

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Harran University School of Medicine



e-ISSN 1309-4025
ISSN 1304-9623

Cilt 21 Sayı 3 2024
Vol. Issue

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR

Editor-in-Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER

Editors

Prof. Dr. Zehra YILMAZ

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAAN

Doç. Dr. Evren BÜYÜKFIRAT

Doç. Dr. Serdar BABACAN

Doç. Dr. Fethiye KILIÇASLAN

Doç. Dr. Özlem ÖZ

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi – HARRAN UNIV TIP FAK DERG
Journal of Harran University Medical Faculty – J HARRAN UNIV MED FAC

SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Adına / On behalf of Harran University

REKTÖR / RECTOR

Prof. Dr. Mehmet Tahir GÜLLÜOĞLU

ISSN 1304-9623

e- ISSN 1309-4025

<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>

BAŞ EDITÖR / Editor-in-Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors

Prof. Dr. Zehra YILMAZ

Doç. Dr. Hüseyin GÜMÜŞ

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Evren BÜYÜKFIRAT

Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN

Doç. Dr. Fethiye KILIÇASLAN

Doç. Dr. Serdar BABACAN

Doç. Dr. Özlem ÖZ

İSTATİSTİK EDITÖRÜ/Statistical Editor

Dr. Öğr. Üyesi Hamza ERDOĞDU

DERGİ SEKRETERİ/Journal Secretary

Dr. Öğr. Üyesi Seyhan TAŞKIN

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT – İstanbul
Prof. Dr. Akın İŞCAN – İstanbul
Prof. Dr. Ali AKYÜZ – İstanbul
Prof. Dr. Ali Kudret ADILOĞLU - Zonguldak
Prof. Dr. Ali UZUNKÖY - Şanlıurfa
Prof. Dr. Cemil SERT - Şanlıurfa
Prof. Dr. Ercan YENİ - Ankara
Prof. Dr. Funda DOĞRUMAN AL - Ankara
Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ - Zonguldak
Prof. Dr. Hafize OKSÜZ - Kahramanmaraş
Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR – Malatya
Prof. Dr. Haktan KARAMAN – Diyarbakır
Prof. Dr. Halil ÇİFTÇİ - Şanlıurfa
Prof. Dr. Halit ÖĞÜZ - İstanbul
Prof. Dr. Handan BİRBİÇER- Mersin
Prof. Dr. İbrahim KORUK - Şanlıurfa
Prof. Dr. M. Akif ALTAY - Şanlıurfa

Prof. Dr. M. Emin GÜLDÜR - Şanlıurfa
Prof. Dr. Mehmet BAYRAKTAR - Şanlıurfa
Prof. Dr. Oktay BELHAN - Elazığ
Prof. Dr. Osman AYNACI - Trabzon
Prof. Dr. Recep DEMİRBAĞ - Şanlıurfa
Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI - Gaziantep
Prof. Dr. Tevfik SABUNCU - Şanlıurfa
Prof. Dr. Zehra YILMAZ - Şanlıurfa
Prof. Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM – Diyarbakır
Prof. Dr. Halit AKBAŞ - Şanlıurfa
Prof. Dr. Abdurrahim DUSAK - Şanlıurfa
Prof. Dr. Ahmet ÇELİK – Mersin
Prof. Dr. Mehmet Emin BOLEKEN – Şanlıurfa
Prof. Dr. Neşe Gül HILALI - Şanlıurfa
Prof. Dr. Hamza KARABAĞ - Şanlıurfa
Prof. Dr. Nuray ALTAY – Şanlıurfa
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN - ANKARA

Prof. Dr. Mehmet ASOĞLU - Şanlıurfa
Prof. Dr. Elif ÖĞÜZ - İstanbul
Prof. Dr. Mustafa DENİZ - Şanlıurfa
Prof. Dr. Mustafa AKSOY - Şanlıurfa
Doç. Dr. Meryem AKPOLAT FERAT-Zonguldak
Doç. Dr. Mustafa SEVER - Ankara
Prof. Dr. Özlem ETHEMOĞLU - Şanlıurfa
Doç. Dr. Zehra Safi ÖZ - Zonguldak
Doç. Dr. İsmail KOYUNCU – Şanlıurfa
Doç. Dr. Serap SATIŞ - Şanlıurfa
Doç. Dr. Ataman GÖNEL – Gaziantep
Doç. Dr. Zafer Hasan Ali SAK - Şanlıurfa
Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI - Şanlıurfa
Doç. Dr. Ayhan SAĞLIK - Şanlıurfa
Dr. Öğr. Üyesi Ayşe İmge USLU – Gaziantep

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Mardin Yolu 22 Km. Osmanbey Kampüsü Haliliye/ ŞANLIURFA
Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: tipdergisi@harran.edu.tr

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) "çift hakemli" dergidir.
Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December) peer-reviewed journal.

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin içeriği güncel olarak aşağıdaki indeksler tarafından taranmaktadır;
The Content of the Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by.

ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atıf Dizini, EBSCO, SOBIAD, Türk Medline, Scilit, Directory of Research Journals Indexing, ASOS index

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

YAZARLARA AÇIKLAMA

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöre mektuplar, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici davetli derlemeleri, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar. Makale değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmemektedir.

Yayına kabul edilme, en az iki hakem ve editöryal komite kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe veya İngilizcedir. Türkçe yazılarda İngilizce özet, İngilizce yazılarda Türkçe özet zorunludur. Gönderilen yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. **Yazım Kurallarına uymayan ve intihal programıyla yapılan incelemede benzerlik oranı %25 üzerinde olan makaleler değerlendirmeye alınmamaktadır.**

YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafiklerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. **Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.**

Tüm yazılar aşağıdaki şekilde dizilmelidir.

