9. Takahashi A, Matsuura M, Matoda M, Nomura H, Okamoto S, Kanao H, Kondo E, Omatsu K, Kato K, Utsugi K, Takeshima N. Clinicopathological Features of Early and Late Recurrence of Endometrial Carcinoma After Surgical Resection. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27(5):967-72.
10. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznick RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol* 2007; 62(1):28-34; discussion 35-6.
11. Kaewpangchan P, Cheewakriangkrai C. Relapse patterns and outcomes following recurrence of endometrial cancer in northern Thai women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(9):3861-6.
12. Vargo JA, Kim H, Houser CJ, Berhane H, Sukumvanich P, Olawaiye AB, Kelley JL, Edwards RP, Comerci JT, Huang M, Courtney-Brooks M, Berival S. Definitive salvage for vaginal recurrence of endometrial cancer: the impact of modern intensity-modulated-radiotherapy with image-based HDR brachytherapy and the interplay of the PORTEC 1 risk stratification. *Radiother Oncol* 2014; 113(1):126-31.
13. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(2):500-4.
14. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T; Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 101(3):520-9.
15. Kurra V, Krajewski KM, Jagannathan J, Giardino A, Berlin S, Ramaiya N. Typical and atypical metastatic sites of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer Imaging* 2013; 13(1):113-22.
16. Iwase H, Furukawa S, Hirasawa T, Asai S, Ohara T, Hosonuma S, Endo S, Tazo Y, Sato H, Takada T, Arai M, Ikeda M, Shida M, Yoshioka N, Tozawa-Ono A, Suzuki N, Mikami M, Onda T. The Clinical Features of Recurrent Endometrial Cancer in Japan: Chemotherapy Instead of Radiotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28(8):1616-23.
17. Alemdaroglu S, Durdag GD, Baran SY, Simsek SY, Yetkinel S, Yaginc DA, Guler OC, Celik H. Prognostic factors of endometrial cancer in elderly patient group and their effects on survival. *North Clin Istanb* 2021; 8(4):345-53.
18. Wright JD, Lewin SN, Barrena Medel NI, Sun X, Burke WM, Deutsch I, Herzog TJ. Endometrial cancer in the oldest old: Tumor characteristics, patterns of care, and outcome. *Gynecol Oncol* 2011; 122(1):69-74.
19. Torgeson A, Boothe D, Poppe MM, Suneja G, Gaffney DK. Disparities in care for elderly women with endometrial cancer adversely effects survival. *Gynecol Oncol* 2017; 147(2):320-8.

Correspondence address
Yazışma adresi

Fatih ÜZER
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
fatihuzer@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi / Received : 11 Ağustos 2023
Kabul Tarihi / Accepted : 04 Aralık 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

Karaçadır B., Üzer F., Özdemir T.
Pulmoner Embolisi Olan Kanser Hastalarında
Mortaliteye Etki Eden Faktörler

Akd Tıp D 2024;10(3): 500-505

Bedia KARAÇADIR
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4882-3201

Fatih ÜZER
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-9318-0458

Tülay ÖZDEMİR
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7012-3298

Pulmoner Embolisi Olan Kanser Hastalarında Mortaliteye Etki Eden Faktörler

Factors Influencing Mortality in Cancer Patients with Pulmonary Embolism

ÖZ

Amaç:

Bu makalenin amacı, pulmoner embolisi (PE) olan kanser hastalarında mortaliteye etki eden faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışma retrospektif bir kohort çalışmadır. Çalışma popülasyonu, Ocak 2018 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi gören PE tanısı konmuş kanser hastalarını içermektedir. Bu hastalardan malignitesi olanlar ile benzer demografik özelliklere sahip malignitesi olmayan hastalar troponin, probnp, trombosit, derin ven trombozu varlığı, ek komorbidite varlığı, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine yatış oranı ve mortalite açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular:

Çalışmaya, malignite tanısı olan 73 hasta ile benzer demografik verilere sahip malignitesi olmayan 74 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %53,1 (78) erkek olup, yaş ortalaması $63,7 \pm 15,8$ olarak saptandı. Kanser hastalarının organ ve/veya sistemlere göre dağılımı akciğer kanseri (n=31), gastrointestinal kanser (n=17), genitoüriner kanser (n=10), meme kanseri (n=6), santral sinir sistemi tümörleri (n=6), hematolojik maligniteler (n=3) ve tiroit kanseri (n=1) şeklindeydi. Malign hastaların %65,8 (48)'i aktif olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi alıyordu ve %43,8 (n=32)'nin uzak organ metastazı vardı. Malignitesi olanlar PE hastalarının %48 (35) non-masif, %26,0 (19) sub-masif ve 26,0 (19) masif PE kliniğine sahipti. Kanser hastaları PE tanısını malignite tanısı aldıktan ortalama 13,67 ay sonra almıştı. Malign hastalar ile non-malign hastalar karşılaştırıldığında, malign hastaların son 6 ay içinde hastaneye yatış oranı ve derin ven trombozu (DVT) saptanma oranı non-malign hastalara göre daha yüksek bulundu (P değerleri sırasıyla $p < 0,001$ ($p = 0,037$)).

Sonuç:

PE ile hastaneye yatan malign hastalarda DVT oranı ve son 6 ayda hastaneye yatış oranı non-malign PE hastalarına göre daha yüksektir. Hastane içi mortalite durumuyla ilişkili faktörlerin regresyon analizinde, kanser hastalarında mortaliteye istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etki eden bir faktör tespit edilemedi.

Anahtar Sözcükler:

Kanser, Malignite, Pulmoner emboli

ABSTRACT

Objective:

The aim of this article is to investigate the factors influencing mortality in cancer patients with pulmonary embolism (PE).

Material and Methods:

This study is a retrospective cohort study. The study population includes cancer patients diagnosed with pulmonary embolism who were hospitalized in the Department of Chest Diseases at Akdeniz University Hospital between January 2018 and December 2022. Patients with malignancy were compared with patients without malignancy but with similar demographic characteristics in terms of troponin, pro-BNP, platelet count, presence of deep vein thrombosis, presence of additional comorbidities, length of hospital stay, intensive care unit admission rate, and mortality.

Results:

The study included 73 patients with malignancy and 74 patients without malignancy with similar demographic data. Among the included patients, 53.1% (78) were male, and the mean age was 63.7±15.8. The distribution of cancer patients according to organ and/or systems was as follows: lung cancer (n=31), gastrointestinal cancer (n=17), genitourinary cancer (n=10), breast cancer (n=6), central nervous system tumors (n=6), hematological malignancies (n=3), and thyroid cancer (n=1). Among the malignant patients, 65.8% (48) were actively receiving chemotherapy and/or radiotherapy, and 43.8% (n=32) had distant organ metastasis. Malignant patients had non-massive PE in 48% (35), sub-massive PE in 26.0% (19), and massive PE in 26.0% (19) of cases. Cancer patients were diagnosed with PE a mean of 13.67 months after their cancer diagnosis. When compared with non-malignant patients, malignant patients had higher rates of hospitalization within the last 6 months and detection of deep vein thrombosis (DVT) (P values were p<0.001 and p=0.037, respectively).

Conclusion:

Malignant patients hospitalized with PE have higher rates of DVT and hospitalization within the last 6 months compared to non-malignant PE patients. Regression analysis did not identify a statistically significant factor affecting mortality in cancer patients concerning in-hospital mortality.

Key Words:

Cancer, Malignancy, Pulmonary embolism

GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Yüksek ölüm oranlarına neden olan bu hastalık, çeşitli tıbbi komplikasyonları da beraberinde getirebilmektedir. Pulmoner emboli (PE), kanser hastalarında sık görülen ve ciddi sonuçlara yol açabilen bir komplikasyondur. PE, pulmoner arterin veya dallarından birinin vücudun başka bir yerinden kaynaklanan materyal (örn. trombus, tümör, hava veya yağ) tarafından tıkanması anlamına gelir. PE, semptom olmamasından şok veya ani ölüme kadar değişen kliniğe sahiptir (1).

PE, kanser hastalarında mortaliteyi önemli ölçüde artırabilen önemli bir komplikasyondur (2-4). Tüm tromboembolik olayların %15-20 kadarı kanser hastalarında ortaya çıkmaktadır (2). PE, kanser hastalarında yüksek oranda görülen ve sıklıkla ölümlü sonuçlanan bir komplikasyon olmasına rağmen, etkileyen faktörlerin tam olarak anlaşılması konusunda hala belirsizlikler vardır. Bu faktörlerin belirlenmesi, erken tanı, tedavi ve önleme stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. PE'ye bağlı mortalite riskini etkileyebilecek bir dizi faktör bulunmaktadır, ancak kanser hastalarında bu faktörlerin özellikleri ve etkileri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışma, literatürdeki mevcut bilgileri derlemek, önemli faktörleri belirlemek ve gelecekteki çalışmalara temel oluşturmak amacıyla yapılmıştır. PE olan kanser hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi, hastaların takibinde ve tedavisinde önemli bir adım olacaktır. Bu makalenin amacı, PE olan kanser hastalarında mortaliteye etki eden faktörleri araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, PE olan kanser hastalarında mortaliteye etki eden faktörleri araştırmak amacıyla retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. Veriler, Akdeniz Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nin tıbbi kayıtlarından elde edildi. Çalışma popülasyonu, Ocak 2018 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi gören PE tanısı konmuş kanser hastalarını içermektedir. Bu hastalardan malignitesi olanlar ile benzer demografik özelliklere sahip malignitesi olmayan hastalar troponin, proBNP, trombosit, derin ven trombozu varlığı, ek komorbidite varlığı, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine yatış oranı ve mortalite açısından karşılaştırıldı. Malignitesi olmayan hastalar rastgele örneklem metodu ile seçildi. Derin ven trombozu (DVT) hastaneye yattığı süre boyunca erken dönemde radyoloji bölümü tarafından yapılmış olan doppler ultrasonografi sonucu verileridir. Yoğun bakım yatışı olan hastalar PE sebebi ile yoğun bakım yatışı olanlardır. PE kliniği Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (European Society of Cardiology- ESC) kılavuzuna göre masif, sub-masif ve non-masif olarak sınıflandırıldı (1). Bu kılavuza göre, normal sistemik kan basıncına ve sağ ventriküler fonksiyona sahip hastalar, non-masif PE, normal sistemik kan basıncına sahip ancak ekokardiyografide sağ ventriküler

disfonksiyonu olanlar sub-masif PE, ve tedaviye dirençli hipotansiyon gösteren hastalar masif PE olarak kabul edildi. Malignitesi olmayan hastalar, yatarak tedavi gören malignitesi olmayan PE tanılı hastalar arasından rastgele örneklem yöntemi ile seçildi. PE tanısı, akciğer perfüzyon sintigrafisi, pulmoner anjiyografi veya toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile doğrulandı. Hastalar, kanser türüne ve evresine göre alt gruplara ayrıldı. Tıbbi kayıtların retrospektif olarak incelenmesi yoluyla, hastaların demografik verileri, kanser türü ve evresi, PE tanısı tarihi, eşlik eden hastalıklar, laboratuvar sonuçları, tedavi protokolleri ve mortalite durumu gibi veriler toplandı.

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: KA EK-696, Tarih:29.09.2021). Tüm hastaların gizliliği ve veri güvenliği prensiplerine uyuldu.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 23,0 programı aracılığı ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak tanımlandı. Verilerin normal dağılımlara uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ikili grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin analizinde ki kare anlamlılık testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin birbirleri ile ilişkisi Spearman Ko-

relasyon testi ile değerlendirildi. Yaşam sürdürme analizinde yaşam süresi üzerinde etkili faktörleri belirlemek amacıyla COX regresyon analizi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya malignite tanısı olan 73 hasta ile benzer demografik özelliklere sahip malignitesi olmayan 74 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %53,1 (78) erkek olup, yaş ortalaması 63,7± 15,8 olarak hesaplandı. En sık görülen komorbid hastalıklar ise hipertansiyon (%27,9 n=41) ve diabetes mellitus (%25,2 n=37) idi. Kanser hastalarının organ ve/veya sistemlere göre dağılımı akciğer kanseri (n=31), gastrointestinal kanser (n=17), genitouriner kanser (n=10), meme kanseri (n=6), santral sinir sistemi tümörleri (n=6), hematolojik maligniteler (n=3) ve tiroit kanseri (n=1) şeklindeydi. Malign hastaların %65,8 (48)'i aktif olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi alıyordu ve %43,8 (n=32)'nin uzak organ metastazı vardı. Malignitesi olanlar PE hastalarının %48 (35) non-masif, %26,0 (19) sub-masif ve 26,0 (19) masif PE kliniğine sahipti. Kanser hastaları PE tanısını malignite tanısı aldıktan ortalama 13,6 ay sonra almıştı. Malign hastalar ile non-malign hastalar karşılaştırıldığında, malign hastaların son 6 ay içinde hastaneye yatış oranı (p<0,001) ve DVT saptanma oranı (p=0,037) non-malign hastalara göre daha yüksek bulundu. Hastaların temel karakteristik özellikleri ve malign hastalar ile non-malign hastaların karşılaştırılması Tablo I'de sunulmuştur.

Tablo I. Hastaların temel karakteristik özellikleri

	Toplam (n=147)	Malignite (n=73)	+ Non-malign (n=74)	p
Erkek, n(%)	78 (53,1)	39 (53,4)	39 (52,7)	1,000
Yaş, yıl (ort±ss)	63,7±15,8	64,8±13,2	62,7±18,0	0,416
Sigara kullanma öyküsü, n(%)	46(31,3)	25 (34,2)	21 (28,4)	0,691
USOT, n(%)	11 (7,5)	5 (6,8)	6 (8,1)	1,000
DMAH, n(%)	124 (84,4)	63 (86,3)	61 (82,4)	0,779
Son 6 ay içinde hospitalizasyon, n(%)	60 (40,8)	41 (56,2)	19 (25,7)	<0,001
YBÜ yatışı, n(%)	46 (31,3)	26 (35,6)	20 (27,0)	0,289
DVT, n(%)	47 (32,0)	29 (39,7)	18 (24,3)	0,037
Hastane içi mortalite, n(%)	17 (11,6)	12 (16,4)	5 (6,8)	0,076
Eşlik eden enfeksiyon, n(%)	85 (57,8)	43 (58,9)	42 (56,8)	0,868
Hastane yatış süresi, gün (ort±ss)	8,2±6,6	8,5±7,4	7,9±5,7	0,574
YBÜ yatış süresi, gün (ort±ss)	5,7±4,8	6,0±5,6	5,3±3,5	0,697
Masif PE, n(%)	33 (22,4)	19 (26,0)	14 (18,9)	0,074

USOT: Uzun süreli oksijen tedavisi, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, DVT: Derin ven trombozu, PE: Pulmoner emboli

Hastane içi mortaliteye sahip olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında, mortal seyreden grupta masif PE oranı ($p<0,001$), son 6 ay içinde hastaneye yatış ($p=0,039$),

yoğun bakım ünitesine yatış oranı ($p<0,001$) ve beyin natriüretik peptid (BNP) ortalaması ($p=0,001$) daha yüksek bulundu (Tablo II).

Tablo II. Hastane içi mortalitesi olan ve olmayan grubun karşılaştırılması

	Hastane içi Mortalite + (n=17)	Hastane içi Mortalite - (n=130)	p
Erkek, n(%)	7 (41,2)	71 (54,6)	0,315
Yaş, yıl(ort±ss)	69,4±14,9	63,0±15,9	0,118
Sigara içiciliği, n(%)	2 (11,8)	44 (33,8)	0,180
Komorbidite +, n(%)	14 (82,4)	81 (62,3)	0,176
Masif PE, n(%)	15 (88,2)	18 (13,8)	<0,001
Son 6 ay içinde hospitalizasyon, n(%)	11 (64,2)	49 (37,7)	0,039
YBÜ yatışı, n(%)	17 (100)	29 (22,3)	<0,001
Enfeksiyon eşlik etmesi, n(%)	13 (76,5)	72 (55,4)	0,121
Malignite, n(%)	12 (70,6)	61 (46,9)	0,076
DVT, n(%)	6 (35,3)	41 (31,5)	0,087
YBÜ yatış süresi, gün(ort±ss)	6,9±6,1	4,8±3,4	0,245
Hastane yatış süresi, gün (ort±ss)	11,5±10,5	78±5,8	0,030
CRP (ort±ss)	98,3±90,0	65,9±77,9	0,116
Lökosit (ort±ss)	14,6±8,4	10,7±5,2	0,009
Troponin (ort±ss)	47,8±62,1	43,5±69,6	0,819
BNP (ort±ss)	9053,3±9886,6	1802,1±4424,4	0,001

PE: Pulmoner emboli, DVT: derin ven trombozu, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, CRP:C-Reaktif protein, BNP: Beyin natriüretik peptid

Hastane içi mortalite durumuyla ilişkili faktörlerin Cox regresyon analizi yapıldığında, kanser hastalarında mor-

taliteye istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etki eden bir faktör tespit edilemedi (Tablo III).

Tablo III. Mortaliteye etki eden faktörlerin COX regresyon analizi

	SE	p	Exp (B)	CI (%95)
Kadın	2,376	0,867	1,015	0,856-1,203
Kronik akciğer hastalığı	1,933	0,299	11,773	0,112-1239,5
Uzak organ metastazı	1,785	0,073	0,041	0,001-1,347
Aktif kemoterapi alma	1,770	0,368	0,203	0,006-6,535
Derin ven trombozu	1,689	0,542	0,322	0,008-12,312
Enfeksiyon eşlik etmesi	1,879	0,689	0,472	0,012-18,745
GİS Kanseri	3,438	0,875	1,716	0,002-1450,1
Akciğer Kanseri	3,270	0,935	1,307	0,002-793,3
SSS tümörleri	2,567	0,188	29,340	0,192-4495,0
Son 6 ay içinde hastane yatışı	2,555	0,201	0,038	0,000-5,703

GİS: Gastrointestinal sistem, SSS: Santral sinir sistemi. SE: standart error (standart hata), Exp (B): odd ratio, CI: Confidential interval (güven aralığı)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, PE ile yatan kanser hastalarında mortaliteye etki eden faktörler incelendi. Bulgular, malignite tanısı olan ve olmayan hastalar arasında çeşitli demografik özelliklerde farklılıklar olduğunu gösterdi. Malignitesi olan grupta hastanede erken dönem DVT saptanma oranı daha yüksek ve son 6 ay içinde başka bir nedenle hastaneye yatmış olma oranı daha yüksek olarak tespit edildi. Malign hastalarda uzak organ metastazının artmış PE riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (5–7). Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PE tanılı hastaların %90'ından fazlasında uzak organ metastazı vardı (6). Bizim çalışmamızda uzak organ metastazı %43,8 saptandı. Ancak uzak organ metastazının PE nedeni hastanede kalış süresini ve hastane içi mortaliteye etki etmediği tespit edildi. PE, sıklıkla alt ekstremitelerde derin venlerden kaynaklanmaktadır. Belli aralıklarla yapılan ultrasonografi çalışması DVT tanısı koymada oldukça yararlıdır. Özellikle otopsi serilerinde bu oran yüksektir. Sandler ve arkadaşları tarafından yapılan bir otopsi serisinde PE teşhisi konan hastaların %83'ünde bacaklarda DVT saptanmıştır (8). Bunun yanında gerçek yaşam verilerinde bu oranlar %17-40 arasında değişebilmektedir (6, 9). Çalışmamızda erken dönemde hastanede yapılan doppler ultrasonografide malign hastaların %39,7'sinde DVT saptanmıştır. Bu oran kanser olmayan hastalarda saptanan DVT oranına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Bu sonuçlar, kanser hastalarının PE riskinin non-malign hastalara kıyasla daha fazla olduğunu göstermektedir. Gastrointestinal sistem tümörleri, akciğer kanseri ve hematolojik maligniteler artmış PE riskiyle ilişkili bulunmuştur (3, 5, 6). Bizim çalışmamızda PE ile yatan hastalarda en sık saptanan kanser akciğer kanseri, gastrointestinal sistem kanserleri ve genitoüriner sistem kanseri olarak tespit edilmiştir. Kanser hastalarında ek hastalıkların çokluğu nedeniyle PE nedeniyle hastaneye yatışlarda hastanede kalış süresinin uzayabileceğini bildiren çalışmalar vardır (10). Ancak çalışmamızda kontrol grubuna göre hastanede kalış süresinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Hastane içi mortalite durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında, mortal seyir gösteren grupta masif PE oranının, son 6 ay içinde hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış oranı ve BNP ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü. Bu bulgular, PE ile ilişkili ciddi komplikasyonların ve kötü seyrin hastane içi mortaliteyi artırabileceğini düşündürmektedir. Cox regresyon analizi sonuçlarına göre, çalışmamızda kanser hastalarında mortaliteye istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etki eden bir faktör tespit edilememiştir. Bu durum, PE ile yatan kanser hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerin karmaşık ve çok yönlü olduğunu düşündürmektedir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Örneğin sınırlı sayıda hastayı içermesi ve tek bir merkezden elde edilmiş olması, sonuçlarımızın genelleştirilebilirliğini sınırlandırabilir. Araştırmamızın retrospektif doğası, veri eksikliği ve potansiyel yanılma riski gibi bazı kısıtlama-

lara da sahiptir. Buna rağmen, çalışmamızın önemli bulguları vardır. Malign hastaların non-malign PE ile ilişkili komplikasyonlara daha yatkın olmadığı ve hastane içi mortalite riskinin benzer olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler, PE tanısı konulan tüm hastaların dikkatli takip edilmesi, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve proaktif önlemlerin alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Bunun yanında çalışmamızın sonuçları, PE ile yatan kanser hastalarının yönetiminde önemli bir kılavuz olabilir. Kanser hastalarının daha önceki hastane yatışları daha yüksek ve DVT varlığı ise kontrol grubuna göre daha yüksektir. Ayrıca masif PE, yoğun bakım ünitesine yatış ve yüksek BNP düzeyleri gibi faktörlerin, hastane içi mortalite riskini artırdığını göstermektedir. Bu bulgular, klinik uygulamada risk değerlendirmesi, erken tanı ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi için dikkate alınabilir. Bununla birlikte, daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Daha büyük örneklem, farklı kanser türleri ve evrelerinin incelenmesi, tedavi yaklaşımlarının etkisinin değerlendirilmesi gibi faktörlerin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. Ayrıca, PE ile yatan kanser hastalarında spesifik mortaliteye etki eden diğer faktörlerin de araştırılması önemlidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma PE ile yatan kanser hastalarında mortaliteye etki eden faktörleri araştırmış ve bazı önemli bulgular ortaya koymuştur. PE ile hastaneye yatan malign hastalarda DVT oranı ve son 6 ayda hastaneye yatış oranı non-malign PE hastalarına göre daha yüksektir. Ancak regresyon analizinde, kanser hastalarında mortaliteye istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etki eden bir faktör tespit edilemedi.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: KA EK-696, Tarih:29.09.2021).

Yazar Katkıları:

Fikir – F.Ü., B.K.; Tasarım - F.Ü., B.K.; Denetleme - F.Ü., B.K.; Kaynaklar - F.Ü., B.K.; Malzemeler - F.Ü., B.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – F.Ü.; Analiz ve/veya Yorum - F.Ü., B.K.; Literatür Taraması - F.Ü., B.K.; Yazıyı Yazan – F.Ü.; Eleştirel İnceleme – F.Ü.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(41):2873-926.
2. Biedka M, Ziółkowska E, Windorbska W. Acute pulmonary embolus in the course of cancer. *Contemp Oncol* 2012; 16(5):388-93.
3. Şahan E, Tüfekcioglu O. Cancer and Acute Pulmonary Embolism. *Turk Klin Kardiyol Özel Derg* 2016; 8:154-6.
4. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, Verschuren F, Roy PM, Parent F, Righini M, Perrier A, Lorut C, Tardy B, Benoit MO, Chatellier G, Meyer G. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(2):168-73.
5. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293(6):715-22.
6. Lee JE, Kim HR, Lee SM, Yim JJ, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yang SC. Clinical characteristics of pulmonary embolism with underlying malignancy. *Korean J Intern Med* 2010; 25(1):66-70.
7. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166(4):458-64.
8. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82(4):203-5.
9. Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Ota S, Shirato K, Nakano T, Ito M, Kobayashi T. Venous thromboembolism: deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2009; 73(2):305-9.
10. Karippot A, Shaaban HS, Maroules M, Guron G. The Clinical Characteristics of Pulmonary Embolism in Patients with Malignancy: A Single Medical Institutional Experience. *North Am J Med Sci* 2012; 4(11):600-4.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Buket GUNGOR
Department of Pharmacology,
School of Medicine,
Canakkale Onsekiz Mart University,
Canakkale, Türkiye
buket.gungor@comu.edu.tr

Geliş tarihi / Received : August 11, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : November 13, 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atf

Gungor B., Koparan S.
Parental Vaccine Hesitancy; Which
Childhood Vaccines Were Refused and Why?

Akd Med J 2024;10(3): 506-513

Buket GUNGOR
Department of Pharmacology,
School of Medicine,
Canakkale Onsekiz Mart University,
Canakkale, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-5802-1635

Sezen KOPARAN
Antalya Provincial Directorate of Health,
Family Physician, Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2091-5801

Parental Vaccine Hesitancy; Which Childhood Vaccines Were Refused and Why?

Ailelerin Aşı Tereddütü; Hangi Çocukluk Aşılarını Reddetti ve Neden?

ABSTRACT

Objective:

One of the main purposes of immunization services is to protect vaccinated children from vaccine-preventable disease, and the other is to ensure that disease factors can be brought under control in the society by reaching a certain immunization rate. This study aims to investigate which childhood vaccines were refused in the calendar and the reason for these refusals.

Material and Methods:

The files comprising the refusal to consent to child vaccination forms submitted to Antalya Provincial Directorate of Health in 2019 were reviewed to reveal which vaccines had been refused by parents besides the reasons for vaccination refusals.

Results:

In total, 286 parents made 977 vaccination refusals, with 80 of the parents refusing only one vaccine, and notably 77.5% of them (n=62) refused only the Hepatitis A vaccine. Moreover, 40.2% of the parents who refused to consent to their child's vaccination stated that they refused the vaccination since they did not consider the vaccine necessary, along with 37.1% who did not trust the vaccines, 13.2% who were afraid of the adverse effects of vaccination, and 9.5% who had religious reasons.

Conclusion:

The increasing safety concerns of parents about vaccines should be addressed in order to inform parents about the contents, effects, adverse effects and requirements of vaccines so as to eliminate the false beliefs for the sake of protecting public health in general. This study is believed to act as a roadmap to prevent vaccination refusals, which are a major public health problem and are expected to increase.

Key Words:

Childhood, Immunization, Vaccination, Vaccine refusal

ÖZ

Amaç:

Aşılama hizmetlerinin temel amaçlarından biri aşılanan çocukları aşı ile önlenebilir hastalıklardan korumak, diğeri ise toplumda belli bağışıklama oranına ulaşarak bu hastalık etkenlerinin kontrol altına alınmasını sağlamaktır. Bu çalışma, takvimdeki hangi çocukluk çağı aşılarının reddedildiğini ve nedenlerini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışmada 2019 yılında Antalya İl Sağlık Müdürlüğüne başvuran çocukluk çağı aşı reddi dosyaları taranmış ve aileler tarafından hangi aşıların reddedildiği ve aşı reddi nedenleri incelenmiştir.

Bulgular:

Toplamda 286 aile 977 aşıyı reddetmiş, 80 aile sadece tek aşı reddi yapmış ve bunların %77,5'i (n=62) sadece Hepatit A aşısını reddetmiştir. Ayrıca, çocuğuna aşı yaptırmayı reddeden ebeveynlerin %40,2'si aşıyı gerekli görmediklerini, %37,1'i aşıya güvenmediklerini, %13,2'si aşı yan etkilerinden korktuklarını ve %9,5'i dini nedenlerden aşıyı reddettiklerini belirtmiştir.

Sonuç:

Aşıların; içerikleri, etkileri, yan etkileri ve gereklilikleri konusunda ailelerin bilgilendirilmesi ve genel olarak toplum sağlığının korunması adına yanlış inanışların ortadan kaldırılması için ailelerin aşılarla ilgili artan güvenlik endişelerinin giderilmesi gerekmektedir. Bu çalışmanın önemli bir halk sağlığı sorunu olan ve artması beklenen aşı reddi vakalarının önüne geçilmesi için yol haritası olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler:

Çocukluk, Bağışıklama, Aşılama, Aşı reddi

INTRODUCTION

Vaccines determined for the childhood vaccination calendar are administered to protect children from diseases and complications. With the childhood vaccination programmes, polio in 2002 and neonatal tetanus in 2009 were both eliminated in Turkey (1). It is a fact that, for many diseases, the success of immunization largely depends on public acceptance of the vaccination (2). Public acceptance is fundamental to vaccination since diseases are highly likely to be less common once herd immunity is achieved with safe and effective vaccines, also leading to protecting vulnerable individuals who cannot be vaccinated (3). However, vaccine hesitancy has been a source of considerable concern for the whole world (4).

Vaccine hesitancy is defined as “delay in acceptance or refusal of vaccines despite availability of vaccine services”(5). Although this definition is widely accepted, it has also been noted that inconsistencies and uncertainty in the measurement and definition of vaccine hesitancy can lead to misunderstandings in particular. It has, therefore,

been argued that vaccine hesitancy is complex and context-specific, varying across time, place, and available vaccines. It is also influenced by factors such as complacency, convenience, and confidence (6–8). The vaccine hesitancy concept will still not capture all who do not accept vaccines, since some parents may be decisive outright ‘refusers’ of vaccines. It has been stated that people who are certain to refuse to be vaccinated at the decision-making stage cannot be considered hesitant about vaccination (7). Regarding the specific knowledge about types of disease, it is known that while the incidence of measles was 0.01 per 100,000 people in 2016, it increased to 3.49 per 100,000 people according to 2019 world data (9). In the event that the cases of vaccine refusal increase, so will the likelihood of an outbreak. In 2019, the World Health Organization (WHO) listed vaccine hesitancy as one of the top 10 global health threats, due to the rapid increase in cases of vaccine hesitancy all around the world (10). In order to overcome vaccine hesitancy, it is important to consider the variety of reasons why people have missed vaccination or are totally unvaccinated (11). Vaccine hesitancy may be specific to one or some particular vaccines, but not to all; therefore, findings should not be generalized to all vaccines unless stated in the responses at the time of interpretation of questionnaires (12).

Data from the Institute of Health reported that unvaccinated children were 23 times more likely to have pertussis, 9 times more likely to contract varicella, and 6.5 times more likely to be hospitalized for pneumococcal disease (13). Research has shown that a large part of the population, in particular, believes in the effectiveness of vaccines on the whole, though they have some concerns about the safety and efficacy of certain vaccines (14, 15). Still, larger studies are needed to pool data from various countries and examine intra- and inter-country differences in vaccine hesitations as well as global trends. This study aimed to investigate which vaccines in the vaccination calendar most parents in Türkiye refused for their children along with their reasons. In Türkiye and in the world, surveys have always been conducted regarding vaccination refusal or vaccine hesitation, and the present study is of great importance in that it can show real-life data within the country.

MATERIAL and METHODS

Provincial Directorates of Health in Türkiye are responsible for vaccinating the children registered to them in each province according to the immunization schedule and notify the Ministry of Health about the number and rate of vaccination in quarterly periods. With the vaccination calendar, the Ministry of Health made a planning to show when and which vaccines should be given to children. While some vaccines are sufficient to be administered once, booster doses of some vaccines are also needed. However, the protective efficacy of vaccines can be achieved when these vaccines are administered in appropriate numbers and intervals. The 2019 Vaccination Calendar (Public Health) of the Turkish Ministry of Health is presented in Table I (16).

Table I. Ministry of Health, Childhood Immunization Schedule, 2019 (16).

	Vaccines (V)
At birth	1 st dose of Hepatitis B
End of 1st month:	2 nd dose of Hepatitis B
End of 2nd month	1 st doses of BCG (TB) and DTaP-IPV-Hib 1 st dose of PCV
End of 4th month	2 nd dose of DTaP-IPV-Hib, 2 nd dose of PCV
End of 6th month	3 rd dose of Hepatitis B 3 rd dose of DTaP-IPV-Hib 1 st dose of OPA
End of 12th month	Booster dose of PCV 1 st dose of MMR 1 st dose of Varicella
End of 18th month	Booster dose of DTaP-IPV-Hib 2 nd dose of OPA 1 st dose of Hepatitis A

BCG (TB) DTaP-IPV-Hib (Diphtheria, Pertussis, Tetanus, Inactive Polio, Haemophilus influenzae type b (5-in-1)), PCV (Pneumococcal Conjugate Vaccine) OPA (Oral Polio), MMR (Measles, Rubella, Mumps), and Varicella(VZV)

Children who are registered in the Family Medicine Information System must be vaccinated at intervals determined according to the immunization schedule. If a parent does not consent to vaccination determined in the vaccination calendar provided by their Family physician, a form declaring this refusal is to be filled. The parent signs the form together with the authorized family physician, stating that the necessary information has been provided about the diseases, risks, and dangers that may occur if their child is not vaccinated, and that they do not allow their child to be vaccinated of their own free will. The relevant form is approved by the responsible physician at the Community Health Services. In cases when family physicians fail to vaccinate children registered with them in accordance with the immunization schedule, they are subject to salary deduction. In such a case, for the refund of the deduction, family physicians can apply to the Directorate with a petition of objection and the vaccination refusal consent form

received from the parent. This study reviewed the petitions of objections made to the Antalya Provincial Directorate of Health in the first 9 months of 2019 as well as the petitions of parents who refused childhood vaccines. Identification numbers of each parent who refused vaccination were used as a code, after which the number of times that parents refused vaccination for their children, which vaccines they refused, and the reasons for their vaccine refusal were examined. Real-life data were analyzed retrospectively. The necessary approval was obtained from the Antalya Health Sciences University, Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 16.05.2019,No:13/2).

Statistical Analysis

The data were analyzed by using IBM SPSS-20 (IBM Corp, Armonk) program and assessed with descriptive statistics (number, percentage, frequency). Pearson chi-square test was used to compare groups in census data.

RESULTS

In the first 9 months of 2019, there were a total of 977 vaccine refusals in Antalya. As can be seen in Table II, the most refused vaccines were: Diphtheria, Pertussis, Tetanus, Inactive Polio, Haemophilus influenzae type b (DTaP-IPV-Hib) 226 (23.1%), pneumococcal conjugate vaccine (PCV) 211 (21.6%), and Hepatitis A 137 (14%). In addition, of all the parents who did not allow their children to be vaccinated in accordance with the immunization schedule, 40.2% of them stated that they did not consider the vaccines necessary, 37.1% did not trust the vaccines, 13.2% were afraid of the adverse effects of the vaccines, and 9.5% refused the vaccine due to religious reasons (Table II).

Table II. Distribution of vaccines refused in the childhood immunization schedule and the common causes

	Not considering vaccination necessary n (%)	Not trusting vaccines n (%)	Fear of adverse effects n (%)	Religious reasons n(%)	Total n(%)
DaBT-IPA-Hib n(%)	88 (38.9%)	85 (37.6%)	29 (12.8%)	24 (10.6%)	226 (23.1%)
PCV n(%)	80 (37.9%)	81 (38.3%)	28 (13.2%)	22 (10.4%)	211 (21.6%)
OPA n(%)	55 (42.3%)	44 (33.8%)	19 (14.6%)	12 (9.2%)	130 (13.3%)
MMR n(%)	24 (40.6%)	18 (30.5%)	11 (18.6%)	6 (10.1%)	59 (6%)
BCG n(%)	19 (42.2%)	21 (46.6%)	1 (2.2%)	4 (8.8%)	45 (4.6%)
Hepatitis B n(%)	42 (38.5%)	45 (41.2%)	14 (12.8%)	8 (7.3%)	109 (11.1%)
Hepatitis A n(%)	61 (44.5%)	49 (35.7%)	16 (11.6%)	11 (8%)	137 (14%)
Varicella n(%)	24 (40%)	19(31.6%)	11 (18.3%)	6 (10%)	60 (6.1%)
Total n(%)	393 (40,2%)	362 (37,1%)	129(13,2%)	93 (9,5%)	977

The distribution of the reasons for vaccine refusal is presented in Table II in detail. Of those who did not consider the vaccine necessary as the reason for refusal, 88 (22.3%) refused the DTaP-IPV-Hib (5-in-1) vaccine, 80 (20.4%) the pneumococcal conjugate vaccine (PCV), and

61 (15.5%) the Hepatitis A vaccine. Moreover, 85 (23.5%) parents stated their distrust for the 5-in-1 vaccine, 81 (22.4%) parents for the PCV, and 49 (13.5%) for the Hepatitis A vaccine (Table III).

Table III. Grouping by the number of parental vaccine refusals and investigating which vaccines they refused

	1V n(%)	2V n(%)	3 V n(%)	4V n(%)	5V n(%)	6 V n(%)	7 V n(%)	8 V n(%)	9 V n(%)	10 Vn(%)
VSV	0	3(8.8%)	34(12.7%)	4(3%)	0	9(5.8%)	7(9.1%)	1(6.3%)	2(2.2%)	0
BCG	2(2.5%)	3(8.8%)	9(3.4%)	3(2.8%)	6(10.9%)	5(3.2%)	3(3.9%)	0	7(7.8%)	7(10%)
MMR	1(1.25%)	2(5.9%)	34(12.7%)	4(3%)	0(%)	8(5.1%)	7(9.1%)	1(6.3%)	2(2.2%)	0
Hepatitis B	8(10%)	5(14.7)	9(3.4%)	20(15.2%)	12(22%)	15(9.6%)	13(16.9%)	2(12.5%)	9(10%)	16(22.9%)
OPA	3(3.8%)	1(2.9%)	43(16.1%)	26(19.7%)	5(9.1%)	22(14.1%)	9(11.7%)	2(12.5%)	12(13.3%)	7(10%)
DaBT-IPA-Hib	1(1.3%)	10(29.4%)	53(19.8%)	31(23.5%)	17(30.9%)	44(28.2%)	16(20.8%)	4(25%)	29(32.2%)	21(30%)
KPA	3(3.8%)	8(23.5%)	48(18%)	25(18.9%)	12(21.8%)	43(27.5%)	22(28.6%)	6(37.5%)	25(27.8%)	19(27.1%)
Hepatitis A	62(77.5%)	2(5.9%)	37(13.9%)	19(14.4%)	3(5.5%)	10(6.4%)	0	0	4(4.4%)	0
Total(n:977)	80(8.2%)	34(3.5%)	267(27.3%)	132(13.5%)	55(5.6%)	156 (16%)	77 (7.9%)	16(1.6%)	90(9.2%)	70(7.1%)

Regarding the reasons for parental refusal of a single vaccine, 34 (42.5%) parents stated that they did not consider the vaccines necessary and 30 (37.5%) stated that they did not trust the vaccines. When the reasons for parental refusal of 7 parents for 10 different vaccine refusals were examined, 45.7% appeared to have resulted from the fact that they did not consider the vaccines necessary, while

37.1% were due to the fact that they did not trust the vaccines (Table IV). While one parent who refused 8 vaccines stated that they did not consider vaccines necessary as the main reason for all their vaccine refusals, another parent stated that they refused 7 (43.7%) vaccines due to religious reasons (Table IV).

Table IV. Reasons for parental vaccine refusal grouped according to the number of vaccine refusals

	Not considering vaccination necessary n (%)	Not trusting vaccines n (%)	Fear of adverse effects n (%)	Religious reasons n(%)	Total V	Total parents (n:286)
1 Vn (%)	34 (42.5%)	30 (37.5%)	10 (1.3%)	6 (7.5%)	80	80 (28%)
2 V n(%)	15 (44.1%)	9 (26.5%)	8 (23.5%)	2 (5.9%)	34	17 (5.9%)
3 Vn(%)	85 (31.8%)	98 (36.7%)	51 (19.1%)	33 (12.4%)	267	89 (31.1%)
4 Vn(%)	62 (47%)	49 (37.1%)	16 (12.1%)	5 (3.8%)	132	33(11.5%)
5 V n(%)	18 (32.7%)	30 (54.5%)	0	7 (12.7%)	55	11 (3.8%)
6 Vn(%)	67 (42.9%)	61 (39.1%)	13 (8.3%)	15 (9.6%)	156	26 (9.1%)
7 V n(%)	34 (44.2%)	29 (37.7%)	12 (15.6%)	2 (2.6%)	77	11(3.8%)
8 Vn(%)	8 (50%)	1 (6.3%)	0	7 (43.7%)	16	2 (0.7%)
9Vn(%)	38(42.2%)	29 (32.2%)	11 (12.2%)	12 (13.3%)	90	10 (3.5%)
10Vn(%)	32(45.7%)	26 (37.1%)	8 (11.4%)	4 (5.7%)	70	7 (2.5%)

DISCUSSION

It is of great importance to routinely monitor the frequency of vaccine refusal and identify parental concerns about vaccines. This study determined which vaccines were refused by parents taking into consideration their reasons and the districts they were registered in. Understanding the grounds for the vaccine refusal plays a critical role in developing strategies for identified problems. Although the debate on vaccine hesitancy has been renewed in recent years due to varying epidemics of vaccine-preventable diseases even in populations with easy access to vaccines it has long been recognized as a potential problem (17). Mandatory vaccination for childhood has become an important health policy to increase immunization, especially in countries with low vaccination rates (2).

The main concern with vaccine hesitancy and inadequate herd immunity is the fact that unvaccinated individuals are

likely to act like a reservoir of the virus, thereby resulting in the spread of the virus to the entire population which cannot be controlled, and leading to further outbreaks (18). For example, there has been a 30% increase in measles cases worldwide, the reasons of which are quite complex and not solely due to vaccine hesitancy, and it has also been noted that the disease is resurgent in some countries that are close to elimination (10). In this study, 59 parents were reported to have refused the MMR vaccine, and 40.6% of them did not consider the vaccine necessary and 30.5% did not trust the vaccine (Table II). Moreover, 58.8% of the parents who refused the vaccine reported that they thought that the vaccines would not protect their children against communicable diseases (19). However, the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) found that the number of measles cases in Europe nearly tripled in 2017, with 87% of diagnosed cases being unvaccinated in-

dividuals. In that measles epidemic in Europe, 57 patients were reported to have lost their lives due to measles (20). In a study conducted with 51 parents who refused vaccination in Turkey, it was stated that 80.3% of the parents had their children vaccinated at least once before, whereas 19.7% of them had never had their children vaccinated since their birth (21). A total of 286 parents were revealed to have made 977 vaccine refusals, among which it was found that 80 parents refused only one vaccine, and noticeably ($n=62$), 77.5% of them refused only the Hepatitis A vaccine, and none of the parents refused the chickenpox vaccine (Table III). In this connection, the administration of the Hepatitis A vaccine at the end of the 12th month shows that the children of those parents had received the other vaccines.

When the parents who refused the vaccine were asked about their reasons, half of the respondents further stated that they did not think that vaccines were necessary and effective, and the 37.7% of them indicated that they had bad experiences with vaccines (21). In another study, 74.7% of the parents who refused the vaccine emphasized their concerns about the adverse effects of the vaccines, and 61.4% mentioned about the negative information they had received about the vaccines (22). In this study, similarly, when the reasons for vaccine refusal were examined, either for parents who refused a single vaccine or for parents who refused vaccination for 10 times, it appeared that about half of them indicated their lack of trust in the vaccines themselves and were concerned about their adverse effects.

Another study conducted as a survey with 34 parents who refused vaccination reported that 75.8% of the parents referred to their concerns about the adverse effects of vaccines, 68.8% to their distrust of the pharmaceutical companies, and 54.5% to their distrust of the state's vaccine policies as the reason for vaccine refusal (19). In this study, however, there was no distrust either of pharmaceutical companies or of the state's vaccination policy among the reasons for parent refusal. The responding parents stated that they did not trust the vaccines and were worried about their adverse effects. However, it was believed that classifying the reasons for vaccine refusal in the relevant vaccination permit and asking parents to choose one/several of such reasons would both enable parents to express their opinions more comfortably and reveal the real reasons for refusal when they encountered certain reasons that they did not think of at that time, and thus, parents who refused vaccines could be better understood in terms of their way of thinking.

The use of vaccination-related questionnaires as a tool primarily aims to better understand parents' concerns and thus better respond to issues that concern them (6). Another survey conducted to characterize the current prevalence of vaccine refusal and specific vaccine safety concerns among parents reported that most parents believed that vaccines could protect their children from diseases. However, more than half of the parents expressed their concerns about serious adverse effects, and 11.5% reported that they refused at least 1 vaccine in the programme (23).

Furthermore, 28% of the parents who refused vaccination in 2019 did so for only one vaccine, while 31.1% refused 3 vaccines and 2.5% (7 parents) refused 10 vaccines. Considering that the study in question presented a certain time data, it is presumed that even if vaccine refusal starts with 1 vaccine, it is highly likely to increase if no corrective action is taken, allowing the refusal of all vaccines. However, the parents who refused all 10 vaccines turned out not to have refused MMR, chickenpox and Hepatitis A, in particular (Table III). Still, this does not mean that parents have had their children vaccinated fully because the study covered a certain period of time and the due dates of such vaccines may not have come in the vaccination programme. For that reason, the study interval remained narrow for determining the likelihood of parents refusing all childhood vaccines. However, since the first 9 months of 2019 were examined in this study, it did not reveal whether or not the parents who already refused a vaccine would refuse other vaccines in the vaccination schedule. It seems that vaccine refusals are likely to increase exponentially unless relevant studies are carried out concerning such parents and their motives. A large number of parents reported using alternative vaccination programmes other than the childhood vaccination programme, and only 17% of these parents refused all vaccinations. In addition, 13% of them reported that they had only refused certain vaccines (53%) and/or postponed some vaccines until their child grew up (55%) (13). The confirmed vaccination data revealed that 63% of the children in the participating families had been vaccinated in accordance with the vaccination schedule. While the vaccination rate was 94.7% for the DTaP-IPV-Hib vaccine, it remained at 57.5% for the second dose of Hepatitis A vaccine, so the refusal of the vaccine changed depending on the vaccine. The reasons for failing to administer certain vaccines according to the recommended programme as well as for vaccine refusals could not be specified (24).

SAGE developed a 10-item scale of vaccine hesitancy to assess this particular issue and perceptions of vaccines to implement it in various countries. However, it also appeared that parents had concerns that new vaccines might carry more risks than previously administered vaccines (15). An analysis of 86 published studies on vaccination suggested that the prevalence of vaccine hesitancy was systematically overestimated (25). It was concluded that the majority of parents were rather hesitant about new vaccines, but that it was more likely that new vaccines would help parents protect their children against the severity and/or lethality of any disease that may develop in case of not being vaccinated (26). For example, the least rate of vaccine refusal was for the BCG vaccine, which is an old vaccine developed against the known severity of tuberculosis bacillus. Of all the vaccine refusals, the rate of refusal of BCG vaccine was only 4.6%, while that of 5-in-1 was 23.1% and that of the PCV was 21.6%. With the introduction of new vaccines, such as pneumococcal conjugate vaccines and meningococcal vaccines, in national immunization programmes in many countries, additional vaccines

have required either additional vaccination visits or administering such additional ones in combination with other routine vaccines. Depending on the country, the parental anxiety grows as the number of injections increases with the addition of new vaccines (26). Hepatitis A vaccine and chickenpox vaccine were added to the vaccine calendar after other vaccines. In this study, 6.1% of vaccine refusals were related to the chickenpox vaccine. An average of 13.2% of all vaccine refusals were due to worrying about vaccine-based adverse effects, while the rate of those who refused the chickenpox vaccine in particular was 18.3%, being a higher than average rate of worry about adverse effects (Table II). Adverse effects that may develop after immunization, the relative risks of new vaccines perceived by parents, as well as certain unknowns reveal the absolute need for providing parents with necessary support during the introduction of new vaccines (15). It is also believed that parents should be informed about the fact that the benefits of vaccines outweigh their risks so that they will be convinced that vaccines are safer, especially if they are informed by their paediatricians (27, 28). Parents may find vaccines unnecessary because generations of parents have had little experience with these diseases (15).

Research has shown that parents are hesitant only about some vaccines, while accepting others (29). For example, parents may accept the safety and necessity of the flu vaccine, but refuse to have their child get the MMR vaccine because of parental concerns if they are misinformed about a relationship between preservative thiomersal and autism (30). Reasons for vaccine refusal demonstrated that 37.1% of parents did not trust vaccines and 13.2% were worried about vaccines' adverse effects. In Antalya, 18.6% of the parents who refused the MMR vaccine stated that they were worried about the adverse effects of the vaccine. Certain concerns of the parents include the content of the vaccines (i.e. aluminium, mercury) that they think may harm their children and the idea that vaccines may cause autism. Despite the presence of numerous relevant scientific studies, no relationship has been reported between vaccination and autism (24, 30).

Attitude-related factors such as one's cultural and religious beliefs, perception of risk or harm, and behaviour of self and others play a critical and interrelated role in parental decision making (2). Moreover, 9.5% of the parents who refused vaccination presented religious reasons. However, the vaccines provided and used by the Turkish Ministry of Health do not contain pork products and there is no reason to worry in relation to religion. Immunization stakeholders need to be expanded with the addition of psychologists, religious leaders, and community-based organisations (11). Regular follow-up and mapping of local immunization rates will help identify populations whose trust and acceptance of vaccines are declining, especially in relation to which vaccines are refused by parents within childhood immunization schedule, and classify the reasons for such refusal.

CONCLUSION

This study is important in that it is the first study to examine the real-life data of vaccine refusals and to reveal which vaccines are refused by parents, as well as their causes in Antalya. It has been determined that parents who refused a single vaccine especially did so against the Hepatitis A vaccine. Generally, parents did not consider the vaccine as necessary and safe, which is the most common reason for vaccine refusal. By informing parents about the effects, contents and adverse effects of vaccines, parents are likely to be assured of their trust in vaccines.

Acknowledgments:

This research received no external funding.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Clinical Research at Antalya Training and Research Hospital, Health Sciences University Ethical committee (No:13/2 Date:16.05.2019)

Informed Consent:

It is a retrospective study, patient consent was not obtained.

Authors' contributions :

Concept-B.G., S.K.; Design- S.K.; Resources - S.K.; Materials - B.G., S.K.; Data Collection and/or Processing- B.G., S.K.; Analysis and/ or Interpretation - B.G.; Literature Search - B.G., S.K.; Writing Manuscript - B.G., Critical Review - B.G., S.K.

Conflict of Interest Disclosures (includes financial disclosures):

The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

1. WHO, UNICEF, World Bank. State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2009.
2. Nuwarda RF, Ramzan I, Weekes L, Kayser V. Vaccine Hesitancy: Contemporary Issues and Historical Background. *Vaccines* 2022; 10(10).
3. Jacobson RM, St. Sauver JL, Finney Rutten LJ. Vaccine hesitancy. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(11):1562–8.
4. Gostin LO, Hodge JG, Bloom BR, El-Mohandes A, Fielding J, Hotez P, Kurth A, Larson HJ, Orenstein WA, Rabin K, Ratzan SC, Salmon D. The public health crisis of underimmunisation: a global plan of action. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(1):11–6.
5. WHO. Report of the Sage Working Group on WHO COVID-19 Glob data (Internet). 2014;(October):64.(https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_Report_WORKING_GROUP_vaccine_hesitancy_final.pdf)
6. Peretti-Watel P, Larson HJ, Ward JK, Schulz WS, Verger P. Vaccine hesitancy: Clarifying a theoretical framework for an ambiguous notion. *PLoS Curr* 2015; 7:1-11.
7. Bedford H, Attwell K, Danchin M, Marshall H, Corben P, Leask J. Vaccine hesitancy, refusal and access barriers: The need for clarity in terminology. *Vaccine* 2018; 36(44):6556–8.
8. Shapiro GK, Tatar O, Dube E, Amsel R, Knauper B, Naz A, Perez S, Rosberger Z. The vaccine hesitancy scale: Psychometric properties and validation. *Vaccine* 2018; 36(5):660–7.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021 Haber Bülteni. 2022 (chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/44131/0/saglik-istatistikleri-yiligi-2021-haber-bulteni>)
10. Scheres J, Kuszewski K. The Ten Threats to Global Health in 2018 and 2019. A welcome and informative communication of WHO to everybody. *Zdr Publiczne i Zarządzanie* 2019; 17(1):2–8.
11. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007-2012. *Vaccine* 2014; 32(19):2150–9.
12. Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, Chaudhuri M, Zhou Y, Dube E, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine* 2015; 33(34):4165–75.
13. Dempsey AF, Schaffer S, Singer D, Butchart A, Davis M, Freed GL. Alternative vaccination schedule preferences among parents of young children. *Pediatrics* 2011; 128(5):848–56.
14. Thomson A, Robinson K, Vallée-Tourangeau G. The 5As: A practical taxonomy for the determinants of vaccine uptake. *Vaccine* 2016; 34(8):1018–24.
15. Wagner AL, Masters NB, Domek GJ, Mathew JL, Sun X, Asturias EJ, Ren J, Huang Z, Roldan ILC, Gebremeskel B, Boulton ML. Comparisons of vaccine hesitancy across five low- and middle-income countries. *Vaccines* 2019; 7(4):1–11.
16. Ministry of Health, Childhood Immunization Schedule, TURKEY - 2019 (Internet). (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/asi-onlenebilir-hast-db/asi_takvimleri.pdf?type=file)
17. Sugerman DE, Barskey AE, Delea MG, Ortega-Sanchez IR, Bi D, Ralston KJ, Rota PA, Montijo KW, Lebaron CW. Measles Outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: Role of the intentionally undervaccinated. *Pediatrics* 2010; 125(4):747–55.
18. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dhawan M, Emran T Bin, Rabaan AA, Alhumaid S. COVID-19 vaccine hesitancy - reasons and solutions to achieve a successful global vaccination campaign to tackle the ongoing pandemic. *Hum Vaccin Immunother* 2021; 17(10):3495–9.
19. Chang K, Lee SY. Why do some Korean parents hesitate to vaccinate their children? *Epidemiol Health* 2019; 41:e2019031.
20. Kaczor AA, Bartuzi D, Stępniewski TM, Matusiuk D, Selent J. Protein–protein docking in drug design and discovery. *Methods Mol Biol* 2018; 1762:285–305.
21. Yelda Özer Z, Üniversitesi Ç, Fakültesi T, Hekimliği A, Hasar M, Bozdemir N. Aşı reddi nedenleri ve aşlar hakkındaki görüşler Reasons for vaccine rejection and opinions on vaccines. *Cukurova Med J Cukurova Med J* 2021; 46(1):166–76.

22. Byström E, Lindstrand A, Bergström J, Riesbeck K, Roth A. Confidence in the National Immunization Program among parents in Sweden 2016 – A cross-sectional survey. *Vaccine* 2020; 38(22):3909–17.
23. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC, Davis MM. Parental vaccine safety concerns in 2009. *Pediatrics* 2010; 125(4):654–9.
24. Hargreaves AL, Nowak G, Frew P, Hinman AR, Orenstein WA, Mendel J, Nadeau JA, McNutt LA, Chamberlain AT, Omer SB, Randall LA, Bednarczyk RA. Adherence to timely vaccinations in the United States. *Pediatrics* 2020; 145(3):48–58.
25. Ophir Y, Walter N, Walter D, Velho RM, Lokmanoglu AD, Pruden ML, Andrews EA. Vaccine Hesitancy Under the Magnifying Glass: A Systematic Review of the Uses and Misuses of an Increasingly Popular Construct. *Health Commun* 2023; 38(10):2106–2120.
26. Bakhache P, Rodrigo C, Davie S, Ahuja A, Sudovar B, Crudup T, Rose M. Health care providers' and parents' attitudes toward administration of new infant vaccines-A multinational survey. *Eur J Pediatr* 2013; 172(4):485–92.
27. Heininger U. An internet-based survey on parental attitudes towards immunization. *Vaccine* 2006; 24(37–39):6351–5.
28. McCauley MM, Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Exploring the choice to refuse or delay vaccines: A national survey of parents of 6-through 23-month-olds. *Acad Pediatr* 2012; 12(5):375–83.
29. Facciola A, Visalli G, Orlando A, Bertuccio MP, Spataro P, Squeri R, Picerno I, Pietro AD. Vaccine hesitancy: An overview on parents' opinions about vaccination and possible reasons of vaccine refusal. *J Public health Res* 2019; 8(1):13–8.
30. Offit PA. Thimerosal and Vaccines — A Cautionary Tale. *N Engl J Med* 2007; 357(13):1278–9.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Goksu ALACAMLI
Mugla University,
Faculty of Medicine,
Education and Research Hospital,
Ophthalmology Department,
Mugla, Türkiye
goksualacamli@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : August 13, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : September 26, 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

Alacamli G., Kara C., İlhan O., Karalezli A.
Alternative, Effective and Cheap Method for
Scleral Depression of ROP (Retinopathy of
Prematurity) Examination

Akd Med J 2024;10(3): 514-519

Goksu ALACAMLI
Mugla University,
Faculty of Medicine,
Education and Research Hospital,
Ophthalmology Department,
Mugla, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5013-9981

Caner KARA
Etlik Zubeyde Hanım Women's Health
Education and Research Hospital,
Department of Ophthalmology,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-3628-547X

Ozkan ILHAN
Mugla Sitki Kocman University,
Department of Neonatology
Mugla, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6124-9796

Aylin KARALEZLI
Karalezli Private Ophthalmology, Clinic,
Mugla, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1316-4656

Alternative, Effective and Cheap Method for Scleral Depression of ROP (Retinopathy of Prematurity) Examination

Prematüre Retinopatisi Muayenesinde Alternatif, Efektif ve Ekonomik Skleral Depresyon Yöntemi

ABSTRACT

Objective:

To evaluate the effectiveness of plastic-coated paper clips in scleral buckling by comparing it with a standard non-ring-shaped steel indentator which is commonly used for ROP examination.

Material and Methods:

The prospective, randomized and controlled study was performed in this study by comparing the effectiveness and examination time of plastic-coated paper clips and standard non-ring-shaped steel scleral depressors.

Results:

In our study, we found that, we could do ROP (Retinopathy of Prematurity) examination faster with paper clips (mean time: 7.6 seconds) when compared to standard steel depressors (mean time: 8,4 seconds). No significant difference was found between the mean examination times of the two different types of scleral depressors.

Conclusion:

We think that our study is the first study to explain the advantages of paper clips as the usage of an alternative, cheap and effective scleral depression method in ROP examination, since there has been no previous study on the use of paper clips for ROP examination.

Key Words:

Retinopathy of Prematurity Screening, Retinopathy of Prematurity, Sclera

ÖZ

Amaç:

Prematüre Retinopatisi (PR) muayenesinde, plastik kaplı ataçların skleral depresyondaki etkinliğini, yaygın olarak kullanılan standart halka şeklinde olmayan çelik skleral depresörlerle karşılaştırarak değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışmada plastik kaplı ataçlar ile standart halka şeklinde olmayan çelik skleral depresörlerin etkinliği ve muayene süresi karşılaştırılarak, prospektif, randomize ve kontrollü bir çalışma yapıldı.

Bulgular:

Çalışmamızda, standart çelik depresörlere (ortalama süre: 8,4 saniye) kıyasla, plastik kaplı ataçlarla (ortalama süre: 7,6 saniye) daha hızlı sürede PR (Prematüre Retinopatisi) muayenesi yapabildiğimizi tespit ettik. İki farklı tip skleral depresörün ortalama muayene süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç:

Daha önce ROP muayenesinde ataç kullanımı ile ilgili bir çalışma yapılmadığından, çalışmamızın ROP muayenesinde alternatif, ucuz ve etkili bir skleral çökertme yöntemi olarak, plastik kaplı ataçların avantajlarını açıklayan ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler:

Prematüre Retinopatisi Taraması, Prematüre Retinopatisi, Sklera

INTRODUCTION

Retinopathy of Prematurity (ROP) is a potentially blinding eye disorder that occurs in low birth weight (<1500 g) and preterm newborns (<32 weeks) and is caused by abnormal development of retinal vessels in the eye (1-8).

The basic strategy in preventing blindness due to retinopathy of prematurity is to examine babies who are at risk in terms of ROP and to identify those who need treatment. In this process called screening, examinations include the indirect ophthalmoscopic examination with 20 and 28 diopters (D) lenses and scleral depressor, performed after opening the eyelids with the appropriate cover speculum (1, 3-5, 8). Since this disease begins in the periphery of the retina, especially on the temporal side, scleral depression is required due to the peripheral location of the disease on examination (1, 3-5, 8, 9). There are various types of scleral depressors which can be used for this purpose (cotton swabs, steel scleral depressors, plastic-coated paper clips). During the examination, a separate sterile cover speculum and scleral depressant should be used for each patient. It has been reported that 70% isopropyl alcohol is not sufficient for bacteria and adenovirus disinfection (6).

Plastic-coated paper clips can be a good scleral depressor alternative for retinopathy of premature examination, as they are inexpensive and easily accessible, and also allow

the use of a sterile examination set for each patient. In this study, it was aimed to evaluate the effectiveness of plastic-coated paper clips in scleral buckling by comparing it with a standard non-ring-shaped steel indentator which is commonly used for ROP examination in terms of examination times.

MATERIALS and METHODS

The prospective, randomized and controlled study was performed in this study by comparing examination times of plastic-coated paper clips and standard non-ring-shaped steel scleral depressors. The study was conducted between August 2020 and November 2020 at Mugla Education and Research Hospital in Turkey and was approved by the institutional ethics committee (72855364-0.50.01.04-E.195566/2020/07/02). Written informed consent was obtained from at least one of the parents prior to inclusion into the study and tenets of Declaration of Helsinki were followed throughout the study.

Premature infants who were under 36 weeks of gestation age and/or 1500 grams of birth weight and who reached the 4th week after birth were included in the study. Babies, who have the same stage of ROP at each eye were included in the study. Babies, who have, different stages of ROP, anterior chamber anomalies like iris coloboma, parents who refuse to be involved in the study, and 37 weeks or more gestational age were excluded from the study.

All the ROP examinations were done in outpatient settings. Pupil dilatation was provided by phenylephrine (2.5%), and tropicamide (0.5%). Topical anesthesia with Proparacaine HCL (0.5%) droplet was applied just before the examination. The examination included an indirect ophthalmoscopic examination with 20 and 28 diopters (D) lenses and scleral depressor was performed after opening the eyelids with the appropriate cover speculum.

In the examination, starting from the anterior segment, a sequence including optic disc and macula, vascular structure, and then evaluation of the temporal side of the retina or if needed 360-degree peripheral retina evaluation was followed in the posterior pole with scleral depressors.

One eye of any baby was examined by a paper clip depressor (Figure 1, 2), and the other eye of the same baby was examined by non-ring-shaped standard steel scleral depressor (Figure 3, 4).

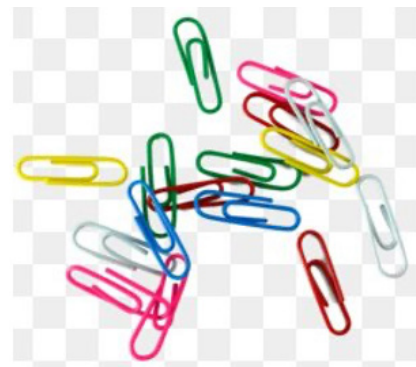


Figure1. Plastic-coated paper clips



Figure 2: Scleral depressors in the form of plastic-coated paper clips are about 7 mm in size where they press on the sclera



Figure 3: Non-ring-shaped standard steel scleral depressor



Figure 4: The part where the steel scleral depressor presses on the sclera is 5 mm in size

Examinations of the babies always started from the left eye. If a steel scleral depressor was used in the first examined eye in a baby, then a paper clip scleral depressor was used in the first eye of the examined babies. Randomization was achieved by this way.

All the paper clip depressors were used as sterilized packages for 50 babies included in the study. Only 5 non-ring-shaped steel scleral depressors were used as sterilized packages but disinfection solution was applied for multiple uses of non-ring-shaped steel scleral depressors. For the first 5 babies, sterilized packages of non-ring-shaped

steel scleral depressors were used and then disinfection solution was used to examine the other 45 babies with non-ring-shaped steel scleral depressors. After all 5 sterilized packages of non-ring-shaped steel scleral depressors had been opened, for multiple examinations of the babies, non-sterilized but disinfection solution applied non-ring-shaped steel scleral depressors were used for the remaining 45 babies. Steel scleral depressors were kept in disinfectant solution for 20 minutes, then washed with saline and then used.

During the examination of each eye by each different scleral depressor, timer was kept by an assistant to see how long any scleral depressors take for examination of the temporal side or 360 degrees of retina. Time, for each eye examination by each different scleral depressor was kept to compare each other. All the examinations were applied by a single researcher.

Statistical Analysis

SPSS version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used as a statistics program in the study (two independent sample t-test). Normality was evaluated by using the one-sample Kolmogorov-Smirnov test. Two independent sample t-test was used to compare the examination times between groups. For statistical significance, p-value <0.05 was taken.

RESULTS

A total of 50 babies, 29 female (%58) and 21 male (%42) were included in the study. The mean gestational age was 32.3±3.4 weeks (27-36 weeks).

In accordance with the inclusion criteria, ROP was detected as the lowest Stage 0 and the highest Stage 3 in babies with symmetrical ROP in both eyes. The number of babies according to their gestational ages and stages of ROP is shown in Table I.

Table I. Number of Babies According to their Gestational Ages and Stages of ROP

The Gestational Ages	Stages of ROP	Number of Babies
≤28 Weeks (n:1)	Stage 0	0
	Stage 1	0
	Stage 2	0
	Stage 3	1
29-32 Weeks (n:10)	Stage 0	3
	Stage 1	4
	Stage 2	3
	Stage 3	0
33-36 Weeks (n:39)	Stage 0	31
	Stage 1	6
	Stage 2	2
	Stage 3	0

Scleral depressors in the form of plastic-coated paper clips are about 7 mm in size where they press on the sclera (Figure 2). On the other hand, the part where the steel scleral depressor presses on the sclera is 5 mm in size (Figure 4). Therefore, plastic-coated paper clips can provide a larger depression area image at the time of depression than steel depressors do (Figure 5).

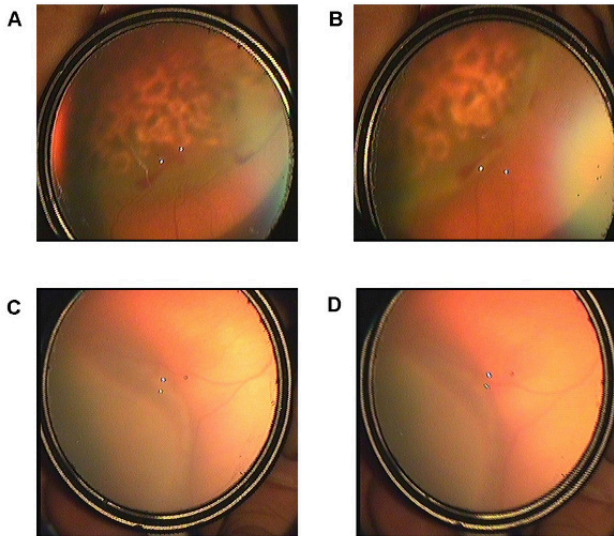


Figure 5: In Figure 5A and 5C; scleral depression areas by plastic-coated paper clips are shown. In Figure 5B and 5D; scleral depression areas by standard steel scleral depressor are shown.

In Figure 5A and 5C; scleral depression area by plastic-coated paper clips is shown. In Figure 5B and 5D; scleral depression area by standard steel scleral depressor is shown. In our study, we found that, we could do our examination with paper clips faster (mean time: 7.6 seconds), on the other hand, the mean duration during the examination with steel depressors was detected as 8.4 seconds (Table II).

Table II. Duration of Examination According to the Instrument Used in ROP Examination

		Plastic-Coated Paper Clips	Non-ring-shaped Steel Scleral Depressor	p-value
Time of Examination (Seconds)	Mean ± SD	7.6±2.5	8.4± 2.3	0,10*
	(Range)	(4-12)	(5-13)	

SD: Standard deviation *two- independent sample t test

However, no significant difference was found between the mean examination times of the two different types of scleral depressors.

DISCUSSION

Scleral depression is very important for ROP examination because the disease starts from the periphery of the retina. Scleral depression is essential for this area to be seen in detail (6-8). In a study conducted, it was shown that ROP examinations performed without scleral depression may have diagnostic errors (2).

Cotton swaps, steel scleral depressors (ring-shaped, non-ring-shaped), plastic-coated paper clips are usually used for ROP examination, while depressing the sclera, in order to see Zone 3 (10). Non-ring-shaped steel scleral depressors are robust tools that can be used for years, but because they are expensive, only 3-4 pairs can be provided to an ophthalmology clinic. For multiple uses in ROP clinics, steel scleral depressors are compulsorily used by cleaning in disinfectant solutions. After the application to disinfectant solutions, these instruments should be kept in saline solution for a while. This causes a waste of time, in crowded clinics. The use of separate sterilized tools (scleral depressor and eye speculum) is very important to avoid bacterial and viral contamination and epidemics, especially in intensive clinics where large numbers of babies are examined (6). Besides, disinfection has no advantage over sterilization. On the other hand, plastic-coated paper clips are very cheap materials, and can be easily found everywhere. Because they are very cheap, large amounts can be provided to a clinic and all of them can be sterilized easily and separately. Sterilization of each paper clip protects the ophthalmologists from anxiety about infection and epidemics. Usage of paper clips for ROP examination also provides time saving as we do not wait for disinfection unlike steel ones. Because the parts of the paper clips that depress the sclera are about 0.2 mm wider than the steel ones, paper clips will provide an extra time saving during the ROP examination especially looking over the periphery area of the retina, to the ophthalmologist (Figure 4).

The use of paper clips in crowded clinics where ROP examination is performed seems to be a very ideal method in terms of time saving, infection safety and cost calculation. We think that our study is the first study to explain the advantages of paper clips as the usage of an alternative, cheap and effective scleral depression method in ROP examination, since there has been no previous study on the use of paper clips for ROP examination. As being a prospective and randomized and controlled study, we think that our study is valuable. As a limitation of our study, only 2 types of scleral depressors and a limited number of cases were included in our study. We think that this is the most important limitation of our study.

New studies that reduce ROP screening examination to simple methods and base them on evidence-based medicine will make ROP examination easier and can be done in all conditions.

CONCLUSION

Plastic-Coated Paper clips can be used all over the world as an alternative, effective and cheap method for ROP screening.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Mugla Medical Faculty Ethical Committee, Mugla University (Approval number: 72855364-0.50.01.04-E.195566/2020/07/02).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept – G.A., C.K., Ö.İ., A.K; Design - G.A., C.K., Ö.İ., A.K; Supervision - G.A., C.K., Ö.İ., A.K; Resources - G.A., C.K., Ö.İ., A.K; Materials - G.A., C.K., Ö.İ., A.K; Data Collection and/or Processing - G.A., C.K., Ö.İ., A.K; Analysis and/ or Interpretation - G.A., C.K., Ö.İ., A.K; Literature Search - G.A., C.K., Ö.İ., A.K; Writing Manuscript - G.A., C.K., Ö.İ., A.K; Critical Review - G.A., C.K., Ö.İ., A.K

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

Acknowledgements:

We would like to thank esteemed Prof. Dr. Levent Tök for developing this method with this material which enables ROP examination to be performed cost-effectively and easily even in remote areas or provinces in our country.

Presented at Congress:

The data of this study were presented as a poster at the 3rd International Behçet Uz Congress, in September 2021, in İzmir/Turkey.

1. BasAY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T; TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(12):1711-6.
2. Dhillon B, Wright E, Fleck BW. Screening for retinopathy of prematurity: are a lid speculum and scleral indentation necessary? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993; 30(6):377-81.
3. Ekinci A, Ardagil Akcakaya A, Ari Yaylali S, Sadigov F. Retinopathy of prematurity: our results of four years' screen. *Med J Okmeydani Train Res Hosp* 2015; 31(2):75-81.
4. Fortes Filho JB, Eckert GU, Tartarella MB, Procianny RS. Prevention of retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74(3):217-21.
5. Gebeşçe A, Uslu H, Keleş E, Yildirim A, Gürler B, Yazgan H, Baştürk B, Demirdöven M, Tonbul A. Retinopathy of prematurity: incidence, risk factors, and evaluation of screening criteria. *Turk J Med Sci* 2016; 46(2):315-20.
6. Hered RW. Use of nonsterile instruments for examination for retinopathy of prematurity in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2004; 145(3):308-11.
7. Hovland KR, Tanenbaum HL, Schepens CL. New scleral depressor. *Am J Ophthalmol* 1968; 66(1):117-8.
8. Kara C, Petriçli Seza İ. Prematüre retinopatisi klinik tanı ve sınıflama. *Güncel Retina* 2018; 2(1):21-8.
9. Kraushar MF. Learning scleral depression with binocular indirect ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 1979; 87(1):97-9.
10. Morizane Y, Takasu I, Mohri S, Ohtsuki H. A new scleral depressor for premature infants. *Retina* 2005; 25(8):1118.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Tugberk BASTURK
Department of Radiology,
Usak Training and Research Hospital,
Usak, Türkiye

tbasturk0320@gmail.com

Geliş tarihi / Received : August 14, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : November 06, 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

Basturk T., Yuceer RO., Basturk S., Duran M.
Diagnostic Effectiveness of BI-RADS Classification in Suspected Breast Lesions: A Single Center Experience in the West Anatolia

Akd Med J 2024;10(3): 520-527

Tugberk BASTURK
Department of Radiology,
Usak Training and Research Hospital,
Usak, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-6844-1916

Ramazan Oguz YUCEER
Department of Pathology,
Isparta City Hospital,
Isparta, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-9418-8862

Seda BASTURK
Surgical Oncology Service,
Usak Training and Research Hospital,
Usak, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-0945-010X

Mehmet DURAN
Radiology Service,
Adiyaman Training and Research Hospital,
Adiyaman, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7105-4514

Diagnostic Effectiveness of BI-RADS Classification in Suspected Breast Lesions: A Single Center Experience in the West Anatolia

Şüpheli Meme Lezyonlarında BI-RADS Sınıflamasının Tanısal Etkinliği: Batı Anadolu'da Tek Merkezli Deneyim

ABSTRACT

Objective:

In this study, we aimed to investigate the histopathological and radiological compatibility of the lesions grouped as BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) categories 3, 4, and 5 with breast ultrasonography (US) and mammography and performed tru-cut biopsy (TCB) under US guidance.

Material and Methods:

Between January 2019 and December 2022, 196 consecutive female patients who were diagnosed with BI-RADS 3, 4, and 5 lesions by US and mammography and underwent US-guided TCB were retrospectively scanned and included in the study. Lesion localizations, largest diameters, biopsy results, and the relationship of benign-malignant lesions with age were examined. Negative predictive value (NPV) for malignancy in BI-RADS 3 lesions and positive predictive value (PPV) for malignancy in BI-RADS 4 and 5 lesions were calculated.

Results:

In patients with a mean age of 50.38±13.53 (18-80), the probability of malignancy increased over the age of 52. There was no statistical difference between the sizes and locations of benign and malignant lesions ($p>0.05$). There was a statistically strong and significant correlation between BI-RADS and histopathological diagnosis ($p<0.0001$, $r=0.725$). The NPV for malignancy in BI-RADS 3 lesions was 93.5%, and the PPV for malignancy in BI-RADS 4 and 5 lesions was 61.4% and 96.7%, respectively.

Conclusions:

The NPV rate for malignancy in BI-RADS 3 lesions is relatively low. In BI-RADS 4 lesions, the PPV for malignancy is low because the lesion spectrum is quite wide, and the division into subcategories is subjective. The PPV for malignancy in BI-RADS 5 lesions is quite high.

Key Words:

Breast mass, BI-RADS, Breast tru-cut biopsy

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmada, meme ultrasonografisi (US) ve mamografi ile BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) 3, 4 ve 5 olarak gruplandırılan ve US eşliğinde tru-cut biyopsi (TCB) yapılan lezyonlardaki histopatolojik ve radyolojik uyumluluğun araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

Ocak 2019-Aralık 2022 tarihleri arasında US ve mamografi ile BI-RADS 3, 4 ve 5 meme lezyonu saptanan ve US eşliğinde TCB yapılan ardışık 196 kadın hasta retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Lezyon lokalizasyonları, en büyük çapları, biyopsi sonuçları ve benign-malign lezyonların yaşla ilişkisi incelendi. BI-RADS 3 lezyonlarında malignite için negatif prediktif değer (NPD), BI-RADS 4 ve 5 lezyonlarında malignite için pozitif prediktif değer (PPD) hesaplandı.

Bulgular:

Yaş ortalaması 50,38±13,53 (18-80) olan hastalarda 52 yaş üzerinde malignite olasılığı artmaktadır. Benign ve malign lezyonların büyüklükleri ve lokalizasyonları arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi ($p>0.05$). BI-RADS ile histopatolojik tanı arasında istatistiksel olarak güçlü ve anlamlı bir korelasyon vardı ($p<0.0001$, $r=0.725$). BI-RADS 3 lezyonlarda malignite için NPD %93,5 ve BI-RADS 4 ve 5 lezyonlarında malignite için PPD sırasıyla %61,4 ve %96,7 bulundu.

Sonuç:

TCB, BI-RADS 3, 4 ve 5 olarak gruplandırılan lezyonların tanısı için etkili ve güvenilir bir yöntemdir. BI-RADS 3 lezyonlarda malignite için NPD nispeten düşüktür. BI-RADS 4 lezyonlarda, lezyon spektrumunun genişliği ve alt kategorilere ayırmadaki subjektif kriterler nedeni ile malignite için PPD düşüktür. BI-RADS 5 lezyonlarda ise malignite için PPD oldukça yüksektir.

Anahtar Kelimeler:

Meme kitlesi, BI-RADS, Meme tru-cut biyopsi

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common type of cancer in women and is responsible for many cancer-related deaths in women living in developed and developing societies (1). Breast cancers are usually epithelial tumors of ductal and lobular origin (2). Many breast cancers present with a palpable mass, an inflammatory lesion, nipple discharge, and mammographic abnormalities (3).

In recent years, breast lesions can be detected in smaller sizes with successful screening programs and high-resolution radiological imaging (4). The Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) guides radiological reporting of breast lesions and guides treatment. Classification comprises seven categories and provides communication between radiologists and clinicians (5, 6). Currently, excisional biopsy is not the first choice in the histopathological evaluation of breast lesions due to both the psychological and physiological stress on the patient and the cost (7, 8). Standard interventional methods in evaluating breast lesions suspicious for cancer are thin and thick needle biopsies. Most breast malignant lesions are solid, and tru-cut biopsy (TCB) is one of the basic methods to evaluate solid breast masses. TCB has high accuracy and has replaced fine needle aspiration biopsy over time due to the low number of controversial reports. TCB has high sensitivity and specificity. When malignancy is detected, it is easier to categorize cancer and receptor studies can be done easily. Thus, a better preoperative treatment plan can be made (9, 10).

This study aimed to investigate the histopathological and radiological compatibility of lesions evaluated as BI-RADS categories 3, 4, and 5 by breast ultrasonography (US) and mammography and in whom US-guided TCB was performed in the light of current literature.

MATERIAL and METHODS

This study retrospectively analyzed patients who underwent US-guided breast TCB in the Radiology Department of Isparta City Hospital between January 2019 and December 2022. Patients with BI-RADS 3, BI-RADS 4, and BI-RADS 5 breast lesions in the US and mammography were included in the study. Prior to the study, research permission was obtained from the Ministry of Health of the Republic of Turkey. After obtaining written permission from the hospital management, electronic hospital data were examined. This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and was approved by the Süleyman Demirel University Faculty of Medicine Ethics Committee (approval number: 44-06.03.2023). Breast lesions were radiologically grouped as BI-RADS 3, BI-RADS 4, and BI-RADS 5 (Figure 1).

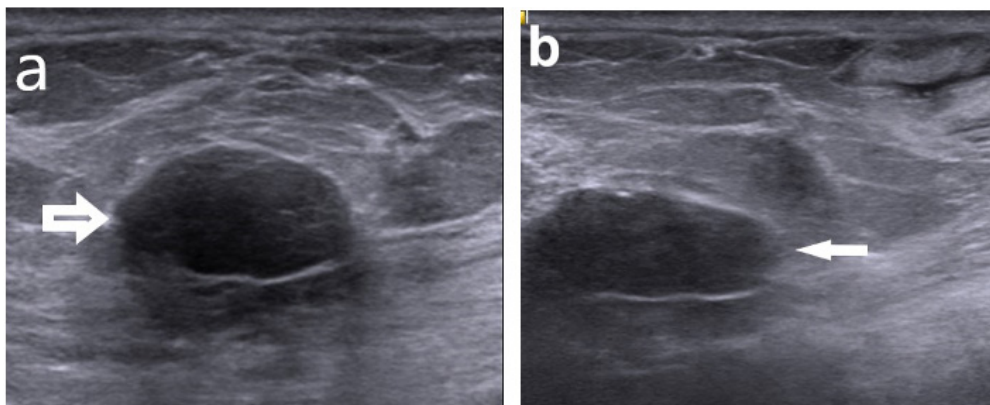


Figure 1. a: A BI-RADS 3 oval mass (white arrow), with circumscribed margins and parallel orientation. b: A BI-RADS 4 oval shaped hypoechoic mass (white arrow) with an indistinct margin.

The location of the lesion in the breast is right and left: upper outer quadrant, upper inner quadrant, lower outer quadrant, lower inner quadrant, and retroareolar region. Patients were grouped into decades according to age. The relationship between benign and malignant lesions and age was evaluated. The largest diameter of the lesions was recorded. All patients were informed in detail before the procedure, and their written consent was obtained. The patients were questioned regarding allergy history, bleeding diathesis, and drug use. A biopsy was performed in all patients using a US (Toshiba Aplio 500; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) device and an 11–5 MHz high-frequency linear surface probe. A sterile sheath was placed on the US probe, and the patients were placed in the supine or decubitus position, depending on the localization of the lesion.

The biopsy site was sterilized with polyvinyl iodide, and 2-5 ml of local anesthesia was applied to the skin and subcutaneous region with a 21 G needle (0.80 x 38 mm, 5 ml) under US guidance. The biopsy procedure was performed with 14, 16, and 18 G, 10-15 cm fully automatic biopsy guns (Geotek Estacore, (Ankara, Turkey) (Figure 2).

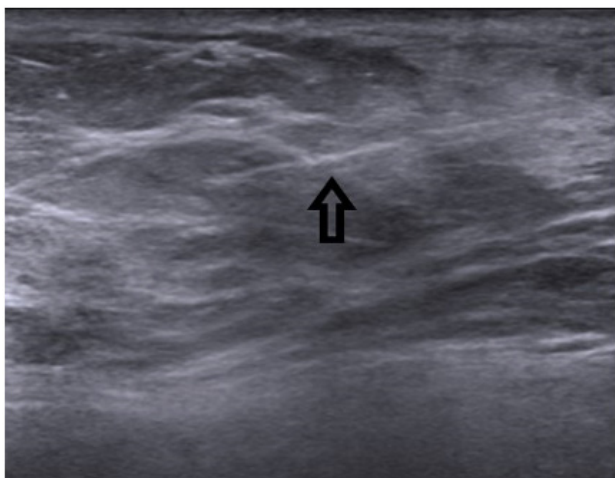


Figure 2. Ultrasound image shows echogenic biopsy needle (black arrow).

With a pointed scalpel, an incision was made as far as the needle could enter, and the needle was advanced to the edge of the mass by real-time tracking along the long axis of the probe. At least two samples were taken from each lesion, with the system penetrating 22 mm into the lesion and taking 17 mm long samples. The samples were sent to the pathology laboratory in formol solution in a closed container without damaging their integrity. At the end of the procedure, the needle entry site was covered with a sterile sponge and compressed for about 10 minutes.

The patients were informed about possible complications and asked to come for control in cases of skin discoloration, severe pain, persistence of pain, and stiffness. After the histopathological examination, the lesions were grouped as malignant and benign, and benign and malignant diagnoses were recorded. A negative predictive value (NPV) for malignancy in BI-RADS 3 lesions and a positive predictive value (PPV) in BI-RADS 4 and 5 lesions were calculated.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26.0 software. The conformity of the variables to the normal distribution was examined by visual and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests). Descriptive statistics of subjects were given as numbers and percentages for categorical variables, median (min-max), and mean standard deviation for continuous variables. The relationship between BI-RADS and histopathological values, with data on descriptive features, was investigated by logistic regression analysis. Positive and negative predictive values were calculated to evaluate the diagnostic performance of a tru-cut biopsy according to the BI-RADS classification. The relationship between categorical variables was assessed with the Pearson correlation test. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The study included 196 patients with BI-RADS 3, BI-RADS 4, and BI-RADS 5 breast lesions in the US and mammography. Thirty-seven patients in whom US and mammography were done at other hospitals, with a history of a breast biopsy, pathologically inadequate or suspicious results, or a history of breast surgery were excluded. The mean age of the 196 patients included in the study was 50.38 ± 13.53 (18-80). The age range with the highest number of patients was the fifth decade (Table I).

Table I. Distribution of patient ages by decade

Age Range	Number of Patients	Percentage (%)
11-20	1	0.5
21-30	14	7.1
31-40	30	15.3
41-50	57	29.1
51-60	50	25.5
61-70	27	13.8
71-80	17	8.7

The logistic regression analysis observed a significant relationship between the patient's age and the pathological diagnosis. In the ROC analysis, 52 years was determined as the cut-off value in the distinction between benign and malignant. The "p" value was below 0.001, and the area under the curve (AUC) was calculated as 0.774 (Figure 3).

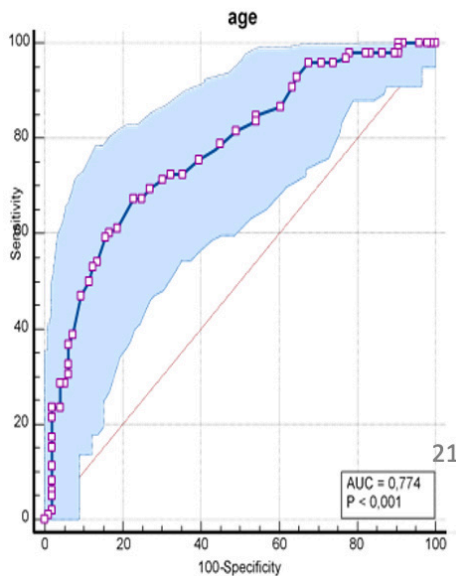


Figure 3. ROC analysis of patient age.

The lesion size ranged from 5 mm to 70 mm, with an average size of 20.24 ± 12.64 mm. There was no statistically significant difference between the sizes of malignant and benign lesions ($p > 0.05$). 103 (52.6%) of the lesions were on the right, and 93 (47.4%) were on the left. The masses were in the upper outer quadrant in 117 (59.7%) patients. There were 27 lesions (13.8%) in the lower inner quadrant, 21 (10.7%) in the upper inner quadrant, 20 (10.2%) lesions in the lower outer quadrant, and 11 (5.6%) lesions in the retroareolar region.

There was no statistical difference between the localization of benign and malignant lesions in the breast ($p > 0.05$).

In the radiological examination, 78 (39.8%) of the lesions were classified as BI-RADS 3, 57 (29.1%) as BI-RADS 4, and 61 (31.1%) as BI-RADS 5. In the histopathological examination, 96 (49%) of the lesions were benign, 98 (50%) were malignant, and 2 (1%) were ductal carcinoma in situ (DCIS). Of the malignant cases, 94 (95.9%) non-specific invasive ductal carcinomas, 3 (3%) lobular carcinomas, and 1 (1.1%) mucinous carcinoma were detected. 52 (54.2%) of the 96 benign lesions were fibrocystic changes (Table II).

Table II. Frequencies of benign and malignant diagnoses in the patient population

	Number of diagnoses	Percentage (%)
Invasive ductal carcinoma, NST	94	47.96
Lobular carcinoma	3	1.53
Mucinous carcinoma	1	0.51
Ductal carcinoma in situ	2	1.02
Fibrocystic changes	52	26.53
Epithelial hyperplasia	7	3.57
Fibroadenoma	23	11.73
Inflammation	14	7.14
Total	196	100

Abbreviations: NST; No special type

The frequencies of malignant and benign lesions in BI-RADS 3, 4, and 5 groups, excluding lesions diagnosed as DCIS, are shown in Figure 4.

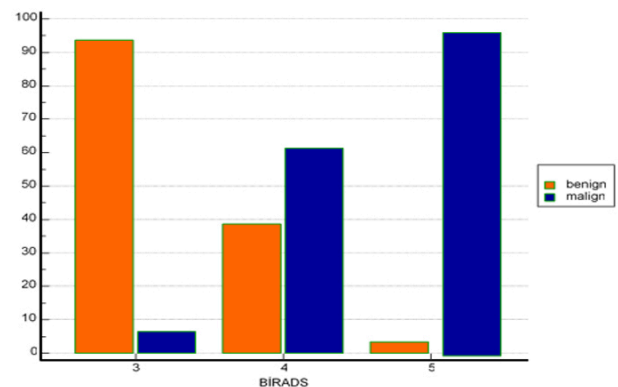


Figure 4. Benign/malignant diagnosis frequencies in BI-RADS 3, 4, and 5 lesions.

A statistically strong and significant correlation was found between BI-RADS and histopathological diagnosis ($p < 0.0001$, $r = 0.725$) (Table III).

Table III. Relationship between BI-RADS classification and histopathological diagnosis

Histopathological diagnosis	BI-RADS			p value
	3	4	5	
Benign	72 (92.3%)	22(38.6%)	2 (3.3%)	0.0001
Malign	5 (6.4%)	35 (61.4%)	58 (95.1%)	
DCIS	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (1.6%)	

Abbreviations: DCIS; Ductal carcinoma in situ

The NPV for malignancy in the BI-RADS 3 group was 93.5%, and the PPV for malignancy in the BI-RADS 4 and 5 groups was 61.4% and 96.7%, respectively. Fourteen G biopsy needles were used in two (1%) patients, 16 G needles in 13 (6.6%) patients, and 18 G biopsy needles in 181 (92.3%) patients. In three (1.5%) patients, hematomas were detected, which resorbed in approximately 20 days and bothered the patients significantly. Minor hematomas with slight skin discoloration and mild hardness on palpation were observed in 18 (9.2%) patients. Pseudoaneurysm was observed in 1 (0.5%) patient in whom 14 G needle were used.