1. Kapak Sayfası
2. Türkçe Özet
3. İngilizce Özet
4. Makale Metni
5. Açıklamalar
6. Kaynaklar
7. Tablolar
8. Şekiller ve resimler
9. Alt yazılar

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirimleri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	Tablo ve şekil sayısı limiti	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

*Özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç

**Herhangi bir limit uygulanmamaktadır.

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli ve gereksiz tekrarlardan kaçınılmalıdır. Yazı; iki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmalıdır. Sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmalıdır.

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

1 –KAPAK SAYFASI

Yazının başlığı ve kısa başlığı kapak sayfasında yer almalıdır. Her iki başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Yazının başlığı 100 karakteri, kısa başlığı ise 50 karakteri geçmemelidir. Yazıda çalışmaya katkısı olan tüm yazarların adları, soyadları, çalıştıkları kurumlar, e-posta adresleri ve **ORCID ID** numaraları açık olarak yazılmalıdır.

Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl ve kongre yeri) belirtilmelidir.

Çalışma lisansüstü tezlerden üretilmiş ise tarihi ve tez numarası (Ulusal Tez Merkezi) belirtilmelidir.

Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve e-posta adresi yazılmalıdır.

2-TAM METİN

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir.

a) Özetler

Yazının Başlığı; kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır. Türkçe (Öz) ve İngilizce (Abstract) özetlerin başında Türkçe ve İngilizce başlık bulunmalıdır. Özet makaleyi yansıtacak nitelikte olmalı, önemli sonuçlar verilmeli ve bunların kısaca yorumu yapılmalıdır. Özetle açıklanmayan kısaltmalar kullanılmamalıdır. Özet, araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir. Özet;

- Amaç/Background,
 - Materyal ve Metod/Materials and Methods,
 - Bulgular/Results ve
 - Sonuç/Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır.
- Derleme ve olgu sunumu yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin altında listelenmelidir. En az üç en fazla beş anahtar kelime yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olarak verilmelidir. (www.bilimterimleri.com).

Tüm Ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır. Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır.

b) Ana Metin

Araştırma makalelerinde ana metin;

- Giriş,
- Materyal ve Metod,
- Bulgular ve
- Tartışma bölümlerinden oluşmalıdır.

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

Materyal ve Metod: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde parantez içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil, tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonunda noktadan önce () içinde verilmelidir. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına ",", ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına "-" konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt,

sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6'dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda "et al.", Türkçe kaynaklarda "ve ark." yazılır. Dergi isimleri Index Medicus'a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir.

Metin içi ve metin sonu kaynak gösterimi için National Library of Medicine (NLM) stili (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) kullanılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Koyuncu I, Gonel A, Kocuyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018; 33(1):1137-49.

Türkiye'de yayımlanan ulusal dergilerin adları (indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işıkan UE. Tibia kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;14(3):160-70.

Ek sayı (Supplement);

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19 Suppl 25: S3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale;

Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 19;7:CD011597. doi: 10.1002/14651858.CD011597.pub2. [Epub ahead of print] Review.

Kitaplar;

- 1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986:189-243.
- 2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London: WB Saunders, 1998:319-29.

Kitaptan Bölüm:

- 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-1650.
- 2) Friedman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999:21-50.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi;

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tez;

Gezer R: Rugae Palatina'ların Morfolojik Özellikleri ve Bireysel Farklılıklar. Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.

d) Açıklamalar

Yazar katkıları, çıkar çatışması, etik onam, varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi varsa bu açıklanmalıdır.

Teşekkür: Bu bölümde yazar olarak ismi geçmeyen ancak teşekkür edilmesi gereken kişiler veya kurumlar yer almalıdır.

e) Tablo, Şekil, Resim ve Grafikler

Tablolar ve şekiller (çizim, resim, grafik, mikrograf ve radiograf vb.) mutlaka isimlendirilmeli, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Tablolar (Tablo 1., Tablo 2., ...) ve şekiller (Şekil 1., Şekil 2., ...) ardışık numara ile gösterilmeli ve Roma rakamları kullanılmamalıdır. Tablolar ve şekiller ana metin içinde kaynaklardan sonra ayrı bir sayfada verilmelidir. Tablo başlıkları tablonun üstünde, şekil başlıkları ise şeklin altında yer almalıdır. Tablo ve şekillerin açıklamaları ve alfabetik sıraya göre kısaltmaları altta yer almalıdır. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır.

Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Çalışmalar Helsinki Bildirgesi'ne (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uygun olmalıdır. Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bunların ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif ve retrospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur. Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda **Etik Kurul Onay Belgesinin** makale gönderim sürecinde sisteme yüklenmeli ve izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) Materyal ve Metod bölümünde ve ayrıca makalenin tartışma kısmından sonra açıklamalar bölümünde belirtilmelidir.

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

- Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar,
- İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,
- Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar, (Arşiv taraması yapılan çalışmalarda istenildiğinde çalışmanın yapıldığı kurumdan alınan izin belgesi de ayrıca sisteme yüklenmelidir).
- Olgu Sunumu- Serisinde hastanın açık kimliği paylaşılmamalı ve hastadan yayına izin verildiğine dair "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi gerekmektedir.

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltmede istenen konuları maddeler halinde bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

SON KONTROL

1. Yayın Hakkı Devir Formu doldurulup imzalanmış,
2. Yazar Katkı Formu doldurulup imzalanmış,
3. Başlık ve Kısa Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
5. Türkçe ve İngilizce Anahtar Kelimeler (3-5 arası),
6. Kaynaklar National Library of Medicine (NLM) stili kurallarına uygun olarak yazılmış,
7. Tablo ve şekiller ana metnin sonunda numaralandırılarak verilmiş,
8. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş onam (rıza) formu" bilgisi eklenmiş,
9. Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi verilmiş (editöre mektup),
10. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış.

Instructions to Authors

INFORMATION FOR AUTHORS

The journal is the publication organ of Harran University Faculty of Medicine. Please read the following explanations when preparing an article for our journal. Harran University Faculty of Medicine Journal publishes clinical and experimental studies, letters to the editor, clinical case reports, technical and educational invited reviews, original images with the latest developments in medicine, video disease identification questions and letters to the editor that contribute to medical science and academic studies. Authors are not charged any fee during the article evaluation and publication process.