DISCUSSION

The results of the present study showed that patient age was significantly related to the pathological diagnosis, with a cut-off value of 52 years distinguishing between benign and malignant cases. Lesion size did not differ significantly between malignant and benign cases. The localization of lesions in the breast did not show a statistical difference between benign and malignant cases. The BI-RADS classification showed a strong and significant correlation with the histopathological diagnosis, with a high negative predictive value (93.5% in BI-RADS 3) and a positive predictive value (96.7% in BI-RADS 5) for malignancy. The majority of benign lesions were fibrocystic changes.

US-guided TCB is the preferred method primarily because it can be performed quickly and is an inexpensive method for the diagnosis of breast lesions (11). During the procedure, while the needle enters the tissue, the piece triggered by the spring system cuts the tissue and collects it in the area inside the needle. The TCB method can be applied together with US, stereotaxic, or magnetic resonance imaging (MRI). The US-guided method is faster and more comfortable, and it is used more frequently than other methods. 14–18 G needles can be used in breast biopsies (12–14). Pathological evaluation can be made with high accuracy with appropriate samples. In addition, when malignancy is detected, it is easier to type the cancer, and receptor studies can be done easily. Thus, the most appropriate preoperative treatment planning is possible (2).

When the patient ages were grouped according to decades, as in the studies of Radhakrishna et al. and Chaitanya et al., the group with the highest frequency of patients in our study was the 5th decade (2, 15). In our study and that of Radhakrishna et al. and Eda Elverci et al., the most frequently detected benign lesion was fibrocystic changes (2, 16). Fifty-two (26.53%) of 196 lesions were reported as fibrocystic changes. The most common malignant diagnosis in our study was invasive ductal carcinoma, which constituted 47.96% of all lesions. This was similar to most studies in the literature (2, 15–19) (Table IV).

Table IV. Number of cases in our study and some studies in the literature, the most common benign and malignant lesions

Study	Number of cases	Most common benign lesion	Most common malignant lesion
Selvi Radhakrishna et al. ²	437	Fibrocystic disease	Invasive ductal carcinoma
Sarangan et al. ¹⁷	106	Fibroadenoma	Invasive ductal carcinoma
Eda Elverci et al. ¹⁶	186	Fibrocystic disease	Invasive ductal carcinoma
Kim MJ et al. ¹⁸	71	Fibroadenoma	Invasive ductal carcinoma
Arsalan et al. ¹⁹	50	Ductal hyperplasia	Invasive ductal carcinoma
Chaitanya et al. ¹⁵	100	Fibroadenoma	Invasive ductal carcinoma
Present study	196	Fibrocystic disease	Invasive ductal carcinoma

Breast cancer is one of the cancers whose incidence increases with age. For this reason, it is recommended that patients under the age of 40, without any risk factors and evaluated as BI-RADS 3, be followed up without any intervention (20). In our study, the threshold value was found to be 52 in the ROC analysis for the evaluation of benign and malignant lesions according to age. Accordingly, the probability of malignant lesions increases significantly in patients over 52 years of age. Our data are compatible with the literature and show similarities with the increase in the incidence of breast cancer in the population according to age. However, in addition to mammography, breast US and MRI would be appropriate for the lesions to be classified as BI-RADS 3. The BI-RADS 3 classification continues to be an important problem for radiologists and clinicians, especially in young patients who are out of follow-up due to the malignant biopsy result (5). The probability of malignancy in BI-RADS 3 lesions is less than 2%. In our study, the pathology was reported as benign in 72 (92.3%) of 78 (39.8%) lesions evaluated as BI-RADS 3. The NPV for malignancy in BI-RADS 3 lesions was 93.5%. The comparison of the NPV we found for malignancy in BI-RADS 3 lesions with some studies in the literature is presented in Table V. We think that the negative predictive value for malignancy may be higher with advanced imaging methods such as breast MRI and elastography. This may be the reason why the NPV was relatively low in our study. In our study, 35 (61.4%) of the lesions evaluated as BI-RADS 4 were diagnosed as malignant, and 22 (38.6%) were diagnosed as benign. The malignancy rate in BI-RADS 4 lesions is reported to be 2–95%. Malignancy rates in this study were consistent with the literature. Since most of the lesions in this group are benign lesions, it would be beneficial to evaluate mammographic and ultrasonographic findings together with advanced radiological examinations. Breast MRI, which provides high soft tissue resolution, is important in the evaluation of these lesions because it offers dynamic examination and includes some special sequences such as diffusion. Breast elastography is also an important test that has been reported to be useful in the differentiation of malignant and benign lesions (21, 22). BI-RADS 4 lesions are subdivided

into BI-RADS 4a, 4b, and 4c and include many lesions, including inflammatory lesions, breast abscesses, and hyperplasia. There are no definitive diagnostic criteria for subgroups, and discrimination is made according to the suspicion of malignancy by the radiologist and clinician (16, 23). Eda Elverci et al. reported that the PPV for malignancy in BI-RADS 4 lesions was 38.7%, while Sarangan et al. reported it as 56.25% (16, 17). In our study, the PPV for malignancy in BI-RADS 4 lesions was found to be 61.4%, and its comparison with some studies in the literature is given in Table V. When BI-RADS 4 lesions are sub-categorized as BI-RADS 4a, 4b, and 4c and histopathologically correlated with BI-RADS 4b and 4c lesions, the PPV for malignancy will be higher (23). In our study, no subgrouping was performed for BI-RADS 4 lesions. The probability of malignancy in BI-RADS 5 lesions is over 95%, and 58 (95.1%) of the lesions evaluated as BI-RADS 5 in our study were diagnosed as malignant, and 2 (3.3%) were diagnosed as benign. Selvi Radhakrishna et al. reported the PPV for malignancy in BI-RADS 5 lesions as 93.25%, Kim MJ et al. over 95%, and Chaitanya et al. as 100% (2, 15, 18). In our study, PPV for malignancy was found to be high in BI-RADS 5 lesions, consistent with the literature, and it was 96.7% (Table V).

Table V. Negative predictive value and positive predictive value of tru-cut biopsy for malignancy in BI-RADS 3, 4, and 5 lesions

Authors	BI-RADS 3 NPV	BI-RADS 4 PPV	BI-RADS 5 PPV
Selvi RadhaKrishna et al ²	98.5%	70%	93%
Sarangan et al ¹⁷	82.9%	56.2%	95%
Eda Elverci et al ¹⁶	97%	38.7%	100%
KimMJ et al ¹⁸	87.5%	58%	100%
Arsalan et al ¹⁹	82.5%	33.3%	100%
Chaitanya et al ¹⁵	87.5%	49%	100%
Present Study	93.5%	61.4%	96.7%

Abbreviations: NPV; Negative predictive value, PPV; Positive predictive value

Local anesthesia complications and allergic reactions (toxicity, local allergic reactions, idiosyncrasy, anaphylactic shock) may occur during or immediately after the TCB procedure. Infection, abscess, hematoma, aneurysm development, and anxiety are other complications of the procedure (24, 25). Intravenous injection and hematoma development resulting from extravasation are the most common complications related to local anesthesia injection (26). In the literature, bleeding is reported as the most common complication after the TCB procedure, followed by infection as the second. It has been emphasized that complications such as aneurysms, fistulas, and necrotizing infections are rare (25, 27). The most important complications in our study were hematoma in 3 patients and pseudoaneurysm in 1 patient, which bothered the patient significantly and resorbed in approximately 20 days. A 14-gauge needle was used in the patient who developed a pseudoaneurysm. In this patient, the vascularity of the lesion, which was found to be malignant as a result of a biopsy, was significantly higher. We think that pseudoaneurysms developed due to the use of thick needles in the lesion with increased vascularity. Minor skin discoloration and minor hematomas felt as mild hardness on palpation occurred in 18 patients. The incidence of hematoma in our study is lower than in the literature, and we think that this is mostly due to the use of an 18-gauge

needle in the biopsy procedure and the significant compression applied to the biopsy site for about 10 minutes.

Limitations of study

This study has a retrospective design, which may introduce selection bias and limit the generalizability of the findings. The study also had a relatively small sample size, which may affect the statistical power and precision of the results. Additionally, the study did not utilize advanced imaging techniques such as breast MRI and elastography, which could provide additional information for the evaluation of breast lesions. Furthermore, the study did not subcategorize BI-RADS 4 lesions, which may have influenced the accuracy of predictions for this category. Future research with larger sample sizes and prospective designs, including the use of advanced imaging methods and subclassification of BI-RADS 4 lesions, would be beneficial to further validate the findings of this study.

CONCLUSION

Breast tru-cut biopsy is an effective and reliable invasive method used in the diagnosis of lesions grouped as BI-RADS 3, 4, and 5 using US and mammography. The NPV rate for malignancy in BI-RADS-3 lesions is relatively low. Higher NPV can be achieved with the use of additional radiological methods such as breast MRI and elastography. In BI-RADS 4 lesions, PPV is low due to the wide lesion spectrum and subjective criteria for subcategorization. With more objective and clear rules for subclassification, more accurate predictions can be obtained for BI-RADS 4 lesions. In BI-RADS 5 lesions, the PPV for malignancy is quite high.

Ethics Approval:

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine (44-06.03.2023).

Conflict of Interest:

The Authors declare that they have no conflict of interests.

Informed Consent:

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Availability of Data and Materials:

The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author, (T.B.), upon reasonable request.

Funding:

This research received no external funding. The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209-49.
2. Radhakrishna S, Gayathri A, Chegu D. Needle core biopsy for breast lesions: An audit of 467 needle core biopsies. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013; 34:252-56.
3. Yalavarthi S, Tanikella R, Prabhala S, Tallam US. Histopathological and cytological correlation of tumors of breast. *Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University* 2014; 7:326-31.
4. Menezes GL, Knuttel FM, Stehouwer BL, Pijnappel RM, van den Bosch MA. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J Clin Oncol* 2014; 5:61-70.
5. Moy L. BI-RADS Category 3 Is a Safe and Effective Alternative to Biopsy or Surgical Excision. *Radiology* 2020; 296:42-3.
6. Sickles E, D'Orsi C, Bassett LW. *ACR BI-RADS Atlas Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, Va: American College of Radiology, 2013.
7. Smallenburg V V B, Nederend J, Voogd A C, Coebergh J W, van Beek M, Jansen F H, Louwman W J, Duijm L E M. Trends in breast biopsies for abnormalities detected at screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *British Journal of Cancer* 2013; 109:242-48.
8. Hatmaker AR, Donahue RMJ, Tarpley JL, Pearson AS. Cost-effective use of breast biopsy techniques in a veterans healthcare system. *The American Journal of Surgery* 2006; 192:37-41.
9. Doğan E. Complications in Ultrasound-Assisted Breast Trucut Biopsy and Comparison with Other Biopsy Methods. *Medical Journal of Mugla Sitki Kocman University* 2018; 5:13-16.
10. Verkooijen H M, Peeters P H, Buskens E, Koot V C, Borel Rinkes I, Mali W P, van Vroonhoven T J. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2000; 82:1017-21.
11. Bassett L W, Mahoney M C, Apple S K. Interventional breast imaging: current procedures and assessing for concordance with pathology. *Radiol Clin North Am* 2007; 45:881-94.
12. Bildirici T, Özdemir A, Dursun A, Gürel K, Önal B, Altınok M, Işık S. Meme lezyonlarında US kılavuzluğunda vakum destekli biyopsi (mamotom) uygulamaları: 24 lezyonu içeren ilk sonuçlar. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2001; 7:376-79.
13. Fornage B D. Sonographically guided needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *J Clin Ultrasound* 1999; 27:385-89.
14. Nath M, Robinson T, Tobon H, Chough D M, Sumkin J H. Automated large-core needle biopsy of surgically removed breast lesions: comparison of samples obtained with 14-, 16, and 18-gauge needles. *Radiology* 1995; 197:739-42.
15. Chaitanya, INVL, Prabhala, S, Annapurna S, Deshpande A K. Comparison of Histopathologic Findings with BIRADS Score in Trucut Biopsies of Breast Lesions. *Indian Journal of Pathology: Research and Practice* 2020; 9:35-41.
16. Elverci E, Barça A N, Aktaş H, Özsoy A, Zengin B, Çavuşoğlu M, Araz L. Nonpalpable BI-RADS 4 breast lesions: sonographic Findings and pathology correlation. *Diagnostic Intervention Radiology* 2015; 21:189-94.
17. Sarangan A, Geeta R, Raj S, Pushpa B. Study of Histopathological Correlation of Breast Mass with Radiological and Cytological Findings. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2017; 16:1-7.
18. Kim M J, Kim D, Jung W H, Koo J S. Histological analysis of benign breast imaging reporting and data system categories 4c and 5 breast lesions in imaging study. *Yonsei Med j* 2012; 53:1203-10.
19. Arsalan F, Subhan A, Rasul S, Jalali U, Yousuf M, Mehmood Z, Khan A. Sensitivity and specificity of BI-RADS scoring system in carcinoma of breast. *Journal of surgery Pakistan* 2010; 15:38-43.
20. Jung H K, Moon H J, Kim M J, Kim E K. Benign core biopsy of probably benign breast lesions 2 cm or larger: Correlation with excisional biopsy and long-term follow-up. *Ultrasonography* 2014; 33:200-05.

21. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Canavese G, Cataliotti L, Corcione S, Cossu E, Federico M, Marotti L, Martincich L, Panizza P, Podo F, Del Turco M R, Zuiani C, Alfano C, Bazzocchi M, Belli P, Bianchi S, Cilotti A, Calabrese M, Carbonaro L, Cortesi L, Di Maggio C, Del Maschio A, Esseridou A, Fausto A, Gennaro M, Girometti R, Lenzi R, Luini A, Manoukian S, Morassutt S, Morrone D, Nori J, Orlacchio A, Pane F, Panzarola P, Ponzone R, Simonetti G, Torricelli P, Valeri G. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus document "Attualita in senologia", Florence 2007. *Radiol Med* 2008; 113:1085-95.
22. Ko K H, Jung H K, Kim S J, Kim H, Yoon J H. Potential role of shear-wave ultrasound elastography for the differential diagnosis of breast-non-mass lesions: preliminary report. *Eur Radiol* 2014; 24:305-11.
23. Agrawal S, Anthony M L, Paul P, Singh D, Agarwal A, Mehan A, Singh A, Joshi P P, Kumar A, Syed A, Ravi B, Rao S, Chowdhury N. Accuracy of Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Using the International Academy of Cytology Yokohama System in Clinico- Radiologically Indeterminate Lesions: Initial Findings Demonstrating Value in Lesions of Low Suspicion of Malignancy. *Acta Cytol* 2021; 65:220-6.
24. Tornero JC, Gómez M, Fabregat CG, Font L A, Escolar V R, Cañete BE, Cebollada AG. Complications after regional anesthesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2008; 55:552-62.
25. Yeniçeri Ö, Özcan Ö, Çullu N, Deveer M. The Benefit of Tru-Cut Biopsy in Breast Masses. *J Harran Uni Med Faculty* 2015; 12:73-7.
26. Fonseca R J. *Oral and Maxillofacial Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 433-34.
27. Catani J H, Matsumoto R, Horigome F, Tucunduva T, Costenaro M, Barros N. A pictorial review of breast biopsy complications. *ECR 2017; C-2054*; 1-12.

Correspondence address
Yazışma adresi

Ahmet Kürşad SAKALLIOĞLU
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Edirne, Türkiye
ahmetkursadsakallioğlu@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 18 Ağustos 2023
Kabul Tarihi / Accepted : 11 Aralık 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

Sakallioğlu AK., Kalkan KE., Garip R.,
Güçlü H., Emmungil H.
Sistemik Skleroz Hastalarında Oküler
Ön Segment Değişimleri

Akd Tıp D 2024;10(3): 528-534

Ahmet Kürşad SAKALLIOĞLU
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Edirne, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-1206-9753

Kübra Erol KALKAN
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Romatoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-0013-2076

Rüveyde GARİP
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Edirne, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-2235-9017

Hande GÜÇLÜ
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Edirne, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3021-0493

Hakan EMMUNGİL
Trakya Üniversitesi,
Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı,
Edirne, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-5184-4404

Sistemik Skleroz Hastalarında Oküler Ön Segment Değişimleri

Ocular Anterior Segment Changes in Patients with Systemic Sclerosis

ÖZ

Amaç:

Sistemik skleroz (SSc) hastalarında kornea ve diğer ön segment yapılarındaki değişiklikleri gözlemek.

Gereç ve Yöntemler:

Bu karşılaştırmalı vaka serisine SSc için takip edilen 22 hastanın 41 gözü dahil edildi. Kontrol grubu ayrıca yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 22 katılımcının 42 gözünü içeriyordu. Demografik veriler, oküler görüntüleme sonuçları ve ayrıntılı oküler muayene bulguları hasta dosyalarından elde edildi. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayeneye ek olarak kornea topografisi ve ön segment Optik Koherens Tomografi (OKT) ölçümleri yapıldı.

Bulgular:

Kornea Topografisi ve OKT ölçümleri arasında santral kornea kalınlığı (SKK) açısından çok yüksek pozitif korelasyon vardı (katsayı=0,985, $p<0,001$). Hem kornea topografisi ($p=0,012$) hem de OKT ($p=0,002$) ile ölçülen SKK, SSc hastalarında daha ince saptandı. SSc hastalarında topografi ile ölçülen kornea hacminde (KH) anlamlı bir azalma vardı ($p=0,013$). OKT ile kornea alt katmanlarının analizinde, SSc hastalarında kornea stroma kalınlığı (SK) ($p=0,001$) ve gözyaşı film tabakası kalınlığı (GK) ($p<0,001$) anlamlı derecede düşük bulundu. Ancak kornea epitel tabakası kalınlığı ($p=0,316$), Bowman membran tabakası kalınlığı ($p=0,709$) ve Descemet membran tabakası kalınlığı (0,344) açısından anlamlı kalınlık farkı saptanmadı. Korneanın ön yüzeyinin keratometri dik (Kd) ($p=0,855$) ve keratometri yatay (Ky) ($p=0,704$) değerleri, kornea arka yüzeyinin Kd (0,901) ve Ky ($p=0,435$) değerleri, ön kamara derinliği (0,635), ön kamara hacmi (0,861) ve topografi ile ölçülen ön kamara açısı (0,982) açısından anlamlı değişim saptanmadı.

Sonuç:

SKK, GK, SK ve KH SSc hastalarında anlamlı şekilde azalmaktadır. Bu sebeple hastalığın kontrolünde bu parametrelerin yakından takibi bir yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler:

Anterior göz segmenti, Kornea topografisi, Optik koherens tomografi, Sistemik skleroz

ABSTRACT

Objective:

To observe changes in the cornea and other anterior segment structures in patients with systemic sclerosis (SSc).

Material and Methods:

This comparative case series included 41 eyes of 22 patients followed for SSc. The control group also included 42 eyes of 22 age- and sex-matched participants. Demographic data, ocular imaging results, and detailed ocular examination findings were obtained from patient files. In addition to the complete ophthalmological examination, corneal topography and anterior segment optical coherence tomography (OCT) measurements were performed on all patients.

Results:

There was a highly positive correlation between corneal topography and OCT measurements in terms of central corneal thickness (CCT) (coefficient=0.985, $p<0.001$). CCT measured by both corneal topography ($p=0.012$) and OCT ($p=0.002$) was found to be thinner in SSc patients. There was a significant decrease in corneal volume (CV) measured by topography in SSc patients ($p=0.013$). In the analysis of corneal sublayers by OCT, corneal stroma thickness (ST) ($p=0.001$) and tear film layer thickness (TT) ($p<0.001$) were found to be significantly lower in SSc patients. However, there was no significant difference in thickness in terms of corneal epithelial layer thickness ($p=0.316$), Bowman's membrane layer thickness ($p=0.709$), and Descemet's membrane layer thickness ($p=0.344$). Keratometry steep (Ks) ($p=0.855$), keratometry flat (Kf) ($p=0.704$) values of the anterior surface of the cornea, Ks ($p=0.901$), and Kf ($p=0.435$) values of the posterior surface of the cornea, anterior chamber depth ($p=0.635$), anterior chamber volume ($p=0.861$), and anterior chamber angle ($p=0.982$) measured by topography were not found to be significant between the groups.

Conclusion:

CCT, TT, ST, and CV are significantly reduced in SSc patients. For this reason, close monitoring of these parameters in the control of the disease may be a guide.

Key Words:

Anterior eye segment, Corneal topography, Optical coherence tomography, Systemic sclerosis

GİRİŞ

Sistemik skleroz (SSc), deride lokalize olabilen veya visseral organlara yayılabilen, vaskülopati ve persistan fibrozis ile karakterize bir kronik otoimmün bağ dokusu hastalığıdır (1). Hastalık küresel bir dağılıma ve 30-50 yaş arasındaki kişilerde en yüksek insidansa sahiptir. Kadınlar erkeklerden üç kat daha sık etkilenir ve bu oran kadınlarda doğurganlık yaşının ortalarında ve sonlarında sekiz kata kadar çıkar (2). Hastalığın iki temel alt tipi bulunmaktadır: Sınırlı kutanöz skleroderma ve diffüz kutanöz skleroderma. Hastalarda cilt, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistemi, solunum

sistemi, renal komplikasyonlar ve göz/ağız kuruluğu gibi çeşitli patolojiler ile birlikte Raynaud fenomeni ortaya çıkabilir. Pulmoner interstisyel fibrozis ve pulmoner arteriyel hipertansiyon, sistemik sklerozun ek ciddi komplikasyonlarıdır (3). Ayrıca hastalığın önemli bir özelliği, çoğunlukla tip I ve III olmak üzere artan kollajen birikimine sekonder derideki diğer bağ dokusu bileşenlerinin neden olduğu deri endurasyonu ve kalınlaşmasıdır (4, 5).

SSc'nin çok sayıda oküler bulgusu vardır ve korneadaki belirtiler bunlardan bazılarıdır (6). Stroma kornea kalınlığının %90'ını oluşturur ve tip I kollajen açısından zengindir. Stromada tip III kollajen de düşük konsantrasyonlarda bulunur. Tip III kollajen özellikle yara iyileşmesi, inflamasyon ve çeşitli patolojik hastalıklar sırasında yükselir (7, 8). Kornea, yüksek kollajen bileşimi ile birlikte konjonktiva ve episkleraya olan yakınlığı nedeniyle özellikle bağ dokusu hastalıklarına yatkındır (9). Bu nedenle, bu çalışmada SSc hastalarında kornea ve diğer ön segment yapılarındaki değişiklikleri gözlemlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu karşılaştırmalı vaka serisi, bir üniversite tıp fakültesi hastanesi romatoloji kliniğinde SSc nedeniyle takip edilen ve kontrol amacı ile göz polikliniğine konsülte edilen 22 hastanın 41 gözünde yürütüldü. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 22 katılımcının 42 gözünü içermektedir. SSc dışında immünolojik hastalık öyküsü olan, geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü veya muayene sırasında oküler bir hastalık sebebiyle oftalmolojik tedavi kullanan (glokom, kuru göz, keratit vb.), keratokonus/keratoglobus veya oküler travma öyküsü gibi korneal topografi değişikliğine sebep olabilecek hastalığı olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Hastaların tıbbi kayıtlarından yaş ve cinsiyet gibi demografik veriler, göz görüntüleme sonuçları ve ayrıntılı göz muayene bulguları elde edildi. Tüm hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği muayenesi (minimum çözünürlük açısının logaritması (LogMAR) sistemiyle), biyomikroskopi ile ön segment muayenesi, fundoskopik muayene ve Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü dahil tam oftalmolojik muayene yapıldı. Hastalarda blefarit-meibomit varlığı özellikle tarandı. Tüm hastalara ön segment yapılarını değerlendirmek için kornea topografisi ve ön segment optik koherens tomografi (OKT) ölçümleri yapıldı.

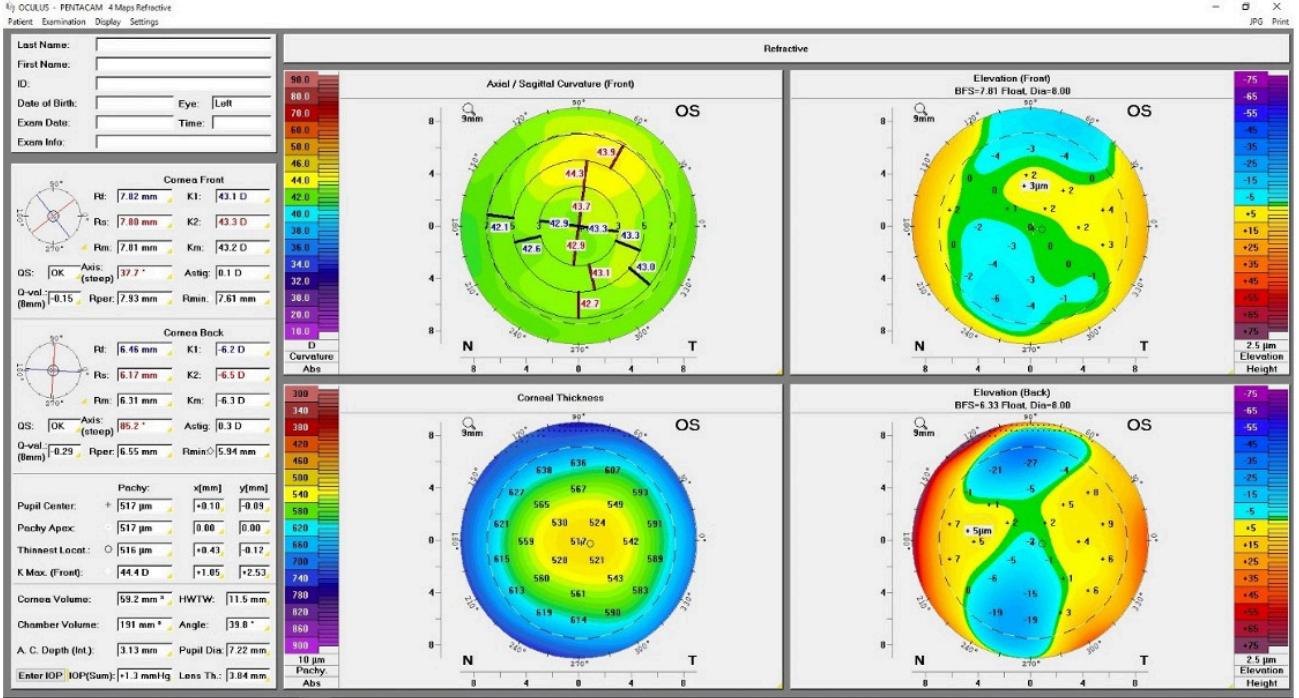
Kuru göz varlığının saptanması amacı ile tüm katılımcılara Schirmer testi uygulandı. Prosedür öncesinde yalnızca bazal gözyaşı salgısının ölçülmesini sağlamak için her iki göze birer damla topikal anestetik olarak Proparacain %0,5 içeren göz damlası (Alcaine, Alcon, ABD) damlatılıp bir peçete ile gözler hafifçe bastırılarak kurulandı. Hastaya yuvarı bakması talimatı verildi ve hastanın alt göz kapağı aşağı çekildi. Test şeridinin bükülmüş ucu, alt göz kapağının palpebral konjonktivası ile gözün bulber konjonktivası arasında kalacak şekilde göze yerleştirildi. Gözler 5 dakika süreyle kapatıldı. Beş dakika sonra hastadan her iki gözünü açması ve test şeritlerinin çıkarılabilmesi için yukarıya bakması istendi. Şeritlerin nemlenmiş alanının uzunluğuna göre Schirmer test puanı belirlendi.

Kornea topografisi ölçüm tekniği

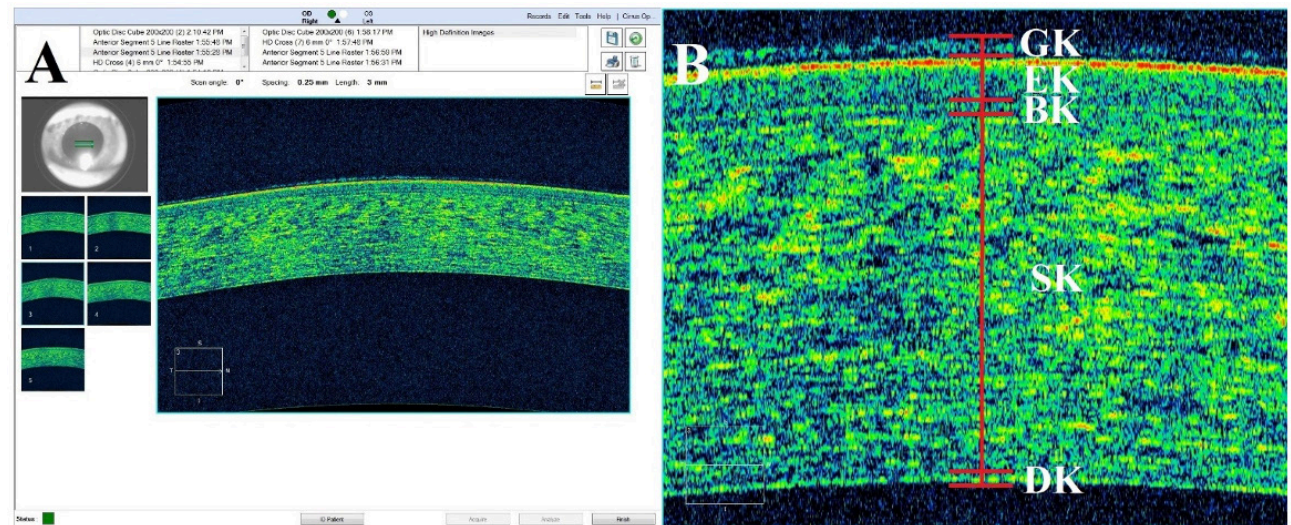
Kornea topografisi Pentacam (Scheimpflug görüntüleme sistemi Oculus, Wetzlar, Almanya) ile yapıldı. Tüm ölçümler, pupil dilatasyonu yapılmadan eşit ışık koşulları altında yapıldı. Yalnızca Pentacam yazılım sistemi tarafından onaylanan yüksek kaliteli topografik ölçümler kabul edildi. Analiz için Pentacam yazılımından elde edilen veriler kullanılmıştır (Şekil 1).

Ön segment OKT ölçüm tekniği

Kornea ölçümleri için Cirrus yüksek çözünürlüklü OKT (model 5000; Carl Zeiss Meditec, Dublin, Kaliforniya, ABD) ön segment modülü kullanıldı. Santral korneanın görüntüleri için ön segment beş çizgili raster modu kullanıldı. Tüm görüntüler aynı inceleme süresinde en az üç kez tarandı. Elde edilen en net görüntü, sinyal gücü $\geq 7/10$ olacak şekilde belirlendi ve en net görüntüler için kornea alt katman analizi yapıldı. Görüntüleri analiz eden doktorun (AKS), katımlımlar ile ilgili bilgisi yoktu (Şekil 2).



Şekil 1. Oculus Pentacam kornea topografisi kullanıcı arayüzü.



Şekil 2. Cirrus yüksek çözünürlüklü optik koherens tomografi ile kornea ölçümünün ayrıntıları.

A. Kornea alt katmanlarını ölçmek için Cirrus yüksek çözünürlüklü optik koherens tomografi arayüzü.

B. Kornea alt katmanlarının tanımlanmasını kolaylaştırmak için kornea apeksinin tam ekran görüntüsü. GK= Gözyaşı film tabakası kalınlığı, EK= Epitel tabakası kalınlığı; epitelin dış yüzüne karşılık gelen kırmızı çizgi ile birinci yeşil hiperreflektif tabakanın dış yüzeyi arasındaki alan, BK= Bowman membran tabakası kalınlığı; birinci yeşil hiperreflektif tabakanın dış ve iç yüzeyi arasındaki alan, SK=Stromal kalınlık; birinci yeşil hiper yansıtıcı katmanın iç yüzeyi ile ikinci yeşil hiper yansıtıcı katmanın dış yüzeyi arasındaki alan, DK= Descemet membran tabakası kalınlığı; ikinci yeşil hiper yansıtıcı katmanın dış ve iç yüzeyi arasındaki alan.

Etik Onay

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: TUTF-GÖBAEK 2022/102).

Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve katılımcılardan Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS (IBM, ABD) sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Verilerin normalliğini değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sayısal tanımlayıcı istatistikler için normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ve standart sapmalar olarak sunuldu. Kategorik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler yüzde olarak sunulmuştur. İki bağımsız grubu karşılaştırmak için Bağımsız Örneklem T Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma 44 katılımcının 83 gözü ile yürütülmüştür. Yirmi iki hastanın 41 gözü (20 kadın (%91), 2 erkek (%9)) çalışma grubuna, 22 hastanın 42 gözü (20 kadın (%91), 2 erkek (%9)) kontrol grubuna dahil edildi. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ortalaması sırasıyla $57,5 \pm 8,9$ ve $58,5 \pm 10,7$ idi. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $p=0,659$, $p=0,968$).

Çalışma grubundaki hastaların SSC nedeniyle ortalama takip süresi $9,8 \pm 2,6$ ay yıldı.

Çalışma ve kontrol grubunun en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri LogMAR sistemine göre sırasıyla $0,1 \pm 0,3$ ve $0,05 \pm 0,2$ olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubu arasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,398$).

Çalışma ve kontrol grubunun Schirmer testi ortalaması sırasıyla $6,4 \pm 3,1$ mm ve $9,3 \pm 3,0$ mm olarak ölçüldü. Çalışma grubunun Schirmer testi sonuçları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,001$). Çalışmadaki hiçbir hastada korneal erezyon ve boyanma saptanmadı.

Hem çalışma hem de kontrol grubunda 11 hastada blefarit-meibomit saptanırken bu 11 hasta çalışma grubunda %26,8 ve kontrol grubunda %26,2' lik bir orana karşılık gelmekteydi. Gruplardaki blefarit-meibomit sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=1,000$).

Santral kornea kalınlığı (SKK) açısından kornea topografisi ve OKT ölçümleri arasında çok yüksek pozitif korelasyon vardı (katsayı=0,985, $p < 0,001$).

Hem kornea topografisi ($p=0,012$) hem de OKT ($p=0,002$) ile ölçülen SKK, SSC hastalarında kontrol grubuna göre daha ince bulundu. SSC hastalarında topografi ile ölçülen kornea hacminde (KH) kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma vardı ($p=0,013$).

OKT ile kornea alt katmanlarının analizinde, SSC hastalarında kornea stroma kalınlığı (SK) ($p=0,001$) ve gözyaşı film tabakası kalınlığı (GK) ($p < 0,001$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Ancak kornea epitel tabakası kalınlığı (EK) ($p=0,316$), Bowman membran tabakası kalınlığı (BK) ($p=0,709$) ve Descemet membran tabakası kalınlığı (DK) (0,344) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Korneanın ön yüzünün keratometri dik (Kd) ($p=0,855$) ve keratometri yatay (Ky) ($p=0,704$) değerleri, kornea arka yüzünün Kd (0,901) ve Ky ($p=0,435$) değerleri, ön kamara derinliği (ÖKD) (0,635), ön kamara hacmi (ÖKH) (0,861) ve topografi ile ölçülen ön kamara açısı (ÖKA) (0,982) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma ve kontrol grubunun kornea topografisi ve OKT ölçüm sonuçlarının ayrıntıları ve bu değerlerin istatistiksel karşılaştırması Tablo I' de sunulmuştur.

Tablo I. Çalışma ve kontrol grubu için ortalama ölçüm değerleri ve bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Ölçüm	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		P değeri
	Ortalama	Standart Dev	Ortalama	Standart Dev	
Korneal Topografi					
SKK	534,9	35,2	554,9	32,3	*0,012
Kd ön yüz	44,3	1,5	44,4	1,9	0,855
Ky ön yüz	43,5	1,3	43,6	1,8	0,704
Kd arka yüz	-6,5	0,3	-6,5	0,3	0,901
Ky arka yüz	-6,2	0,2	-6,3	0,3	0,435
KH	58,9	3,1	61,0	4,0	*0,013
ÖKD	2,5	0,4	2,6	0,3	0,635
ÖKA	30,1	6,8	30,1	7,1	0,982
ÖKH	124,7	32,6	126,0	32,5	0,861
OKT					
SKK	532,8	36,3	558,2	30,4	*0,002
GK	13,0	5,0	17,1	2,9	* < 0,001
EK	51,0	4,8	49,7	6,3	0,316
BK	13,8	1,8	13,7	2,6	0,709
SK	457,6	34,4	483,2	28,8	*0,001
DK	10,5	2,0	10,9	1,5	0,344

Dev=Deviasyon; SKK=santral kornea kalınlığı; Kd=keratometri dik; Ky=keratometri yatay; KH=Kornea Hacmi; ÖKD=ön kamara derinliği; ÖKA=ön kamara açısı; ÖKH=ön kamara hacmi; OKT=optik koherens tomografi; GK=göz yaşı film tabakası kalınlığı; EK= epitel tabakası kalınlığı; BK=Bowman membran tabakası kalınlığı; SK=stromal kalınlık; DK= Descemet membran tabakası kalınlığı.

*İstatistiksel olarak anlamlı değer. Tüm parametreler için Bağımsız Örneklem T Testi kullanılmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, SSC hastaları ile yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı gönüllüler arasında kornea topografisi ile ön segment parametreleri ve OKT ile kornea alt katmanlarının kalınlıkları arasındaki fark değerlendirildi.

SSc'de kuru göz hastalığı daha önce araştırılmıştır. Wangkaew ve ark., SSC hastaları ve kontrol grubu hastaları arasında gözyaşı üretiminde anlamlı bir fark bulamamıştır. Ancak aynı çalışmada kuru göz semptomlarını da araştırmışlar ve sağlıklı kontrollere (%16) kıyasla SSC'de (%54) kuru göz semptom prevalansını önemli ölçüde yüksek bulmuşlardır ($p < 0,01$) (10). Şahin Atik ve ark., SSC hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük Schirmer testi puanları bulmuştur (11). Bu çalışmada da SSC hastalarında Schirmer testi puanları çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmış ve yine bu bulgu ile uyumlu bir şekilde OKT ile GK ölçümleri SSC hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, bahsedilen çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Literatürde SSc hastalarında SKK değişimi ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır ancak bu çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Mayalı ve ark., hem Pentacam hem de speküler mikroskopi ile elde edilen SKK ölçümlerinde SSc hastaları ile kontrol grubu arasında fark bulamamışlardır (sırasıyla; $p=0,776$, $p=0,767$) (12). Şahin Atik ve ark., SSc hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük SKK saptamalarına rağmen bu fark hem sağ hem de sol göz için istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,148$, $p=0,147$) (11). SSc hastalarında SKK değişimini araştıran vaka kontrollü bir çalışmada, hem sağ göz ($p=0,830$) hem de sol gözde ($p=0,670$) çalışma ve kontrol grubu arasında SKK açısından anlamlı fark saptanmadı (13). Benzer şekilde Gomes ve ark.'nın çalışmasında da, SSc hastaları ile kontrol grubu arasında santral ortalama pakimetri ve en ince pakimetri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla; $p=0,070$, $p=0,090$) (14). Ancak bu sonuçların aksine Nagi ve ark., Pentacam ile kornea apeksi, pupil merkezi ve en ince noktada yapılan kornea kalınlık ölçümlerinin SSc hastalarında kontrol grubuna göre daha ince olduğunu bulmuşlardır (15). Nagi ve ark.'nın sonuçlarına paralel olarak, Şahin ve ark., Pentacam ile kornea apeksi, pupil merkezi ve korneal en ince noktada SSc hastalarında sağlıklı bireylere göre daha ince kornea ölçümleri saptamışlardır (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$) (15, 16). Ayrıca Gomes ve ark., 5 yıl arayla iki vizitte SSc tanılı 20 hasta ile, yaş ve cinsiyet uyumlu kontrolleri incelediler ve SKK'nın birinci ve ikinci ziyaret arasında çalışma grubunda $7,2 \mu\text{m}$ ($p=0,008$) [%95 güven aralığı, $-2,1$ ila $-12,2 \mu\text{m}$], kontrol grubunda ise $2,4 \mu\text{m}$ ($p=0,39$, %95 güven aralığı, $-8,0$ ila $3,3 \mu\text{m}$) azaldığını buldular (17). Çalışmamızda, hem OKT hem de Pentacam ile elde edilen SKK ölçümleri SSc'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları, SSc hastalarında daha ince SKK bildiren çalışmalarla uyumludur. SSc hastalarında SKK azalmasının mekanizması henüz aydınlatılmamış olsa da olası faktörlerden biri artmış kuru göz olabilir (18). Kuru gözün SSc hastalarında en sık görülen belirtilerden biri olduğu düşünüldüğünde bu sonuç şaşırtıcı olmayabilir. Çalışmamızdaki SSc hastalarının GK'sı ve Schirmer testi sonuçları daha düşüktü. Ayrıca daha önceki çalışmalar kuru gözlerde SKK'nın zamanla azalabileceğini göstermiştir (19, 20). Bu sebeple çalışma grubundaki azalmış SKK'dan artmış kuru gözün sorumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Daha önceki çalışmalarda SSc hastalarında keratometri değerleri ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Gomes ve ark., SSc hastalarında kornea parametrelerini dual scheimpflug görüntüleme ile değerlendirmişler ve hem total kornea Ky ve Kd değerlerinin (sırasıyla; $p=0,01$, $p=0,03$) hem de kornea arka yüzünün Ky ve Kd değerlerinin (sırasıyla; $p=0,04$, $p=0,04$) kontrol grubuna göre daha dik olduğunu saptamışlardır (14). Öte yandan, Nagy ve ark., SSc hastalarında korneanın ön yüzeyinde daha dik Ky (sağ göz $p=0,012$, sol göz $p=0,03$) ve Kd (sağ göz $p=0,006$, sol göz $p=0,04$) değerleri saptamışlar, ancak kornea arka yüzünde sol göz Kd dışında ($p=0,030$) anlamlı bir keratometrik farklılık saptamamışlardır (Ky sağ göz için $p=0,254$, Ky sol

göz için $p=0,201$ ve Kd sağ göz için $p=0,056$) (15). Keratometrik ölçümlerde anlamlı farklılık bildiren bu çalışmaların aksine Şahin Atik ve ark., SSc hastalarında her iki gözde de (sağ göz $p=0,216$, sol göz $p=0,48$) ortalama keratometri değerlerinde anlamlı fark bulamamışlardır (11). Benzer şekilde Şahin ve ark., SSc hastalarında kornea ön yüzeyinin Ky ve Kd değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulamamışlardır (sırasıyla; $p=0,43$, $p=0,28$) (16). Bu çalışmada da, Şahin Atik ve ark. ve Şahin ve ark. çalışmalarının sonuçlarına benzer şekilde, SSc hastalarında keratometri değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (11, 16).

Çalışmamızda SSc hastalarında KH kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Nagy ve ark. da SSc hastalarında KH' de bir azalma saptamıştır, ancak bu azalma sadece sağ gözde istatistiksel olarak bulunmuş (sağ göz $p=0,049$, sol göz $p=0,143$) (15). Benzer şekilde Şahin ve ark. çalışmalarında SSc'de KH'nin azaldığını bildirmiştir ($p=0,001$) (16). Ancak Şahin Atik ve ark., (sağ göz $p=0,178$, sol göz $p=0,391$) ve Mayalı ve ark. ($p=0,113$), SSc hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir KH değişimi saptamamışlardır. KH' de anlamlı değişim saptamayan çalışmalar incelendiğinde bu çalışmalar SSc hastalarında SKK açısından da anlamlı değişim saptamamışlardır (11, 12). Ancak SSc hastalarında KH azalması saptayan çalışmalarda ise SKK anlamlı olarak azalmıştır (15, 16). Korneal incelleme sonucunda SKK azalması ve bunun da KH' de düşüş ile bağlantılı olması çok şaşırtıcı değildir. Bu sebeple çalışmalar bu açıdan kendi içerisinde tutarlı sonuçlar vermiştir. Çalışmamızda da benzer tutarlılık çerçevesinde, SKK' da azalma saptadığımız için KH' de de anlamlı azalma saptamamız olağan bir sonuç olarak değerlendirilmektedir.

SSc hastalarında ÖKH ve ÖKA değişimi araştırılan diğer ön segment parametreleridir. Bu çalışmada SSc hastalarında önemli bir ÖKH veya ÖKA değişikliği saptanmadı. Sonuçlarımızı paralel olarak Şahin Atik ve ark. ile birlikte Nagy ve ark. da SSc hastalarında ÖKH ve ÖKA değişiklikleri bildirmemiştir (11, 15).

SSc hastalarındaki ÖKD de çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Mayalı ve ark. SSc hastalarında ÖKD'nin azaldığını bildirmiştir ($p<0,001$) (12). Nagy ve ark. SSc'de sol gözde anlamlı ÖKD azalması saptamış olmasına karşın ($p=0,041$), sağ gözde anlamlı fark saptamamıştır ($p=0,101$) (15). Buna karşılık Şahin Atik ve ark., SSc' de sadece sağ gözde ÖKD azalması bildirmiştir ($p=0,047$), ancak sol gözde anlamlı fark saptamamıştır ($p=0,059$) (11). Ancak bu iki çalışmada da ÖKD ile ilişkili olabilecek ÖKH ve ÖKA gibi iki parametrede anlamlı bir değişiklik bulunmazken, ÖKD'de bir azalma bildirilmiş olması düşündürücüdür. Ayrıca, bu çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı p değerlerinin 0,05 değerine çok yakın olması da dikkat çekicidir. Çalışmamızda, ÖKH ve ÖKA sonuçları ile uyumlu olarak SSc hastalarında anlamlı bir ÖKD değişikliği saptanmamıştır. Önceki çalışmalarda, SSc hastalarında SKK araştırılmış olmasına rağmen, kornea alt katmanları değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda, SSc hastalarında kornea

yapısal alt katmanlarının analizinde elde edilen sonuçlara göre sadece SK azalması saptanmıştır. Çalışmamızda da EK, BK ve DK'da önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Bu sonuç, SSc hastalarında SKK'daki azalmanın sorumlusunun özellikle SK değişimleri olduğunu düşündürmektedir. Bu sebeple hastalığın oftalmolojik takibinde SKK'ya ek olarak SK değişimlerini de gözlemlemek, SSc'nin ön segmente etkilerini anlamada bizlere farklı bir bakış açısı sunabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada SSc hastalarında ön segment değişikliklerinin gözlemlenmesi amaçlandı. Çalışmamızda SKK, GK, SK ve KH, SSc hastalarında anlamlı şekilde azalmaktadır. Bu sebeple hastalığın kontrolünde bu parametrelerin yakından takibi, oküler sağ kalım açısından yol gösterici olabilir. Araştırmanın en önemli kısıtlılığı, nispeten küçük örneklem boyutudur. Daha büyük örneklem boyutuna sahip çalışmalar şüphesiz literatüre önemli bilgiler sağlayacaktır. Çalışmanın güçlü yanı, SSc hastalarında OKT ile kornea alt katmanlarını ve kornea topografisi ile ön segment parametrelerini birlikte değerlendirmesidir. Tartışma bölümünde de bahsedildiği üzere, mevcut çalışmalar SSc'nin hastalarında birçok ön segment parametresindeki değişikliklerle ilgili çelişkili sonuçlar vermektedir. Özellikle bu bağlamda, SSc hastalarında ön segment değişikliklerini aydınlatmak için daha büyük örneklemli ve/veya çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: TÜTF-GÖBAEK 2022/102). Tüm katılımcıların hakları korunmuş ve katılımcılardan Helsinki Deklarasyonuna göre prosedürden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – A.K.S.; Tasarım – A.K.S.; Denetleme/Danışmanlık – A.K.S., H.G.; Veri Toplama ve/veya İşleme – A.K.S., H.G., R.G., K.E.K., H.E.; Analiz/Yorum – A.K.S., H.G., R.G., K.E.K., H.E.; Literatür Taraması – A.K.S.; Makalenin Yazımı – A.K.S.; Eleştirel İnceleme – A.K.S., H.G., R.G., K.E.K., H.E.; Kaynaklar ve Fon Sağlama – A.K.S.; Malzemeler – A.K.S.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37:223–35.
2. Gilliland BC. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds.), *Harrison's principles of internal medicine*, 16th ed. McGraw-Hill, New York: 2005:1979-90.
3. Moore SC, Desantis ER. Treatment of complications associated with systemic sclerosis. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:315-21.
4. Busquets J, Del Galdo F, Kissin EY, Jimenez SA. Assessment of tissue fibrosis in skin biopsies from patients with systemic sclerosis employing confocal laser scanning microscopy: an objective outcome measure for clinical trials? *Rheumatology* 2010; 49:1069–75.
5. Czirjak L, Foeldvari I, Müller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008; 47:v44–5.
6. Tailor R, Gupta A, Herrick A, Kwartz J. Ocular manifestations of scleroderma. *Surv Ophthalmol* 2009; 54(2):292–304.
7. Robert L, Legeais JM, Robert AM, Renard G. Corneal collagens. *Pathol Biol* 2001; 49(4):353–63.
8. Meek KM, Fullwood NJ. Corneal and scleral collagens—a microscopist's perspective. *Micron* 2001; 32:261–72.
9. Sii F, Lee GA, Sanfilippo P, Stephensen DC. Pellucid marginal degeneration and scleroderma. *Clin Exp Optom* 2004; 87:180–4.
10. Wangkaew S, Kasitanon N, Sivasomboon C, Wichainun R, Sukitawut W, Louthrenoo W. Sicca symptoms in Thai patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma: a comparison with age-matched controls and correlation with disease variables. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 2006; 24:213-21.
11. Sahin Atik S, Koc F, Akin Sari S, Sefi Yurdakul N, Ozmen M, Akar S. Anterior segment parameters and eyelids in systemic sclerosis. *Int Ophthalmol* 2016; 36:577–83.
12. Mayali H, Altinisik M, Sencan S, Pirildar T, Kurt E. A multimodal ophthalmic analysis in patients with systemic sclerosis using ocular response analyzer, corneal topography and specular microscopy. *Int Ophthalmol* 2020; 40:287–96.
13. de AF Gomes B, Santhiago MR, Kara-Junior N, Noé RAM, de Azevedo MNL, Moraes Jr H V. Central corneal thickness in patients with systemic sclerosis: a controlled study. *Cornea* 2011; 30:1125–8.
14. Gomes BF, Santhiago MR, Kara-Junior N, Moraes Jr HV. Evaluation of corneal parameters with dual Scheimpflug imaging in patients with systemic sclerosis. *Curr Eye Res* 2018; 43:451–4.
15. Nagy A, Rentka A, Nemeth G, Ziad H, Szücs G, Szekanez Z, Gesztelyi R, Zsuga J, Aszalos Z, Szodoray P, Kemeny-Beke A. Corneal manifestations of systemic sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27:968-77.
16. Şahin M, Yüksel H, Şahin A, Cingü AK, Türkcü FM, Kaya S, Yazmalar L, Batmaz İ. Evaluation of the anterior segment parameters of the patients with scleroderma. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25:233–8.
17. Gomes BF, Santhiago MR, Gomes SF, Kara-Junior N, Moraes HV. Longitudinal evaluation of central corneal thickness in patients with systemic sclerosis. *Cornea* 2016; 35:1584–8.
18. Wong TY, Foster PJ, Ng TP, Tielsch JM, Johnson GJ, Seah SKL. Variations in ocular biometry in an adult Chinese population in Singapore: the Tanjong Pagar Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:73–80.
19. de AF Gomes B, Santhiago MR, Magalhães P, Kara-Junior N, de Azevedo MNL, Moraes Jr H V. Ocular findings in patients with systemic sclerosis. *Clinics* 2011; 66:379–85.
20. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44:367–408.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Correspondence address

Yazışma adresi

Emre SOYLEMEZ

Department of Otorhinolaryngology,

Karabük University,

Karabük, Türkiye

emresoylemez@karabuk.edu.tr

Geliş tarihi / Received : August 28, 2023

Kabul Tarihi / Accepted : January 11, 2024

E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as

Bu makalede yapılacak atıf

Soylemez E., Karakaya C., Yılmaz N.

Quality of Life and Self-Reported Symptoms
in Workers Exposed to Excessive Noise

Akd Med J 2024;10(3): 535-541

Emre SOYLEMEZ

Department of Otorhinolaryngology,

Karabük University,

Karabük, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7554-3048

Cihangir KARAKAYA

Department of Health Care Services,

Zonguldak Bülent Ecevit University,

Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-1104-379X

Nihat YILMAZ

Department of Otorhinolaryngology,

Karabük University,

Karabük, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-1575-1280

Quality of Life and Self-Reported Symptoms in Workers Exposed to Excessive Noise

Aşırı Gürültüye Maruz Kalan İşçilerde Yaşam Kalitesi ve Öz-Bildirim Semptomları

ABSTRACT

Objective:

Noise can cause physiological and psychological changes by affecting human health. This study aims to investigate the quality of life and self-report symptoms of tinnitus, hearing loss, dizziness, sleep, attention, anxiety and fatigue in workers exposed to excessive noise.

Material and Methods:

The study included 111 workers working in noisy environments and 74 individuals not working in noisy environments (control group). The Short Form (SF)-36 scale was used to evaluate the participants' quality of life, and the visual analogue scale (VAS) was used to assess the self-report symptoms.

Result:

Self-report tinnitus, hearing loss, dizziness, sleep, attention and anxiety scores of the workers were worse than the control group ($p<0.05$). In addition, the physical function, physical role restriction, social functionality, pain and general health scores of the workers, which are the sub-dimensions of SF-36, were worse than the control group ($p<0.05$). However, there was no difference between the groups in terms of emotional role, mental health, and energy/vitality scores ($p>0.05$).

Conclusion:

Noise increases workers' self-report symptoms and reduces their quality of life. By taking more precautions against workplace noise, workers' health and working performance can be protected.

Key Words:

Workers, Hearing, Balance, Sleep, Anxiety

ÖZ

Amaç:

Gürültü, insan sağlığını etkileyerek fizyolojik ve psikolojik değişikliklere neden olabilir. Bu çalışmanın amacı, gürültülü ortamlarda çalışan işçilerde yaşam kalitesini ve öz-bildirim kulak çınlaması, işitme kaybı, dizziness, uyku, dikkat, kaygı ve yorgunluk semptomlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışmaya, gürültülü ortamlarda çalışan 111 işçi ve gürültülü ortamlarda çalışmayan 74 birey dahil edildi (kontrol grubu). Katılımcıların yaşam kalitelerini değerlendirmek için Kısa Form (KF)-36 ölçeği, öz-bildirim semptomlarını değerlendirmek için görsel analog skala (GAS) kullanıldı.

Bulgular:

İşçilerin öz-bildirim kulak çınlaması, işitme kaybı, dizziness, uyku, dikkat ve kaygı skorları kontrol grubuna göre daha kötüydü ($p<0.05$). Ayrıca işçilerin KF-36 alt boyutlarından fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, sosyal işlevsellik, ağrı ve genel sağlık skorları kontrol grubuna göre daha kötüydü ($p<0.05$). Ancak gruplar arasında emosyonel rol, ruhsal sağlık, enerji/canlilik skorları arasında bir fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç:

Gürültü, işçilerin öz-bildirim semptomlarını artırır ve yaşam kalitesini azaltır. İş yerinde gürültüye karşı daha fazla önlem alınması ile işçilerin sağlıkları ve çalışma performansları korunabilir.

Anahtar Kelimeler:

İşçiler, İşitme, Denge, Uyku, Kaygı

INTRODUCTION

Noise, defined as unwanted and unpleasant loud sounds, is one of the most important causes of occupational disease. It is known that approximately 22 million individuals in the USA are exposed to excessive noise (1). The prevalence of exposure to excessive noise at work has been reported as 25% in the USA, 15% in Canada and 20% in the European Union countries (2-4). This rate is even higher in developing countries where cheap labour is available (5). Work-related occupational diseases as a result of noise cause irreversible problems in the health of workers and loss of workforce in workers. Compensation and health expenditures paid for these occupational diseases negatively affect the economy of employers and countries (6).

The noise exposure level is limited to 85 dB(A) for one working day (8 hours) to prevent noise-related health problems (7). The primary effect of noise is on the auditory system. Excessive noise damages the hair cells in the inner ear, and noise-induced hearing loss (NIHL) occurs. Unrehabilitated hearing loss causes communication problems, stress, social isolation, loss of workforce and a decrease in cognitive capacity in workers (8). In many countries, the rights of workers exposed to noise are guaranteed by laws. The hearing levels of these workers are monitored with a pure tone audiometry

test, which is routinely applied annually, and various protection programs are applied to these workers (9). Recent studies have reported that vestibular loss may also occur in workers exposed to noise due to the anatomical proximity of the hearing and balance systems (10). As it is known, vestibular losses can increase the risk of falls and occupational accidents in workers working under challenging conditions. In addition to inner ear injuries, it has been reported that there is a relationship between excessive noise and depression, anxiety, cardiovascular diseases and annoyance (11, 12).

While it has been stated that noise affects many systems and quality of life, studies investigating self-reported symptoms from a broad perspective are limited (8-13). Knowing the self-reported symptoms of workers exposed to excessive noise also provide valuable information in estimating the prevalence of at-risk workers. Thus, this study aims to investigate the quality of life and self-report symptoms in workers exposed to excessive noise. In our study, workers' tinnitus, hearing loss, dizziness, sleep, attention, anxiety and fatigue were questioned as self-report symptoms.

MATERIAL and METHODS

This prospective case-control study was conducted on 111 workers who applied to the otolaryngology outpatient clinic and worked in noisy environments for at least one year (noise group). Seventy-four individuals who were similar to the study group in terms of age and gender and who had not worked in noisy environments before were included in the study as the control group. Participants' demographic information, smoking and alcohol use status were noted. The Short Form (SF)-36 scale was used to assess the participants' quality of life, and the visual analogue scale (VAS) was used to assess self-report symptoms. Participants were excluded if they had work-related accidents, neurological diseases (except migraine), visual impairment that cannot be corrected with lenses, musculoskeletal disorders (such as amputation, joint replacement, rheumatoid arthritis) and uncontrollable systemic disease. Written and verbal consent was obtained from all individuals. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki Principles. In addition, permission was obtained from the Ethics Committee of Karabük University Non-Interventional Clinical Research for the study (2021/657).

Occupation of Workers and Noise Measurement

All of the workers in the noise group were working in the same metal industry-machinery field. According to noise measurements carried out routinely annually by international standards (ISO 9612), workers were exposed to daily (8-hour working hours) average Lex was 93.2 dB(A), and the P peak C was 137.98 dB(C).

Evaluation of quality of life

The SF-36 scale was used to assess the quality of life. The Turkish validity and reliability study of the scale was performed by Kocyigit et al. (14). SF-36 has eight sub-dimensions and consists of 36 items. These dimensions are; physical function, physical role restriction, emotional role, energy/

vitality, mental health, social functionality, pain and general health. A high score indicates a high quality of life.

Evaluation of self-reported symptoms

A visual analogue scale (VAS) was used to evaluate self-reported symptoms. Tinnitus, hearing loss, dizziness, sleep, anxiety, attention and fatigue were evaluated with VAS. A 10 cm line was drawn for each symptom to be evaluated on paper, and the endpoints of the line were numbered 0 (no complaints) to 10 (I have extreme complaints). The individual was asked to mark a point on this line suitable for the severity of their complaint. Then, the point marked by the individual was measured with a ruler, and the individual's VAS score was determined.

Statistical analysis

IBM SPSS 21 software was used for statistical analysis. The normality distribution was checked with the Shapiro-Wilk test. Normally distributed data were presented as mean± standard deviation (sd), and non-normally distributed data were presented as median (minimum (min)- maximum (max)). To compare the quality of life and VAS scores between the groups, the T-Test was used if the data were normally distributed, and the Mann Whitney-U test was used if they were not. Which of the two tests was used is presented in the tables. The relationship between working time, VAS scores and quality of life was examined with the Spearman correlation test. In all statistical analyses, p<0.05 was accepted as the statistical significance level.

RESULTS

Of the 111 workers in the noise group, 84 (75.7%) were male; 27 (24.3%) were female, and the mean age was 39.03±10.72 (22-60) years. Of the 74 workers in the control group, 49 (66.2%) were male; 25 (33.8%) were female, and the mean age was 37.71±7.95 (27-60) years. There was no difference between the groups in terms of gender and age (p:0.161, 0.469, respectively).

Seventy-two (64.8%) workers in the noise group were working in iron and steel, 19 (17.1%) in textile, 8 (7.2%) in carpentry, 6 (7.7%) in laundry and 6 (7.7%) in scrap workshop. The workers' working time in noisy environments was 13.37±9.96 (1-47) years. The incidence of workers' self-report symptoms was 91 (82%) tinnitus, 82 (73.9%) hearing loss, 75 (67.6%) dizziness, 90 (81.1%) sleep problem, 104 (93.7%) inattention, 106 (95.5%) anxiety and 108 (97.3%) fatigue. The incidence of self-report symptoms in the control group was 25 (33.8%) tinnitus, 25 (33.8%) hearing loss, 34 (45.9%) dizziness, 47 (63.5%) sleep problem, 56 (75.7%) inattention, 64 (86.5%), anxiety and 68 (91.9%) fatigue. Forty-eight (43.2%) of the workers in the noise group were smoking, and 45 (40.5%) were using alcohol. Forty (58.1%) of the workers in the control group were smoking, and 31 (41.9%) were using alcohol. There was no difference between the groups in terms of use (p: 0.149, 0.855, respectively).

When the VAS scores of the groups were compared, the tinnitus, hearing loss, dizziness, sleep problem, inattention and anxiety scores of the workers working in a noisy environment were worse than the control group (p<0.05). However, there

was no difference between the groups in terms of fatigue score (p>0.05). VAS scores by groups are presented in Table I.

Table I. Visual analogue scale (VAS) scores by groups.

VAS	Noise Group	Control Group	p*
	Median (min-max) n:111	Median (min-max) n:74	
Tinnitus	3 (0-6)	0 (0-5)	<0.001
Hearing Loss	2 (0-7)	0 (0-9)	<0.001
Dizziness	2 (0-8)	0 (0-5)	<0.001
Insomnia	3 (0-7)	1 (0-10)	<0.001
Inattention	3 (0-6)	2 (0-9)	0.003
Anxiety	4 (0-10)	3 (0-10)	0.048
Fatigue	5 (2-9)	5 (0-10)	0.523

*Mann Whitney-U test

When the quality of life was compared between the groups, the physical function, physical role restriction, social functionality, pain, and general health scores of the noise group were worse than the control group (p<0.05). However, there was no difference between the groups in terms of emotional role, mental health, and energy/vitality scores (p>0.05). SF-36 sub-dimension scores according to the groups are presented in Table II.

Table II. Short Form-36 sub-dimension scores by groups.

Short Form-36	Noise Group	Control Group	p*
	Mean±sd or Median (min-max) n:111	Mean±sd or Median (min-max) n:74	
Physical function	85.00 (10-100)	90 (20-100)	0.005 ^a
Physical role restriction	75.00 (0-100)	100 (0-100)	0.048 ^a
Emotional role	83.33 (0-100)	100 (16.66-100)	0.056 ^a
Energy/vitality	52.34 ±18.21	52.64±21.75	0.921 ^b
Mental health	64 (36-92)	59.46±18.68	0.189 ^a
Social functionality	62.50 (0-100)	75 (0-100)	<0.001 ^a
Pain	65 (0-100)	77.50 (0-100)	<0.001 ^a
General health	52.88±14.24	62.77±17.18	<0.001 ^b

a: Mann Whitney-U test, b: T-test

Considering the relationship between working time, quality of life and self-report symptoms; a positive relationship between working time and tinnitus, hearing loss, sleep problems, inattention, and fatigue. There was a negative correlation with the sub-dimensions of the quality of life index (p<0.05). The relationship between working time, VAS scores and quality of life is presented in Table III.

Table III. The relationship between working time in noisy environments and VAS scores and quality of life.

VAS	Mean±sd or median (min-max)	Working Time (years) 11 (1-47)	
		correlation coefficient (r)	p*
Tinnitus	3 (0-6)	0.19	0.039
Hearing Loss	2 (0-7)	0.42	<0.001
Dizziness	2 (0-8)	0.25	0.007
Insomnia	3 (0-7)	0.36	<0.001
Inattention	3 (0-6)	0.21	0.023
Anxiety	4 (0-10)	0.08	0.386
Fatigue	5 (2-9)	0.27	0.004
SF-36			
Physical function	85.00 (10-100)	-0.54	<0.001
Physical role restriction	75.00 (0-100)	-0.63	<0.001
Emotional role	83.33 (0-100)	-0.40	<0.001
Energy/vitality	52.34 ±18.21	-0.56	<0.001
Mental health	64 (36-92)	-0.51	<0.001
Social functionality	62.50 (0-100)	-0.29	0.002
Pain	65 (0-100)	-0.34	<0.001
General health	52.88±14.24	-0.37	<0.001

VAS: Visual Analogue Scale, SF-36: Short Form-36

DISCUSSION

Noise, which harms human health, is examined under two headings; acoustic trauma and chronic workplace noise. Acoustic trauma describes sudden, short-term, very loud sounds (such as a shotgun explosion). It mainly damages human health directly mechanically, and some recovery can be observed after trauma. Chronic workplace noise describes prolonged exposure to loud sounds. Health problems due to chronic exposure occur over a period of time but are more permanent (15). This study investigated the quality of life and self-reported symptoms in individuals exposed to chronic workplace noise. In our study, the quality of life and self-report tinnitus, hearing loss, dizziness, sleep problem, inattention and anxiety scores of the workers working in noisy environments were worse than the control group.

Workplace noise is thought to affect the peripheral organs in the inner ear both metabolically and ischemically (16). Reactive oxygen species (ROS) is a normal byproduct of cellular respiration metabolism. Noise causes an increase in the level of ROS in the inner ear. Increased ROS level causes oxidative damage to DNA, proteins, cell surface receptors and membrane lipids (17). In addition, vasoconstriction occurs in the blood vessels supplying the cochlea due to noise exposure. Thus, slowing the blood flow to the cochlea affects the hair cells. These theories also explain the vestibular loss observed in some individuals with NIHL. Both vestibular and auditory receptors share the membranous labyrinth, and the same end artery provides blood flow. Therefore, increased ROS or decreased blood flow to the inner ear can cause auditory and vestibular symptoms. Although there are many studies on NIHL in the literature, noise-induced vestibular loss and tinnitus are current issues, and interest is increasing daily. A study conducted in the USA reported that the prevalence of self-report hearing loss and tinnitus in individuals exposed to noise was higher than in individuals not exposed to noise, and the prevalence of hearing loss and tinnitus was 23% and 15%, respectively (18).

Another study using VAS reported that the prevalence of tinnitus, hearing loss and vertigo attacks in workers was 76.2%, 52.4% and 30.9%, respectively (19). In our study, the prevalence of tinnitus, hearing loss and dizziness were 82%, 73.9% and 67.6%, respectively. These differences in prevalence may be due to the method used to reveal the symptoms and the differences in the questions. Yes/no answers are very sharp decisions, and individuals must respond according to the dominant side. The VAS, which is used as a useful tool for grading pain, can be used to detect and rate many other symptoms, as we used in our study. With VAS, symptoms can be graded from 0 to 10. Therefore, mild symptoms are also considered in the evaluations with VAS, and the prevalence may increase. The reason why dizziness is more prevalent in our study may be our questioning of all types of dizziness (vertigo, disequilibrium, presyncope or lightheadedness).

Noise is a non-specific biological stressor that can affect the entire physiological system of the body beyond the inner ear. The effects of noise on stress have been investigated, and it has been reported that it causes negative changes in stress hormones (20). Due to these hormonal changes, individuals' heart rate, respiratory rate and blood pressure increase while their attention level decreases. Consistent with the literature in our study, it was determined that the noise group experienced more sleep problems, inattention and anxiety than the control group (21-24). These negatives have often been associated with sleep annoyance. Beheshti et al., stated in their study that noise causes annoyance, and annoyance also causes sleep problems (21). In other words, they emphasized that noise indirectly causes sleep disturbance by causing noise annoyance. Similarly, Beutel et al., stated that noise annoyance triggers stress, and stress can worsen psychiatric disorders such as anxiety (24).

Quality of life, defined as individuals' perception of their position in life about their goals, expectations, standards and concerns, is directly related to the health status of individuals. Therefore, the noise exposure of workers who have to work to survive can affect the quality of life and the health of workers. Otoghile et al., evaluated the workers' quality of life working in the sawmill with the World Health Organization Quality of Life (WHO-QoL) (25). They reported a significant decrease in the general, physical and psychological components of the workers' quality of life due to occupational noise. In another study, the quality of life of workers working in noisy environments was evaluated with the WHO-QoL (13). The authors reported that the workers' social and physical quality of life scores were worse than the control group, and there was no difference between the mental and environmental quality of life scores. In our study, unlike these studies, we evaluated workers' quality of life with SF-36. Physical function, physical role restriction, social functionality, pain and general health scores, which are sub-dimensions of the scale, were worse than the control group. Therefore, the physiological and psychological effects of noise on individuals may have reduced their quality of life (21-24).

Although noise is a type of pollution, such as soil and water pollution, it is considered less important because it is not permanent (it disappears with the termination of the noise). However, the effects of noise can cause permanent health problems. The effects of noise can be reduced by some applicable methods, such as informing the workers more about noise, encouraging them to use hearing protection, and making noisy/quiet environment rotations at specific intervals. In this way, the adverse effects that will affect the workers' health and work performance can be reduced.

CONCLUSION

Our study determined that the quality of life and self-reported tinnitus, hearing loss, dizziness, insomnia, inattention and anxiety scores of the workers working in noisy environments were worse than the control group. By taking more precautions against workplace noise, workers' health and working performance can be protected.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Ethics Committee of Karabük University Non-Interventional Clinical Research (approval number: 2021/-657).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept – E.S., Ç,K.; Design - E.S., Ç,K.; Supervision – N.Y.; Resources - E.S., Ç,K.; Materials - E.S., Ç,K.; Data Collection and/or Processing - E.S., Ç,K.; Analysis and/ or Interpretation - E.S., Ç,K. N.Y.; Literature Search E.S., Ç,K. N.Y.; Writing Manuscript - E.S., Ç,K. N.Y.; Critical Review - N.Y.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

1. Tak S, Davis RR, Calvert GM. Exposure to hazardous workplace noise and use of hearing protection devices among US workers- NHANES, 1999–2004. *Am J Ind Med* 2009; 52(5):358–71.
2. Kerns E, Masterson EA, Themann CL, Calvert GM. Cardiovascular conditions, hearing difficulty, and occupational noise exposure within U.S. industries and occupations. *Am J Ind Med* 2018; 61:477–91.
3. Eurostat. Work and Health in the EU: A Statistical Portrait, Luxembourg Office for Official Publications of the European Communities. 2004 <http://edz.bib.uni-mannheim.de/www-edz/pdf/eurostat/04/KS-57-04-807-EN-N-EN.pdf> (Last viewed 16 December 2022).
4. Feder K, Michaud D, McNamee J, Fitzpatrick E, Davies, H. Leroux T. Prevalence of hazardous occupational noise exposure, hearing loss, and hearing protection usage among a representative sample of working Canadians. *J Occup Environ Med* 2017; 59(1): 92–113.
5. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Ind Med* 2005; 48(6):446–58.
6. Yokoyama K, Iijima S, Ito H, Kan M. The socio-economic impact of occupational diseases and injuries. *Ind Health* 2013; 51(5):459–61.
7. Almaayeh M, Al-Musa A, Khader YS. Prevalence of noise induced hearing loss among Jordanian industrial workers and its associated factors. *Work* 2018; 61(2):267–71.
8. Themann C L, Suter AH, Stephenson MR. National research agenda for the prevention of occupational hearing loss-Part 1. *Sem. Hear* 2013; 34(3): 145–207.
9. Nkosi V, Claassen N, Vuyi K. Occupational noise-induced hearing loss prevalence and noise abatement techniques in a steel – making plant. *Occup Health Southern Afr* 2015; 25:12–18.
10. Yilmaz N, Ila K, Soylemez E, Ozdek A. Evaluation of vestibular system with vHIT in industrial workers with noise-induced hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275(11): 2659- 65.
11. Basner M, Babisch W, Davis A, Brink M, Clark C, Janssen S, Stansfeld S. Auditory and non-auditory effects of noise on health *Lancet* 2014; 383(9925): 1325–32.
12. Akan Z. Yilmaz A. Ozdemir O. Ali KM. Noise Pollution, Psychiatric Symptoms and Quality of Life: Noise Problem in the East Region of Turkey. *Annals of Medical Research* 2021; 9(2):75–81.
13. Orhan HB. Müjdecı B. Investigation of health-related quality of life in factory workers who work in noisy environments. *Medeniyet Medical Journal* 2016; 31(1):37-45.
14. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G. Kısa Form-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12:102-6.
15. Themann CL, Masterson EA. Occupational noise exposure: A review of its effects, epidemiology, and impact with recommendations for reducing its burden. *J Acoust Soc Am* 2019; 146(5):3879.
16. Themann CL, Masterson EA. Occupational noise exposure: A review of its effects, epidemiology, and impact with recommendations for reducing its burden. *J Acoust Soc Am* 2019; 146(5):3879.
17. Kurabi A, Keithley EM, Housley GD, Ryan AF, Wong AC. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2017; 349:129-37.
18. Masterson EA, Themann CL, Luckhaupt SE, Li J, Calvert GM. Hearing difficulty and tinnitus among U.S. workers and non-workers in 2007. *Am J Ind Med* 2016; 59(4):290-300.
19. Al Kindy SA. Do long-term noise exposure cause equilibrium problems? A cross-sectional study. *Saudi J Health Sci* 2017; 6:88-91.
20. Centrell RW. Physiological effects of noise, *Otolaryngologic Clinics of North America* 1979; 12: 537–49.
21. Beheshti MH, Koohpaei A, Chahack AF, Emkani M, Kianmehr M, Hajizadeh R. Relationship between the Dose of Noise Exposure with Sleep Quality and Noise Annoyance in Industrial Workers. *Research J. Pharm. and Tech* 2018; 11(10):4581-6.

22. Halperin D. Environmental noise and sleep disturbances: A threat to health? *Sleep Sci* 2014; 7(4):209-12.
23. Basner M, Brink M, Bristow A, de Kluizenaar Y, Finegold L, Hong J, Janssen SA, Klæboe R, Leroux T, Liebl A, Matsui T, Schwela D, Sliwinska-Kowalska M, Sörqvist P. ICBEN review of research on the biological effects of noise 2011–2014. *Noise Health* 2015; 17:57–82.
24. Beutel ME, Jünger C, Klein EM, Wild P, Lackner K, Blettner M, Binder H, Michal M, Wiltink J, Brähler E, Münzel T. Noise Annoyance Is Associated with Depression and Anxiety in the General Population- The Contribution of Aircraft Noise. *PLoS One* 2016; 11(5):e0155357.
25. Otoghile B, Onakoya PA, Otoghile CC. Effects of occupational noise on quality of life. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2018; 4:1142-6.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Mutay ASLAN
Department of Medical Biochemistry,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Türkiye
mutayaslan@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi / Received : September 26, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : November 07, 2023
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atf

**Barut Z., Aslan M., Ceker T., Yılmaz C.,
Oztuzun A., Circirli B., Dinc B., Aycan IO.**
High-Density Lipoprotein Subfraction
Changes in End-Stage Liver Failure
Akd Med J 2024;10(3): 542-549

Zerrin BARUT
Faculty of Dentistry, Antalya Bilim University,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-6289-5562

Mutay ASLAN
Department of Medical Biochemistry,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-0660-971X

Tugce CEKER
Department of Medical Biochemistry,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-8874-2241

Cagatay YILMAZ
Department of Medical Biochemistry,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4880-5900

Aleyna OZTUZUN
Department of Medical Biochemistry,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3744-6490

Burke CIRCIRLI
Department of Medical Biotechnology,
Institute of Health Sciences, Akdeniz University,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-2479-5122

Bora DINC
Department of Anesthesiology and Reanimation,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-5700-8917

Ilker Onguc AYCAN
Department of Anesthesiology and Reanimation,
Akdeniz University Faculty of Medicine,
Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-8159-5680

High-Density Lipoprotein Subfraction Changes in End-Stage Liver Failure

Son Dönem Karaciğer Yetmezliğinde Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Subfraksiyon Değişiklikleri

ABSTRACT

Objective:

This work was designed to ascertain high-density lipoprotein (HDL) subfractions and HDL-related enzyme alterations in end stage liver failure (ESLF).

Material and Methods:

Twenty patients with ESLF and twenty control subjects (liver donors) were chosen for the study. Before the transplant, serum samples from each patient and control were evaluated. Continuous disc polyacrylamide gel electrophoresis was performed to determine HDL subfraction changes and ELISA was carried out to determine serum levels of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), apolipoprotein A-1 (Apo A1) and cholesteryl ester transfer protein (CETP).

Results:

Liver failure patients had significantly higher levels of triglycerides (TG) and very low-density lipoprotein (VLDL) compared to healthy donors. Additionally, these patients showed significant increases in levels of aspartate aminotransaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransaminase (ALT), and blood urea nitrogen (BUN), while albumin was notably lower compared to controls. Even though HDL cholesterol concentrations were not considerably altered between the two groups, ESLF patients had a marked raise in the HDL-large subfraction and a significant decline in the HDL-small subfraction in contrast to controls. Moreover, liver failure patients had considerably lower serum Apo A1 levels compared to healthy controls, but there was no significant difference in LCAT and CETP levels between the two groups.

Conclusion:

HDL subfraction profile can distinguish between healthy donors and liver failure patients. The results also indicate that levels of Apo A1, which performs a crucial function in HDL metabolism, are lower in ESLF. This decrease in HDL-small subfractions may be due to impaired anabolism resulting from hepatic failure.

Key Words:

End-stage liver failure, HDL Subfractions, Apo A1, CETP, LCAT

DOI: 10.53394/akd.1366089

ÖZ

Amaç:

Bu çalışma, son dönem karaciğer yetmezliğinde (ESLF) yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) alt fraksiyonlarını ve HDL ile ilişkili enzim değişikliklerini belirlemek için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

Çalışma için 20 ESLF hastası ve 20 kontrol (karaciğer donörü) kişi seçildi. Nakil öncesinde her hasta ve kontrolden alınan serum örnekleri değerlendirildi. HDL alt fraksiyon değişikliklerini belirlemek için sürekli disk poliakrilamid jel elektroforezi yapıldı ve lesitin-kolesterol asiltransferaz (LCAT), apolipoprotein A-1 (Apo A1) ve kolesterol ester transfer proteininin (CETP) serum seviyelerini belirlemek için ELISA yapıldı.

Bulgular:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, sağlıklı donörlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek trigliserit (TG) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyeleri vardı. Ek olarak, bu hastalarda aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT) ve kan üre nitrojeni (BUN) düzeylerinde önemli artışlar görülürken, albümin kontrollere kıyasla belirgin şekilde düşüktü. HDL kolesterol konsantrasyonları iki grup arasında önemli ölçüde değişirse de, ESLF hastalarında kontrollerin aksine HDL-büyük alt bölümünde belirgin bir artış ve HDL-küçük alt bölümünde önemli bir düşüş vardı. Ayrıca karaciğer yetmezliği olan hastaların serum Apo A1 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre oldukça düşüktü ancak LCAT ve CETP düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç:

HDL alt fraksiyon profili, sağlıklı donörler ile karaciğer yetmezliği olan hastaları birbirinden ayırabilir. Sonuçlar ayrıca HDL metabolizmasında çok önemli bir işlevi yerine getiren Apo A1 düzeylerinin ESLF'de daha düşük olduğunu göstermektedir. HDL-küçük alt fraksiyonlarındaki bu azalma, hepatik yetmezlikten kaynaklanan bozulmuş anabolizmaya bağlı olabilir.

Anahtar Kelimeler:

Son Dönem Karaciğer Yetmezliği, HDL Subfraksiyonları, Apo A1, CETP, LCAT

INTRODUCTION

End-stage liver failure, with distortion of hepatic architecture and formation of regenerative nodules, represents the late stage of progressive hepatic fibrosis (1). End-stage liver failure is an advanced stage of cirrhosis which is irreversible, and the only treatment option is liver transplantation. However, in some etiologic conditions (e.g. chronic viral hepatitis C and alcoholic liver disease) reversibility has been demonstrated in early-stage cirrhosis following treatment of the underlying cause (2).

Although varying geographically, alcoholism, chronic viral hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are the most common cause of ESLF, in western countries (3). Chronic viral hepatitis B is reported to be the main cause of ESLF in the Asia-Pacific region (4). Apart from these, there are many other less common causes such as hemochromatosis and Wilson's disease, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis (5). Some cases with undetermined etiology are accepted as idiopathic or cryptogenic cirrhosis (5). Hepatic fibrosis, nodulation, and lobule destruction lead to decreased hepatocellular mass, decreased hepatic function and changes in blood flow in patients with ESLF (1).

Acting as a central organ in lipoprotein metabolism, the liver not only mediates selective cholesterol uptake from HDL but also facilitates HDL endocytosis and degradation (6). Cholesterol delivery to the liver, from peripheral tissues, is mediated by HDL (7). Apolipoprotein A1 (Apo A1), the major protein of HDL, is synthesized in the liver and enters the circulation where it interacts with various cell types through membrane transporters called ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) (8). This interaction allows the movement of cholesterol and phospholipids to Apo A1 resulting in the formation of mature HDL particles enriched in cholesterol. HDL interacts with scavenger receptor class B member 1 (SR-B1) receptors in the liver and transfers its cholesterol (9). Triglyceride can also be transported to circulating HDL from VLDL and low-density lipoprotein (LDL) particles by means of CETP activity. Liver Kupffer cells are known to be the main source of circulating CETP (10).

HDL is known to be protective against atherosclerosis and various studies have shown a negative correlation between plasma HDL-cholesterol (HDL-C) levels and the incidence of coronary artery disease (11, 12). As detailed above, the protective role of HDL against atherosclerosis stems from its involvement in a transport event called reverse cholesterol transport, which transports excess cholesterol from peripheral tissues back to the liver. Reverse cholesterol transport involves more than one step. These are respectively; transferal of free cholesterol from cells to HDL, esterification of free cholesterol in HDL by LCAT, and transfer of ester cholesterol to lipoproteins containing apolipoprotein (apo)-B via CETP (13). It has been suggested that disorders related to these steps involved in reverse cholesterol transport can be accountable for the occurrence of coronary artery disease. The question of whether cholesterol ester transfer from HDL to apo-B-containing lipoproteins via CETP is beneficial or harmful is still not fully clarified. There is research suggesting that CETP may have both an atherogenic and anti-atherogenic role (14). Due to its central function in reverse cholesterol transport, the LCAT enzyme is also an important protein and changes in LCAT protein levels have been implicated in the development of coronary artery disease (15). Liver failure may cause dyslipidemia by impairing hepatic

lipid metabolism and in addition, impaired hepatic lipid metabolism may add to the advancement of chronic liver disease (16). Significant changes occur in both the level and the composition of lipoproteins and apolipoproteins in parallel to the severity of parenchymal damage in the liver (17). Lipid and lipoprotein changes that take place in ESLF can also be related to decreased levels and activity of circulating enzymes that modify lipoproteins such as LCAT and hepatic lipase (18). Impaired liver function significantly inhibits hepatic Apo A1 synthesis and Apo A1 serum levels are negatively correlated with severe liver damage (19). The hypothesis of our study was that ESLF could impact on HDL size and metabolism which could affect reverse cholesterol transport and endothelial protective properties of HDL. In this work, we targeted to compare HDL subfraction profile and HDL-related enzymes in healthy liver donors and in patients with liver failure due to varying etiology.

MATERIALS and METHODS

Study Groups

Blood samples were obtained from 20 voluntary liver donors and 20 liver failure patients. Nine liver failure patients had hepatic encephalopathy, while 11 did not. The age range of the study participants was between 19-65 years. The total of 40 subjects were divided into two groups as liver failure (n=20) and healthy donors (n=20). Subjects having oncological, hematological, respiratory system, central nervous system (CNS) disease, coronary insufficiency, renal failure, malnutrition, diabetes, traumatic brain injury or cadaver liver transplantation and who were receiving antipsychotic medication were excluded from the study. This study was reviewed and approved by the Akdeniz University Clinical Research Ethics Committee (08/02/2023 – Reference number: 70904504/67). The work was conducted in accordance with the principles of Research and Publication Ethics and the Helsinki Declaration; permission was obtained from relevant institutions to conduct the study, and informed consent was obtained from the participants, explaining the purpose and scope of the study. The Clinical Trials protocol record has been completed (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05958420).

Laboratory Measurements

Blood was collected from all patients before surgery. Triglycerides, total cholesterol and HDL-cholesterol were measured by enzymatic colorimetric methods on a Roche Cobas 8000 Modular Analyzer (Basel, Switzerland). LDL-cholesterol and VLDL-cholesterol were calculated by the Friedewald formula (20). Serum creatinine, albumin, ALT, AST, ALP and BUN were determined colorimetrically on a Roche Cobas 8000 Modular Analyzer.

HDL Subfraction Analysis

Quantimetrix Lipoprint HDL System (Redondo Beach, CA, USA) was used for the analysis of HDL subfractions as previously described (21).

Measurement of Apolipoprotein A1 Levels

Serum Apo A1 levels were determined with a human Apo A1 enzyme-linked immunoassay kit (catalog no. E1535Hu; Shanghai, China) following the company's guidelines. Apo A1 concentrations in the samples were calculated from a standard curve constructed with known Apo A1 standards.

Measurement of Cholesterol Ester Transfer Protein Levels

Serum CETP concentrations were measured with a human CETP enzyme-linked immunoassay kit (catalog no. E1515Hu; Shanghai, China) following the company's guidelines. CETP concentrations in the samples were calculated from a standard curve constructed with known CETP standards.

Measurement of Lecithin Cholesterol Acyltransferase Levels

Serum LCAT concentrations were measured with a human LCAT enzyme-linked immunoassay kit (catalog no. E2262Hu; Shanghai, China) following the company's guidelines. LCAT concentrations in the samples were calculated from a standard curve constructed with known LCAT standards.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism software, version 9.0.0 for Windows operating system (GraphPad Software, San Diego, California, USA). A P value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis for each measurement is indicated in the figure and table legends.

RESULTS

Serum Biochemistry

Laboratory values in donor and liver failure groups are given in Table I. Triglyceride, VLDL-cholesterol, ALT, AST, ALP, and BUN levels were significantly higher in the liver failure group compared to the donor group. Albumin levels were significantly lower in the liver failure group compared to the donor group. Total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, and creatinine levels were not significantly different between the groups.

Changes in HDL Subfractions

Figure 1A shows a representative liver failure group and donor gel tube after completion of electrophoresis. Electrophoretic migration takes place from the top to the bottom of the tube. LDL/VLDL is the slowest migrating band, while albumin is the most migrating particle. HDL particles are fractionated in the middle part of the gel. Figure 1B-C shows illustrations of densitometric scans of liver failure patient and donor groups. The distribution of HDL subfractions in donor and liver failure groups is given in Table II. HDL subfractions 1-3 and HDL-large concentrations were meaningfully greater in the liver failure patients in

contrast to controls. HDL subfractions 5-10, HDL-intermediate and HDL-small concentrations were considerably reduced in the liver failure group in contrast to controls.

Apo A1 Levels

Apo A1 levels are shown in Figure 2A. Apo A1 levels were significantly lower in the liver failure group compared to the donor group. The Apo A1 levels (mean \pm SEM) measured in the donor and liver failure groups were 3.98 ± 1.78 and 2.55 ± 0.92 g/L, respectively.

CETP Levels

CETP levels are shown as a bar graph in Figure 2B. Although not significant, a decrease in CETP activity was observed in the liver failure group compared to the donor group. The CETP levels (mean \pm SEM) measured in the donor and liver failure groups were 2.20 ± 0.92 and 1.65 ± 0.22 μ g/ml, respectively.

LCAT Levels

LCAT levels are shown in Figure 2C. No significant change was observed between the donor and liver failure groups. The LCAT levels (mean \pm SEM) measured in the donor and liver failure groups were 4.37 ± 1.93 and 3.72 ± 0.30 μ g/ml, respectively.

DISCUSSION

This study investigated HDL subfractions and HDL-related enzyme levels in patients with ESLF. The primary cause for liver failure in the patient group was cryptogenic cirrhosis (n=11), followed by hepatitis B (n=3), hepatitis C (n=2) and cancer (n=2). The etiology in the remaining patients was recorded as sclerosing cholangitis (n=1) and primary biliary cirrhosis (n=1). The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and the Child-Turcotte-Pugh scores (CTP) were used to assess prognosis in liver failure patients. The mean MELD and CTP scores calculated in liver failure patients were 16 and 7.7, respectively. A MELD score of > 40 and < 9 predicts a 71.3 % and 1.9 % mortality rate, respectively (22). The CTP score designates three classes as A = 5-6 points, B = 7-9 points and C = 10-15 points (18). Class A, B and C patients have 10, 30 and 70-80 % mortality rates, respectively (23). Serum bilirubin (mg/dL), serum creatinine (mg/dL) and International Normalized Ratio (INR) predict survival rate in MELD scoring (24) which is calculated by using the formula: $9.57 \times \log_e(\text{creatinine}) + 3.78 \times \log_e(\text{total bilirubin}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 6.43$. CTP is graded by five measures of liver disease including ascites, encephalopathy, serum bilirubin (mg/dL), serum albumin (g/dL) and INR (23). Each measure is scored from 1 to 3, with 3 indicating the most severe dysregulation. The final CTP score is calculated by totaling the score for each parameter (23).

As previously mentioned, the major cause for ESLF in the patient group was cryptogenic cirrhosis, which leads to liver failure of unknown etiology without clear histologic and clinical criteria. Studies report that non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a predominant cause in the development of cryptogenic cirrhosis (25). The most common laboratory finding in NASH patients is a 2-3-fold increase in plasma serum transaminase levels and ALP levels may also be elevated in patients (26). A significant decrease in serum albumin, hypertriglyceridemia and elevated VLDL are also reported in cases with NASH, as observed herein (26, 27) (Table I).