Acceptance for publication is based on the decision of at least two reviewers and the editorial committee. All kinds of publication rights of the articles accepted for publication belong to the journal. This right is determined with the signature of all authors with a specially designed publication right transfer form. The journal is published 3 times a year. The publication language of the journal is Turkish or English. English abstract is mandatory for Turkish articles and Turkish abstract is mandatory for English articles. The submitted manuscripts must be original and must not have been published in any journal before (Oral presentations and posters presented at scientific congresses are excluded). All kinds of responsibilities (ethical, scientific, legal, etc.) of the articles published in the journal belong to the authors. Articles that do not comply with the Spelling Rules and have a similarity rate of more than 25% in the plagiarism program are not evaluated.

WRITING RULES

Manuscripts submitted for publication should be written in Microsoft Word program. All articles, figures and graphics should be sent electronically. Except for the cover page, the names of the institutions and authors should not be mentioned anywhere in the manuscript.

All manuscripts should be arranged as follows.

1. Title Page
2. Turkish Abstract
3. English Abstract
4. Main Text (Manuscript)
5. Explanations
6. References
7. Tables
8. Figures and pictures
9. Subtitles

The article part (excluding abstract, references, tables, figures and captions) of research review articles should not exceed 4000 words in total, the abstract should not exceed 400 words, references should not exceed 40, and the number of tables and figures should not exceed 10. The limits are summarized in the table below. Case reports should consist of the following sections: Title, English title, Turkish and English abstract, introduction, presentation of the case(s), discussion and references. Case reports should not exceed 8 pages in total. Articles on technical and medical developments and image presentations of original subjects should not exceed 2 pages.

Type	Word limit	Abstract word limit	Limit on the number of tables and figures	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*		2	10
Letter to the editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review **	-		-	-

*Excluding abstract, references, tables, figures and title

**No limit is applied.

PREPARATION OF ARTICLES

The text should be written in a simple and understandable style, adopt a scientific writing style and avoid unnecessary repetitions. The text should be written in Times New Roman 12-point font, double-spaced. Pages should be numbered in the lower right corner.

1 - TITLE PAGE

The title and short title of the manuscript should appear on the cover page. Both titles should be written in Turkish and English. The title of the article should not exceed 100 characters and the short title should not exceed 50 characters. The names, surnames, institutions, e-mail addresses and ORCID ID numbers of all authors who contributed to the study should be clearly written.

If the study has been presented in any congress before, the name of the congress, time (day-month-year and place of the congress) should be indicated.

If the study is derived from a graduate thesis, the date and thesis number (National Thesis Center) should be indicated.

At the bottom of the title page, the name, surname, open address, postal code, telephone and e-mail address of the author to be contacted should be written.

2- FULL TEXT

Full texts to be reviewed by the referees during the evaluation process should be uploaded to the system as a single file. The full text file should consist of the following sections and should be organized in this order.

a) Abstracts

The title of the manuscript should be short, easy to understand and describe the content of the manuscript. Turkish (Abstract) and English (Abstract) abstracts should be preceded by a title in Turkish and English. The abstract should be reflective of the article, important results should be given and their brief interpretation should be made. Abbreviations not explained in the abstract should not be used. The abstract should not exceed 400 words in research review articles and 200 words in case reports.

Abstract should be arranged as follows.

- Aim
- Materials and Methods
- Results
- Conclusions

These sections are not required in review and case report articles.

Keywords: Should be listed below the Turkish and English abstracts. A minimum of three and a maximum of five keywords should be included. Words should be separated from each other with commas (.). English keywords should be given in accordance with "Medical Subject Headings (MESH)" (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Turkish keywords should be given in accordance with Turkish Science Terms (www.bilimterimleri.com).

All measurements should be written according to the metric system (International System of Units, SI). For example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, etc. Measurements and statistical data should be indicated by numbers unless they are at the beginning of a sentence. Numbers less than nine that do not express any unit should be written in writing.

Abbreviations in the text should be explained in parentheses where they are first used.

b) Main Text

In research articles, the main text should consist of the following sections.

- Introduction
- Materials and Methods
- Results
- Discussion.

Introduction: Information to explain the subject and the purpose of the study is included.

Materials and Methods: The place, time and planning of the study and the elements and methods used should be reported. Data collection, characteristics of patients and individuals, characteristics of the experimental study and statistical methods should be explained in detail.

Results: The data obtained should be presented together with the statistical results.

Discussion: The results of the study should be evaluated by comparing them with the literature.

All spellings should follow Turkish spelling rules and punctuation marks should be appropriate. Abbreviations should be avoided as much as possible, and if abbreviations are used, they should be explained in parentheses at the first mention. References, figures, tables and illustrations should be numbered according to the order in which they appear in the text.

c) References

References should be double-spaced. Source numbers should be given in () before the period at the end of the sentence. If more than one source number is given, "," should be placed between the numbers, and if more than two consecutive source numbers are given, "-" should be placed between the numbers [e.g. (1,2), (1-3)]. If a journal is used as a source: year, volume, issue, start and end pages are given. If a book is used as a source: only the year, beginning and end pages are given. Surnames and initials of the authors should be written in the references. If the number of authors in the references is more than 6, the names of the first 6 authors are written and the names of the following authors are replaced with "et al." in English references and "ve ark." in Turkish references. Journal names should be abbreviated according to Index Medicus. The way of writing references should be like the examples below. Personal opinions and unpublished manuscripts should not be cited as references.

National Library of Medicine (NLM) style (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) should be used for in-text and end-of-text citation.

References should be organized in the language in which the manuscript is written and as shown in the examples below.

Articles in journals

Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2018; 33(1):1137-49.

The names of national journals published in Türkiye (except indexed ones) should be written in full.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işikan UE. The Effect of Surgical Treatment Methods on Compartment Pressure in Tibial Fractures. *Journal of Harran University Faculty of Medicine*. 2017;14(3):160-70.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19 Suppl 25: S3-10.