Table I. Laboratory values in donor and liver failure groups

Variable	Donor (n=20)	Liver failure (n=20)
Triglyceride (mg/dL)	104.1 \pm 34.05	136.6 \pm 43.28*
Total Cholesterol (mg/dL)	179.90 \pm 39.99	203.80 \pm 42.61
HDL-Cholesterol (mg/dL)	50.55 \pm 16.75	45.52 \pm 17.70
LDL-Cholesterol (mg/dL)	110.30 \pm 25.97	95.50 \pm 24.81
VLDL-Cholesterol (mg/dL)	17.27 \pm 5.65	22.67 \pm 7.19*
Creatinine (mg/dL)	0.69 \pm 0.23	0.74 \pm 0.17
ALT (U/L)	23.65 \pm 18.29	60.54 \pm 46.07*
AST (U/L)	20.95 \pm 5.74	75.40 \pm 43.80*
ALP (U/L)	75.35 \pm 21.74	187.30 \pm 151.80*
BUN (mg/dL)	11.48 \pm 3.02	16.37 \pm 7.90*
Albumin (g/dL)	4.27 \pm 0.35	2.97 \pm 0.67*

All values are mean \pm SD. Statistical analysis was performed by Student's t test or Mann Whitney U test. *p<0,05 vs. donor group. Abbreviations: HDL, high-density lipoprotein; LDL low-density lipoprotein; VLDL, very low-density lipoprotein; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen.

NASH is different from steatosis in terms of its course. It can progress to fibrosis, leading to cirrhosis and even death from terminal liver disease. In general, fibrosis develops in half of patients with NASH, while 15% develop cirrhosis and 3% develop liver failure or progress to liver transplantation (28).

Specific enzyme deficiencies are held responsible for lipid and lipoprotein changes observed in liver failure. The initial phase of HDL synthesis occurring in the liver includes the production of Apo A1. Apo A1 is the operational protein of HDL and initiates the development of pre-beta HDL by taking up cholesterol and phospholipids from hepatocytes via the ABCA1 transporter (29). Circulating HDLs are lipoproteins in the density range 1.063-1.21 g/ml. The small Apo A1-containing HDL particles (pre-beta HDL) are characterized by pre-beta mobility on agarose gel electrophoresis, while most HDL particles migrate with alpha mobility (30). HDL lipoproteins are also separated by non-denaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis. Subfractions 1-3 match up to large HDL, while 4-7 include intermediate HDL subfractions. Subfractions 8-10 are classified as small HDL particles. HDL subfraction analysis in our study showed a clear change towards the larger HDL subclasses in liver failure patients and a significant reduction in smaller HDL subfractions (Figure 1 and Table II).

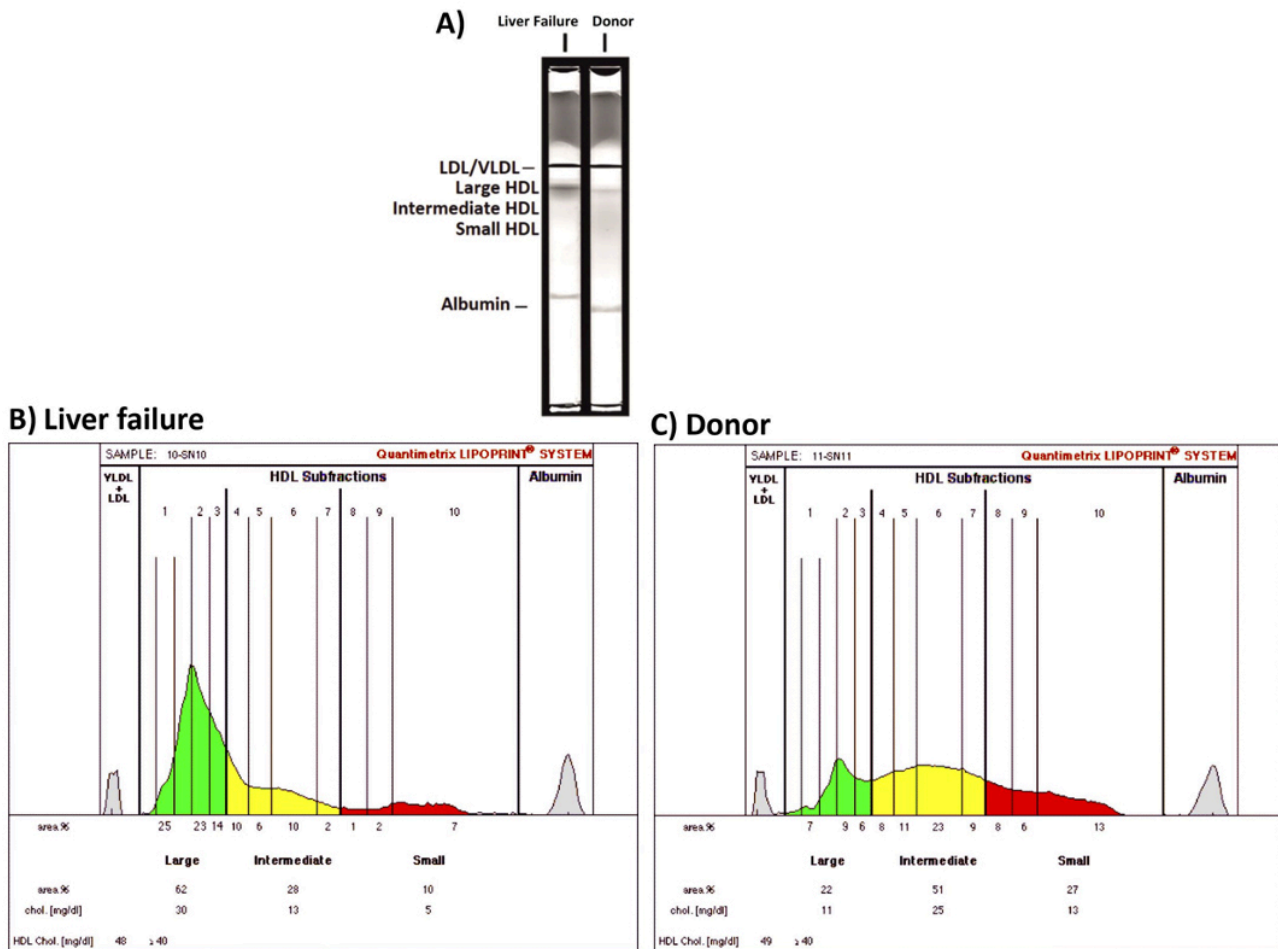


Figure 1. Electrophoresis of High-Density lipoproteins A) Appearance of electrophoretic relocation of two gel tubes from a subject with liver failure and a healthy donor. B) Illustrative densitometric scan of a liver failure subject. C) Illustrative densitometric scan of a donor.

Table II. HDL subfraction analysis in donor and liver failure groups

Variable	Donor (n=20)	Liver failure (n=20)
HDL-1 (%)	10.46 ± 3.73	26.62 ± 10.06*
HDL-2 (%)	10.72 ± 3.99	18.93 ± 5.48*
HDL-3 (%)	7.45 ± 3.58	10.10 ± 2.88*
HDL-4 (%)	8.96 ± 3.36	8.73 ± 1.29
HDL-5 (%)	9.04 ± 1.79	6.73 ± 2.34*
HDL-6 (%)	18.90 ± 3.70	11.15 ± 5.21*
HDL-7 (%)	8.15 ± 2.42	3.48 ± 2.16*
HDL-8 (%)	7.26 ± 2.22	2.89 ± 1.77*
HDL-9 (%)	6.09 ± 1.85	2.57 ± 1.31*
HDL-10 (%)	12.99 ± 4.80	8.22 ± 3.53*
HDL Large (%)	28.63 ± 9.49	55.64 ± 13.87*
HDL Inter. (%)	45.06 ± 4.23	30.10 ± 10.01*
HDL Small (%)	26.34 ± 8.20	13.69 ± 5.88*

All values are Mean ± SD. Statistical analysis was performed by Student's t-test or Mann Whitney U test. HDL; high-density lipoprotein, Inter.; intermediate. *, p<0.05 vs. donor group.

The significant decrease in the smaller HDL fractions observed in liver failure is likely due to impaired synthesis of Apo A1 by the liver. Indeed, there was a noteworthy drop in circulating Apo AI concentrations in liver failure subjects (Figure 2A). There are studies reporting that decreases in plasma apolipoprotein levels are positively correlated with the severity of liver failure (31).

We observed a nonsignificant reduction in LCAT activity in liver failure patients (Figure 2C). Studies have reported that LCAT activity is correlated with plasma albumin values which was significantly decreased in the liver failure group (32). Depression of LCAT activity in liver failure leads to an increase in free cholesterol and lecithin levels with a parallel decrease in cholesterol ester and lysolecithin content (33). Studies have reported that reduced LCAT activity in liver failure leads to low cholesterol ester levels in HDL lipoprotein which are comparably enriched in phospholipids and triglycerides (34). No major changes were observed in CETP levels among the donor and liver failure groups (Figure 2B). Our results are in accord with earlier reports that have also shown normal levels of CETP in liver cirrhosis (18).

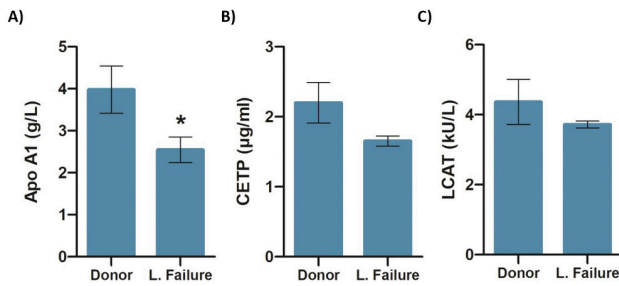


Figure 2. A) Serum apolipoprotein A1 (Apo A1) protein levels. Values are mean \pm SEM (n=20). Statistical analysis was done by Student's t test. *, $p < 0,05$ vs. donor group. B) Serum CETP levels. Values are mean \pm SEM (n=20). Statistical analysis within each group was done by Mann-Whitney U test. No significant difference was observed among the groups. C) Serum LCAT levels. Values are mean \pm SEM (n=20). Statistical analysis within each group was done by Mann-Whitney U test. No significant difference was observed among the groups.

Studies evaluating the risk of coronary artery disease in ESLF are conflicting. The etiology of liver failure is important in the development of coronary artery disease. Despite studies showing that the risk of atherosclerosis is high in NASH-dependent liver failure there are also studies reporting that liver failure is protective against coronary artery disease (35, 36). Studies have shown that HDL subfraction analyses are more predictive of coronary artery disease risk than total HDL cholesterol measurements (37). HDL-large shows an inverse correlation with atherosclerosis formation while HDL-small shows a direct correlation (38). We observed that HDL-large concentrations were notably higher, while HDL-small concentrations were considerably reduced in the liver failure subjects in contrast to the donors, suggesting a decreased risk for atherosclerosis in the liver failure group. On the other hand, liver failure patients have decreased Apo A1 levels which may well unfavorably influence the protective function of HDL against inflammation and oxidative stress (39).

Limitations

It is worth noting some limitations of the work. CETP and LCAT concentrations were only determined by ELISA. However, we can't rule out that both levels and activities of these enzymes can contribute to the HDL changes observed in ESLF. Additional studies are also needed to determine LDL subfraction profile in ESLF patients and its possible role in the assessment of atherosclerosis risk in ESLF.

CONCLUSION

In summary, our work reveals that liver failure significantly alters HDL subfractions and Apo A1 levels. Accordingly, such changes in HDL composition may be clinically pertinent and expand our capability to screen the progress of liver failure in associated patients.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Akdeniz University Clinical Research Ethics Committee (08/02/2023 – Reference number: 70904504/67).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author contributions:

Concept - Z.B., M.A.; Design - Z.B., M.A.; Supervision - Z.B., M.A.; Resources - M.A.; Materials - M.A., B.D., İ.A.; Data Collection and/or Processing – M.A., B.D., İ.A., T.Ç., Ç.Y., A.Ö., B.Ç.; Analysis and/ or Interpretation - T.Ç., Ç.Y., A.Ö., B.Ç.; Literature Search - M.A., T.Ç.; Writing Manuscript - M.A., Z.B.; Critical Review – Z.B.

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

This work was supported by grants from Akdeniz University Research Foundation (grant no #TSA-2018-2785 and #TTU-2021-5605).

Data availability

Data obtained and analyzed in the work are not publicly available due to ethical limitations involving human subjects but are available from the corresponding author on reasonable request.

1. Zuñiga-Aguilar E, Ramirez-Fernandez O. Fibrosis and hepatic regeneration mechanism. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2022; 7:9.
2. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med* 2017; 32(2):213-28.
3. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 20(6):388-98.
4. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, George J, Al Mahtab M, Akbar SMF, Jia J, Tian Q, Aggarwal R, Muljono DH, Omata M, Ooka Y, Han KH, Lee HW, Jaffri W, Butt AS, Chong CH, Lim SG, Pwu RF, Chen DS. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(2):167-28.
5. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(23):7312-24.
6. Röhl C, Stangl H. HDL endocytosis and resecretion. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831(11):1626-33.
7. Arvind A, Osganian SA, Cohen DE, Corey KE. Lipid and Lipoprotein Metabolism in Liver Disease. 2019 Jul 21. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors., *Endotext*. MDText.com, Inc.; 2000.
8. Wang D, Hiebl V, Xu T, Ladurner A, Atanasov AG, Heiss EH, Dirsch VM. Impact of natural products on the cholesterol transporter ABCA1. *J Ethnopharmacol* 2020; 249:112444.
9. Kent AP, Stylianou IM. Scavenger receptor class B member 1 protein: hepatic regulation and its effects on lipids, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. *Hepat Med* 2011; 3:29-44.
10. Wang Y, van der Tuin S, Tjeerdema N, van Dam AD, Rensen SS, Hendriks T, Berbée JF, Atanasovska B, Fu J, Hoekstra M, Bekkering S, Rixen NP, Buurman WA, Greve JW, Hofker MH, Shiri-Sverdlov R, Meijer OC, Smit JW, Havekes LM, van Dijk KW, Rensen PC. Plasma cholesteryl ester transfer protein is predominantly derived from Kupffer cells. *Hepatology* 2015; 62(6):1710-22.
11. HDL Function and Size in Patients with On-Target LDL Plasma Levels and a First-Onset ACS. Cordeiro A, Muñoz-García N, Padró T, Vilahur G, Bertomeu-González V, Escribano D, Flores E, Zuazola P, Badimon L. *Int J Mol Sci* 2023; 24(6):5391.
12. Ahmed HM, Miller M, Nasir K, McEvoy JW, Herrington D, Blumenthal RS, Blaha MJ. Primary Low Level of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risks of Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and Death: Results From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2016; 183(10):875-83.
13. Abe RJ, Abe JI, Nguyen MTH, Olmsted-Davis EA, Mamun A, Banerjee P, Cooke JP, Fang L, Pownall H, Le NT. Free Cholesterol Bioavailability and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2022; 24(5):323-36.
14. Colombo GI, Bianconi V, Bonomi A, Simonelli S, Amato M, Frigerio B, Ravani A, Vitali C, Sansaro D, Coggi D, Mannarino MR, Savonen KP, Kurl S, Gigante B, Smit AJ, Giral P, Tremoli E, Calabresi L, Veglia F, Pirro M, Baldassarre D, On Behalf Of The Improve Study Group. The Association between HDL-C and Subclinical Atherosclerosis Depends on CETP Plasma Concentration: Insights from the IMPROVE Study. *Biomedicines* 2021; 9(3):286.
15. Calabresi L, Franceschini G. Lecithin:cholesterol acyltransferase, high-density lipoproteins, and atheroprotection in humans. *Trends Cardiovasc Med* 2010; 20(2):50-53.
16. Paul B, Lewinska M, Andersen JB. Lipid alterations in chronic liver disease and liver cancer. *JHEP Rep* 2022; 4(6):100479.
17. Perla FM, Prelati M, Lavorato M, Visicchio D, Anania C. The Role of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)* 2017; 4(6):46.
18. Iglesias A, Arranz M, Alvarez JJ, Perales J, Villar J, Herrera E, Lasunción MA. Cholesteryl ester transfer activity in liver disease and cholestasis, and its relation with fatty acid composition of lipoprotein lipids. *Clin Chim Acta* 1996 ; 248(2):157-74.
19. Loria P, Marchesini G, Nascimbeni F, Ballestri S, Maurantonio M, Carubbi F, Ratzu V, Lonardo A. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology. *Atherosclerosis* 2014; 232(1):99-109.

20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6):499-502.
21. Doğan S, Aslan I, Eryılmaz R, Ensari CO, Bilecik T, Aslan M. Early postoperative changes of HDL subfraction profile and HDL-associated enzymes after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2013; 23(12):1973-80.
22. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124(1):91-6.
23. Tisoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. (2023). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>.
24. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3(1):50-60.
25. Patel N, Sharma B, Samant H. Cryptogenic Cirrhosis. (2023). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534228/>.
26. Hadizadeh F, Faghihimani E, Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017; 8(2):11-26.
27. Corey KE, Vuppalanchi R, Wilson LA, Cummings OW, Chalasani N; NASH CRN. NASH resolution is associated with improvements in HDL and triglyceride levels but not improvement in LDL or non-HDL-C levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(3):301-9.
28. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology* 2020; 158(7):1851-64.
29. Bailey A, Mohiuddin SS. Biochemistry, High Density Lipoprotein. (2022) In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549802/>.
30. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, Krauss RM, Otvos JD, Remaley AT, Schaefer EJ. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem* 2011; 57(3):392-410.
31. Deprince A, Haas JT, Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol Metab* 2020; 42:101092.
32. Day RC, Harry DS, Owen JS, Foo AY, McIntyre N. Lecithin-cholesterol acyltransferase and the lipoprotein abnormalities of parenchymal liver disease. *Clin Sci (Lond)* 1979; 56(6):575-83.
33. Simon JB, Scheig R. Serum cholesterol esterification in liver disease. *N Engl J Med* 1970; 283(16):841-6.
34. Privitera G, Spadaro L, Marchisello S, Fede G, Purrello F. Abnormalities of Lipoprotein Levels in Liver Cirrhosis: Clinical Relevance. *Dig Dis Sci* 2018; 63(1):16-26.
35. Kadayifci A, Tan V, Ursell PC, Merriman RB, Bass NM. Clinical and pathologic risk factors for atherosclerosis in cirrhosis: a comparison between NASH-related cirrhosis and cirrhosis due to other aetiologies. *J Hepatol* 2008; 49(4):595-9.
36. Berzigotti A, Bonfiglioli A, Muscari A, Bianchi G, Libassi S, Bernardi M, Zoli M. Reduced prevalence of ischemic events and abnormal supraortic flow patterns in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2005; 25(2):331-6.
37. Sodr e FL, Castanho VS, Castilho LN, de Barros-Mazon S, de Faria EC. High-density lipoprotein subfractions in normolipidemic individuals without clinical atherosclerosis lipoprotein subfractions in an adult population. *J Clin Lab Anal* 2006; 20(3):113-7.
38. Masulli M, Patti L, Riccardi G, Vaccaro O, Annuzzi G, Ebbesson SO, Fabsitz RR, Howard WJ, Otvos JD, Roman MJ, Wang H, Weissman NJ, Howard BV, Rivellese AA. Relation among lipoprotein subfractions and carotid atherosclerosis in Alaskan Eskimos (from the GOCADAN Study). *Am J Cardiol* 2009; 104(11):1516-21.
39. Rohatgi A, Westertep M, von Eckardstein A, Remaley A, Rye KA. HDL in the 21st Century: A Multifunctional Roadmap for Future HDL Research. *Circulation* 2021; 143(23):2293-2309.

Correspondence address
Yazışma adresi

Ali Osman AVCI
Lokman Hekim Üniversitesi,
Ankara Hastanesi,
Sincan Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Ankara Türkiye
aoavci@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 30 Eylül 2023
Kabul Tarihi / Accepted : 25 Haziran 2024
E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as
Bu makalede yapılacak atıf

Avcı AO.
Seksen beş Yaş ve Üzerindeki Hastalarda
Serum Lipidleri ile Koroner Arter Hastalığı
Arasındaki İlişki

Akd Tıp D 2024;10(3): 550-557

Ali Osman AVCI
Lokman Hekim Üniversitesi,
Ankara Hastanesi,
Sincan Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Ankara Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-5849-5988

Seksen beş Yaş ve Üzerindeki Hastalarda Serum Lipidleri ile Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

The Relationship Between Serum Lipids and Coronary Artery Disease in Patients Aged 85 and Over

ÖZ

Amaç:

Bu çalışmanın amacı 85 yaş ve üzerindeki hastalarda serum lipid düzeyleri ve özellikle düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesi ile koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler:

Bu çalışma retrospektif olarak Ocak 2020-Temmuz 2023 tarihleri arasında hastaneye kabul edilen 85 yaş ve üzerinde olanların hasta dosyaları taranarak yapılmıştır. KAH tanısı konulan hastalar ile KAH tanısı olmayan hastaların serum lipid profilleri incelenmiştir. Hastaların serum lipid konsantrasyonları Cobas 501 ile ölçüldü. İstatistiksel analiz SPSS ile yapıldı. Normal dağılım için değişkenler Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Çalışmaya toplam 726 hasta alınmış olup bunların 433'ü kadın (% 59,6) 293'ü erkek (% 40,4) hastalardan oluşmaktadır. Hastalar serum LDL-K seviyelerine göre üç gruba ayrıldı. KAH oranı LDL-K < 70 mg/dl altında olan grupta %40,6, LDL-K 70-130 mg/dl olan grupta %37,2, LDL-K > 130 mg/dl olan grupta %38,2 olarak saptandı. KAH olanların 142'si kadın (% 51,3), 135'i erkek (% 48,7) hasta olduğu görülmüştür.

Sonuç:

KAH, serum lipid düzeylerinden bağımsız olarak yaşla birlikte artmaktadır. İleri yaşta KAH sıklığı açısından kadın-erkek oranı yaklaşık olarak eşit hale gelmektedir. Seksen beş yaş ve üzerindeki hastalarda serum lipid seviyeleri ve özellikle LDL-K ile KAH hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler:

Seksen beş yaş ve üzeri, Koroner arter hastalığı, LDL, HDL, TK, TG

ABSTRACT

Objective:

The aim of this study is to investigate the relationship between serum lipid levels, especially low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level, and coronary artery disease (CAD) in patients aged 85 and over.

Material and Methods:

This study was conducted retrospectively by scanning the patient files of those aged 85 and over who were admitted to the hospital between January 2020 and July 2023. Serum lipid profiles of patients diagnosed with CAD and patients without CAD were examined. Serum lipid concentrations of the patients were measured with Cobas 501. Statistical analysis was done with SPSS. Variables were tested for normal distribution with the Kolmogorov Smirnov test. Mann-Whitney U test was used for comparisons. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results:

A total of 726 patients were included in the study, 433 of whom were female (59.6%) and 293 were male (40.4%). Patients were divided into three groups according to LDL-C level. The CAD rate was found to be 40.6% in the group with LDL-C < 70 mg/dl, 37.2% in the group with LDL-C 70-130 mg/dl, and 38.2% in the group with LDL-C > 130 mg/dl. Of those with CAD, 142 were female (51.3%) and 135 were male (48.7%).

Conclusion:

CAD increases with age, independent of serum lipid levels. In terms of CAD frequency, the ratio between men and women becomes approximately equal in older ages. It was observed that there was no statistically significant relationship between serum lipid levels, especially LDL-C, and CAD in patients aged 85 years and above.

Key Words:

Eighty-five years and above, Coronary artery disease, LDL, HDL, TC, TG

GİRİŞ

Teknolojinin ilerlemesi, hayat standartlarının yükselmesi ve tıbbi teşhis ve tedavi imkanlarının gelişmesi sonucu bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Yaşlanan nüfusla birlikte yaşlanmaya bağlı hastalıkların görülme sıklığı da artıyor. Yaşlanma hastalıkları arasında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açık ara en yüksek prevalansa sahiptir. Dünyada KVH oranı yaklaşık % 1,72 olarak tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde ise 1990 yılından itibaren devam eden Türk toplumunda mevcut kardiyovasküler risk faktörlerini ve bu faktörlerin KVH üzerindeki etkisini inceleyen TEKHARF (Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışma verilerine göre (2017 yılı itibarıyla); KVH'nın 15 yaş ve üzerinde erkeklerde % 3,8, kadınlarda % 2,3 ve

45-54 yaş grubunda % 6, 55-64 yaş grubunda % 17 ve 65 yaş ve üzerindeki bireylerde % 28 oranında olduğu bildirilmiştir (2).

KVH içerisinde en önemlisi koroner aterosklerozdur. Ateroskleroz, arter duvarını etkileyen ve subendotelial alanda ilerleyici lipit birikimi ile karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (3). 1948 yılında başlayan ve halen devam eden, bugünkü adıyla "Framingham Kalp Çalışması" yazarları ilk olarak 1960'larda yüksek total kolesterolün (TK) KVH'a neden olduğunu ileri sürmüşler ve o tarihten itibaren bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır (4). Yapılan bu çalışmalarda düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-K) kardiyovasküler hastalıklarda nedensel bir faktör olduğu öne sürülmüştür (5). Çok sayıda randomize klinik çalışmanın sonuçları, LDL-K seviyelerinin azalmasının, aterosklerotik kardiyovasküler (KV) olay riskinde orantılı bir azalmayla sonuçlandığını göstermiştir (6-10).

Modern toplumların bireyleri, fizyolojik olduğuna inanılan seviyeleri büyük ölçüde aşan LDL-K düzeyleriyle karşı karşıyadır. LDL-K'nin optimal plazma konsantrasyonu 25 mg/dl civarındadır, çünkü bu değer üzerinde LDL-K reseptörleri tamamen doymuştur (11). Ayrıca genetik olarak düşük LDL-K düzeyine sahip bireylerin daha sağlıklı olduğu ve KV olay görülme sıklığının çok azaldığına dair çalışmalar vardır (12, 13). Bu ve benzeri çalışmalar ve gözlemler, çok düşük LDL-K düzeylerine ulaşmanın güvenli bir şekilde ek klinik KV faydalar sağlayabileceği fikrini ortaya koymuştur (14).

Yaşlı insanlar arasında, özellikle de çok yaşlılar (> 85 yaş) arasında, bir risk faktörü olarak kolesterolün önemi ise tartışmalı bir konudur. Ayrıca, her iki cinsiyette de yaşla birlikte LDL-K'nin artabileceği de yaygın olarak kabul edilmektedir (15).

Bütün bu bilgilere zıt olarak çok düşük LDL-K (< 70 mg/dl) değerlerinin, özellikle çok yaşlı hastalarda KVH riskini arttırdığı, hatta akut miyokard enfarktüsü (AMI) sonrası yüksek mortalite nedeni olduğunu ileri süren çalışmalar da vardır (16, 17). Hatta yüksek LDL-K seviyelerinin bütün nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (18). Bunun yanında LDL-K yüksekliğinin orta yaşlı insanlarda tüm nedenlere bağlı mortalite için bir risk faktörü olduğu, ancak yaşlılarda mortaliteyi azalttığını ileri süren çalışmalar da vardır (19).

Yakın zamanda yapılan sistemik bir incelemede 60 yaş üzerinde 68.000'den fazla hastayı kapsayan çok geniş kapsamlı bir kohort çalışmasında yüksek LDL-K'ye sahip olanların daha uzun ömürlü olduğu bildirilmiştir (20, 21).

Son olarak yaşlı insanlarda yüksek LDL-K seviyelerinin herkeste değil, genetik olarak uygun olanlarda uzun ömürlü olmayla ilişkili olacağı, ancak genetik olarak bazı kişilerde tam tersine zararlı olacağı, bu nedenle genetik risk profiline belirlenmesine ihtiyaç olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (22).

Serum lipidleri ve özellikle LDL-K ile KAH ilişkisine dair

bu kadar çok sayıda ve birbirleriyle çelişen sonuçlar bildirilen çalışmalar var. Ülkemizde bu konuda en kapsamlı çalışma olan TEKHARF çalışmasında 85 yaş ve üzerindeki hastalarla ilgili bir değerlendirme bulunmamaktadır. Bu nedenlerle bu çalışmanın amacı, ülkemizde 85 yaş ve üzerindeki hastalarda serum lipid düzeyleri ve özellikle LDL-K ile KAH arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif olarak hastane veri kayıt sistemi taranarak yapılmıştır. Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi Sincan Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne Ocak 2020-Temmuz 2023 tarihleri arasında gelen hastalardan 85 yaş ve üzerinde olanların hasta dosyaları taranmıştır. Bu hastalardan acil servis, Kardiyoloji veya Dahiliye polikliniklerinde muayene edilen ve koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılan ve anjiyografi sonucuna göre medikal tedavi, stent takılması veya koroner bypass operasyonu kararı verilenler (KAH tanısı konan hastalar) ile KAH tanısı almayan hastaların serum lipid profilleri incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Seksen beş yaş ve üzeri olmak.
- Koroner anjiyografi yapılmış olmak.
- Serum lipid profillerine koroner anjiyografi yapıldığı günlerde bakılmış olması.

Çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- Seksen beş yaşın altında olanlar.
- Koroner arter bypass veya stentli olanlar.
- Koroner anjiyografi yapılmamış olanlar.
- Koroner anjiyografi yapıldığı günlerde serum lipid profillerine bakılmayalar.

Hastaların serum lipid konsantrasyonları Cobas 501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ile ölçüldü. LDL-K'yi hesaplamak için Friedewald [TC-(HDL-K+(TG/5))] formülü kullanılmış, TG >400 mg/dl

olan hastaların (Sadece 4 hasta) LDL-K düzeyi direkt yöntem ile ölçülmüştür.

Bu çalışma Lokman Hekim Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.07.2023 tarih ve 2023/118 no.lu kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Helsinki bildirgesine, Araştırma ve Yayın Etiğine uygun olarak yapılmıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için çalışmaya alınan hastalardan onam alınmamıştır.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler 64-bit Windows uyumlu SPSS (version 26.0, SPSS, Chicago, IL, USA, License by IBM SPSS Statistic release 26.0.0.0 64 bit edition) ile yapıldı. Normal dağılım için sürekli değişkenler Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Sürekli (sayısal ölçüm) değişken özelliği gösteren veriler için en düşük, en yüksek, ortalama ve standart sapma değerleri verildi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler frekans ve oranları ile ifade edildi, Ki Kare (Chi Square) testi kullanılarak karşılaştırıldı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 726 hasta alınmış olup bunların 433'ü kadın (% 59,6) 293'ü erkek (% 40,4) hastalardan oluşmaktadır. Kadın hastaların yaşı 85-105, ortalama 89,9±3,38 yıl; erkek hastaların yaşı 85-97, ortalama 89,30±2,27 yıl idi. Hastalar LDL-K seviyesine göre 70 mg/dl'nin altında olanlar (Toplam 165 hasta, 94 kadın, 71 erkek), 70-130 mg/dl arasında olanlar (Toplam 425 hasta, 240 kadın, 185 erkek) ve 130 mg/dl'nin üzerinde olanlar (Toplam 136 hasta, 99 kadın, 37 erkek) olarak 3 gruba ayrıldı.

LDL-K <70 mg/dl'nin altında olan hastaların özellikleri ve KAH olan ve olmayan hastaların serum lipid düzeylerinin karşılaştırması Tablo I'de özetlenmiştir.

Burada görüleceği gibi sadece HDL-K açısından KAH

Tablo I. LDL-K <70 mg/dl Olan (n:165) Hastaların Özellikleri ve Serum Lipid Profilleri

	KAH Olan (n:67, Kadın:32 Erkek:35)				KAH Olmayan (n:98, Kadın:62 Erkek:36)				P Değeri
	En Düşük	En Yüksek	Ort.	St.Sp.	En Düşük	En Yüksek	Ort.	St.Sp.	
Hasta Yaşı (Toplam)	85	101	89,77	3,50	85	99	89,91	3,08	0,443
Kadın	85	101	90,43	4,15	85	99	90,03	3,28	0,994
Erkek	85	96	89,17	2,69	86	97	89,72	2,75	0,371
LDL-K (Toplam)	18,04	69,54	55,33	11,72	18	69,50	53,64	12,41	0,393
Kadın	19,04	68,46	55,53	11,59	18	69,50	53,41	12,64	0,425
Erkek	25	69,54	55,15	12,01	19	68,94	54,03	12,16	0,637
HDL-K (Toplam)	15	68	42,44	11,18	12	82	45,80	13,87	0,100
Kadın	15	68	40,03	10,92	12	82	48,37	14,07	0,004
Erkek	24	67	44,65	11,12	14	73	41,38	12,50	0,308
TK (Toplam)	59	156	119,13	17,57	81	167	121,57	21,03	0,595
Kadın	59	156	118,78	20,54	81	167	125,46	21,74	0,160
Erkek	85	143	119,45	14,64	85	167	114,86	18,15	0,167
TG (Toplam)	34,80	279,20	106,56	50,19	38,10	470,30	110,74	77,08	0,434
Kadın	49,30	279,20	115,87	50,58	38,10	470,30	118,52	82,71	0,311
Erkek	34,80	267,80	98,04	49	41,40	393,70	97,33	65,21	0,601

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid
Ort.: Ortalama, St.Sp.: Standart sapma

olan ve olmayan kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,004$) görülmekte; LDL-K, TK ve TG açısından KAH olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

LDL-K 70-130 mg/dl arasında olan hastaların özellikleri ve KAH olan ve olmayan hastaların serum lipid düzeylerinin karşılaştırması Tablo II'de özetlenmiştir. Burada görüleceği gibi sadece TK açısından KAH olan

Tablo II. LDL-K 70-130 mg/dl Olan (n:425) Hastaların Özellikleri ve Serum Lipid Profilleri

	KAH Olan (n:158, Kadın:77 Erkek:81)				KAH Olmayan (n:267, Kadın:163 Erkek:104)				P Değeri
	En Düşük	En Yüksek	Ort.	St.Sp.	En Düşük	En Yüksek	Ort.	St.Sp.	
Hasta Yaşı (Toplam)	85	101	89,91	2,77	85	105	89,60	3,08	0,116
Kadın	85	101	90,25	3,45	85	105	89,89	3,53	0,367
Erkek	85	95	89,58	1,86	85	94	89,15	2,14	0,088
LDL-K (Toplam)	70	129,40	96,35	17,52	70	130	98,53	16,52	0,153
Kadın	70,58	129,40	98,41	18,02	70,26	130	98,95	16,74	0,761
Erkek	70	129,28	94,39	16,91	70	128,90	97,87	16,24	0,144
HDL-K (Toplam)	15	109	46,48	12,59	14	112	49,01	14,76	0,060
Kadın	26	86	48,38	11,53	17	112	50,88	15,81	0,304
Erkek	15	109	44,66	13,34	14	78	46,07	12,44	0,198
TK (Toplam)	125	234	166,79	23,38	87	238	171,19	25,74	0,041
Kadın	126	215	171,40	22,92	111	227	174,01	25,18	0,316
Erkek	125	234	162,41	23,11	87	238	166,77	26,11	0,157
TG (Toplam)	21,90	602,70	125,51	66,95	40,30	529,70	123,65	60,95	0,829
Kadın	43,20	344,50	124,69	57,50	46	368	125,20	56,90	0,936
Erkek	21,90	602,70	126,28	75,19	40,30	529,70	121,22	67,02	0,545

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid
Ort.: Ortalama, St.Sp.: Standart Sapma.

ve olmayan toplam hastalar arasında (cinsiyet farkı olmaksızın) istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,041$) görülmekte, ancak KAH olmayan hastaların TK ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir. LDL-K, HDL-K ve TG açısından KAH olan ve olmayan hasta-

lar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. LDL-K 130 mg/dl'nin üzerinde olan hastaların özellikleri ve KAH olan ve olmayan hastaların serum lipid düzeylerinin karşılaştırması Tablo III'de özetlenmiştir. Burada görüleceği gibi HDL-K ($p=0,044$), TK ($p=0,008$)

Tablo III. LDL-K >130 mg/dl Olan (n:136) Hastaların Özellikleri ve Serum Lipid Profilleri

	KAH Olan (n:52, Kadın:33 Erkek:19)				KAH Olmayan (n:84, Kadın:66 Erkek:18)				P Değeri
	En Düşük	En Yüksek	Ort.	St.Sp.	En Düşük	En Yüksek	Ort.	St.Sp.	
Hasta Yaşı (Toplam)	86	95	88,90	2,48	85	97	89,41	2,83	0,343
Kadın	86	95	89,14	2,55	85	97	89,46	2,92	0,72
Erkek	86	94	88,42	2,34	85	95	89,22	2,55	0,248
LDL-K (Toplam)	130,76	196,12	147,10	14,16	130,20	186,32	151,29	15,36	0,099
Kadın	130,76	196,12	147,09	14,03	130,20	186,32	152,76	15,38	0,059
Erkek	131,64	185	147,13	14,77	131	173,94	145,93	12,98	0,855
HDL-K (Toplam)	24	99	48,25	15,02	28	100	53,16	15,36	0,044
Kadın	24	99	50,66	17,21	30	100	55,56	15,16	0,067
Erkek	31	62	44,05	9,13	28	72	44,38	13	0,703
TK (Toplam)	144	278	223,26	25,87	188	278	234,10	21,36	0,008
Kadın	198	278	230,15	21,07	195	278	237,36	20,48	0,069
Erkek	144	276	211,31	29,50	188	275	222,16	20,75	0,171
TG (Toplam)	40,40	306,80	146,76	65,93	57,60	394,80	155,64	69,74	0,579
Kadın	49	306,80	161,76	67,30	57,60	394,80	152,52	68,55	0,292
Erkek	40,40	272,10	120,71	55,99	71,90	311	167,07	74,83	0,031

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid
Ort.: Ortalama, St.Sp.: Standart Sapma.

ve TG ($p=0,031$) açısından KAH olan ve olmayan toplam hastalar arasında (cinsiyet farkı olmaksızın) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmekte; ancak bu fark TK ve TG ortalaması daha yüksek olan hastalarda KAH olmayanların daha fazla olması şeklindedir. LDL-K açısından KAH olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bütün hastalar değerlendirildiğinde: LDL-K seviyesine göre KAH oranları LDL-K <70 olan grupta % 40,6, LDL-K 70-130 arası grupta % 37,2 ve LDL-K >130 olan grupta % 38,2 olarak görülmüştür. Toplamda ise 726 hastanın 277'sinde (% 38,2) KAH saptanmıştır. KAH

olanların 142'si kadın (% 51,3), 135'i erkek (% 48,7) hastalardan oluştuğu görülmektedir (Tablo IV).

Tablo IV. LDL-K Düzeyine Göre KAH Olan ve Olmayan Hastaların Oranları

	KAH (+)		KAH (-)			
	n	%	n	%	n	%
Hastalar (Toplam)	726	100	277	38,2	449	61,8
Kadın	433	59,6	142	51,3	291	64,8
Erkek	293	40,4	135	48,7	158	35,2
LDL-K <70	165	22,72	67	40,6	98	59,4
Kadın	94	57	32	47,8	62	63,3
Erkek	71	43	35	52,2	36	36,7
LDL-K 70-130	425	58,54	158	37,2	267	62,8
Kadın	240	56,5	77	48,7	163	61
Erkek	185	43,5	81	51,3	104	39
LDL-K >130	136	18,74	52	38,2	84	61,8
Kadın	99	72,8	33	63,5	66	78,6
Erkek	37	27,2	19	36,5	18	21,4

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, KAH: Koroner arter hastalığı, KAH (+): Koroner arter hastalığı olanlar, KAH (-): Koroner arter hastalığı olmayanlar

Ayrıca çalışmamızda dikkati çeken birkaç bulgu daha vardır. Her ne kadar sayı olarak az da olsa bir fikir verebilme açısından önemli olabilir:

1-LDL reseptörlerinin doyma seviyesi ve dolayısıyla olması gereken ideal serum LDL-K seviyesi olarak kabul edilen 25 mg/dl'nin altında olan sadece 5 hasta saptandı, bunların ikisinde (1 kadın, 1 erkek hasta) KAH olduğu görüldü.

2-KAH açısından koruyucu olarak kabul edilen yüksek HDL-K oranlarına bakıldığında HDL-K seviyesi 60 mg/dl'nin üzerinde olan toplam 119 hasta vardı, bunların 29'unda (% 24,36) (17 kadın, 12 erkek) KAH olduğu görüldü.

3-Toplam 726 hastanın sadece dördünde TG seviyesi 400 mg/dl'nin üzerindeydi. LDL-K seviyesi 200 mg/dl'nin üzerinde olan hasta hiç yoktu. Genel olarak 85 yaş ve üzeri hastalarda ailesel hiperkolesterolemisi ve/veya hipertrigliseridemi olan hasta sayısının yok denecek kadar az olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Dünyada ilk olarak Framingham çalışması ile gündeme gelen ve KVH için en önemli risk faktörü olarak ileri sürülen serum lipid seviyeleri ve özellikle LDL-K ile KAH ilişkisi yıllardır tartışılmaktadır. Bu çalışmalardan bazılarında serum LDL-K düzeyi arttıkça KAH görülme oranının da arttığı, LDL-K düzeyinin azalmasıyla KAH riskinin azaldığı görülmektedir (4-14). Bazı çalışmalarda ise serum LDL-K düzeylerinin düşük olmasının KAH riskini arttırdığı, hatta AMI sonrası ölüm oranlarını da arttırdığı ileri sürülmektedir (16-19). Ülkemizde ise TEKHARF çalışma verilerine göre (2017 yılı itibarıyla); KAH'nın 45-54 yaş grubunda % 6, 55-64 yaş grubunda % 17 ve 65 yaş ve üzerindeki bireylerde % 28 oranında olduğu ve serum LDL-K ve TK seviyelerinin KAH açısın-

dan önemli bir risk faktörü olduğu ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla KAH görüldüğü bildirilmiştir (2).

Bizim çalışmamızda 85 yaş ve üzeri hastalarda toplam KAH oranı % 38,2 olarak saptanmıştır ki, bu sonuçlar TEKHARF çalışmasındaki artan her on yaş ile birlikte KAH'nda yaklaşık % 10 artış ile uyumaktadır. Ancak bizim çalışmamızdaki sonuçlarda 85 yaş ve üzerinde kadın-erkek farkının ortadan kalktığı, hatta LDL-K >130 mg/dl ve KAH olan hastalarda kadınların oranı % 63,5 erkeklerin oranı % 36,5 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar KAH açısından koruyucu olduğu iddia edilen kadın seks hormonlarının ileri yaşlarda azalması ve bu koruyuculuğun ortadan kalkması nedeniyle ileri yaş kadınlarda daha yüksek oranda KAH görülebilir şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca yine TEKHARF çalışmasından farklı olarak serum lipid düzeyleri ve özellikle LDL-K seviyeleri ile KAH arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ki, bu konuda çalışma sonuçlarımızla uyumlu çok sayıda makale olmasının yanı sıra TEKHARF çalışmasında 65 yaş ve üzeri grup değerlendirilmiş, 85 yaş ve üzerine dair kesin bilgimiz yoktur. Seksen beş yaş ve üzeri hastalarda toplamda % 38,2 olan KAH, LDL-K <70 mg/dl olan grupta % 40,6, LDL-K 70-130 mg/dl arası olan grupta % 37,2 ve LDL-K >130 mg/dl olan grupta ise % 38,2 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarımız da bu konudaki birçok makale ile uyumludur. İleri yaşlarda serum LDL-K en yüksek olan grupla, en düşük olan grup arasında KAH açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemesi, koroner arterlerin yaşlanma ile birlikte dejenerasyonu sonucu, eşlik eden başka hiçbir risk faktörü olmasa bile sadece yaşlanma sürecinin koroner arterlerin yapısını bozması ile izah edilebilir. Ayrıca bizim çalışmamız toplumun tamamını veya çoğunluğunu temsil etmemekte, sadece toplumun bir kesimini temsil eden retrospektif olarak yapılmış kesitsel bir araştırmadır. O nedenle sonuçlarımız bütün toplum için genelleştirilemez, belki toplumun daha geniş bir kesimini temsil eden, prospektif çalışmalar için öncülük edici olabilir.

Bu çalışmada hastaların lipid düşürücü ilaç kullanımından hiç bahsedilmediği konusu eleştirilebilir. Lipid düşürücü ilaç tedavisi alsın veya almasın, hastaların mevcut serum lipid düzeyleri ile KAH ilişkisini göstermesi açısından araştırmamızın sonuçlarını etkilemeyecektir. Çünkü, lipid düşürücü ilaçların sadece LDL-K'ü düşürmekle kalmayıp, HDL-K'ü arttırdığı, hatta bu etkilerine ilaveten koroner arterlerde plak oluşumunu engellediği veya oluşan plakları geriletmediği iddiasının doğru olduğu kabul edilse bile, 85 yaş ve üzeri hastalarda KAH ile LDL-K yüksekliği veya HDL-K düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmaması nedeniyle, ilaç kullanımının sonucu değiştirmeyeceği söylenebilir.

İkinci bir husus olarak çalışmamızda hastaların eşlik eden diğer hastalıklarından bahsedilmediği konusu akla gelebilir. Hastaların eşlik eden diğer risk faktörleri (Obezite, hipertansiyon, diyabet, sigara gibi) sonuçları etkileyebilir. Ancak birkaç nedenle eşlik eden diğer hastalıkları değerlendirmeye alınmadı:

1-De Ruijter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çok ileri yaşlardaki hastalar için KAH açısından klasik risk faktörlerinin kullanılmayacağı, yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulduğundan bahsedilmektedir (23).