Unpublished online article

Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 19;7:CD011597. doi: 10.1002/14651858.CD011597.pub2. [Epub ahead of print] Review.

Books

1) Krogman WM, Iscan MY. *The Human Skeleton in Forensic Medicine*. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986:189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. *Vascular and Endovascular Surgery*. London: WB Saunders, 1998:319-29.

Chapter from a Book

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetal rights. Soysal Z, Çakalır C, ed. *Forensic Medicine, Volume III*, Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Publications, Istanbul, 1999:1635-1650.

2) Friedman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. *Neonatal Heart Disease*. New York: Grunestratton, 1999:21-50.

Internet article

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [serial on the Internet]* 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Thesis

Gezer R: *Morphological Characteristics of Rugae Palatina and Individual Differences*. Master's Thesis, Şanlıurfa: Harran University Institute of Health Sciences, 2016.

d) Remarks

Author contributions, conflict of interest, ethical approval, financial resources (if any), contributing institutions, organizations and individuals should be indicated in this section.

Relationship of interest: If the authors have any relationship of interest, this should be disclosed.

Acknowledgments: This section should include people or institutions that are not mentioned as authors but should be thanked.

e) Tables, Figures, Pictures and Graphics

Tables and figures (drawings, pictures, graphs, micrographs, radiographs, etc.) must be named, numbered in the order of their occurrence in the text and indicated at the end of the relevant sentence where they are mentioned in the text. Tables (Table 1, Table 2, ...) and figures (Figure 1, Figure 2, ...) should be numbered consecutively and Roman numerals should not be used. Tables and figures should be given on a separate page after the references in the main text. Table captions should appear above the table and figure captions should appear below the figure. Explanations of tables and figures and their abbreviations in alphabetical order should be at the bottom. Magnification ratio and technique should be explained in microscopic images. Images should be clear with a minimum resolution of 300 dots per inch (dpi).

The editorial board may make changes it deems necessary without changing the essence of the manuscript.

COMPLIANCE WITH PUBLICATION ETHICS

Manuscripts must comply with the Declaration of Helsinki (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). Manuscripts must be prepared in accordance with research and publication ethics. Authors should state that they accept the ethical principles in all human clinical trials and that they conduct the research in accordance with these principles. In the Materials and

Methods section, they must state that they have obtained approval for each prospective and retrospective study from the ethics committee of the institution where the clinical research is conducted and that they have obtained informed consent from the participants or their guardians; in experimental studies involving animals, they must state that they protect animal rights and that they have obtained approval from the relevant experimental animal ethics committee. The ethics committee approval document must be submitted during the application to the journal regarding the results of experimental studies on humans or experimental animals. The author(s) should inform the Editor on the submission page if there is a commercial connection or an institution that provides financial support for the study; what kind of relationship with the commercial product, drug, company, etc. used. The absence of such a situation should also be stated on a separate page.

For studies requiring ethics committee approval, the Ethics Committee Approval Document must be uploaded to the system during the manuscript submission process and information about the permission (name of the committee, date and number) must be specified in the Materials and Methods section and also in the remarks section after the discussion section of the manuscript.

Research requiring Ethics Committee approval is as follows.

All kinds of research conducted with qualitative or quantitative approaches that require data collection from participants using survey, interview, focus group study, observation, experiment, interview techniques,

Use of humans and animals (including materials/data) for experimental or other scientific purposes,

Clinical trials in humans,

Research on animals,

Retrospective studies in accordance with the law on the protection of personal data, (In studies with archival scanning, the permission document obtained from the institution where the study was conducted should also be uploaded to the system when requested).

In the Case Reports-Series, the patient's open identity should not be shared and it should be stated that the "Informed Consent Form" has been obtained from the patient regarding permission for publication.

EVALUATION AFTER REVIEWER REPORT

Authors should write the corrections requested in the reviewer's report as an answer in the answer section allocated to them. They should also make the necessary changes in the manuscript and resubmit it online by indicating (coloring) them in the manuscript.

FINAL CHECK LIST

1. The Transfer of Publication Rights Form has been completed and signed,
2. Author Contribution Form filled and signed,
3. Title and Short Title written in Turkish and English,
4. The abstract does not exceed 400 words in the article and 200 words in the case report,
5. Turkish and English Keywords (between 3-5),
6. References written in accordance with National Library of Medicine (NLM) style guidelines,
7. Tables and figures are numbered at the end of the main text,
8. Ethics committee approval and "informed consent form" information was added,
9. It was informed that it was not submitted to another journal (letter to the editor),
10. It is double-spaced, written in Times New Roman 12-point font, and the pages are numbered in the lower right corner.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" 'ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

- Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını, gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,
- Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
- Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
- Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" (Journal of Harran University Medical Faculty) <http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd> during manuscript submission.

Article Title

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the "Journal of Harran University Medical Faculty" effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

Author Name Surname	Sign	Date
---------------------	------	------

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Cilt **21** Sayı **3** Yıl **2024**

Vol. **Issue** **Year**

İçindekiler / Index

Araştırma Makalesi / Research Article

1- Septoplasti Ameliyatı Yapılan Hastalarda Nazal Septum Deviasyonunun Maksiller Sinüs Hacmine Etkisi

[The Effect of Nasal Septal Deviation on Maxillary Sinus Volume in Patients Undergoing Septoplasty Surgery](#)

Servet ERDEMES, Müslüm AYRAL, Osman ERDOĞAN, Mahmut AĞIRTIŞ

Sayfa: 330-335.

2- Pediatrik Dışkı Örneklerinde Saptanan Etkenler ve Bu Hastalarda Metronidazol Kullanımının İncelenmesi

[Investigation of Common Causative Agents in Pediatric Stool Samples and Metronidazole Use in These Patients](#)

Salim YAKUT, Fadile YILDIZ ZEYREK, Selda DOĞAN, Hatice ALBAYRAK

Sayfa: 336-340.

3- Şanlıurfa'da HPV Pozitif Olan Kadınların Serviks Kanserinin Erken Tanısına Yönelik Bilgi ve Davranışları

[Knowledge and Behaviours of HPV-Positive Women Towards Early Diagnosis of Cervical Cancer in Şanlıurfa](#)

Güler ÖZEL, Fatma KORUK, İbrahim KORUK

Sayfa: 341-349.

4- Şubat 2023 Kahramanmaraş Merkezli Depremlerden Etkilenen Depremzedelerde İntihar Girişimi, Dürtüsellik, Psikolojik Acı ve Depresyonun Araştırılması

[Investigation of Suicide Attempt, Impulsivity, Psychological Pain and Depression in Earthquake Survivors Affected by the February 6, 2023 Kahramanmaraş Centered Earthquake](#)

Şeyma SEHLİKOĞLU, Sevler YILDIZ, Osman KURT, Burcu Sırlar EMİR, Kerem SEHLİKOĞLU

Sayfa: 350-358.

5- Hematolojik Maligniteli Olgularda C Vitamini Seviyesi

[The Vitamin C Level in Cases with Hematological Malignancies](#)

Gülden SİNCAN, Fuat ERDEM, Ahmet KIZILTUNÇ

Sayfa: 359-365.

6- Diyabetik Retinopatide Maküla ve Peripapiller Retinanın Değerlendirilmesinde Heidelberg Retinal Tomografi III Cihazı Retina Modülünün Kullanımı

[Usage of the Heidelberg Retinal Tomography III Device's Retina Module in The Evaluation of Macula and Peripapillary Retina in Diabetic Retinopathy](#)

Yusuf IŞIK, Mustafa GÜZEY, Ali KARNAZ

Sayfa: 366-374.

7- Vücut Kitle İndeksi ile Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi Arasındaki İlişki

[The Relationship Between Body Mass Index And Index of Cardiac Electrophysiological Balance](#)

Serdar SÖNER, Metin OKŞUL, Tuncay GÜZEL, Adnan Duha CÖMERT, Ercan TAŞTAN, Ahmet TAŞ, Erkan BAYSAL, Hülya TOSUN SÖNER, Gamze Yeter ARSLAN

Sayfa: 375-381.

8- Bir Yıl İçerisindeki Kuduz Riskli Temasların Değerlendirilmesi: Doğu Anadolu'dan Tek Merkez Retrospektif Çalışma

[Evaluation of rabies risk exposures over one year: A single-center retrospective study from Eastern Anatolia](#)

Kağan ŞEVİK, Enes ERBAĞCI, Merve KILIÇ TEKİN

Sayfa: 382-386.

9- Pediatrik Cerrahi Operasyonlarında Pandemi Normalleşme Sürecinin Değerlendirilmesi: Üçüncü Basamak Merkez Deneyimi

[Evaluation of the Pandemic Normalization Process in Pediatric Surgery Operations: Tertiary Center Experience](#)

Büşra MANDUZ YAVUZ, Duriye Gül İNAL, İçten Ezgi İNCE, Onur YAVUZ, Volkan HANCI, Çimen Gülben OLGUNER

Sayfa: 387-392.

10- Sağlık Okuryazarlığı Değerlendirme Ölçeği Geliştirme Çalışması

[Study on the Development of a Health Literacy Assessment Scale](#)

Rüstem KUZAN, Burcu BEYAZGÜL, Doğukan KARADAĞ

Sayfa: 393-401.

11- Depremin Hatırlattığı Bir Birliktelik: Stres-Peptik Ülser Perforasyonu İlişkisi

[Togetherness Reminded by the Earthquake: Relationship Between Stress and Peptic Ulcer Perforation](#)

Hüseyin YÖNDER, Mehmet Sait BERHUNİ, Hasan ELKAN, Faik TATLI, Mehmet KOCAOĞLU, Hamza ERDOĞDU, Felat ÇİFTÇİ, Fırat ERKMEN, Baran YÜKSEKYAYLA, Abdullah ÖZGÖNÜL, Ali UZUNKÖY

Sayfa: 402-406.

12- Gebeliğin 3. Trimestrinde Plasenta Previa, Plasenta Akreata ve Normotensif Plasentalarda PLGF, sFlt-1 ekspresyonunun incelenmesi

[Investigation of PLGF, sFlt-1 Expression in Placenta Previa, Placenta Accreta and Normotensive Placentas in the 3rd Trimester of Pregnancy](#)

Gamze ERDOĞAN, Seval KAYA, Nurullah PEKER, İbrahim İBİLOĞLU, Engin DEVECI

Sayfa: 407-414.

13- Sağlık Çalışanlarının Kolorektal Kanser Tarama Programına Yönelik Farkındalık ve Davranış Düzeyinin Değerlendirilmesi

[Assessment of Awareness and Behaviors of Healthcare Professionals Regarding Colorectal Cancer Screening Program](#)

Betül KESKİNKILIÇ YAĞIZ, Metin YALAZA

Sayfa: 415-420.

14- Pilonidal Sinüs Cerrahi Tedavisinde Adipofasyal Flep Tekniği Limberg Flep Tekniğine Üstün müdür? Randomize Prospektif Çalışma

[Is Adipofascial Flap Superior to Limberg Flap in Surgical Treatment of Pilonidal Sinus? A Prospective Randomized Clinical Study](#)

Umut TÜYSÜZ, Orhan YALÇIN

Sayfa: 421-425.

15- Foramen Zygomaticotemporale'nin Os Zygomaticum Üzerindeki Lokalizasyonu ve Diğer Foramenler ile İlişkisi

[Localization of the Zygomaticotemporal Foramen on the Zygomatic Bone and Its Relationship with other Foramina](#)

Gkionoul NTELI CHATZIOGLOU, Emine NAS, Osman COŞKUN, Ayşin KALE, Özcan GAYRETLİ

Sayfa: 426-433.