2-Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, geriye dönük olarak hasta dosyalarının incelenmesi sonucu elde edilen veriler kullanılmıştır. Bu hasta dosyalarında ne kadar süredir hangi hastalıkları olduğu, bu hastalıklar için ne kadar süredir hangi tedavileri almakta oldukları, ne kadar süredir ve hangi miktarda sigara veya alkol kullanımı olduğu, beslenme ve kilo durumlarına ait bazı verilerde eksiklikler veya yanlışlıklar olabileceği için, yanlış bir sonuca varmamak amacıyla sadece net veriler olan çok ileri yaş, serum lipid düzeyleri ve kesin tanı konmuş KAH verileri esas alındı.

3-Bu çalışmaya dahil edilen hastalar koroner anjiyografi sonuçlarına göre kesin tanı konulan hastalardır. Halbuki toplumumuzda semptomatik olmadığı ve/veya KAH açısından EKG veya laboratuvar bulgusu olmadığı için koroner anjiyografi yapılmayan ve bu nedenle de KAH tanısı konmayan hastalar da vardır. Onlara da koroner anjiyografi yapılırsa daha fazla sayıda KAH tanısı alacak hastalar olabilir. Seksen beş yaş ve üzeri hastalarda koroner anjiyografi sonuçlarına göre kesin tanı konan KAH yaklaşık % 40 oranında olduğuna göre, bütün toplumda 85 yaş ve üzeri hastalarda belki % 50 civarı (Her iki kişiden birinde) KAH görülebileceği söylenebilir. Yani çok ileri yaşlarda bu kadar sık rastlanan bir hastalık için, yaş dışında diğer risk faktörlerinin etkisinin çok anlamlı olmayacağı söylenebilir (Serum lipid düzeyleri ve LDL-K'da olduğu gibi). Kısacası giriş kısmında da bahsedildiği gibi KAH yaşlanmaya bağlı bir hastalıktır. KAH için başka hiçbir faktör, eşlik eden başka bir hastalık olmasa da yaşın ilerlemesi ile bütün organ ve sistemlerde olduğu gibi, koroner arterlerde de yaşlanmaya bağlı dejeneratif değişiklikler olması kaçınılmazdır. İnsanın belirli bir ömrü olduğu gibi koroner arterlerin de belirli bir ömrü olacaktır denilebilir.

SONUÇ

Bütün bu bulguları değerlendirdiğimizde şu sonuçlara varabiliriz: Hastaların eşlik eden hastalıkları ve kullandığı lipid düşürücü ilaçlardan bağımsız olarak KAH yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama 40 yaşından sonra artan her 10 yaş ile birlikte KAH görülme sıklığı yaklaşık % 10 oranında artış göstermektedir. İleri yaşlarda KAH sıklığı açısından kadın-erkek oranı yaklaşık olarak eşit düzeye gelmektedir. Hatta ileri yaşlarda KAH kadınlarda erkeklerden daha fazla görülebilmektedir. Seksen beş yaş ve üzeri hastalarda serum lipid düzeyleri ve LDL-K seviyesi ile KAH arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Çok ileri yaşlar için çok düşük LDL-K veya yüksek HDL-K seviyelerinin de KAH açısından koruyucu olmadığı söylenebilir.

Etik Komite Onayı:

Bu çalışma Lokman Hekim Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.07.2023 tarih ve 2023/118 no.lu kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapılmıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için çalışmaya alınan hastalardan onam alınmamıştır.

Yazar Katkıları:

Fikir - Tasarım –Verilerin Toplanması ve İşlenmesi - Analiz ve Yorum - Literatür Taraması - Yazıyı Yazan : A.O.A.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, Alblooshi FMK, Almatrooshi MEAH, Alzaabi MEH, Al Darmaki RS, Lootah SNAH. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus* 2020; 12(7):e9349.
2. Onat A, Can G. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. A. Onat. *TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük*. 2017; 20-29.
3. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8 Suppl):C7-12.
4. Kagan A, Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N. The Framingham Study: A Prospective Study of Coronary Heart Disease. *Fed Proc* 1962; 21(4)Pt 2:52-7.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence From Genetic, Epidemiologic, and Clinical Studies. A Consensus Statement From the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32):2459-72.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering Treatment: Prospective Meta-Analysis of Data From 90,056 Participants in 14 Randomised Trials of Statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-78.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and Safety of More Intensive Lowering of LDL Cholesterol: A Meta-Analysis of Data From 170,000 Participants in 26 Randomised Trials. *Lancet*. 2010; 376(9753):1670-81.
8. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. The Effects of Lowering LDL Cholesterol with Simvastatin Plus Ezetimibe in Patients with Chronic Kidney Disease (Study of Heart and Renal Protection): A Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2011; 377(9784):2181-92.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18):1713-22.
10. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bitner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22):2097-2107.
11. Brown MS, Goldstein JL. A Receptor-Mediated Pathway for Cholesterol Homeostasis. *Science* 1986; 232(4746):34-47.
12. Glueck CJ, Kelley W, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Gartside PS. Prospective 10-Year Evaluation of Hypobetalipoproteinemia in A Cohort of 772 Firefighters and Cross-Sectional Evaluation of Hypocholesterolemia in 1,479 Men in the National Health and Nutrition Examination Survey I. *Metabolism* 1997; 46(6):625-33.
13. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and Protection Against Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2006; 354(12):1264-72.

14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halilidaj A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines For The Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification To Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1):111-88.
15. Mc Auley MT, Wilkinson DJ, Jones JJ, Kirkwood TB. A Whole-Body Mathematical Model of Cholesterol Metabolism and its Age-Associated Dysregulation. *BMC Syst Biol* 2012; 6:130.
16. Jacobs JM, Cohen A, Ein-Mor E, Stessman J. Cholesterol, statins, and Longevity From Age 70 to 90 Years. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(12):883-8.
17. Liu HH, Zhang M, Chen RZ, Zhou JY, Qian J, Dou KF, Yan HB, Li JJ. Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Oldest Old with Acute Myocardial Infarction: Is Lower The Better? *Age Ageing* 2022; 51(9):afac202.
18. Lv Y, Mao C, Yin Z, Li F, Wu X, Shi X. Healthy Ageing and Biomarkers Cohort Study (HABCS): A Cohort Profile. *BMJ Open* 2019; 9(10):e026513
19. Lv YB, Yin ZX, Chei CL, Qian HZ, Kraus VB, Zhang J, Brasher MS, Shi XM, Matchar DB, Zeng Y. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Was Inversely Associated with 3-Year All-Cause Mortality Among Chinese Oldest Old: Data From the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey. *Atherosclerosis* 2015; 239(1):137-42.
20. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N, Kendrick M, Langsjoen PH, Malhotra A, Mascitelli L, McCully KS, Ogushi Y, Okuyama H, Rosch PJ, Schersten T, Sultan S, Sundberg R. Lack of An Association Or An Inverse Association Between Low-Density-Lipoprotein Cholesterol and Mortality in The Elderly: A Systematic Review. *BMJ Open* 2016; 6(6):e010401.
21. Bathum L, Depont Christensen R, Engers Pedersen L, Lyngsie Pedersen P, Larsen J, Nexøe J. Association of Lipoprotein Levels With Mortality in Subjects Aged 50 + Without Previous Diabetes or Cardiovascular Disease: A Population-Based Register Study. *Scand J Prim Health Care* 2013; 31(3):172-80.
22. Postmus I, Deelen J, Sedaghat S, Trompet S, de Craen AJ, Heijmans BT, Franco OH, Hofman A, Dehghan A, Slagboom PE, Westendorp RG, Jukema JW. LDL Cholesterol Still A Problem in Old Age? A Mendelian Randomization Study. *Int J Epidemiol* 2015; 44(2):604-12.
23. de Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, den Elzen WP, de Craen AJ, le Cessie S, Gussekloo J. Use of Framingham Risk Score and New Biomarkers to Predict Cardiovascular Mortality in Older People: Population Based Observational Cohort Study. *BMJ* 2009; 338:a3083.

ORIGINAL ARTICLE

Özgün Araştırma

Correspondence address
Yazışma adresi

Sule ATALAY MERT
Ankara Etlik City Hospital,
Gynecology and Obstetrics Clinic,
Ankara, Türkiye
drsuleatalay@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : December 09, 2023
Kabul Tarihi / Accepted : February 19, 2024
E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as

Bu makalede yapılacak atıf

Atalay Mert S., Kinay T., Kurt A., Ozgurluk I., Keskin HL.

The Effect of Antenatal Education and Pregnancy Exercises on Delivery Outcomes

Akd Med J 2024;10(3): 558-563

Sule ATALAY MERT
Ankara Etlik City Hospital,
Gynecology and Obstetrics Clinic,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-5711-3933

Tugba KINAY
Ankara Etlik City Hospital,
Gynecology and Obstetrics Clinic,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-5340-1025

Ahmet KURT
Ankara Etlik City Hospital,
Gynecology and Obstetrics Clinic,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-8402-5675

Izzet OZGURLUK
Ankara Etlik City Hospital,
Gynecology and Obstetrics Clinic,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-9553-9265

Huseyin Levent KESKIN
Ankara Etlik City Hospital,
Gynecology and Obstetrics Clinic,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2268-3821

The Effect of Antenatal Education and Pregnancy Exercises on Delivery Outcomes

Antenatal Eğitim ve Gebelik Egzersizlerinin Doğum Sonuçları Üzerine Etkisi

ABSTRACT

Objective:

To assess the impact of pregnancy school training and exercises on obstetric outcomes in a tertiary center.

Material and Methods:

We conducted a retrospective evaluation of pregnant women who participated in pregnancy school exercises between January and April 2023 and had term deliveries. These pregnant women received theoretical education, relaxation, and breathing exercises. Pregnant women who did not attend the pregnancy school were included in the control group.

Results:

In the study group, we evaluated 175 pregnant women who attended prenatal education, while the control group consisted of 175 pregnant women who did not attend prenatal education. The rate of nulliparous patients was 74.9% (n = 131) in the study group and 56.6% (n = 99) in the control group (p < 0.001). The rate of oxytocin augmentation was 28.6% (n = 50) in the study group and 46.9% (n = 82) in the control group (p < 0.001). The episiotomy rate was lower in the study group 41.7% (n = 73) compared to the control group 54.9% (n = 96), p = 0.014, and the cesarean section rate was also lower in the study group compared to the control group (p = 0.024).

Conclusion:

Pregnant women who regularly attend pregnancy school in the early weeks experience a significant reduction in the need for episiotomies, oxytocin supplements, and cesarean section rates. These positive outcomes are attributed to the benefits of pelvic floor exercises. Therefore, we recommend encouraging all pregnant women to participate in pregnancy school training in the early weeks to support natural birthing processes.

Key Words:

Antenatal education, pregnancy exercises, cesarean section, vaginal delivery, pregnancy education school

ÖZ

Amaç:

Tersiyer bir merkezdeki gebe okulu teorik eğitimleri ve egzersizlerinin obstetrik sonuçlara etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler:

Tersiyer bir merkezdeki Ocak 2023-Nisan 2023 tarihleri arasında gebe okulu teorik ve egzersiz eğitimlerine katılmış, miadında doğumu gerçekleştiren gebelerin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olan, vajinal yolla doğuma engel durumu olan, fetal malprezantasyonu bulunan gebeler çalışma dışında bırakıldı. Gebelere teorik eğitim, gevşeme egzersizleri, pelvik taban kontrolü için nefes-plates egzersizleri yaptırıldı. Kontrol grubuna ise gebe okuluna katılmamış miadında doğum yapan gebeler dahil edildi.

Bulgular:

Çalışmada eğitime katılan 175 gebe çalışma grubu ve antenatal eğitime katılmayan 175 gebe kontrol grubu olmak üzere toplam 350 gebe değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması çalışma grubunda $27,89 \pm 4,85$, kontrol grubunda $26,53 \pm 5,50$ olarak bulundu ($p = 0,016$). Nullipar hasta oranı çalışma grubunda %74,9 ($n = 131$) iken kontrol grubunda %56,6 ($n = 99$) idi ($p < 0,001$). Çalışma grubunda oksitosinle augmentasyon oranı % 28,6 ($n = 50$) iken kontrol grubunda %46,9 ($n = 82$) idi ($p < 0,001$). Çalışma grubunda epizyotomi oranı (sırasıyla %41,7 ($n = 73$), %54,9 ($n = 96$), $p = 0,014$) ve sezaryen doğum oranı (sırasıyla %24 ($n = 42$), %34,9 ($n = 61$), $p = 0,024$) kontrol grubundan daha düşük idi.

Sonuç:

Gebe okulu eğitimlerine sıklıkla hiç doğum yapmamış gebelerin katıldığı, ayrıca düzenli olarak erken haftalarda katılan gebelerde pelvik taban egzersizleri ve ağrı yönetimi sayesinde epizyotomi ihtiyacı, oksitosin takviyesi ve sezaryen oranlarında anlamlı azalma görüldü. Bu nedenle tüm gebelerin uygun merkezlerde sadece psikolojik hazırlık için değil doğal ve müdahalesiz doğum süreçleri için de erken haftalardan itibaren düzenli olarak gebe okulu eğitimlerine katılmaları teşvik edilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

Antenatal eğitim, gebe egzersizleri, sezaryen doğum, vajinal doğum, gebe okulu

INTRODUCTION

Pregnancy, childbirth, and the postnatal period are normal physiological processes, but they require increased healthcare attention. Antenatal training and exercises are designed to ensure a healthy pregnancy for both the mother and the fetus, a controlled delivery process, and proper postpartum care (1, 2). According to the World Health Organization (WHO), 68% of women in developing countries and 98% of women in developed countries receive

antenatal care (3). In our country, the Ministry of Health has officially included postpartum preparation education in its services through a circular on "Pregnancy School, Pregnancy Information Class, Postpartum Preparation, and Counseling Centers"(4).

The mode of delivery varies worldwide, depending on medical indications and the mother's social and psychological status. Publications support the rapid increase in mothers' preferences for cesarean sections over the last 20 years, both globally and in Turkey, except for medical reasons. According to the WHO, the ideal cesarean section rate should range between 10 and 15% (5, 6). To address the rising cesarean section rates in Turkey and promote a healthier birthing process and postpartum period, theoretical antenatal education, regular exercise, and counseling services are offered to pregnant women, with training certificates provided (3). Our study aimed to investigate whether the increased awareness of pregnant women who received theoretical antenatal education about the birthing process at the pregnancy school and engaged in regular exercises had any impact on the rates of episiotomy, oxytocin augmentation, delivery methods, and neonatal outcomes.

MATERIAL and METHOD

We conducted our study in accordance with the Declaration of Helsinki and relevant regulations issued by the Ministry of Health of the Republic of Turkey. The study received approval from the "Ankara Etlik City Hospital Ethics Committee" on August 9, 2023 (No. 450). We conducted a retrospective analysis of data from pregnant women who participated in both theoretical and exercise training at a tertiary center between January 1, 2023, and April 1, 2023, with expected due dates around July 15. We included pregnant women who attended a total of 5 weeks of training, comprising 30 minutes of theoretical instruction and 30 minutes of exercise, at least once.

In the control group, we assessed patients who had not attended the pregnancy school, had not participated in exercise programs, but had experienced term pregnancies and deliveries at our center. We excluded pregnant women with a history of uterine surgery, systemic diseases that could impede vaginal delivery (e.g., epilepsy, advanced myopia, respiratory or cardiac conditions), or fetal malpresentation. We also excluded those for whom data was inaccessible or who continued their follow-up at another center or gave birth elsewhere. During the training, pregnant women received theoretical information on pregnancy physiology, nutrition, postpartum neonatal care, and breastfeeding. They also engaged in relaxation, breathing, and pelvic exercises to prepare for childbirth. The control group consisted of pregnant women who did not attend the pregnancy school and gave birth at the same center. We gathered data from the participants' records, including age, last menstrual period, any fetal or maternal complications, history of uterine surgery, systemic diseases,

oxytocin augmentation, week of delivery, delivery indications, delivery mode, birth weight, Apgar scores at 1 and 5 minutes, episiotomy, and attendance details for pregnancy school classes.

Antenatal Education and Exercise Program

In the pregnancy school, a four-week theoretical training program covered topics such as pregnancy anatomy, physiology, screening tests, nutrition, psychology, self-care, birth mechanisms, pain management, exercises for childbirth, breastfeeding, and family planning.

After the 20th week of pregnancy, physiotherapists guided the participants in a 30-minute exercise program conducted three times a week, following the theoretical training. It involved warm-ups, relaxation exercises, breathing techniques, pelvic floor exercises, plate exercises, and cooling exercises. Massaging the abdominal and sacral regions during labor was recommended for pain relief. The breathing exercises aimed to provide oxygen to both the mother and the baby during childbirth while minimizing the perception of pain.

Statistics

A power analysis indicated that we required 175 cases in each group to achieve a standard effect size of 0.39, a 5% margin of error, and 95% power. We conducted statistical analyses using IBM SPSS 26.0 software. Continuous variables were analyzed using an independent T-test, and categorical variables were examined with the chi-square test. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. Frequencies were described with percentages.

RESULTS

Between January and April 2023, out of the 465 pregnant women who attended the pregnancy school, we excluded 115 individuals, constituting 24.7% of the total. The exclusions comprised pregnant women who were still expecting 14.8%, those with fetal malpresentation 3.22%, or those with a history of prior uterine surgery 3.01%. This resulted in a remaining total of 350 pregnant women for our study, evenly divided into two groups: 175 in the study group (those who received antenatal education) and 175 in the control group (those who did not). The average age of patients in the study group was 27.89 ± 4.85 , while in the control group, it was 26.53 ± 5.50 . The study group was composed of 74.9% nulliparous patients, while the control group had 56.6%. Gravida, parity, and the number of living children were all significantly lower in the study group, demographical data were detailed in Table I ($p < 0.001$).

There was no significant age difference between pregnant women who delivered vaginally (28.1 ± 5.03) and those who underwent cesarean sections (27.1 ± 4.15), $p = 0.237$. The study group had a lower rate of oxytocin augmentation 28.6% ($n = 50$) compared to the control group 46.9% ($n = 82$), $p = 0.001$. The episiotomy rate was also lower in

the study group 41.7% ($n = 73$) compared to the control group 54.9% ($n = 96$), $p = 0.014$. Cesarean section rates were significantly lower in the study group 24% ($n = 42$) compared to the control group 34.9% ($n = 61$), $p = 0.024$. It was detailed in Table I.

Table I. Comparison of sociodemographic characteristics of the study and control groups

	Study Group (N=175) Mean \pm Std. Dev.	Control group (N=175) Mean \pm Std. Dev.	p value
Age	27.89 \pm 4.85	26.53 \pm 5.50	0.016*
Gravida	1.58 \pm 0.90	2.07 \pm 1.50	<0.001*
Parity	0.34 \pm 0.64	0.84 \pm 1.32	<0.001*
Number of Abortions	0.19 \pm 0.49	0.22 \pm 0.60	0.625
Number of Living Children	0.34 \pm 0.64	0.82 \pm 1.35	<0.001*
Birth Week	39.12 \pm 1.44	39.24 \pm 1.27	0.423
Augmentation with Oxytocin (N,%)	50 (28.6%)	82 (46.9%)	<0.001*
Episiotomy (N, %)	73 (41.7%)	96 (54.9%)	0.014*
Mode of Birth (N, %)			
Vaginal Birth	133 (76%)	114 (65.1%)	0.024*
Caesarean section	42 (24%)	61 (34.9%)	
Birth Weight	3300.43 \pm 466.24	3305.26 \pm 419.57	0.919
Apgar 1	8.80 \pm 0.83	8.81 \pm 0.50	0.876
Apgar 5	9.82 \pm 0.82	9.90 \pm 0.32	0.267

Mean: average, Std. Dev: standard deviation

Data presented as mean \pm standard deviation or number (percentage)

There was no significant age difference between pregnant women who delivered vaginally (28.1 ± 5.03) and those who underwent cesarean sections (27.1 ± 4.15) ($p = 0.237$). The study group had a lower rate of oxytocin augmentation (28.6%) compared to the control group (46.9%) ($p = 0.001$). The episiotomy rate was also lower in the study group (41.7%) compared to the control group (54.9%) ($p = 0.014$). Cesarean section rates were significantly lower in the study group (24%) compared to the control group (34.9%) ($p = 0.024$).

When evaluating neonatal APGAR scores, birth weights, and birth weeks, no significant differences were found between the two groups. Notably, all 15 pregnant women excluded from the study due to cesarean sections for fetal malpresentation had reached at least 32 weeks of pregnancy (the 3rd trimester) and had attended pregnancy school education and exercises, but only a few times.

Regarding participation in the pregnancy school, 4% of pregnant women started in the 1st trimester, 17% in the 2nd trimester, and 78.85% in the 3rd trimester. Only 9.71% participated with their partners. Pregnant women who attended three or more training sessions had significantly lower rates of cesarean sections, episiotomies, and oxytocin augmentation. It was observed that 86% of pregnant women who received oxytocin augmentation started the training in the 3rd trimester. The details are summarized in Table II.

Table II. Comparison of Participation in Antenatal Education and Obstetric Outcomes

Education	Number of	Episiotomy	Oxytocin	Vaginal	Caesarean
Number of	Pregnant	Application	Augmentation	Birth	section
Participation	Women	(N, %)	Application	(N,%)	(N,%)
	Attending		(N, %)		
	the				
	Training				
	(N, %)				
1.00	47 (26.9%)	19 (26.14%)	18 (36%)	25 (18.7%)	21 (50%)
2.00	64 (36.6%)	23 (31.5%)	32 (64%)	46 (34.5%)	21 (50%)
3.00	33 (18.9%)	23 (31.5%)	0	29 (21.8%)	0
4.00	23 (13.1%)	7 (9.5%)	0	24 (18%)	0
5.00	8 (4.6%)	1(1.36%)	0	9 (6.7%)	0
Total	175 (100%)	73 (41.7%)	50 (28.5%)	133 (76%)	42 (24%)

All frequencies were given as %.

DISCUSSION

In recent years, the importance of antenatal training has grown significantly, aligning with the Ministry of Health's policies for promoting a healthy birth and postpartum process as well as the World Health Organization's recommended cesarean section rates. Our study has demonstrated that antenatal education and pregnancy exercises have played a pivotal role in reducing cesarean section rates, minimizing the need for episiotomies, and decreasing the requirement for oxytocin augmentation. Additionally, these programs have notably increased the awareness of expectant mothers regarding the childbirth process.

According to the 2018 Turkey Demographic and Health Survey (TDHS) data (7), the cesarean section rate in Turkey stands at 52%, with 38% of these being planned in advance. This highlights the preference of pregnant women in Turkey for private health institutions over public hospitals for childbirth. In our study, we observed that 74.9% of nulliparous pregnant women attended the pregnancy school, resulting in a cesarean section rate of 24% among those who received antenatal education.

Therefore, gravidity, parity, and the number of living children were statistically higher in the control group ($p < 0.001$). This was attributed to the increased participation in the pregnancy school by nulligravid patients due to concerns about the birthing process.

A study assessing the mode of delivery following antenatal education found a significantly lower cesarean section rate of 34.9% ($n = 15$), in contrast to 67.4% ($n = 29$) in the control group. This decrease in cesarean section rates remained consistent across all age groups, emphasizing the benefits of antenatal education for expectant mothers of various ages (8). In our study, the mean age of pregnant women who delivered vaginally was 28.1 ± 5.03 years, and the mean age of pregnant women who delivered by cesarean section was 27.1 ± 4.15 years. No significant difference was observed between age and mode of delivery, and antenatal education was found to be beneficial for all age groups.

Another study reported a vaginal delivery rate of 60% in the antenatal education group, compared to 41.7% in the control group, with no significant variations observed among age groups (9). In our study, the vaginal delivery rate was 76% ($n = 133$), compared to 65.1% ($n = 114$) in the control group ($p = 0.024$).

In contrast, a study conducted on similar age groups found that antenatal education did not significantly affect the type of delivery. It only increased psychosocial support intake and did not affect physical experiences (10).

In a study on episiotomy, which is one of the birth process interventions, it was observed that 45.6% of vaginal deliveries had an episiotomy and 30% of vaginal deliveries were delivered by cesarean section after training (11). However, our study demonstrated a substantial impact on reducing both episiotomy rates (41.7%) and cesarean section rates (24%), particularly among those who participated in pregnancy school training three times or more. When analyzing oxytocin augmentation in our study, the overall rate was 24%, while it was 0% for pregnant women who attended antenatal training three times or more. This suggests that pelvic exercises make the pelvis more conducive for labor. Additionally, some studies in the literature have highlighted the positive effects of pilates training, not only in reducing the need for episiotomies and oxytocin augmentation but also in enhancing psychological well-being (12).

Our study does have limitations, primarily due to its retrospective nature and the scarcity of comparative studies in the existing literature. Therefore, more prospective studies with larger sample sizes are necessary to further explore these findings.

CONCLUSION

In conclusion, antenatal training and pregnancy exercises represent valuable tools for helping pregnant women manage labor and the postpartum period in a more controlled manner. Our study underscores the substantial reduction in cesarean section rates, especially among nulliparous pregnant women and those participating in training for three weeks or more. It is advisable to support antenatal training and exercise programs to reduce episiotomy and oxytocin augmentation rates, ultimately aiming to reach cesarean section rates that align with WHO recommendations.

Ethics Committee Approval:

This research complies with all the relevant national regulations, institutional policies and is in accordance with the tenets of the Helsinki Declaration, and has been approved by the Ankara Etlik City Hospital Ethical Committee (approval number: August, 2023/450).

Informed Consent:

All the participants' rights were protected and written informed consents were obtained before the procedures according to the Helsinki Declaration.

Author Contributions:

Concept – S.A.M., T.K.; Design - S.A.M., T.K.; Supervision – T.K., H.L. K.; Resources – S.A.M., T.K.; Materials – S.A.M., T.K., A.K.; Data Collection and/or Processing - A.K., İ.Ö.; Analysis and/ or Interpretation – T.K., S.A.M.; Literature Search – S.A.M., T.K., A.K.; Writing Manuscript – S.A.M., T.K.; Critical Review – H.L.K

Conflict of Interest:

The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

Presented at Congress:

It was delivered as a summary oral presentation at TA-JEV Functional Medicine Congress (Istanbul) on 1-2 June 2023.

1. Ferguson S, Davis D, Browne J. Does antenatal education affect labour and birth? A structured review of the literature. *Women Birth* 2013; 26(1): e5-8.
2. Demirci H, and Şimşek HN. Effects of prenatal education on fear of childbirth. *Turkiye Clinics Journal of Health Sciences* 2018; 3(1): 48-56.
3. Taşkın L. Labour. *Obstetrics and Women's Health Nursing 12th Edition*, Ankara, Özyurt Matbaacılık 2014; p.275.
4. Republic of Turkey Ministry of Health Circular on Pregnancy School, Pregnancy Information Class, Childbirth Preparation and Counselling Centres. 2018/23. <https://shgmsmdb.saglik.gov.tr/Eklen-ti/27398/0/usul-ve-esaslarpdf.pdf>
5. Fobelets M, Beeckman K, Healy P, Grylka-Baeschlin S, Nicoletti J, Devane D, Gross MM, Morano S, Daly D, Begley C, Putman K. Health economic analysis of a cluster-randomised trial (OptiBIRTH) designed to increase rates of vaginal birth after caesarean section. *BJOG* 2019; 126(8):1043-51.
6. WHO Statement on caesarean section rates. *Reprod Health Matters* 2015; 23(45):149-50.
7. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü 2019. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması-Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye
8. Özceylan G, Toprak D. Effect Of Pregnant Schools On Birth Types. *KOU Sag Bil Derg* 2020; 6(2):145-9.
9. Kargin PÖ, Sezer G, Şen S, Duran M. The effect of pregnancy information class on mode of delivery. *Kocaeli Med J* 2021; 10(2):156-9.
10. Uguz Y, Karaçam Z. The Effects of Birth Preparation Education on Women's Delivery Type and Views about. *Journal of Adnan Menderes University Faculty of Health Sciences* 2022; 6(3): 453-66.
11. Yılmaz-Esencan T, Karabulut Ö, Demir-Yıldırım A, Ertuğrul-Abbasoğlu D, Külek H, Şimşek Ç, Küreşir-Ünal A. Mode of delivery, first breastfeeding time and skin-to-skin contact preferences of pregnant women who received prenatal education. *FNJN Florence Nightingale Journal of Nursing* 2018; 26(1): 31-43.
12. Aktan, B. Klinik pilates egzersizleri ve doguma hazırlık eğitiminin sadece dogum eğitimine göre dogum sonuçları üzerine etkisi. *Saglik Bilimleri Enstitüsü*. 2015.

CASE REPORT

Olgu Sunumu

Correspondence address

Yazışma adresi

Kadir Baturhan CİFLİK

Department of Thoracic Surgery,
Ministry of Health Kızıltepe State Hospital,
Mardin, Türkiye

baturhanciflik@gmail.com

Geliş tarihi / Received : September 25, 2023

Kabul Tarihi / Accepted : January 24, 2024

E-Yayın Tarihi / E-Published : September 01, 2024

Cite this article as

Bu makalede yapılacak atıf

Ciflik KB., Ozdemir Ciflik B.,
Hatipoglu Yetim M., Akkas Y.

Thoracic Surgery Procedures in COVID-19
Pandemic: A Case Report of Traumatic
Hemothorax

Akd Med J 2024;10(3): 564-567

Kadir Baturhan CİFLİK

Department of Thoracic Surgery,
Ministry of Health Kızıltepe State Hospital,
Mardin, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-5964-3778

Busra OZDEMİR CİFLİK

Department of Thoracic Surgery,
Ministry of Health Mardin Training
and Research Hospital,
Mardin, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-8677-1142

Merve HATİPOĞLU YETİM

Department of Thoracic Surgery,
Ankara Bilkent City Hospital,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-3660-9507

Yucel AKKAS

Department of Thoracic Surgery,
Ankara Bilkent City Hospital,
Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-4432-2832

Thoracic Surgery Procedures in COVID-19 Pandemic: A Case Report of Traumatic Hemothorax

COVID-19 Pandemisi Döneminde Göğüs Cerrahisi Uygulamaları: Travmatik Hemotoraks Olgu Sunumu

ABSTRACT

During the coronavirus pandemic period, many urgent surgical procedures continued to be performed. Protecting health workers and minimizing contagiousness during surgical procedures and during the follow-up of patients played a key role in the fight against the pandemic. In this study, it is aimed to share the thoracic surgical procedures applied to hemothorax in a patient with a positive polymerase chain reaction test who had thoracic trauma.

Key Words:

COVID-19, Hemothorax, Thoracic surgery, HEPA filter

ÖZ

Koronavirüs pandemisi döneminde birçok acil cerrahi işlem yapılmaya devam etti. Cerrahi işlemler sırasında ve hastaların takibi sırasında sağlık çalışanlarının korunması ve bulaşıcılığın en aza indirilmesi pandemi ile mücadelede kilit rol oynamıştır. Bu çalışmada, toraks travması geçiren ve polimeraz zincir reaksiyonu testi pozitif olan bir hastada hemothoraks uygulanmış torasik cerrahi prosedürlerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler:

COVID-19, Hemotoraks, Göğüs cerrahisi, HEPA filtre

INTRODUCTION

Since 2020, the whole world has been struggling with the new coronavirus strain (COVID-19). In order to minimize the contagiousness during the pandemic period, new procedures regarding the indications, contraindications and application methods of surgical procedures have been determined.

Case

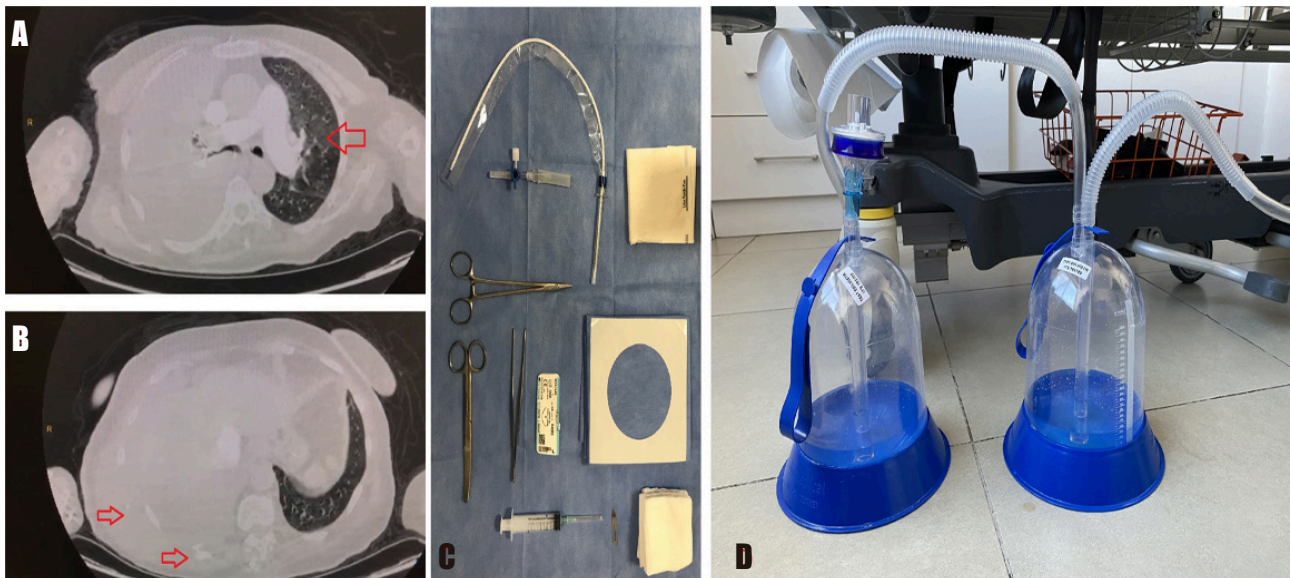
An 82-year-old female patient presented to the emergency department with the complaint of dyspnoea. The patient had fallen down the stairs the day before and had no injury other than thoracic trauma. The patient had aortic valve replacement (AVR), pacemaker application and cerebrovascular incident (CVO). She was using Warfarin because of these diseases.

Thorax computed tomography (CT) showed a dense density filling the right hemithorax from basal to apex, consistent with hemothorax. Near the fragmented fractures on the 11-12th ribs, a hematoma of approximately 11x4 centimetres (cm) located between the intercostal muscles was observed. A ground

glass appearance was observed in the left hemithorax.

It was seen that the value of hemoglobin was 7.6 and the International Normalized Ratio (INR) was 5.31. Polymerase chain reaction test (PCR) was positive. Warfarin use was discontinued after the patient was hospitalized. Thoracic surgery was planned for the patient whose laboratory values were made suitable for an intervention in hemothorax.

After the supply of personal protective equipment (PPE) in the negative pressure room in the pandemic intensive care unit, a doctor and a nurse gave a suitable position to the patient. A hemothorax was detected in the thoracentesis performed from the right hemithorax after surgical site cleaning. Thereupon, a 10 French (F) thoracic catheter was applied. Thoracic catheter was taken into a single chamber underwater drainage system. 300cc of alcohol (80%) was used as liquid in a second underwater drainage system. It was plugged into the output section of the first system. A high efficiency particulate air (HEPA) filter used for the mechanical ventilator was installed in the outlet section of the second system (Figure 1).



A) Ground glass density in the left lung B) Rib fractures, hemothorax C) Thoracic drain D) Underwater drainage system

A total of 2000 millilitres (ml) of defibrinated blood was drained from the patient in a controlled manner. Low molecular weight heparin (LMWH) was started for the patient as the INR value fell below 2 immediately after the procedure. Thoracic catheter was terminated at 72 hours.

DISCUSSION

During the COVID-19 pandemic, surgical procedures were divided into categories as emergency and non-emergency. While non-emergency surgical procedures were tried to be postponed as much as possible, emergency procedures continued (1). Surgical procedures and patient follow-up procedures of thoracic surgery performed during this period make patients potentially contagious (2). There are no definitive guidelines on the pattern of aerosol spread of COVID-19. It is strongly recommended to minimize the contact time in surgical procedures. There are publications reporting that thoracostomy, patient follow-up, and the termination of thoracostomy

should be considered as aerosol generating procedures (3, 4). In this case, it was thought that the application time of 28 French (F) and above chest tube to be applied with standard skin incision and blunt dissection would be longer while applying thoracostomy to the patient. Despite the high density of the pleural fluid, we applied a 10 F thoracic catheter. Since the thoracic catheter has a guide needle, we did not make skin incisions and blunt dissection.

Another recommendation which is as important as shortening the duration of surgical procedures is the necessity of intervention with personal protective equipment (4). The procedure was performed by using a long-sleeved gown, sterile gloves, visor and FFP3 mask. The room in which the intervention was carried out was a negative pressure room. The most experienced surgeon and nurse performed the surgical procedure. The process took an average of 5 minutes. Patient follow-up is as important as the form of thoracostomy applications in terms of preventing aerosol formation (4).

HEPA filters have the feature of filtering 99.97% of particles of 0.3 micrometer. This size corresponds to the size of the viral particle in a standard droplet. There is currently no evidence that these filters filter out COVID-19, but they are known to filter viruses of the same size. It is recommended to apply HEPA filters to mechanical ventilators used in COVID-19 patients (5, 6).

There are no filtering systems in the underwater drainage systems used as standard. We thought that it would be important to filter the chimney of the underwater drainage system during the follow-up of the patient. We placed the HEPA filter in the outlet section of the underwater drainage system.

The use of different fluids within the system has been reported as another measure to reduce contamination by aerosol formation from the underwater drainage system. It has been reported that standard household bleach (5.25%–6.15% sodium hypochlorite) is diluted (1/50) and used. The use of alcohol (80%) for medical use has also been reported. There is no reported study on the superiority of the two options over each other (4, 5). So, we used up to 300 cc of medical-grade alcohol (80%) in a second underwater drainage system. We plugged this system into the output line of the other system. The reason for this choice is that it is easy in terms of accessibility and applicability.

The termination of the thoracostomy was also performed in a negative pressure room. Long-sleeved gown, sterile gloves, visor and FFP3 mask were used. The area where the thoracic catheter came out of the skin was tightened.

CONCLUSION

It is necessary to minimize the spread of the virus by creating special procedures and teams for surgical procedures to be performed on COVID-19 patients. It is important that the procedures to be performed are proven to be reliable, but there are still many unexplored features of COVID-19. We think that large case series are needed to prove the reliability of the procedure that we applied to the patient. Until standard procedures that will be accepted by the whole world are established, it is important for surgeons to protect themselves in the light of general information, as we do, for the fight against all infectious diseases.

Conflict of Interest:

There is no conflict of interest.

Patient Informed Consent:

The patient provided written informed consent for the publishing of this case report and associated pictures. A copy of the written consent is available for review from the Editor-in-Chief of this journal.

Financial Disclosure:

The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Coimbra R, Edwards S, Kurihara H, Bass GA, Balogh ZJ, Tilsed J, Faccincani R, Carlucci M, Martínez Casas I, Gaarder C, Tabuenca A, Coimbra BC, Marzi I. European Society of Trauma and Emergency Surgery (ESTES) recommendations for trauma and emergency surgery preparation during times of COVID 19 infection. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2020; 46:505-10.
2. Li YK, Peng S, Li LQ, Wang Q, Ping W, Zhang N, Fu XN. Clinical and Transmission Characteristics of Covid-19 – A Retrospective Study of 25 Cases from a Single Thoracic Surgery Department. *Curr Med Sci* 2020; 40:1-6.
3. Dhanasopon AP, Zurich H, Preda A. Chest Tube Drainage in the Age of COVID-19. *Physician Assist Clin* 2021; 6:261-5.
4. Pieracci FM, Burlew CC, Spain D, Livingston DH, Bulger EM, Davis KA, Michetti C. Tube thoracostomy during the COVID-19 pandemic: guidance and recommendations from the AAST Acute Care Surgery and Critical Care Committees. *Trauma Surg Acute Care Open* 2020; 5:498.
5. Thornton M, Reid D, Shelley B, Steven M. Management of the airway and lung isolation for thoracic surgery during the COVID-19 pandemic. *Anaesthesia* 2020; 75:1548-9.
6. Nazarenko Y. Air filtration and SARS-CoV-2. *Epidemiol Health* 2020; 42:9.

OLGU SUNUMU

Case Report

Correspondence address

Yazışma adresi

Miray MADEN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye

mry.mdn@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 05 Ekim 2023

Kabul Tarihi / Accepted : 09 Mart 2024

E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as

Bu makalede yapılacak atıf

Maden M., Şahin E., Eruyar AT., Utkan NZ.

Memede Radyoterapi Sonrası Gelişen
Anjiosarkom: Olgu Sunumu

Akd Tıp D 2024;10(3): 568-571

Miray MADEN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye

ORCID ID: 0009-0009-0387-6407

Enes ŞAHİN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-3777-8468

Ahmet Tuğrul ERUYAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7074-1160

Nihat Zafer UTKAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-2133-3336

Memede Radyoterapi Sonrası Gelişen Anjiosarkom: Olgu Sunumu

Angiosarcoma Developing After Radiotherapy in The Breast: Case Report

ÖZ

Anjiosarkomlar endotel hücrelerden köken alan agresif, malign tümörlerdir. Memede primer ve sekonder olarak ortaya çıkan bu tümörler meme malignitelerinin %1'inden daha azını oluşturur. Risk faktörleri arasında en sık radyoterapi ve kronik lenf ödem yer almaktadır. Sıklıkla lokal nüks ve metastaz yapma eğilimde olan bu tümörlerde sağkalım oldukça düşüktür. Nadir görülmesi sebebiyle bu hastalığın standart bir tedavi rejimi yoktur. Tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yer almaktadır. Sıklıkla diğer deri lezyonları ile karıştığı için geç tanı konulmaktadır. Memede radyoterapi öyküsü olan hastalarda yeni gelişen şüpheli lezyonlar için anjiosarkom ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler:

Meme kanseri, Radyoterapi, Anjiosarkom

ABSTRACT

Angiosarcomas are aggressive, malignant tumors originating from the endothelium. These tumors, which occur primarily and secondarily in the breast, constitute less than 1% of breast malignancies. The most common risk factors include radiotherapy and chronic lymphedema. Survival is quite low in these tumors, which tend to frequently recur locally and metastasize. Due to its rarity, there is no standard treatment regimen for this disease. Treatment includes surgery, chemotherapy and radiotherapy. Diagnosis is made late because it is often confused with other skin lesions. Angiosarcoma should be considered in the differential diagnosis of newly developing suspicious lesions in patients with a history of radiotherapy to the breast.

Key Words:

Breast cancer, Radioterapi, Angiosarcoma

GİRİŞ

Anjiosarkomlar vasküler kaynaklı endotel hücrelerden köken alan, malign, kötü prognozlu ve nadir görülen sarkomlardır (1). Memenin anjiosarkomu meme malignitelerinin %1'inden azını oluşturur. Primer ve sekonder meme anjiosarkomu diye ikiye ayrılır. Primer anjiosarkomlar genellikle genç kadınlarda meme parankiminde sporadik ortaya çıkarken, sekonder anjiosarkomlar cilt lezyonu şeklinde genellikle ileri yaştaki kadınlarda görülür. Sekonder anjiosarkomların etyopatogenezinde en sık kronik lenf ödem ve radyoterapi yer almaktadır (2, 3). Bizim olgumuz, sağ meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon operasyonu geçiren hastada; 12 yıl sonra aynı memede radyoterapiye bağlı olduğu düşünülen sekonder anjiosarkom gelişmesi nedeniyle sunuldu.

Olgu

2011 yılında memede invaziv duktal karsinom nedeniyle meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon operasyonu yapılan; bilinen hipertansiyon tanılı, 58 yaşındaki kadın hasta; operasyon sonrası adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tedavisi aldı. Adjuvan tedavi sonrası sağ kolda lenf ödem gelişmesi nedeniyle uzun zaman kalp damar cerrahisi kliniği tarafından takip edildi (Şekil 1).



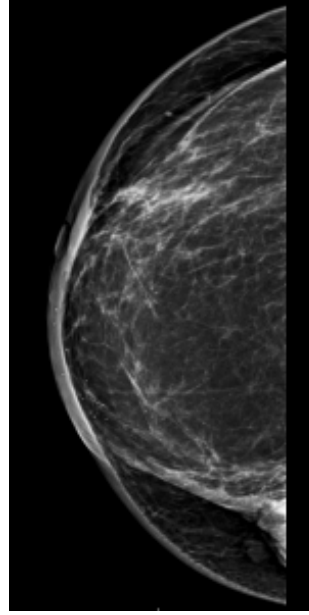
Şekil 1.

Onkoloji takiplerinde lokal nüks veya metastaz saptanmadı. Aynı memede renk değişikliği ve ele gelen kitle nedeniyle yeniden değerlendirilen hastanın fizik muayenesinde sağ memede insizyon bölgesinde ciltten kabarık görünümde koyu kırmızı renkte, nodüler görünümde, sert lezyon palpe edildi (Şekil 2).

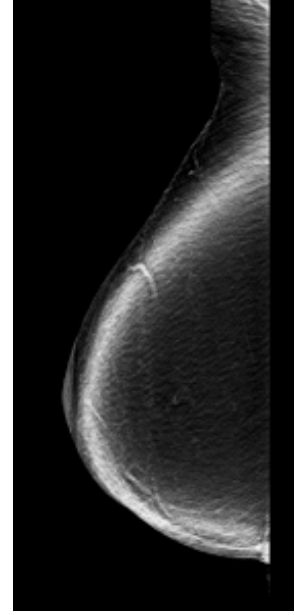


Şekil 2.

En son 3 ay önceki mamografi görüntülemesinde sağ meme alt iç kadranda geçirilmiş cerrahiye bağlı ciltte kalınlaşma dışında patolojik bir durum görülmedi (Şekil 3, 4).