16- Habitual Abortus Hastalarının Kromozom Analizlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

[Chromosome Analysis of Habitual Abortion Patients Retrospective Evaluation](#)

Nejmiye AKKUŞ, Yelda DAĞCIOĞLU, Pakize DÜZGÜN

Sayfa: 434-439.

17- Talasemi Major Hastalarında D Vitamini ile Sol Ventrikül Fonksiyonu Arasındaki İlişki

[The Relationship Between Vitamin D and Left Ventricular Function in Thalassemia Major Patients](#)

Defne AY TUNCEL, Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ, Begül YAĞCI-KÜPELİ

Sayfa: 440-443.

18- Yoğun Bakım Ünitesindeki İleri Yaş COVID-19 Hastalarında Komorbiditelerin Sağkalım Üzerine Etkisi

[The Effect of Comorbidities on Survival of COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit](#)

Serkan UÇKUN, Hafize Füsün DEMİR, Fatih UĞUN, Nazan KOCAOĞLU, Özlem SAĞIR, Ahmet KÖROĞLU

Sayfa: 444-448.

19- Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Uygulamasında Anestezi Yönetimi ve Klinik Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

[Examination of SABIM Applications with Violence Against Health Workers](#)

Veysi YAZAR, Hakan KARDAŞ, Mahmut Alp KARAHAN, Ahmet KAYA, Mehmet Baki BİLSEL, Ömer Faruk ÇİÇEK

Sayfa: 449-454.

20- Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddet İçerikli SABİM Başvurularının İncelenmesi

[ARHGAP42 rs604723 Gene Polymorphism Is Associated With Pulse Wave Speed In Hypertension Diagnosed Subjects](#)

Mehmet Sait DEĞER, Mehmet Akif SEZEROL, Muhammed ATAĞ, Yusuf TAŞÇI

Sayfa: 455-463.

21- İndirilemeyen Foley Kateter Balonları İçin Yeni Bir Yöntem ve Algoritma

[A New Method And An Algorithm For Non-Deflating Foley Catheter Balloons](#)

Hakan TÜRK , Erkan ARSLAN , Sıtkı ÜN , Mustafa KARABIÇAK , Arda TONGAL

Sayfa: 464-468.

22- Aerobik Egzersiz Yoğunluğunun ve Kreatin Monohidrat Takviyesinin Fare Kardiyak Ventrikül Kas Dokusunda Enerji Metabolizması

Biyobelirteçleri Üzerindeki Sinerjistik Etkisi

[Synergistic Effect of Aerobic Exercise Intensity and Creatine Monohydrate Supplementation on Energy Metabolism Biomarkers in Mice Cardiac Ventricular Muscle Tissue](#)

Hakim ÇELİK, Abdullah TAŞKIN

Sayfa: 469-475.

23- N-Asetilsistein Tedavisinin Bronşektazi Hastalarında 8-OHDG, İmmüoglobulinler, CRP, Prokalsitonin, Prolidaz ve Oksidatif Stres Düzeylerine Etkisi

[Effects of N-Acetylcysteine Therapy on 8-OHDG, Immunoglobulins, CRP, Pro-calcitonin, Prolidase and Oxidative Stress Levels in Bronchiectasis Patients](#)

Nihayet BAYRAKTAR, Kudret BADEM, Hamdiye TURAN, Mehmet BAYRAKTAR

Sayfa: 476-482.

24- Hemşirelerin Afet Tehdidi İçin Psikolojik Hazırlık Durumları, Sosyal Destek Algıları ve Etkileyen Faktörler

[Psychological Preparedness of Nurses for Disaster Threat, Perception of Social Support and Influencing Factors](#)

Suzan HAVLİOĞLU, Fatma ERSİN, Sibel CEYLAN GÜR

Sayfa: 483-489.

25- Yoğun Bakım Ünitesinde Pnömozeptis Hastalarında Mortaliteyi Öngörmeye Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR) ve Nötrofil-Lenfosit Oranının (NLR) Prognostik Değeri

[Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index \(SII\), Platelet-Lymphocyte Ratio \(PLR\) and Neutrophil-Lymphocyte Ratio \(NLR\) in Predicting Mortality in Pneumosepsis Patients in Intensive Care Unit](#)

Kamuran ULUÇ, Hamdiye TURAN

Sayfa: 490-495.

26- Sessiz Serebral İskemi Belirteci Olarak Karotis Arter Stenleme Öncesi Ve Sonrası Bakılan İskemi Modifiye Albümin

[Ischemia Modified Albumin as A Marker of Silent Cerebral Ischemia Before and after Carotid Artery Stenting](#)

Zeynal TUNÇ, Emrah AYTAÇ

Sayfa: 496-501.

27- Spinal Anestezi ile Opere Edilen Elektif Sezeryan Hastalarında Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranlarının Postdural Ponksiyon Baş Ağrısı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

[Investigation of the Effects of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymp-hocyte Ratios on Postdural Puncture Headache in Elective Caesarean Section Patients Operated with Spinal Anesthesia](#)

Gökhan ERDEM

Sayfa: 502-508.

28- Bendopeninin Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Hastane İçi Mortalitesindeki Öngördürücü Değeri

[The Prognostic Value of Bendopnea In-Hospital Mortality In Patients With Acute Coronary Syndrome](#)

Fatih SİVRİ, İlhan KOYUNCU, İlker GÜL, Mustafa Lutfullah ARDIC, Yahya Kemal İÇEN

Sayfa: 509-515.

29- KOAH Atak Hastalarında Ürik Asit ve Ürik Asit/Kreatinin Önemi

[The Importance of Uric Acid and Uric Acid/Creatinine in COPD Attack Patients](#)

Zeliha DEMİR GİDEN, Ramazan GİDEN, Elif DEMİR

Sayfa: 516-519.