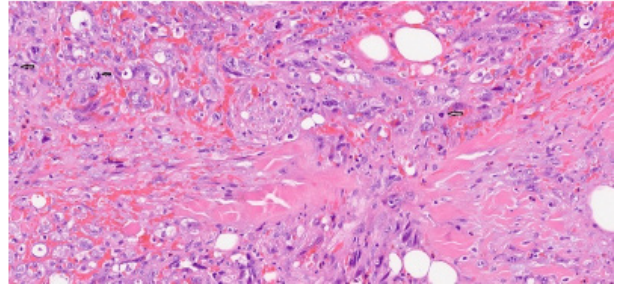


Şekil 3.

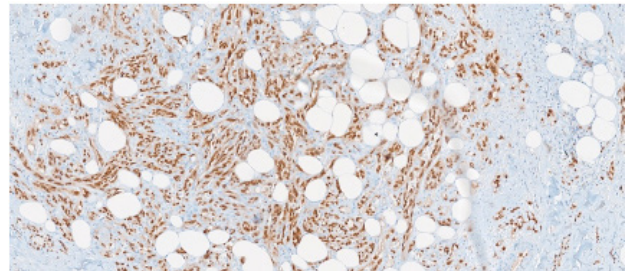


Şekil 4.

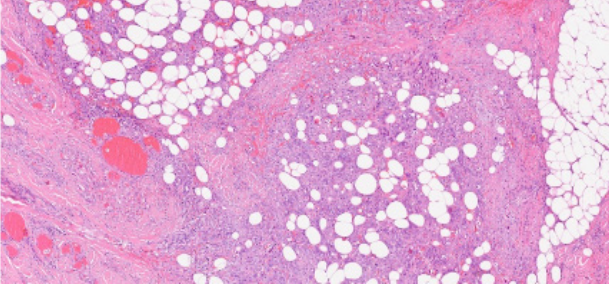
Yapılan sonografik değerlendirmede ise sağ meme cildinde diffüz kalınlık artışı, alt iç kadranda post-operatif değişiklikler ve bu bölgede tedaviye bağlı ödem ile uyumlu bulguların izlendiği, ayrıca insizyon hattında medial kesimde cilt altında 27x16 mm boyutlu hipoekoik lezyonun olduğu rapor edildi. Lezyonun biyopsi yapılmadan eksize edilerek patolojik incelenmesine karar verildi. Operasyon sonrasında çıkarılan materyalin histopatolojik inceleme sonucunda 5x3x2 cm boyutunda grade 3 anjiosarkom olduğu rapor edildi (Şekil 5, 6, 7).



Şekil 5. İğsi biçimli, kaba kromatinli, pleomorfik, mitotik aktivitesi yüksek tümör hücreleri ve ekstravaze eritrositler.



Şekil 6. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde ERG pozitifliği



Şekil 7. Sklerotik kollajenize stromada ve yağ dokusunda gelişigüzel infiltrasyon paterni gösteren pleomorfik atipik tümör hücreleri

Olası metastaz riski nedeniyle tüm vücut taraması planlandı ve pet-ct çekildi. Sağ memedeki postoperatif değişiklikler dışında batın, toraks ve iskelet sistemi dahil tüm vücut görüntülemesinde patoloji izlenmedi. Olgumuzda operasyon sonrası histopatolojik inceleme sonucunda temiz cerrahi sınırlarla çıkarılan tümör için ek cerrahi işleme gerek kalmadı. Hastaya radyoterapi tedavisi başlandı. Hastamızın ilk 6 aylık takibinde lokal nüks veya metastaz görülmedi.

TARTIŞMA

Anjiosarkomlar daha çok yumuşak dokularda görülmeyle birlikte deri, meme, karaciğer ve dalak gibi birçok organda ortaya çıkabilen, nadir görülen, kötü prognozlu, agresif tümörlerdir. Meme malignitelerinin %1'inden daha azını oluşturan anjiosarkomlar memede sporadik olarak ortaya çıktığı gibi, sekonder olarak radyasyon tedavisi ve kronik lenf ödeme bağlı Stewart-Treves sendromu (mastektomi ve aksiller diseksiyon operasyonu sonrası ekstremitelerde gelişen kronik lenf ödeme bağlı anjiosarkom) olarak ortaya çıkabilir (4, 5).

Radyoterapi sonrası uzun dönemde sekonder malignite gelişmesi radyoterapinin bilinen en ciddi komplikasyonudur. Radyasyona bağlı sarkom gelişmesi nadir görülen komplikasyonlardan biridir. İlk kez 1948 yılında Cahan ve arkadaşları tarafından radyasyona bağlı sarkom ifadesi ortaya konulmuştu. Cahan ve arkadaşları tarafından radyasyona bağlı sarkom için tanı kriterleri belirlenmiş, 1999 yılında Murray ve arkadaşları tarafından bu kriterler modifiye edilmiştir. Bu kriterlere göre radyasyon alanı ve %5 izodoz çizgisi dahilindeki alanda ortaya çıkan sarkom ile ışınlama öyküsünün olması, sarkomun radyasyon tedavisinden önce var olduğuna dair kanıtın olmaması, histolojik olarak sarkom tanısının kanıtlanması ve primer tümör ile karşılaştırıldığında farklı patolojide olması gerekmektedir (6). Bizim olgumuz bu kriterlerin hepsini karşılamaktadır.

Memede radyoterapiye bağlı anjiosarkom ifadesi ise ilk kez 1987 yılında Body ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştu (7). Son yıllarda mastektomiye oranla meme koruyucu cerrahi oranında artış olması sebebiyle adjuvan radyoterapi sıklığı artmaktadır. Bu nedenle radyoterapiye bağlı görülen bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve sarkom gibi sekonder malignitelerin de sıklığı artmaktadır (8).

Anjiosarkomun kliniğinde hastalar genellikle meme cildindeki renk değişiklikleri, nodüler-maküler koyu renkli lezyonlar ve ele gelen kitle şeklinde şikayetlerle başvururlar. Skuamöz hücreli karsinom, egzama, hemanjiom, liken planus gibi lezyonlar ayırıcı tanıda yer almaktadır (2, 9). Sıklıkla diğer deri lezyonları ile karıştığı için hastaların tanı ve tedavisi gecikmektedir. Anjiosarkomlar sonografik görüntülemelerde artmış vaskülarite şeklinde kendini gösterebilir de bu lezyonlar için spesifik görüntüleme yöntemi yoktur (1, 10).

Tedavisinde geniş cerrahi eksizyon ile birlikte kemoterapi ve radyoterapi tedavisi yer almaktadır (9). Hastalığın nadir görülmesi ve az sayıda veri olması sebebiyle standart bir tedavi rejimi henüz belirlenmemiştir (1, 10). Tümörün temiz sınırlarla rezeksiyonu önemli prognostik faktördür (11). Lokalize hastalıklarda geniş cerrahi eksizyona ilave olarak nüksü azaltmak amacıyla radyoterapi önerilmekte, metastatik hastalık durumunda ise sistemik kemoterapi önerilmektedir (11, 12). Ancak çok agresif tümör olan anjiosarkomlarda 2 yıl içinde uzak organ metastazları görülmekle birlikte 5 yıllık sağkalım ortalama %20 civarındadır (12). Olgumuzda da olduğu gibi daha önce radyoterapi almış hastada ikinci kez radyoterapi verilme konusu tartışılmaktadır. Ancak bu konuda fikir birliği yoktur. Lokalize hastalığın %50'sinin metastatik hastalığa doğru ilerlediği ve radyoterapinin lokal nüksü azaltması göz önünde bulundurulduğunda ikinci kez radyoterapinin verilmesi düşünülebilir (12).

SONUÇ

Sonuç olarak meme cerrahisi sonrası radyoterapi tedavisi alan ve kronik lenfödem nedeniyle uzun zaman takip edilen hastalarda açıklanamayan koyu renkli maküler, papüler, ülsere görünümde lezyonlar için anjiosarkom ayırıcı tanıda düşünülmeli ve nadir görülen fakat agresif olan bu tümörün histolojik tanısı için hızlı davranılmalıdır.

Hasta Onamı:

Bu vaka raporunda belirtilen resimlerin yayınlanması için hastadan yazılı onam alındı.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Gaballah AH, Jensen CT, Palmquist S, Pickhardt PJ, Duran A, Broering G, Elsayes KM. Angiosarcoma: clinical and imaging features from head to toe. *The British journal of radiology* 2017; 90(1075): 20170039.
2. Anzalone CL, Cohen PR, Diwan AH, Prieto VG. Radiation-induced angiosarcoma. *Dermatology online journal* 2013; 19(1):2.
3. Donghi D, Kerl K, Dummer R, Schoenewolf N, Cozzio A. Cutaneous angiosarcoma: own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2010; 24(10): 1230-34.
4. Murgia, Robert D., and Gary P. Gross. "Stewart-Treves Syndrome." *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing, 2022.
5. Vojtíšek R, Sukovská E, Kylarová M, Kacerovská D, Baxa J, Divišová B, Fínek J. Stewart-Treves syndrome: Case report and literature review. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy* 2020; 25(6): 934-8.
6. Ganesan S, Iype EM, Kapali AS, S R. Radiation Induced Sarcoma of Oral Cavity-A Rare Case Report and a Short Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2013; 7(11): 2598-9.
7. Body G, Sauvanet E, Calais G, Fignon A, Fetissov F, Lansac J. Cutaneous angiosarcoma of the breast following surgery and irradiation of breast adenocarcinoma. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 1987; 16(4): 479-83.
8. Polgar C, Orosz Z, Szerdahelyi A, Fodor J, Major T, Magori A, Czeyda-Pommersheim F, Nagy IV, Szakolczai I, Fejös Z, Nemeth G. Postirradiation angiosarcoma of the chest wall and breast: issues of radiogenic origin, diagnosis and treatment in two cases. *Oncology* 2000; 60(1): 31-4.
9. Abbenante D, Malosso M and Raone B. Radiation-induced cutaneous angiosarcoma of the breast. *The American Journal of Medicine* 2020; 133(10): 1156-7.
10. Oliveira LAAD, PáduaFilho AFD, Medeiros e Melo MA, Galvão ERDCGN, Vieira MC, Ibiapina JO, Fontinele DRDS, Vieira SC. Radiation-induced angiosarcoma: case report. *Einstein (São Paulo)* 2020; 18: eRC5439.
11. Dogan A, Kern P, Schultheis B, Häusler G, Rezniczek GA, Tempfer CB. Radiogenic angiosarcoma of the breast: case report and systematic review of the literature. *BMC cancer* 2018; 18(1): 463.
12. Javed N and Stowman AM. Educational case: radiation-induced angiosarcoma of the breast. *Academic Pathology* 2021; 8: 23742895211060529.

Correspondence address

Yazışma adresi

İ. Ebru ÇAKIR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Patoloji
İzmir, Türkiye

arabaci.ebru@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 07 Ocak 2023

Kabul Tarihi / Accepted : 29 Eylül 2023

E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as

Bu makalede yapılacak atıf

Çakır İ.E.

Akciğer Adenokarsinomlarında Dünya Sağlık
Örgütü Sınıflaması, Histopatolojik Derece ve
Patern Analizi

Akd Tıp D 2024;10(3): 572-579

İ. Ebru ÇAKIR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Patoloji
İzmir, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7959-3491

Akciğer Adenokarsinomlarında Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması, Histopatolojik Derece ve Patern Analizi

World Health Organization Classification, Histopathological Grade and Pattern Analysis of Lung Adenocarcinoma

ÖZ

Akciğer tümörlerinin histopatolojik olarak sınıflamak için “Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)-2021 Torasik Tümörler Sınıflaması” kullanılmaktadır. Son dekatda, akciğer tümörlerinin moleküler temelleri ve tedavisindeki gelişmeler sonucunda, bir önceki DSÖ-2015 sınıflaması, adenokarsinomlarda önemli yenilikler getirmiştir. Son sınıflama olan DSÖ-2021’de ise, az sayıda yeni tanımlanan antite ve minör değişiklikler dışında, 2015 sınıflaması ana hatlarını korumuştur. DSÖ-2021 sınıflamasında, yenilik olarak, invaziv adenokarsinom, non-müsinöz ve müsinöz tip olarak iki ana kategoride sınıflanmış, ek olarak nadir varyantlar belirtilmiştir. DSÖ-2015 sınıflamasında, non-müsinöz adenokarsinomlarda, baskın paterni alt tip olarak belirterek prognoz ile iyi bir korelasyon gösterilmiş ancak resmi bir derecelendirme sistemi geliştirilmemiştir. Son DSÖ sınıflamasında, adenokarsinomlarda baskın patern ile alt tip sınıflaması yerini korumuş ve prognoz ile ilişkili, üç kademeli yeni bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu derleme yazısında, adenokarsinomlarda son DSÖ sınıflamasında yapılan değişiklikler, yeni derecelendirme sistemi ve bu tümörlerin prekürsör lezyonlardan histopatolojik ayırımında, alt tip tayininde ve derecelendirmede kullandığımız paternler analiz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler:

Akciğer adenokarsinomu, DSÖ sınıflaması, Derecelendirme, Patern analizi

ABSTRACT

“World Health Organization (WHO)-2021 Classification of Thoracic Tumors” is used to classify lung tumors histopathologically. In the last decade, as a result of the developments in the molecular basis and treatment of lung tumors, the previous WHO-2015 classification brought important innovations in adenocarcinomas. In the last classification, WHO-2021, the 2015 classification has preserved its main lines, except for a few newly defined entities and minor changes. In the WHO-2021 classification, as novelty, invasive adenocarcinoma was classified into two main categories as non-mucinous and mucinous types, additionally rare variants were specified. The WHO-2015 classification showed a good correlation with prognosis in non-mucinous adenocarcinomas, specifying the predominant pattern as a subtype, but a formal grading system has not been

developed. In the latest WHO classification, subtype classification with the dominant pattern has remained and a new three-tiered grading system has been developed, which is related to prognosis. In this review article, the changes made in the latest WHO classification of adenocarcinomas, the new grading system and the basic patterns we used in the histopathological differentiation of these tumors from precursor lesions, subtype determination and grading are analyzed.

Key Words:

Lung adenocarcinoma, WHO classification, Grading, Pattern analysis

GİRİŞ

Akciğer kanseri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması, 1967'deki ilk sınıflamadan 2021'deki son sınıflamaya gelene kadar önemli değişiklikler geçirdi. Akciğer adenokarsinomları açısından en önemli değişiklikler ise, adenokarsinomların moleküler temelleri ve tedavisindeki gelişmeler sonucunda, 2004-2015 yılları arasında gerçekleşti (1-3). 2011 yılında, IASLC/ATS/ERS tarafından yayınlanan multidisipliner konsensus çalışma sonuçlarını içeren yayın sonucunda 2015 DSÖ'deki adenokarsinom sınıflaması şekillendi (4). 2011 IASLC önerileri ile 2015 sınıflamasında adenokarsinomlarda geniş bir kategori olan tarihi bronkoalveoler karsinom terminolojisi ortadan kalkarak, preinvaziv adenokarsinoma insitu, minimal invaziv adenokarsinom ve lepidik baskın adenokarsinom terminolojileri doğdu. 2015 sınıflamasının en önemli sonuçlarından biri de mikst tip adenokarsinom terminolojisinin yerine, prognostik önemi olan majör veya baskın yapısal paternlerin, adenokarsinom alt tipi olarak hayatımıza girmesi oldu (1-4).

DSÖ 2015 sınıflaması ile lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid olarak beş temel patern invaziv non-müsinöz adenokarsinomları tiplendirmek için kullanılmaya başlandı. 2011 ve sonrasında yapılan çok sayıda validasyon çalışması baskın alt tip ile sınıflandırmanın mikst alt tipin stratifiye edilmesine ve en heterojen tümörlerde bile prognostik alt tiplerin oluşmasına katkıda bulunduğunu gösterdi (4, 5). Bu çalışmalarda adenokarsinoma insitu ve minimal invaziv adenokarsinomlarda 5 yıllık toplam ve hastaliksız sağkalım %100 olarak çok iyi bulundu, lepidik baskın tip yine %90'larda sağkalım oranları ile iyi prognozlu görüldü. Asiner ve papiller "intermediate" prognozlu olarak izlendi (6-8). Solid ve mikropapiller alt tipler ise en düşük hastaliksız ve toplam sağkalım oranları ile en kötü prognozu gösterdi. Çalışmalarda lepidik paternin oranı arttıkça sağkalımın daha iyi olduğu görüldü. Minör de olsa solid ve mikropapiller paternin yüzdesi arttıkça rekürrens riskinin arttığı görüldü (9, 10). Bu çalışmaların çoğu baskın paterne dayalı tiplendirme ve invazyon değerlendirmesi ile interobserver uyumun ve kappa değerlerinin yüksek olduğunu gösteriyordu (4-10).

2015 DSÖ sınıflamasında, preinvaziv lezyonlar olarak, atipik adenomatöz hiperplazi ve adenokarsinoma insitu yer alırken, invaziv tümöre ilerlerken ara bir lezyon olarak minimal invaziv adenokarsinom tanımlanmıştı. 2021 sınıflamasında bu antiteler yerlerini korudu. Baskın paterne göre adenokar-

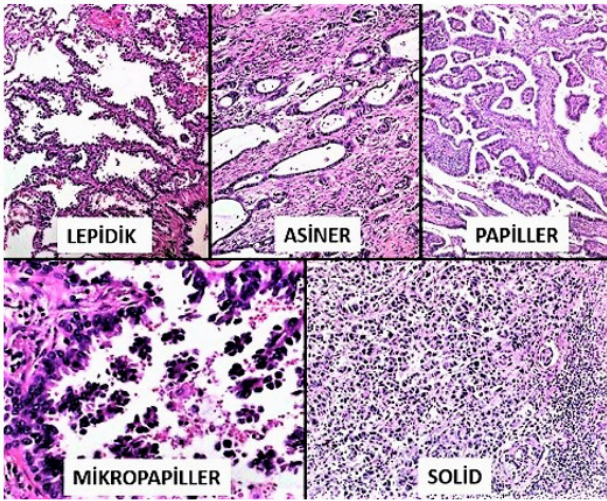
sinom alt tip sınıflaması beş temel paterni (lepidik, asiner, papiller, mikropapiller, solid) içerecek şekilde 2015'de yer almıştı. 2021 sınıflamasında 2015'den farklı olarak bu alt tiplerin üst başlığına "invaziv non-müsinöz adenokarsinom" terminoloji olarak eklendi. Adenokarsinomun varyantları ise 2015 sınıflamasında invaziv müsinöz adenokarsinom ve mikst tipi olan invaziv müsinöz/non-müsinöz adenokarsinom, kolloid adenokarsinom, fetal adenokarsinom ve enterik adenokarsinom idi. 2021 sınıflamasında tüm varyantlar yerini korudu, enterik adenokarsinom terminolojisi yerine adenokarsinom enterik tip olarak isim değişikliği uygulandı. Dolayısıyla DSÖ-2021'de, adenokarsinomlarda terminoloji açısından minör değişiklikler izlenmiş olup, 2015 sınıflaması ana hatlarını korumuştur (1-4).

DSÖ-2021'de adenokarsinomlar için majör bir değişiklik olarak resmi bir derecelendirme sisteminin tanımlanmış olması ve lepidik non-müsinöz adenokarsinomlarda, 8. TNM'nin de belirttiği gibi T faktörünün, yani tümör boyutunun tespitinde sadece invaziv tümör boyutunun kullanılması önerisi dikkati çekmektedir (3, 11). Bu majör değişikliklere geçmeden önce sınıflamada yer alan preinvaziv lezyonlara daha detaylı olarak değinmek uygun olacaktır. Preinvaziv lezyonlardan atipik adenomatöz hiperplazi, genellikle 5 mm altında, periferik yerleşimli, alveolleri döşeyen, hafif/orta atipik hücrelerin proliferasyonudur. Reaktif pnömosit hiperplazisinden ayırımında fibrozis ve inflamasyon olmaması yardımcı özelliktir. Moleküler yolağında, başlangıçta BRAF ve KRAS mutasyonu üzerinden geliştiği ve progresyonunda EGFR mutasyonları gösterdiği izlenmiştir. Rezeksiyonlarda insidental ve multifokal olarak da bulunabilmesi ve mutasyonel spektrumundaki bazı farklılıklar, adenokarsinom için zorunlu bir prekürsör olmadığını ya da progresyon için uzun latent dönemine sahip olduğunu düşündürür (12, 13).

Diğer preinvaziv lezyon olan adenokarsinoma insitu, alveol çatısının tamamen korunduğu, yani saf lepidik paternde gelişim gösteren, 3 cm altı nodüllerdir. İnvaziv adenokarsinomlarda izlenen driver gen mutasyonlarını gösterir. Alveolleri döşeyen hücreler, genellikle tek sıralı monolayer olup bazen overlap ve hafif stratifikasyon ile minör sellüler tufting gösterebilir. Ancak iki hücreden fazla stratifikasyon multifokal olarak bulunmamalıdır (14). Skleroz/elastoz sıktır, ama alveol çatısı korunmuştur ve desmoplazi yoktur. Adenokarsinoma insitu tanısı için tümörde stromal, vasküler, plevral invazyon ve nekroz olmamalıdır. Lepidik patern dışında diğer paternler bulunmamalıdır. Neredeyse tüm vakalar non-müsinöz tipte olup müsinöz olgular ileri derecede nadirdir. Atipik adenomatöz hiperplazi ile adenokarsinoma insitu ayırımı açısından, hiperplazide 5 mm altı boyut ve küçük büyütmede çevre ile karışan görünüm, insituda ise 5 mm üzeri boyut ve çevreden keskin sınır ile ayırım dikkati çekmektedir. Hiperplazide hücreler hafif orta atipik olup polimorfik görünüm ve nükleuslar arası boşluk içerirken, insitular daha monoton malign epiteliyal hücrelerden oluşmaktadır, nükleuslar arası boşluk mevcut olmayıp sellüler görünüm ve yer yer hafif üst üste binme vardır (14-16).

Minimal invaziv adenokarsinom ise 3 cm altında boyutu olan

invaziv odağı 5 mm ve altında olan, baskın olarak lepidik paternde çoğu non-müsinöz tipte tümörlerdir. Prognoz adenokarsinoma insitu gibi komplet rezeksiyonda %100' dür. Adenokarsinoma insitu ve minimal invaziv adenokarsinom rezeksiyon tanısı olup bu tanıları için tümörün tamamının örneklenmiş olması gereklidir. Akciğer adenokarsinomları için; invaziv tümör hücrelerini içeren myofibroblastik stroma, lepidik patern dışı histolojik paternler (asiner, papiller, mikropapiller, solid) veya vasküler, lenfatik, plevral invazyon, nekroz ve havayolları boyunca yayılım (STAS) varlığı invazyon anlamına gelir (2-4). İnvaziv non-müsinöz adenokarsinomlar ise, 5 mm üzeri boyuta sahip ve yukarıda belirtilen invazyon kriterlerini taşıyan tümörlerdir. Bu tümörler morfolojik ve immünohistokimyasal olarak glandüler diferansiyasyon kanıtlarını paternlerle gösteren veya solid paternli olup da immünohistokimyasal çalışmalarda TTF1 veya napsin A ekspresyonu veya histokimyasal çalışmalarda, iki büyük büyütme alanında beşten fazla müsin gösteren tümörler olarak tanımlanmıştır. Rezeksiyon materyallerinde bu tümörler raporlanırken, beş temel yapısal patern olan lepidik, asiner, papiller, mikropapiller ve solid paternlerin %5-10' luk dilimlerle not edilmesi ve en yüksek yüzdeli yani baskın patern ile tümörün isimlendirilmesi gerekmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Adenokarsinomlarda alt tiplendirmede kullanılan, lepidik, asiner, papiller, solid ve mikropapiller olmak üzere beş temel histopatolojik patern (H&E).

Bu tanı için varyantlara ait kriterlerin de %5' den fazla bulunmaması gerekir. Bu tümörlerde patern analizi sayesinde; insitu ve minimal invaziv adenokarsinomları invaziv adenokarsinomlardan ayırt edebilmekteyiz, invaziv non-müsinöz adenokarsinomların histolojik alt tiplerini vermekteyiz ve ilerleyen paragraflarda bahsedileceği gibi adenokarsinomlarda histopatolojik derecelendirmeyi tespit etmekteyiz. Dolayısı ile patern analizi bu tümörlerin doğru rapor edilebilmesinde son derece önemli bir parametredir (2-5).

Lepidik patern: Lepidik terminolojisi ilk kez 1902' de Kanadalı patoloji profesörü Adami tarafından yüzey döşeyici hücrelerden köken alan tümörler için, 1962' de Spencer' in akciğer patolojisi kitabında alveol duvarlarını döşeyen

tümörler için kullanılmıştır. Bu kelime bu tip tümör gelişiminin lepidoptera cinsi pul kanatlı denilen kelebeklerin kanatlarına olan benzerliğinden türemiştir (17). Lepidik adenokarsinomlar ise alveoller boyunca büyüyen neoplastik pnömositik hücreler ve 5 mm üzeri invaziv odaktan oluşan tümörler olarak tanımlanmaktadır (2, 3).

Lepidik bileşenli non-müsinöz adenokarsinomlarda prognosis invaziv boyutla ilişkili olduğundan 8. TNM' ye göre T kategorisi yani tümör boyutu için invaziv bileşenin boyutu verilmelidir. Ölçülecek invaziv bileşen miyofibroblastik stromayı infiltre eden tümör hücreleri ve/veya lepidik dışındaki paternlerdir (asiner, papiller, mikropapiller, solid). İnvaziv bileşen tek bir ölçülebilir odak değilse, invaziv tümör boyutunu tahmin etmek için, tümörün makroskopik boyutuyla non-lepidik ya da invaziv olan toplam tümör yüzdesinin çarpılması ve bu invaziv boyutun da patoloji raporlarında bildirilmesi gerekmektedir (3, 18). Çalışmalarda adenokarsinom ve prekürsör lezyonlarındaki genomik intratümöral heterojenite nedeniyle lepidik büyümenin iki farklı biyolojik tipte olabileceği söylenmektedir: 1-Prekürsör lepidik: Atipinin hafif olduğu, 2-"Outgrowth" lepidik: Belirgin nükleer atipili hücrelerden oluşan lepidik paternlerdir. Bu iki lepidik patern arasında morfoloji yanı sıra ki67 ve p53 immünoekspresyonları açısından belirgin farklar bulunmakta olup "outgrowth" lepidik patern artmış ki67 ve p53 ekspresyonu göstermektedir. Bu lepidik büyüme formlarının biyolojik olarak farklı olduğu ile ilgili kanıtlar mevcut olmakla birlikte sağkalım ile ilişkisi net olmadığı için klinik pratikte bu ayırımın yapılması önerilmemektedir (3, 19).

Akciğer adenokarsinomlarına ait tümör rezeksiyon materyallerinde, lepidik paterni destekleyen ve alveoler çatının korunduğunu gösteren yardımcı bulgulara baktığımızda: İnteristiyumda küçük arterlerin normal paterninin korunmuş olması, her zaman güvenilir bir kriter olmasa da alveoller içinde makrofajların varlığı, bir miktar subjektif bir bulgu olmakla birlikte alveoler duvarlarda EVG boyasında "discontinous" elastik dokunun varlığı, lepidik alanda miyofibroblastik stromanın olmaması lepidik patern lehine yardımcı bulgulardır. Lepidik patern analizi yapılırken komşu akciğer parankimi ile karşılaştırılarak değerlendirme patern analizinde yardımcıdır (20, 21). Lepidik paterni değerlendirirken karşımıza bazı tuzaklar çıkabilir. Özellikle VATS prosedüründe görülen cerrahi ateletazi, alveolar kompresyon ve kollaps, lepidik paternin psödopapiller ve psödoasiner görünümüne neden olur. Ayrıca alveol duvarları fibrozis, fibroelastozis, inflamasyon nedeniyle kalınlaşmış olabilir. Bu durumda kollabe alveoller kompleks yapıları taklit edebilir. Ayrıca amfizemde kırılmış septal yapılar olabilir, tanjensiyel kesitler karşımıza gelebilir ya da alveol duvarlarında hücreler kopabilir, bu durumlarda da lepidik paterni papiller paternden ayırmak zor olur. Bu tip durumlarda lepidik paterni papiller paternden ayırt edebilmek için kullanabileceğimiz özelliklere bakacak olursak; çevrede daha az komprese alanlarda aşık lepidik patern varlığı ve alveoler makrofajlar içermesi lepidik paterni destekleyen bulgulardır. Abondan yuvarlak tutunmamış papillaların varlığı, yonca yaprağı dalları gibi sekonder ve tersiyer dallanmalar ise papiller patern

lehinedir. Lepidik paternde stratifikasyon nadir olup hobnail hücreler olabilir. Gerçek papiller paternde stratifikasyon olabilir, tek sıralı olduğunda hobnail hücrelerden ziyade küboidal kolumnar hücreler vardır (14, 20-22).

Çalışmalarda kollaps alanındaki psödopapillaları gerçek papillalardan ayırmak için histokimyasal çalışma olarak elastin boyasının kullanılabilceği söylenmektedir. Thunnissen ve arkadaşları çalışmalarında, kollabe parankimde lepidik alanlardaki psödopapiller yapılar ince elastik lifler mevcut olduğunu gerçek papiller paternlerde elastik lif olmadığını ve ayırmada elastin boyasını önermektedir (23). Çalışmalarda kollaps ile distorsiyone uğramış alveoller gerçek invazyondan ayırmak için de elastin boyasının kullanılabilceği söylenmektedir ve lepidik alanda korunmuş elastik lifler mevcutken invazyonda elastik çatinın destrükte olduğu ve bu bulgunun tanıda yardımcı olabileceği söylenmektedir (24). Alveolar kollaps, artmış intestisyel bağ doku ile alveoler duvarları kalınlaştırarak lepidik paternli alanlarda asiner patern şüphesi doğurabilir. Bu durumda asiner patern lehine kullanılabilir bulgular; alveol yapılarından daha küçük konveks glandüler yapıların varlığı, desmoplazi varlığı, ikiden fazla sıralı stratifiye glandüler yapıların varlığıdır. Lepidikten asinere geçiş alanlarında, nükleer boyut ve atipi artarken hücre morfoloji hobnail ve küboidalden daha yüksek kolumnara ve daha az polere döner (14, 20-24).

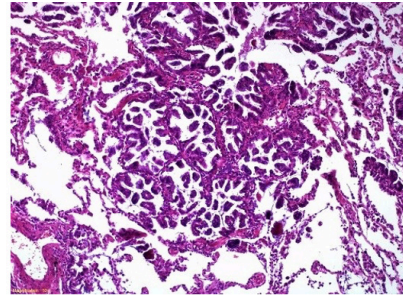
Asiner patern: Asiner paternli tümörler santral lümeni olan glandüler yapıların alveoler çatinın yerini aldığı miyofibroblastik stromada invazyon gösteren tümörlerdir. Asiner paternin kötü prognozla ilişkili bir varyantı kribriform yapılandır. Kribriform patern sırt sırta vermiş glandülerden oluşan, arada stromanın görünmediği paterndir. Son dekatda yapılan çok sayıda çalışmada kribriform büyüme paterninin agresif klinikopatolojik parametreler ile ilişkili olduğu, asiner adenokarsinomdan daha kısa sağkalım ve yüksek rekürrens oranlarına sahip olduğu, prognozun solid ve mikropapiller adenokarsinom ile benzer olduğu gösterilmiştir. Kribriform patern tümör tiplendirmesinde yer almaz ancak son DSÖ-2021 derecelendirme sisteminde kompleks glandüler patern ile birlikte adenokarsinomlardaki yüksek dereceli paternler içinde yer alır (4, 25, 26).

Papiller patern: Fibrovasküler korların yüzeyi boyunca tümör hücrelerinin büyümesidir. Miyofibroblastik stromanın varlığı tanı için şart değildir. Kollaps gösteren akciğer parankiminde ve alveoler duvarlarının tanjansiyel kesitlerinde lepidik patern ile karışır. Asiner veya lepidik patern ile çevrili havayollarını dolduran papiller yapılar varlığında papiller adenokarsinom olarak tiplendirilmelidir (3). Warth ve arkadaşları çalışmalarında, papillaların boyutu ve nükleer dereceye göre prognozla ilişkili üç farklı morfolojik spektrum gösterdiğini ve papilla boyutlarının ileri derecede değişken ve nükleer atipinin şiddetli olduğu tip 3' de prognozun en kötü olduğunu bildirmiştir (27).

Solid patern: Akciğerde solid paternli tümörle karşılaştığımızda adenoid ya da glandüler diferansiyasyonu kanıtlamak için TTF1 ve/veya napsin pozitifliği ve p40 negatifliği veya his-

tokimyasal olarak intrasellüler olarak müsinin dPAS veya musikarmin ile iki büyük büyüme alanında beşten fazla tümör hücresinde göstermek gerekir. Saf solid paternli bir tümörde metastaz ekartasyonu için gerekli immünohistokimyasal belirteçlerin de eklenmesi söz konusu olabilmektedir. Çalışmalarda solid paternin PDL-1 ekspresyonu ve KRAS mutasyonu ile ilişkili olduğu söylenmektedir (2, 3, 28).

Mikropapiller patern: Alveol duvarından kopmuş veya onunla ilişkili olan fibrovasküler kor yapısı olmayan, yüzük benzeri glandüler yapılar ya da floret oluşturan papiller kümeler/ tuflar halinde büyümedir (3). Stromal invaziv patern mikropapiller paternin alt tipi olarak tanımlanmıştır. Stromal patern, fibrotik stromada berrak boşluk içinde tuflar/kümeler olarak bilinir ve bu patern de konvansiyonel mikropapiller gibi kötü prognozludur. Lepidik, asiner veya papiller patern olan havayollarında mikropapiller patern varsa prognozu daha kötü olduğu için mikropapiller patern olarak sınıflamak gerekir (3, 29). Mikropapiller paternin bir alt tipi flegree paterndir, literatürde 2019 yılında tanımlanmıştır ve DSÖ-2021' de yer almıştır. Bazalden itibaren en az üç hücre uzunluğunda dantela benzeri dar yığınlardır. Genişlik en fazla üç hücredir ve fibrovasküler kor yoktur (Şekil 2).



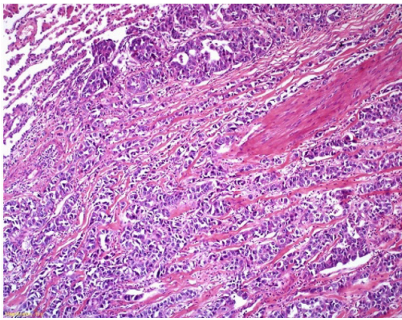
Şekil 2. Adenokarsinomda mikropapiller paternin alt tipi olan flegree paterni (H&E, 100).

Klasik mikropapiller gibi varlığında sağkalım kötüdür (30). 2021 yılında yayınlanmış bir çalışmada, otörler mikropapiller paterni "pure mikropapiller nest" ve "small solid nest" olarak iki alt tipe ayırmıştır. Glandüler polaritesi korunmuş olan tomurcuklar "pure mikropapiller nest", glandüler dizilimi polaritesi olmayanlar "small solid nest" olarak ayrılmış ve "small solid nest" lerin daha çok sigara içen ve EGFR wild hastalarda görüldüğü, evre 1' de toplam sağkalımın "pure mikropapiller nest" lerden daha kısa olduğu gösterilmiştir (31). 2020 yılına ait bir diğer çalışmada ise mikropapiller paterni boyuta göre 1-20 tümör hücreli küçük orta boylu kümelerden oluşan tipik floret mikropapilla ve 20' den fazla sayıda tümör hücresinden oluşan "large nest micropapilla" olarak iki gruba ayırmıştır. "Large nest micropapilla" grubunda hastaliksız sağkalım daha kısa izlenmiş ve bu tipin ayrı olarak rapor edilmesi önerilmiştir. Ancak literatürde tanımlanan bu mikropapiller patern alt tipleri DSÖ-2021' de yer almamaktadır (32).

Kompleks glandüler patern: Adenokarsinomların alt tiplendirmesinde değil ama son DSÖ' de adenokarsinom derecelendirmesinde kullanılan bir yapısal patern tanımlamasıdır. 2014 yılında Moreira yüksek dereceli akciğer adenokarsinom

paternleri olarak kribriform ve füzyon gösteren glandları prognostik olarak anlamlı buldu ve bu iki yapısal değişikliği kompleks glandüler paternler olarak tarifledi. Bu çalışmada füzyon gösteren glandlar grubu içinde; desmoplastik stromada küçük yuvalar, irregüler anastomozlaşan kümeler, sırt sırta küçük irregüler kümeler, dallanan anastomozlaşan glandüler formasyonlar tanımlandı ve kribriform yapı ile füzyon gösteren glandlar yani kompleks glandüler patern gösteren evre 1 adenokarsinomların solid ve mikropapiller patern ile benzer sağkalım gösterdiği bulundu ve bu paternin yüksek dereceli tümör indikatörü olarak derecelendirmede kullanılması önerildi (33). Moreira'nın bu makalesinden bir yıl sonra DSÖ 2015 sınıflaması yayınlandı ve adenokarsinomlarda derecelendirmede baskın histolojik paterne göre derecelendirme önerildi. Buna göre lepidik baskın tümörler düşük, asiner veya papiller baskın tümörler orta, solid veya mikropapiller baskın tümörler yüksek olarak derecelendi (2). Ancak 2015 sonrasında özellikle asiner paternin daha kötü prognozlu olan alt tiplerinin varlığı (yani kribriform ve füzyon gösteren glandlar) farklı çalışmalarda da gösterildi ve en nihayet 2020'de IASLC tarafından gerçekleştirilen, ilk isim olarak yine Moreira'nın yer aldığı çok merkezli büyük çalışmada, baskın histolojik patern ile yüksek dereceli paternin kombine edildiği derecelendirme önerildi ve bu derecelendirme sistemi DSÖ 2021'de yerini aldı (3, 11).

Yüksek dereceli paternler solid, mikropapiller, kribriform veya kompleks glandüler patern olarak tanımlandı. Derece 1; lepidik baskın tümörler olup yüksek dereceli paterni %20'den az, derece 2; asiner veya papiller baskın tümörler olup yine yüksek dereceli paterni %20'den az ve derece 3; herhangi baskın paternli tümörde %20'den fazla yüksek dereceli paternli tümörler olarak derecelendirme sistemi şekillendi. Derecelendirmeye bu şekilde katılmış olan kompleks glandüler patern derecelemeyi ilk öneren IASLC makalesinde desmoplastik stromada füzyon gösteren irregüler glandlar ve irregüler sınırlı "ribbon-like" formasyonda kötü gelişmiş glandlar, küçük hücre kümeleri, desmoplastik stromayı infiltre eden tek hücreler olarak tanımlanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Adenokarsinomda DSÖ-2021 derecelendirme sisteminde kullanılan kompleks glandüler patern (H&E, 100).

DSÖ 2021 mavi kitapta ise daha yalın bir tarifle füzyon gösteren glandlar veya desmoplastik stromayı infiltre eden tek hücreler olarak tanımlanmaktadır (11). IASLC derecelendirme sistemi validasyonu için; son iki yılda yapılan çok sayıda Asya çalışmasında özellikle erken evre olgularda IASLC derecelendirme sisteminin prognostik önemi olduğu hatta bir

çalışmada kemoterapiye az yanıtla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). Deng ve arkadaşlarının 1002 olguluk geniş Asya serisinde, derecelendirmede interobserver uyumunun kappa 0,94 değeri ile mükemmel olduğu bulunmuştur (35). Yakın zamana ait çalışmalardan biri bu paternin mutasyon profilini ortaya koymuş ve KRAS ile ALK mutasyonları ile pozitif korele olduğunu göstermiş ve kompleks glandüler paternin negatif prognostik rolünü valide etmiştir (36). Bosse ve arkadaşlarının çalışmasında ise tek başına kribriform baskın paternin solid ve mikropapiller gibi kötü prognostik olduğu ama kompleks glandüler patern olarak kribriform ve füzyon gösteren glandlar birlikte değerlendirildiğinde sağkalım ile ilişkili olmadığını ve derecelendirme sistemi içinde füzyon gösteren glandların varlığının tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir (37).

DSÖ 2021 derecelendirme sisteminde gözlemciler arası uyum açısından çalışmalara bakıldığında derecelendirmeyi öneren IASLC'nin orijinal makalesinde kappa değeri 0,617 ile uyum iyi düzeydedir. Çoğu olguda uyumsuzluk derece 1 ve 2 arasında yaşanmış, aynı paterni bazıları lepidik bazıları papiller olarak değerlendirmiştir. Derece 2 ve 3 için uyumsuzluk sonuçlarında en çok yüksek dereceli paternin yüzdesinde/oranında uyumsuzluk görülmüştür (11). Patern analizinde ve alt tiplerde uyum açısından çalışmalara bakıldığında, 2012'deki Thunnissen'in çalışmasında patern analizinde en iyi uyum lepidik ve solid paternde, en düşük uyum mikropapiller paternde görülmüştür. Aynı yayında invazyon kararında ise kappa değerleri tipik olgularda 0,55 ile orta düzeyde olup özellikle fibroelastozis ve kollaps alanlarında invazyon kararında uyumsuzluk olduğu dikkati çekmektedir (38). Literatürde patern analizi için yapay zeka kullanan iki çalışma dikkati çekmektedir. 2019 yılı çalışmasında, rezeksiyon slaytlarında histolojik paternleri otomatik sınıflayan deep learning modeli kullanılmıştır. Neoplastik hücre bölgeleri; "CNN-convolutional neural network" ile tespit edilip katmanlanmıştır. Baskın ve minör paternler agrege edilmiştir. Model predominant paternleri sınıflamada 0,525 kappa skoru ve %66,6 uyum sağlamıştır. Bu oranlar patologlar arası kappa skoru ve uyumdan da hafif yüksek bulunmuştur (0,485 ve %62,7) Diğer çalışmada dört ayrı CNN modeli histolojik paternleri analiz etmek için kullanılmış, DN-Alex net ve FT Alex Net %89,9 ve %75,3 ile patolog seviyesinde performans elde etmiştir (39, 40).

SONUÇ

Akciğer karsinomlarında en son sınıflama olan 2021-DSÖ'de, adenokarsinomlarda baskın patern ile alt tip sınıflaması yerini korumuş ve prognoz ile ilişkili, üç kademeli yeni bir derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. Bu tümörlerde histopatolojik olarak patern analizi yapılarak; insitu ve minimal invaziv adenokarsinomlar invaziv adenokarsinomlardan ayırt edilebilmekte, invaziv non-müsinöz adenokarsinomların prognostik anlamı da olan histolojik alt tipleri verilebilmekte ve histopatolojik derecelendirme tespit edilebilmektedir. Dolayısı ile bu tümörleri raporlarken detaylı ve doğru bir patern analizi yapılması, prognoz ve tedaviyi şekillendirmeye katkı sağlayacaktır.

1. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC, 2004.
2. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of The Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon: IARC, 2015.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2021.
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin J, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International Association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6(22):244-85.
5. Takahashi Y, Eguchi T, Kameda K, Lu S, Vaghjiani R, Tan KS, Travis WD, Jones DR, Adusumilli PS. Histologic subtyping in pathologic stage I-IIA lung adenocarcinoma provides risk-based stratification for surveillance. *Oncotarget*, 2018; (9): 35742-51.
6. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F, Tsuruyama T, Travis WD, Date H, Haga H. Validation of the IASLC/ATS/ERS Lung Adenocarcinoma Classification for Prognosis and Association with EGFR and KRAS Gene Mutations Analysis of 440 Japanese Patients. *J Thorac Oncol* 2013;8: 52-61.
7. Boland JM, Wampfler JA, Yang P, Yi ES. Growth pattern-based grading of pulmonary adenocarcinoma-Analysis of 534 cases with comparison between observers and survival analysis, *Lung Cancer* 2017; 109:14-2.
8. Yoshizawa A, Motoi N, Riely G, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, Park BJ, Rusch VW, Travis WD. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases, *Modern Pathology* 2011;24:653-64.
9. Strand TE, Rostad H, Strøm EH, Hasleton P. The percentage of lepidic growth is an independent prognostic factor in invasive adenocarcinoma of the lung. *Diagnostic Pathology* 2015;10:94.
10. Hou Y, Song W, Chen M, Zhang J, Luo Q, Um SW, Facchinetti F, Bongiolatti S, Zhou Q. The presence of lepidic and micropapillary/solid pathological patterns as minor components has prognostic value in patients with intermediate-grade invasive lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11(1):64-74.
11. Moreira AL, Ocampo PSS, Xiab Y, Zhongb H, Russell PA, Minami Y, Cooper WA, Yoshida A, Bubendorf L, Papotti M, Pelosi G, Lopez-Rios F, Kunitoki K, Ferrari-Light D, Sholl LM, Beasley LM, Borczuk A, Botling J, Brambilla E, Chen G, Chou T, Chung JH, Dacic S, Jain D, Hirsch FR, Hwang D, Lantuejoul S, Lin D, Longshore JW, Motoi N, Noguchi M, Poleri C, Rekhtman N, Tsao MS, Thunnissen E, Travis WD, Yatabe Y, Roden AC, Daigneault JB, Wistuba II, Kerr K, Pass H, Nicholson AG, Mino-Kenudson M. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal From the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *Thorac Oncol* 2020;15(10):1599-1610.
12. Sivakumar S, San Lucas FA, McDowell TL, Lang W, Xu L, Fujimoto J, Zhang J, Futreal PA, Fukuoka J, Yatabe Y, Dubinett SM, Spira AE, Fowler J, Hawk ET, Wistuba II, Scheet P, Kadara H. Genomic Landscape of Atypical Adenomatous Hyperplasia Reveals Divergent Modes to Lung Adenocarcinoma. *Cancer Res* 2017; 77(22):6119-30.
13. Hu X, Fujimoto J, Ying L, Fukuoka J, Ashizawa K, Sun W, Reuben A, Chow C, McGranahan N, Chen R, Hu J, Godoy MC, Tabata K, Kuroda K, Shi L, Li J, Behrens C, Parra ER, Little LD, Gumbs C, Mao X, Song X, Tippen S, Thornton RL, Kadara H, Scheet P, Roarty E, Ostrin EJ, Wang X, Carter BW, Antonoff MB, Zhang J, Vaporciyan AA, Pass H, Swisher SG, Heymach JV, Lee JJ, Wistuba II, Hong WK, Futreal PA, Su D, Zhang J. Multi-region exome sequencing reveals genomic evolution from preneoplasia to lung adenocarcinoma. *Nature Communications* 2019;10:2978.
14. Borczuk AC. Updates in grading and invasion assessment in lung Adenocarcinoma. *Modern Pathology* 2022;35:28-35.
15. K Inamura. Clinicopathological Characteristics and Mutations Driving Development of Early Lung Adenocarcinoma: Tumor Initiation and Progression. *Int J Mol Sci* 2018;19:1259.