30- Ultrasonografi Altında Farklı Lomber Seviyeler ve Pozisyonlarda Torakolomber İnterfasyal Plan ile Cilt Mesafelerinin Karşılaştırılması

[Comparison of Thoracolumbar Interfascial Plane-to-Skin Distances at Different Lumbar Levels and Positions Under Ultrasonography](#)

Recep ÇİÇEK, Veli Fahri PEHLİVAN, Başak PEHLİVAN, Erdoğan DURAN

Sayfa: 520-526.

31- Nebivololün İsoproterenol İndüklü Kardiyak Hasarda Koruyuculuğu ve İrisinin Rolü

[The Protection of Nebivolol Against Isoproterenol-Induced Cardiac Damage and the Role of Irisin](#)

Merve YILMAZ BOZOĞLAN, Esmâ Şebnem OKTAY, Dilan Aşkın ÖZEK, Dilek ARSLAN ATEŞŞAHİN, Sermin ALGÜL, Engin ŞAHNA

Sayfa: 527-532.

32- Kronik Hepatit B Hastalarında İnvaziv Ve Non-İnvaziv Karaciğer Fibrozis Göstergelerinin Karşılaştırılması

[Comparison of Invasive and Non-Invasive Liver Fibrosis Indicators in Chronic Hepatitis B Patients](#)

Abdulkerim ÖZÇELİK, Mehmet ÇELİK, Ahmet ŞAHİN, Mehmet Reşat CEYLAN, Nevin Güler DİNÇER

Sayfa: 533-539.

33- İskemik İnme Hastalarında Serum Asprosin Ve Adiponektin Düzeylerinin Araştırılması

[The Assessment of the Serum Asprosin and Adiponectin Levels in Ischemic Stroke Patients](#)

Fatma ŞİMŞEK, Esra EĞİLMEZ

Sayfa: 540-546.

Derleme / Review Article

34- Öğrenme ve Bellek Deneplerinde Deney Hayvanlarına Yaklaşım ve Deney Modellerinin Değerlendirilmesi

[Approach to Experimental Animals in Learning and Memory Experiments and Evaluation of Experimental Models](#)

Melek ALTUNKAYA

Sayfa: 547-556.

Editöre Mektup / Letter to the Editor

35- Akut Apendisit Tanısında Ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografinin Etkinliği





[Effectiveness of Ultrasonography and Computed Tomography in the Diagnosis of Acute Appendicitis](#)

Mustafa REŞORLU, Şenay Bengin ERTEM

Sayfa: 557-558.

The Effect of Nasal Septal Deviation on Maxillary Sinus Volume in Patients Undergoing Septoplasty Surgery

Septoplasti Ameliyatı Yapılan Hastalarda Nazal Septum Deviasyonunun Maksiller Sinüs Hacmine Etkisi

Servet ERDEMES¹ , Müslüm AYRAL² , Osman ERDOĞAN³ , Mahmut AĞIRTIŞ¹ 

¹Department of Otorhinolaryngology, Harran University Faculty of Medicine, Sanliurfa, TURKIYE

²Clinic of Otorhinolaryngology, Şanlıurfa Training and Research Hospital, Sanliurfa, TURKIYE

³Şanmed Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Sanliurfa, TURKIYE

Abstract

Background: In this study, we aimed to determine the association between nasal septal deviation and maxillary sinus volume in patients undergoing septoplasty.

Materials and Methods: Paranasal sinus computed tomography (PNS CT) of 164 patients (80 females, 84 males) over 18 years of age who underwent septoplasty surgery between September 2022 and September 2023 were retrospectively evaluated. Bilateral maxillary sinuses volume (MSV) and septal deviation angle (SDA) were calculated using the computed program. SDA was divided into right and left, also was described as mild, moderate, or severe.

Results: The mean of right MSV was measured as 14.34 ± 3.91 (7.45-23) and the mean of left MSV was 15.11 ± 4.29 (6.34-24.3). The average SDA of all patients was 15.51 ± 5.22 (6.7-34). The difference between right and left MSV was measured lower in patients with mild septal deviation than in patients with moderate or severe septal deviation ($p=0.016$, $p=0.024$, respectively). In the evaluation made according to MSV, the difference values between ipsilateral MSV, contralateral MSV, total MSV and right-left MSV according to the side of septal deviation were found to be higher in men than in women ($p=0.011$, $p=0.001$, $p=0.004$, $p<0.001$, respectively).

Conclusions: We could not clearly obtain the effect of nasal septal deviation on maxillary sinus volume. However, MSV in women was found to be lower than in men

Key Words: Maxillary sinus, Septum deviation, Sinus volume

Öz

Amaç: Bu çalışmada septoplasti uygulanan hastalarda nazal septal deviasyon ile maksiller sinüs hacmi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Eylül 2022 ile Eylül 2023 tarihleri arasında septoplasti ameliyatı geçiren 18 yaş üzerindeki 164 hastanın (80 kadın, 84 erkek) paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi (PNS BT) retrospektif olarak değerlendirildi. Bilateral maksiller sinüs hacmi (MSV) ve septal deviasyon açısı (SDA) bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı. SDA sağ ve sol olarak ikiye ayrıldı ve hafif, orta ve şiddetli olarak da tanımlandı.

Bulgular: Sağ MSV ortalaması $14,34 \pm 3,91$ (7,45-23) ve sol MSV ortalaması $15,11 \pm 4,29$ (6,34-24,3) olarak ölçüldü. Tüm hastaların ortalama SDA $15,51 \pm 5,22$ (6,7-34) idi. Sağ ve sol MSV arasındaki fark, hafif septal deviasyonu olan hastalarda, orta ve şiddetli septal deviasyonu olan hastalara göre daha düşük ölçüldü (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,024$). MSV'ye göre yapılan değerlendirmede septal deviasyon tarafına göre ipsilateral MSV, kontralateral MSV, total MSV ve sağ-sol MSV arasındaki fark değerleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$).