16. Boland JM, Froemming AT, Wampfler JA, Maldonado F, Peikert T, Hyland C, Andrade M, Aubry MC, Yang P, Yi ES. Adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and invasive pulmonary adenocarcinoma-analysis of interobserver agreement, survival, radiographic characteristics and gross pathology in 296 nodules. *Human Pathology* 2016;51:41-50.
17. Jones KD. Whence Lepidic? The History of a Canadian Neologism. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1822-4.
18. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
19. Moore DA, Sereno M, Das M, Acevedo JDB, Sivadurai S, Smith C, McSweeney A, Su X, Officer L, Jones C, Dudek K, Guttery D, Taniere P, Spriggs RV, Quesne JL. In situ growth in early lung adenocarcinoma may represent precursor growth or invasive clone outgrowth-a clinically relevant distinction. *Modern Pathology* 2019;32:1095-1105.
20. Borczuk AC. Assessment of invasion in lung adenocarcinoma classification, including adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma. *Modern Pathology* 2012;25:1-10.
21. Yotsukura M, Asamurac H, Suzukid S, Asakurac K, Yoshidab Y, Nakagawab K. Prognostic impact of cancer-associated active fibroblasts and invasive architectural patterns on early-stage lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2020;145:158-66.
22. Thunnissen E, Belien JAM, Kerr KM, Chung J, Flieder DB, Noguchi M, Yatabe Y, Hwang DM, Lely RJ, Hartemink KJ, Meijer-Jorna LB, Tsao MS. In Compressed Lung Tissue Microscopic Sections of Adenocarcinoma In Situ May Mimic Papillary Adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1792-97.
23. Thunnissen E, Motoi N, Minami Y, Matsubara D, Timens W, Nakatani Y, Ishikawa Y, Baez Navarro X, Radonic T, Blaauwgeers H, Borczuk AC, Noguchi M. Elastin in pulmonary pathology: relevance in tumours with a lepidic or papillary appearance. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Histopathology* 2022;80: 457-67.
24. Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology* 2009; 54:12-27.
25. Yanga F, Dongb Z, Shena Y, Shia J, Wuc Y, Zhao Z, Jiang G, Song X. Cribriform growth pattern in lung adenocarcinoma: More aggressive and poorer prognosis than acinar growth pattern. *Lung Cancer* 2020;147: 187-92.
26. Kadota K, Kushida Y, Kagawa S, Ishikawa R, Ibuki E, Inoue K, Go T, Yokomise H, Ishii T, Kadowaki N, Haba R. Cribriform Subtype is an Independent Predictor of Recurrence and Survival After Adjustment for the Eighth Edition of TNM Staging System in Patients With Resected Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2019;14(2):245-54.
27. Warth A, Muley T, Harms A, Hoffmann H, Dienemann H, Schirmacher P, Weichert W. Clinical Relevance of Different Papillary Growth Patterns of Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40:818-2
28. Rekhman N, Ang DC, Riely GC, Ladanyi M, Moreira AL. KRAS mutations are associated with solid growth pattern and tumor-infiltrating leukocytes in lung adenocarcinoma. *Modern Pathology* 2013;26:1307-19.
29. Ohe M, Yokose T, Sakuma Y, Osanai S, Hasegawa C, Washimi K. Stromal micropapillary pattern predominant lung adenocarcinoma - a report of two cases. *Diagnostic Pathology* 2011; 6:92.
30. Emoto K, Eguchi T, Tan KS, Takahashi Y, Aly RG, Rekhman N, Travis WD, PS Adusumilli. Expansion of the concept of micropapillary adenocarcinoma to include a newly recognized filigree pattern as well as the classical pattern based on 1468 Stage I lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2019;14(11): 1948-61.
31. Saito R, Ninomiya H, Okumura S, Mun M, Sasano H, Ishikawa Y. Novel Histologic Classification of Small Tumor Cell Nests for Lung Adenocarcinoma With Prognostic and Etiological Significance Small Solid Nests and Pure Micropapillary Nests. *Am J Surg Pathol* 2021;45:604-15.
32. Kondo K, Yoshizawa A, Nakajima N, Sumiyoshi S, Teramoto Y, Rokutan-Kurata M, Sonobe M, Menju T, Date H, Haga H. Large nest micropapillary pattern of lung adenocarcinoma has poorer prognosis than typical floret pattern: analysis of 1,062 resected tumors. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(3):587-602.
33. Moreira AL, Joubert P, Downey RJ, Rekhman N. Cribriform and fused glands are patterns of high-grade pulmonary adenocarcinoma. *Human Pathology* 2014;45:213-20.

ü X, Dong Z, Wang W, Mao S, Pan Y, Liu Y, Yang S, Shen B, Wang C, Li X, Zhao C, Jia K, Shao C, Wu C, Chen S, Zhou C. Adenocarcinoma of High-Grade Patterns Associated with Distinct Outcome of First-Line chemotherapy or EGFR-TKIs in Patients of Relapsed Lung Cancer. *Cancer Manag Res* 2021;13:3981–90.

Weng C, Zheng Q, Zhang Y, Jin Y, Shen X, Nie X, Xu F, Ma X, Ma Z, Wen Z, Wang S, Li Y, Chen H. Validation of the Novel International Association for the Study of Lung Cancer Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma and Association with Common Driver Mutations, *J Thorac Oncol* 2021;16(10):1684-93.

Sai J, Deng C, Zheng Q, Li D, Fu F, Li Y, Zhang Y, Shen H. Comprehensive analysis of mutational profile and prognostic significance of complex glandular pattern in lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11(7):1337-47.

7-Bossé Y, Gagné A, Althakfi W, Orain M, Fiset PO, Desmeules J, Joupert P. Prognostic value of complex glandular patterns in invasive pulmonary adenocarcinomas. *Human Pathology* 2022: 128;56-68.

38. Thunnissen E, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Chirieac LR, Dacic S, Flieder D, Gazdar A, Geisinger K, Hasleton P, Ishikawa Y, Kerr KM, Lantéjoul S, Matsuno Y, Minami Y, Moreira AL, Motoi N, Nicholson AG, Noguchi M, Nonaka D, Pelosi G, Petersen I, Rekhtman N, Roggli V, Travis WD, Tsao MS, Wistuba I, Xu H, Yatabe Y, Zakowski M, Witte B, Kuik DJ. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma: An international interobserver study. *Mod Pathol* 2012;25(12):1574-83.
39. Wei JW, Tafe LJ, Linnik YA, Vaickus LJ, Tomita N, Hassanpour S. Pathologist-level classification of histologic patterns on resected lung adenocarcinoma slides with deep neural networks. *Scientific Reports* 2019;9:3358.
40. Gertych A, Swiderska-Chadaj Z, Ma Z, Ing N, Markiewicz T, Cierniak S. Convolutional neural networks can accurately distinguish four histologic growth patterns of lung adenocarcinoma in digital slides. *Scientific Reports* 2019;9:1483.

Correspondence address

Yazışma adresi

Ezgi YARAŞIR

Fırat Üniversitesi,
Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Elazığ, Türkiye
ezgiyarasir@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 27 Ocak 2023

Kabul Tarihi / Accepted : 24 Ağustos 2023

E-Yayın Tarihi / E-Published : 01 Eylül 2024

Cite this article as

Bu makalede yapılacak atıf

Yaraşır E, Bulut İ.

Kanser ve Fitoterapi

Akd Tıp D 2024;10(3): 580-586

Ezgi YARAŞIR

Fırat Üniversitesi,
Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Elazığ, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-2065-1703

İrem BULUT

Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Elazığ, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-6954-7886

*Bu çalışma, birinci yazarın ikinci yazar danışmanlığında hazırladığı doktora tezinden üretilmiştir.

Kanser ve Fitoterapi

Cancer and Phytotherapy

ÖZ

Dünyada ve Türkiye’de kanser görülme insidansı artmaktadır fakat erken teşhis ve tedavi olanakları nedeniyle hastaların hayatta kalma oranı uzamaktadır. Kanser hastaları tedavide, konvansiyonel tıbbın yanı sıra geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) yöntemlerine de başvurmaktadır. Literatürde kanser hastalarının GETAT yöntemleri içerisinde fitoterapiyi yaygın kullandıkları görülmüştür. Bu derlemede kanser hastalarının kullandıkları fitoterapi yöntemlerinden 16’sı (ısırgan otu, nar, yeşil çay, kekik, sarımsak, keten tohumu, adaçayı, ihlamur, üzüm çekirdeği, zerdeçal, karadut, zencefil, papatya, çörek otu, ginseng, ekinezya) incelenmiştir. Kanser hastaları arasında fitoterapi kullanımının yaygınlığı ve fitoterapinin konvansiyonel tedavide kullanılan ilaçlarla potansiyel etkileşimleri göz önüne alındığında, sağlık profesyonellerinin bu konunun farkında olmaları ve kanser hastalarının fitoterapinin potansiyel fayda ve zararları hakkında bilgilendirilmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler:

Kanser, Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp, Fitoterapi

ABSTRACT

Cancer incidence is increasing in the world and Turkey, but the survival rate of patients is prolonged due to early diagnosis and treatment opportunities. Cancer patients resort to traditional and complementary medicine (TCM) methods and conventional medicine in treatment. In the literature, it has been seen that cancer patients commonly use phytotherapy among TCM methods. In this review, 16 of the phytotherapy methods (nettle, pomegranate, green tea, thyme, garlic, flaxseed, sage, linden, grape seed, turmeric, black mulberry, ginger, chamomile, black cumin, ginseng, echinacea) used by cancer patients were examined. Considering the prevalence of phytotherapy use among cancer patients and the potential interactions of phytotherapy with drugs used in conventional treatment, it can be recommended that healthcare professionals be aware of this issue and inform cancer patients about the potential benefits and harms of phytotherapy.

Key Words:

Cancer, Traditional and Complementary Medicine, Phytotherapy

GİRİŞ

Kanser, herhangi bir düzen olmaksızın hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması olarak tanımlanmaktadır (1). Dünyada ve Türkiye’de kanser insidansı artmaktadır fakat erken teşhis ve tedavi olanakları nedeniyle hastaların hayatta kalma oranı artmaktadır (2). Küresel kanser istatistiklerine göre Dünyada 2020 yılında 19.3 milyon yeni kanser vakası olmuştur. 2040 yılında bu sayının 28.9 milyona ulaşması beklenmektedir (3). Geleneksel kanser tedavisinde kullanılan yöntemler şu şekildedir (4):

- I. Radyoterapi
- II. Kemoterapi
- III. Cerrahi tedavi
- IV. İmmünoterapi
- V. Hormon tedavisi
- VI. Hedefe yönelik tedavi/akıllı ilaç

Bu tedaviler bazen tek bazen kombine olarak kullanılabilenkte, hangi tedavi türünün kullanılacağı ise kanser tanısı, bireysel özellikler ve hastalığın evresine göre farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, artan sayıda kanserli hasta Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT)’ı seçmektedir (5). 2002’den bu yana, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) GETAT’ın ulusal sağlık sistemlerine her düzeyde dahil edilmesini, tanınmasını ve kullanılmasını teşvik etmiştir (6). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Yönetmeliği ile Türkiye’de uygulanmasına izin verilen yöntemler; homeopati, akupunktur, apiterapi, proloterapi, fitoterapi, hipnoz, sülük uygulaması, müzik terapi, kayropratik, kupa-hacamat uygulaması, larva uygulaması, mezoterapi, osteopati, ozon uygulaması ve refleksolojidir (7).

Fitoterapi

Fitoterapi, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler ve bitki kaynaklı ilaçların kullanımıyla yapılan bir tedavi yöntemidir (7). Bazı ülkelerde, fitoterapötik ürünlerin ilaç olarak ruhsatlandırılması yeterli görülürken, bazılarında fitoterapi geleneksel bir tıp biçimi olarak görülmektedir. Güney Kore ve Japonya’da, kanıtlanmış fitoterapi ürünleri sağlık sigortası kapsamı içine entegre olmuştur. Çin, Hindistan ve Nepal gibi ülkelerde ise, geleneksel tıp hizmetleri kapsamına giren bitkisel ilaçlar için geniş sağlık hizmetleri sunulmaktadır. Ancak Dünyanın diğer birçok yerinde bu tür ürünler sağlık bakımı veya sağlık sigortası programlarına entegre edilmemiştir. Bunlar daha ziyade bir hastanın özel tercihidir ve genellikle reçetesiz ürünler olarak satılırlar, ancak bu ürünler tüm hekimler tarafından önerilebilir veya reçete edilebilir (8). Sağlık sektöründe Dünyanın en hızlı ilerleyen alanlarından biri haline gelen bitkisel ürün piyasası zaman geçtikçe ilerleyişini ve Dünyadaki total bütçesini arttırmaktadır. Yetmiş bine yakın bitki tedavi amacıyla kullanılmakta olup, bu bitkilerin sadece beş bininin analizinin yapılabildiği belirtilmiştir (9). Bitkilerin tedavi maksadıyla kullanılabilmesi için güvenli ve etkin olduğunun kanıtlanması gerekmektedir. Bazı Avrupa ülkelerinde, bitkisel ürünlerin standardizasyonu sağlanarak, eczanelerde ve marketlerde satışı yapılmaktadır. Yapılan standartlar, Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi (European Scientific Cooperative on Phytotherapy: ESCOP) gibi kurumlar tarafından değerlendirilmektedir (10, 11). Bitkiler ve diyet takviyeleri onkolojik hastalar tarafından sıklıkla kullanılır. Genellikle

bu konuda bilimsel bir eksiklik olduğu görülmektedir. Bunların faydalarına dair zayıf kanıtlar olmasına karşın, yan etkiler ve ilaçlarla etkileşimler sonucu bireye zarar verebilecekleri görülmüştür. (6, 12). Yüksek meyan kökü alımı, adrenal-hipofiz ekseninin inhibisyonunu baskılar, ayrıca hepatotoksosite vakaları bildirilmiştir. B17 vitamini (laetrit) sistemik toksisiteye neden olur. Aloe vera, antikanser ilaçları ile etkileşime girdiğinde hiperkalemiye neden olabilir. Ginkgo, ekinezya, devedikeni, sarımsak, Çin ginsengi, sarı kantaron, belirli substratlarla etkileşime girer. Yeşil çayın bortezomib ve imatinib ile etkileşime girdiği belirlenmiştir. Ginkgo, balık yağı, Çin ginsengi, zencefil, zerdeçal dahil olmak üzere pıhtılaşmayı etkileyen ilaçlarla etkileşime girebilir. Hem hastaların hem de doktorların herhangi bir fitoterapi yöntemi kullanmadan önce en iyi risk-yarar değerlendirmesini yapmaları sağlanmalıdır (13).

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemlerinin bilimsel değerlendirmeleri amaçlı etnobotanik çalışmalar Dünya çapında yapılmaya devam etmektedir. Türkiye çok zengin bir etnobotanik birikime sahiptir (14). Fitoterapi amaçlı kullanılan bazı bitkiler şu şekildedir:

Isırgan Otu (*Urtica Diocia*)

Isırgan otu; Avrasya’ya özgü, urticaceae familyasına ait çok yıllık otsu bir bitkidir. Isırgan otu, sindirimi kolay çok besleyici bir besindir, yüksek düzeyde mineraller (özellikle demir), C vitamini ve pro-vitamin A içerir. Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri şöyledir: Kan basıncını, LDL/HDL oranını ve trombosit hiperaktivitesini düşürmektedir. Antidiyabetik etkileri vardır (15). Isırgan otunun sulu ekstraktının, prostat kanserli hastalardaki etkisi adenoazin deaminaz aktivitesi üzerinde anlamlı inhibisyonla ilişkili olabilir. Fattahi ve ark. ısırgan otunun meme kanseri hücrelerinde ornitin dekarboksilaz, adenoazin deaminaz genleri ve östrojen reseptörlerindeki etkileri yoluyla apoptozu indüklediğini saptamıştır. Bu hücre hatlarında gözlenen farklı tepkiler, bir fitoöstrojen olarak *urtica dioicanın* östrojen reseptörü ile etkileşiminden kaynaklanıyor olabilir (16). *Urtica dioica* ekstraktı önemli ölçüde meme kanseri hücrelerinin paklitaksele (kemoterapi ilacı) duyarlılığını artırır. Isırgan otunun yaprakları, sapı ve kökleri kullanılabilir. Isırgan otunun köklerinin antifungal, antiviral, antiinflamatuvar etkileri de vardır (15).

Nar (*Punica Granatum*)

Punicaceae familyasına ait nar, antik çağlardan beri ve farklı kültürlerde tıbbi amaçlarla kullanılmıştır. Nar, eski çağlardan beri yaygın olarak tüketilmekte ve koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Nar, güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar potansiyelinden sorumlu olan çeşitli fitokimyasalların zengin bir kaynağıdır (17). *Punica granatum* (nar) ve onu oluşturan ellagic asit umut verici farmakolojik etkileri nedeniyle son zamanlarda daha fazla dikkate alınmaktadır. Nar kabuğu, toplam meyve ağırlığının %26-30’unu oluşturur ve flavonoidler (antosyanin, kateşin ve diğer kompleks flavonoidler), ellagic asit, gallik asit, punicalin ve punicalin gibi birçok fenolik bileşik içerir. Literatürde ellagic asitin bir antiinflamatuvar, antikanser ve antioksidan ajan olarak koruyucu etkileri bildirilmektedir (18).

Yeşil Çay (*Camellia Sinensis*)

Yeşil çay, *camellia sinensis* bitkisinin yapraklarının işlenmesiyle üretilir ve Dünya çapında popüler olarak tüketilmektedir. Yeşil çayın antikanser, antiobezite, antidiyabetik, antikardiyovasküler, antienfeksiyöz, antinörodejeneratif gibi insan sağlığı üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Çin, Japonya, Kore ve Kuzey Afrika'nın bazı bölgelerinde yaygın olarak tüketilmektedir ve günümüzde Dünyanın diğer bölgelerinde de popülerlik kazanmaktadır. Yeşil çay tüketimi ile toplam kanser riski arasındaki ilişki kesin olmamakla birlikte Japonya'da 313.381 kişinin 17.3 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada günde beş fincan ve üzeri yeşil çay tüketen bireylerde, bir fincandan az tüketenlere göre tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde azalma saptanmıştır. Orta düzeyde yeşil çay tüketimi, kadınlarda toplam kanser ve solunum yolu hastalığı ölüm riskini azaltmıştır (19). Yeşil çaydaki polifenoller prostat, meme, yemek borusu, akciğer ve mesane kanseri riskini azaltabilir (20).

Kekik (*Thymus Vulgaris*)

Kekik, Mısır döneminden beri kardiyoprotektif, gastroprotektif, antiinflamatuvar ve immünomodülatör aktiviteleri ile bilinen Güney Avrupa bölgesinden tıbbi ve mutfak amaçlı kullanılan bir bitkidir. Ayrıca kekik yağının aromaterapi yöntemi olarak topikal kullanımı, romatizmal ağrıları ve siyatik ağrıları tedavi etmek için kullanılmıştır (21).

Sarımsak (*Allium Sativum*)

Sarımsak Dünya çapında çeşitli şekillerde kullanılmaktadır. Dünya Kanser Araştırma Fonu (WCFR) ve Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (AICR); sarımsak tüketiminin kolorektal kansere karşı potansiyel olarak olumlu bir etkisi olduğunu belirtmiştir. Bazı çalışmalar sarımsak tüketiminin kolorektal kanserleri azalttığını öne sürmektedir. Fakat literatür incelendiğinde bu konuda bir kesinlikten bahsedilememektedir (22).

Keten Tohumu (*Linum Usitatissimum*)

Keten tohumunun antialerjik, antibakteriyel özellikleri bulunmaktadır. Astım, KOAH gibi solunum yolu hastalıklarında sıklıkla kullanılmaktadır. Keten tohumu aşırı kullanılırsa ishal, gaz, mide bulantısı, solunum hızı artışı, heyecan, sendeleme, halsizlik, felç ve kasılmalara neden olabilir. Olgunlaşmamış keten tohumu zehirlidir. Hamile ve emziren annelerde, prostat kanserinde keten tohumunun kullanılmaması gerekmektedir (23).

Adaçayı (*Salvia Officinalis*)

Bu bitkide bulunan fitoöstrojen flavonoidler, menopoza semptomlarını azaltmak için kullanılır. Adaçayı ekstraktının sıcak basması, gece terlemesi, kalp çarpıntısı, kas ve eklem ağrısı, depresyon, anksiyete, uyku bozukluklarına fayda sağladığı saptanmıştır (24).

Ihlamur (*Tilia*)

Ihlamur genellikle Avrupa'da yetişmektedir. Farmasötik olarak yaygın kullanıma sahip olan ihlamurun çiçekleri, flavonoidler ve tanenler içerir. Literatürde antinörodejeneratif,

antiinflamatuvar, antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmada ihlamurun lenfoma hücre dizisi ve lenfositlerde antitümoral etkileri rapor edilmiştir. Ihlamur çayı; sinirleri yatıştırır ve kan dolaşımını düzenler (20, 25).

Üzüm Çekirdeği (*Procyanidin*)

Üzüm çekirdeği; kanserden korunmada, periferik venöz yetmezlikte, solunum yolu hastalıklarında ve bağışıklık sistemini güçlendirmek için kullanılmaktadır (20).

Zerdeçal (*Curcuma Longa*)

Zerdeçal, Hindistan menşeli bir baharattır. Eski zamanlardan beri geleneksel Çin kültüründe ve Ayurveda tıbbında kullanılmıştır. Zerdeçal, içerisinde bulunan biyoaktif kurkuminoidler (curcumin, demethoxycurcumin, ve bisdemetoksikurkumin) nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Laboratuvar çalışmaları zerdeçalın antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini göstermiştir (26). Ayrıca bazı çalışmalar zerdeçalın baş-boyun kanseri ve kolorektal kanser gelişimine karşı kimyasal koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bunun yanında baş-boyun kanserleri ve meme kanserinde zerdeçalın, radyasyona bağlı cilt reaksiyonlarını azalttığı saptanmıştır (27).

Karadut (*Morus Nigra*)

Etki mekanizması kesin olmamakla birlikte çalışmalarda, karadutun meyve ve yapraklarının laksatif, balgam söktürücü, sedatif, diüretik, hipoglisemik, analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri bulunduğu, ayrıca farenjit ve gastrointestinal inflamatuvar hastalıkların tedavisinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (28).

Zencefil (*Zingiber Officinale*)

Zencefilin genellikle mide bulantısı ve kusma için faydalı olduğu savunulmaktadır. Bununla birlikte, bu durum için etkili olup olmadığı hala bir tartışma konusudur. Zencefilin bazı ilaçlarla birlikte kullanıldığında mide bulantısını kötüleştirdiği bulunmuştur (29).

Papatya (*Asteraceae*)

Literatürde papatyanın antiinflamatuvar, antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Yara iyileşmesi, baş ağrısı, mide rahatsızlıkları, öksürük, gonore, romatizmal ağrılar gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (30).

Çörek Otu (*Nigella Sativa*)

Çörek otunun antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodülatör, antikanser, nöroprotektif, antimikrobiyal, antihipertansif, kardiyoprotektif, antidiyabetik, gastroprotektif, nefroprotektif, hepatoprotektif özellikleri bulunmaktadır (31). Çörek otunun aktif bileşeni olan timokinonun antikanser özellikleri in vivo ve in vitro çalışmalarla saptanmıştır (32).

Ginseng (*Panax Ginseng*)

Kanserin önlenmesi, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, fiziksel ve zihinsel fonksiyonların düzenlenmesi gibi sebeplerle ginseng kullanılmaktadır. Diyare, baş ağrısı, hipertan-

siyon, insomnia, bulantı, üriner retansiyon, pıhtılaşma riski, kanamaya eğilim gibi yan etkileri bulunmaktadır (33).

Ekinezya (Echinacea)

Ekinezya özellikle viral enfeksiyonlara karşı Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Ekinezya ekstraktlarının virüs kaynaklı hastalıkların tedavisi için kullanımı, bazı çalışmaların antiviral aktivite olarak avantajları olduğunu bildirdikten sonra toplumda yaygınlaşmıştır. Buna karşın, antiinflamatuvar veya immünoestimülatör etkileri olup olmadığı tartışmalıdır (34).

Bazı GETAT yöntemlerinin kanser tedavisinde destekleyici tedaviler olarak faydaları gösterilmiş olsa da, bazı GETAT yöntemleri kanser tedavisinde etkisiz olabilmekte veya geleneksel kanser tedavileri ile olumsuz etkileşime girebilmektedir (35). Literatürde kanser hastalarında, özellikle bitkisel kaynaklı GETAT kullanımının ilaç etkileşimlerine yol açabildiği ve bu bitkilerin tedavi sürecini olumsuz etkileyebildiği vurgulanmaktadır (33). Kanser hastaları bazı ilaç türlerini kullandıklarında ilaçlar ve GETAT etkileşimi sonucu karaciğer transplantasyonu gerektiren ciddi hepatotoksositeye ve hatta ölüm gibi potansiyel riskler bulunmaktadır (36). Yapılan çalışmalarda yalnız kemoterapiye kıyasla, kemoterapi ve bitkisel ürünlerin birlikte kullanımının önemli ölçüde tümörü baskılamada, remisyon sayısını azaltmada daha etkin olduğu saptanmıştır. Bunun yanında kemoterapi ilaçları çok sayıda advers reaksiyona neden olabilir (37). Sarımsak, E vitamini, ginseng vb. ürünler; antiplatelet etkinliğe ve kanama problemlerine neden olabilir. Bazı bitkisel ürünlerin kontrolsüz şekilde tüketilmesi karaciğer ve böbrek yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilir. Özellikle kemoterapi gören hastalarda olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir. Kanser hastalarının GETAT yöntemi olarak kullandığı bitkiler hem direkt toksik etki yoluyla hem de kanser tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlarla etkileşime girerek tedavi sürecini olumsuz etkileyebilir. Alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal yakınmalar, cilt reaksiyonları, fotosensitivite ve hepatotoksosite GETAT kullanan hastalarda yaygın görülen yan etkilere (38). Bazı bitkilerin özellikle bazı kemoterapi ilaçları ile kombinasyonunda ilaçların etkisini azaltabileceği ve ciddi karaciğer toksisitesine neden olabileceği bildirilmiştir (39).

Literatürde pek çok çalışmada kanser hastalarında en sık

kullanılan GETAT yönteminin fitoterapi olduğu görülmüştür (40, 41). Kullanılan GETAT yöntemleri ülkeden ülkeye, kültürel farklılıklara göre değişebilmektedir. Batı toplumlarında en sık kullanılan GETAT yöntemleri, multivitaminler, meditasyon, hipnoterapi, homeopati, gevşeme egzersizleri ve aromaterapi iken doğu toplumlarında daha çok fitoterapi ön plana çıkmaktadır (42). Fitoterapinin yaygın kullanılmasında ucuz ve kolay erişilebilir olması etkili olabilir. Kültürel özellikler ve pek çok bitkiye doğada ücretsiz ulaşılması bunun en önemli sebebi olabilir. Bir başka önemli konu ise bu yöntemlerin üzerinde herhangi bir kontrolün bulunmaması ve yapılan uygulamaların kanıtla dayalı olmamasıdır. Genellikle aktarlardan temin edilen bitkisel materyalin kullanılmasındaki ana sorun, bitkilerde fotosentez sonucu oluşan çok sayıda metabolitin bir arada olmasıdır. Her bir bileşiğin kullanılan miktara bağlı olarak tedavi edici ya da toksik etkisi söz konusu olabilir. Bu sebeple, "doğalsa zararsızdır" şeklinde bir düşünce oldukça hatalıdır (23).

SONUÇ

Sonuç olarak; günümüzde güncel ve modern tedavi yöntemlerinin giderek artan oranda kullanıma girmesi ve tedavi sonuçlarının yüz güldürücü olması gerçeğinin yanında kanser hastalarında fitoterapinin kullanım oranlarının yüksek (%25-98) olduğu bilinmektedir (43-45). Fitoterapi kullanımını konusunda yapılacak geniş çaplı çalışmalar ile elde edilen sonuçların paylaşımı ile toplum bilinçlendirilmesine katkı sağlanacağı gibi bu tedavi yöntemlerine bağlı oluşabilecek olumsuz durumlardan bireylerin korunması mümkün olabilecektir (45). Bu sonuçlar doğrultusunda önerilerimiz; kanser hastaları arasında fitoterapi kullanımının yaygınlığı ve fitoterapinin konvansiyonel tedavide kullanılan ilaçlarla potansiyel etkileşimleri göz önüne alındığında, sağlık profesyonellerinin bu konunun farkında olmaları ve kanser hastalarını geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarını kullanım durumları hakkında sorgulamaları, bu uygulamaların sağlık profesyoneline danışılmadan kullanılmaması gerektiği, potansiyel fayda ve zararları hakkında bilgilendirilmesi önerilebilir (46).

1. Kashyap AK, Dubey SK. Molecular mechanisms in cancer development. In: Jain B, Pandey S, eds. *Understanding Cancer*. Academic Press 2022:79-90.
2. Turan GB, Yanmis S, Gunduz Oruc F. Cancer patients' use of complementary and alternative treatments. *International Journal of Caring Sciences* 2020; 13(2):1297-304.
3. International Agency for Research on Cancer. Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+] 2020. [cited 2023 Jan 26]. Available from: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=0&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=39&populations=903_904_905_908_909_935
4. Taefehshokr S, Parhizkar A, Hayati S, Mousapour M, Mahmoudpour A, Eleid L, Rahmanpour D, Fattahi S, Shabani H, Taefehshokr N. Cancer immunotherapy: challenges and limitations. *Pathology - Research and Practice* 2022; 229:153723.
5. Kim D, Sung SH, Shin S, Park M. The effect of cancer on traditional, complementary and alternative medicine utilization in Korea: a fixed effect analysis using Korea Health Panel data. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 2022; 22(1):137.
6. Mao JJ, Pillai GG, Andrade CJ, Ligibel JA, Basu P, Cohen L, Khan IA, Mustian KM, Puthiyedath R, Dhiman KS, Lao L, Ghelman R, Guido PC, Lopez G, Gallgo-Perez DF, Salicruo LA. Integrative oncology: Addressing the global challenges of cancer prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2022; 72(2):144-64.
7. Sağlık Bakanlığı. Geleneksel Ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. 27.10.2014 [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/10/20141027-3.htm>.
8. Heinrich M. Phytotherapy: *Encyclopedia Britannica*. [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.britannica.com/science/phytotherapy>.
9. Uzun MB, Aykaç G, Özçelikay G. Bitkisel ürünlerin yanlış kullanımı ve zararları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi* 2014; 4(3):1-5.
10. Uğurlu M, Üstü Y, Dağcıoğlu BF. Onion (*bulbus allii cepae*) and garlic (*bulbus allii sativi*) use in phytotherapy. *Ankara Medical Journal* 2016;16(1):0-0.
11. ESCOP. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://escop.com/>.
12. Jacevičiūtė E, Minelgaitė R, Liutkauskienė S. Complementary and alternative medicine remedies in the treatment of oncological patients – possible adverse effects and interactions with drugs: a literature review. *Journal of Medical Sciences* 2022; 10(1):191-9.
13. Girard L, Vohra S. Ethics of Using Herbal Medicine as Primary or Adjunct Treatment and Issues of Drug-Herb Interaction. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, eds. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis Copyright © 2011 by Taylor and Francis Group, LLC.; 2011.
14. Daştan N. Attitude analysis against traditional and complementary medicine: an application specific to Covid-19. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2021; 15:3063-8.
15. Dhouibi R, Affes H, Ben Salem M, Hammami S, Sahnoun Z, Zeghal KM, Ksouda K. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Prog Biophys Mol Biol* 2020; 150:67-77.
16. Fattahi S, Ghadami E, Asouri M, Motevalizadeh Ardekanid A, Akhavan-Niaki H. *Urtica dioica* inhibits cell growth and induces apoptosis by targeting Ornithine decarboxylase and Adenosine deaminase as key regulatory enzymes in adenosine and polyamines homeostasis in human breast cancer cell lines. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2018; 64(3):97-102.
17. Vučić V, Grabež M, Trchounian A, Arsić A. Composition and potential health benefits of pomegranate: A review. *Curr Pharm Des* 2019; 25(16):1817-27.
18. Baradaran Rahimi V, Ghadiri M, Ramezani M, Askari VR. Antiinflammatory and anti-cancer activities of pomegranate and its constituent, ellagic acid: Evidence from cellular, animal, and clinical studies. *Phytother Res* 2020; 34(4):685-720.
19. Abe SK, Saito E, Sawada N, Tsugane S, Ito H, Lin Y, Tamakoshi A, Sado J, Kitamura Y, Sugawara Y, Tsuji I, Nagata C, Sadakane A, Shimazu T, Mizoue T, Matsuo K, Naito M, Tanaka K, Inoue M. Green tea consumption and mortality in Japanese men and women: a pooled analysis of eight population-based cohort studies in Japan *Eur J Epidemiol* 2019; 34(10):917-26.

20. Topuz E. Kanserde Alternatif ve Tamamlayıcı Tıp (Bilimsel Yaklaşım) İstanbul: İletişim Yayınları. 2008.
21. Patil SM, Ramu R, Shirahatti PS, Shivamallu C, Amachawadi RG. A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacological aspects of *Thymus vulgaris* Linn. *Heliyon* 2021; 7(5):e07054.
22. Zhou X, Qian H, Zhang D, Zeng L. Garlic intake and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(1):e18575.
23. Zaidi Z. Katan (*Linum Usitatissimum* Linn.) A Potent Unani Therapeutic Agent For Respiratory Tract Diseases. *International Journal of Pharmacognosy* 2021; 8(3):112-8.
24. Zeidabadi A, Yazdanpanahi Z, Dabbaghmanesh MH, Sasani MR, Emamghoreishi M, Akbarzadeh M. The effect of *Salvia officinalis* extract on symptoms of flushing, night sweat, sleep disorders, and score of forgetfulness in postmenopausal women. *J Family Med Prim Care* 2020; 9(2):1086-92.
25. Al-bedhawi M, Dakheel M. The effect of purified flavonoids (tannins) of tilia flower on the proliferation and the migration activity of cancer cells *Plant Archives*. 2021; 21:821-5.
26. Streyczek J, Apweiler M, Sun L, Fiebich BL. Turmeric Extract (*Curcuma longa*) Mediates Anti-Oxidative Effects by Reduction of Nitric Oxide, iNOS Protein-, and mRNA-Synthesis in BV2 Microglial Cells. *Molecules* 2022; 27(3):784.
27. Dawczak-Dębicka A, Kufel-Grabowska J, Bartoszkiewicz M, Perdyan A, Jassem J. Complementary and Alternative Therapies in Oncology. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(9).
28. Costa JC, Pereira BC, Soares EA, Gonçalves NLS, Esteves A, Rossi Junior WCR. Effects of *Morus nigra* L. in Bone Healing. *Journal of Morphological Sciences* 2019; 36(04):286-90.
29. Choi SJ, Kunwor SK, Im HB, Hwang JH, Choi D, Han D. Traditional and complementary medicine use among cancer patients in Nepal: a cross-sectional survey. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 2022; 22(1):70.
30. Komakech R, Matsabisa MG, Kang Y. The wound healing potential of *Aspilia africana* (Pers.) C. D. Adams (Asteraceae). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2019; 7957860.
31. Yimer EM, Tuem KB, Karim A, Ur-Rehman N, Anwar F. *Nigella sativa* L. (Black Cumin): A promising natural remedy for wide range of illnesses. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2019; 1528635.
32. Mahmoud YK, Abdelrazek HMA. Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. *Biomed Pharmacother* 2019; 115:108783.
33. Peksoy S, Demirhan İ, Kaplan S, Şahin S, Arıöz Düzgün A. Tamamlayıcı ve alternatif tedavinin jinekolojik kanserlerde kullanımı. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi* 2018; 1(1):36-47.
34. Nugraha RV, Ridwansyah H, Ghozali M, Khairani AF, Atik N. Traditional herbal medicine candidates as complementary treatments for COVID-19: A review of their mechanisms, pros and cons. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020; 2020:2560645.
35. Kremser T, Evans AJ, Moore A, Luxford K, Begbie S, Bensoussan A, Marigliani R, Zorbas H. Use of complementary therapies by Australian women with breast cancer 2008; 17 4:387-94.
36. Abuelgasim KA, Alsharhan Y, Alenzi T, Alhazzani A, Ali YZ, Jazieh AR. The use of complementary and alternative medicine by patients with cancer: a cross-sectional survey in Saudi Arabia. *BMC Complement Altern Med* 2018; 18(1):88.
37. Yan A, Wei XL, Zheng HY, Xie KR, Yan X, Zhao SB, Liu ZH. The potential of complementary and alternative medicine combination chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Drug Comb Ther* 2022; 4(2):8.
38. Eren T, İmamoğlu Gİ, Karaçin C, Zeynelgil E, Şahinli H, Cilbir E, Yazılıtaş D, İsak ÖA, Turker S, Perkin P, Sökmen FC, Altınbaş M. Investigation of clinical features and the use of complementary and alternative medicines in cancer patients, a single-center experience. *Acta Oncol Tur* 2019; 52(3):455-62.
39. Özer Z, Bahçecioğlu Turan G, Bakır E. Dahiliye polikliniğine başvuran hastaların geleneksel ve tamamlayıcı tıbbı karşı tutumları ve etkileyen faktörler. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi* 2020 ;2(3):102-12.

40. Kasprzycka K, Kurzawa M, Kucharz M, Godawska M, Oleksa M, Stawowy M, Slupinska-Borowka K, Sznec W, Gisterek I, Boratyn-Nowicka A, Rucinska M, Osowiecka K, Nawrocki S. Complementary and alternative medicine use in hospitalized cancer patients-study from Silesia, Poland. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(3).
41. Özkaya H, Karakaya Y, Aslaner H, Yaman N, Gül M, Alagöz Ş, Ekinci O. Investigation of the status of using traditional and complementary medicine practices in patients hospitalized in a palliative care center. *Konuralp Medical Journal* 2020; 12(1):124-30.
42. Akyürek S, Önal C, Kurtman C. Akciğer kanserli hastalarda alternatif tıp kullanımı. *Türk Hemotoloji-Onkoloji Dergisi* 2005; 15(2):73-7.
43. Yin SY, Wei WC, Jian FY, Yang NS. Therapeutic applications of herbal medicines for cancer patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; 302426.
44. El Orfi N, Boutayeb S, Haddou Rahou B, Errihani H. Use of medicinal plants by cancer patients under chemotherapy in the Northwest of Morocco (Rabat Area): Cross-sectional study. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine* 2022; 27:2515690X221128036.
45. Correard F, Blanc-léger F, Roux C, Lobrot F, Pinguet F, Pourrat X, Pourroy B, Donamaria C, Kopferschmitt J. Complementary medicine and cancer: A French multicenter survey. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:15:e23127-e23127.
46. Laurent V, Saillard J, Thierry M, Lepelletier A, Fronteau C, Huon JF. Anticancer agents and phytotherapy: Interactions that are often unrecognized. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2021; 27(2):322-8.

Aşağıda isme göre alfabetik sırayla listelediğimiz hakemlere özenli değerlendirmeleri ve yol göstericilikleri için şükranlarımızı sunarız.

ÇİFT 10 (1)

Ali Murat Tatlı
Asiye Uğraş Dikmen
Aslıhan Yürüktümen Ünal
Aykut Çilli
Banu Öztürk
Beslen Goksoy
Burak Kulaksızoğlu
Burçin Halaçlı
Bumin Değirenci
Cem Oktay
Cem Korkmaz
Didem Türkyılmaz
Emrah Karatay
Eylem Sercan Özgür
Emine Kaplan Serin
Erdem Karadeniz
Ebru Sanhal
Fatih Çelik
Fatih Karatas
Fettah Fevzi Ersoy
Fulya Duman
Fatma Çağlayan
Hale Üzümcügil
Hasan Altunbaş
Hüseyin Toprak
İsmail Özgür Can
İbrahim Tolga Binbay
İzzet Hakkı Arıkan
İsmail Hakkı Akbudak
Kenan Çetin
Mahmut Tas
Mahmut Yavuz
Mahire Olcay Çam
Mehmet Hamdi Şahan
Mine Kanat Pektaş
Murat Uçar
Murat Orak
Mustafa Usanmaz
Muhammet Kazım Erol
Muhittin Yaprak
Mine Genç
Nazan Aktaş
Nihan Cuzdan Balta
Nusret Yılmaz
Onur Kaya
Özlem Dikme
Pelin Piştav Akmeşe
R. Pelin Kavak
Sema Avcı
Seçgin Söyüncü
Serçin Karahüseyinoğlu
Seyit Ali Buyuktuna
Selmi Yardımcı
Seyhun Kürşat
Şebnem Bıçakçı
Tuğba Özel Kızıl
Ülkü Polat
Ümit Haluk İliklerden
Yunus Emre Özlüer
Zekiye Bigat

ÇİFT 10 (2)

Ahmet Ziya Anadol
Atilla Çifci
Ali Erdoğan
Abidin Sehitogulları
Ahmet Şen
Ashı Tufan
Cengiz Güney
Cengiz Bal
Çağatay Çağlar
Çağlar Ödek
Cemal Bes
Dilek Toprak
Elif Turan
Elif Güler
Enes Seyda Şahiner
Erdem Toktay
Ece Yazla
Faruk Ekinci
Filiz Alkaya Solmaz
Gökhan Tazegül
Gözen Öksüz
Hilmi Uysal
Halil Özcan
Hüseyin Yıldırım
İclal Özdemir Kol
İrfan Çınar
Kadir Aşçıbaşı
Mahmut Yavuz
Mehmet Keskin
Melih Velipaşaoğlu
Mehtap Türkay
Muhammed Kizilgul
Müzeyyen Aslaner Ak
Murat Dıramalı
Mehmet Demir
Mehmet Rıfkı Aktekin
Mustafa Ender Terzioğlu
Nihal Durmaz
Nimetcan Mehmet Orhun
Nurhan Akaras
Onur Gökmen
Osman Günay
Özgür Kara
Özlem Dikmetaş
Özgür Önal
Ramazan Esen
Sevtap Velipaşaoğlu
Serhat Özçelik
Sedef Şahin
Seçil Gunher Arıca
Sirel Gür Güngör
Selma Öncel
Sibel Balcı
Selda Bülbül
Sakine Boyraz
Sibel Öner Yalçın
Türkan Günay
Tuğba Bal
Taner Tunç
Tahir Şevval Eren
Zahide Doğanay
Zinet Asuman Arslan Onuk

ÇİFT 10 (3)

Ahmet Bilgi
Aysel Gürkan
Ayşegül Ünüvar
Ali Demircan
Alper Varman
Ali Ceylan
Buket Ayna
Bırol Baytan
Burak Buldur
Bilge Tarçın
Bıray Çakmak
Didem Özdemir Özenen
Dilek Aslan
Deniz Doğan
Ece Yazla Asafon
Erdem Özkara
Eren Altun
Erhan Eser
Emin Gürleyik
Furkan Kaya
Faruk Yorulmaz
Gulam Hekimoğlu
Gülfizar Sözeri Varma
Gönen Mengi
Güzin Aykal
Hüseyin Kaya
Hakan Taşkınlar
Kenan Karbeyaz
Leman Tomak
Mehtap Savran
Mehmet Başçılar
Meltem Demir
Mine Baydan Aran
Nurdan Evliyaoğlu
Nurhayat Yakut
Nesimi Günel
Özgür Katrancıoğlu
Pınar Yıldız Gülhan
Ümmühan Çay
Sami Fidan
Serdar Culcu
Selçuk Erkılınç
Suzi Demirbağ
Serap Toru
Safak Korkmaz
Tevfik Fikret İlgenli
Yıldı Arzu Aba
Yıldırım Erdoğan
Yeşim Şenol
Zehra Aydoğan