Sonuç: Nazal septal deviasyonun maksiller sinüs hacmi üzerine etkisini net olarak elde edemedik. Ancak kadınlarda MSV'nin erkeklere göre daha düşük olduğu bulundu

Anahtar Kelimeler: Maksiller sinüs, Septum deviasyonu, Sinüs hacmi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Müslüm AYRAL

Clinic of Otorhinolaryngology, Şanlıurfa Training and Research Hospital, Sanliurfa, TURKIYE

E-mail: muslum_ayral@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 20.05.2024

Accepted / Kabul tarihi: 12.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1486503

Introduction

The maxillary sinuses (MS) were first described in 1489 by Leonardo da Vinci. In 1651, English anatomist Nathaniel Highmore documented. The MS is located within the body of the maxillary bone. It is also the largest and first-developed of the paranasal sinuses. The volume of the maxillary sinus (MSV) at birth is around 6-8 cm³ and is filled with fluid. Initially it has a rounded or slender appearance and gradually takes on a pyramidal shape over time. It reaches adult size with the completion of dental development. The average volume then is about 10-25 cm³ (1). After reaching maximum growth volume, MSV begins to decrease with age in both genders (2). The alveolar process of the maxilla contributes to dentition and forms the lower wall of the MS. The superior wall, made of a thin bone lamella, forms the majority of the orbital floor and separates the orbit and the MS. The posterior wall of the MS, which is adjacent to the pterygomaxillary fossa, that separates the sinus from the infratemporal fossa. The lateral wall is bounded by the posterior maxilla and the zygomatic process. The medial wall also contributes to forming the lateral wall of the nasal cavity (3).

Studies have been conducted on the effects of adenotonsillar hypertrophy and allergic rhinitis on MSV and craniofacial growth (4). However, the effect of nasal septal deviation (NSD) on MSV has been a subject of debate. In this study, we aimed to investigate the effect of septal deviation on MSV.

Materials and Methods

Images of patients who underwent the paranasal sinus CT scans due to septoplasty operations at the Harran University Faculty of Medicine Hospital between September 2022 and September 2023 were retrospectively examined. A total of 164 patients were included in the study. Patients over the age of 18 with a deviated septum who underwent septoplasty surgery due to nasal obstruction were included. Patients with active sinonasal infection, patients with mucosal thickening, retention cyst, mucocele, any space-occupying mass in the sinuses on paranasal sinus CT, patients who had previous sinus surgery, and patients who had maxillofacial trauma were excluded from the study. The study was approved by the Harran University Clinical Research Ethics Committee with the decision dated 27.11.2023 and numbered 2023/22/09..

Images of all patients were examined with multislice computed tomography (MSCT, Philips Brilliance ICT 256; Philips Medical Systems, The Netherlands) (image setting 120 kV, 150 mAs). The slice thickness was 1 mm increments. The images were evaluated using hospital software which is capable of calculating the volume of the MS and the angle of septal deviation (Sectra ids7, Teknikringen 20 SE-58330, Linköping, Sweden). The MSV was calculated by evaluating it in axial, coronal and sagittal planes (Figure 1). The angle of septal deviation was calculated by drawing a straight line from the crista galli to the maxillary spine and another line from the crista galli to the convex corner of the septal deviation (Figure 2). Patients were classified into three groups according to the classification of nasal septal deviation angles as proposed by Elahi et al. (5): mild (<9), moderate (9-15), and severe (≥15).

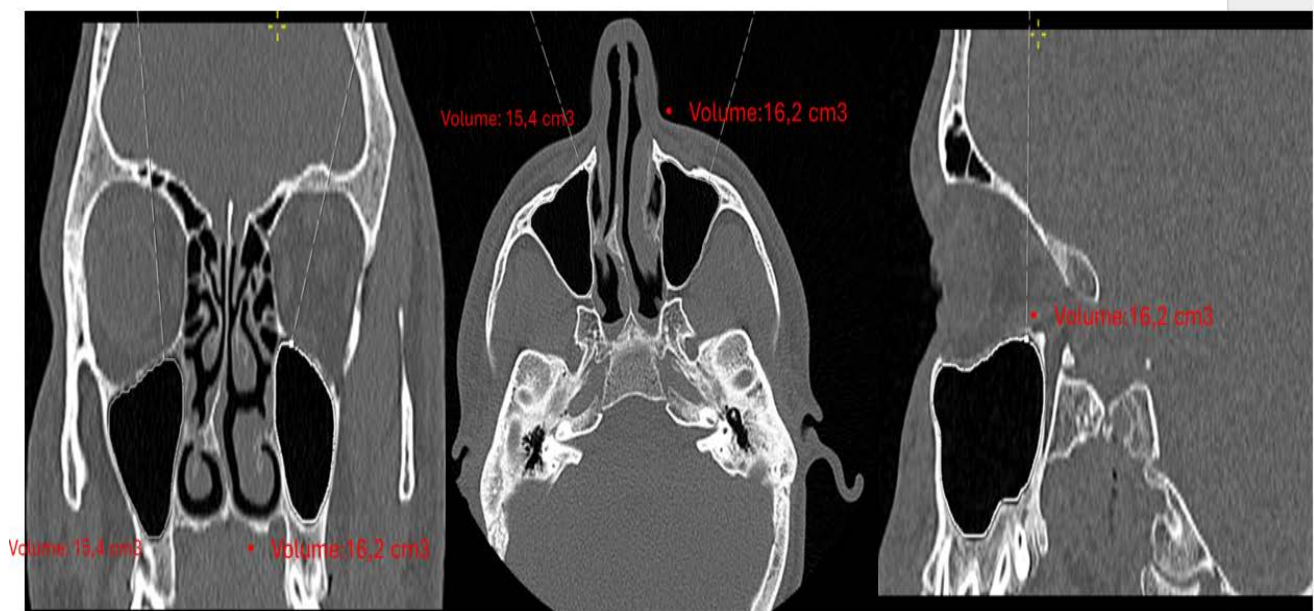


Figure 1. Calculating maxillary sinuses volume in axial, coronal and sagittal planes

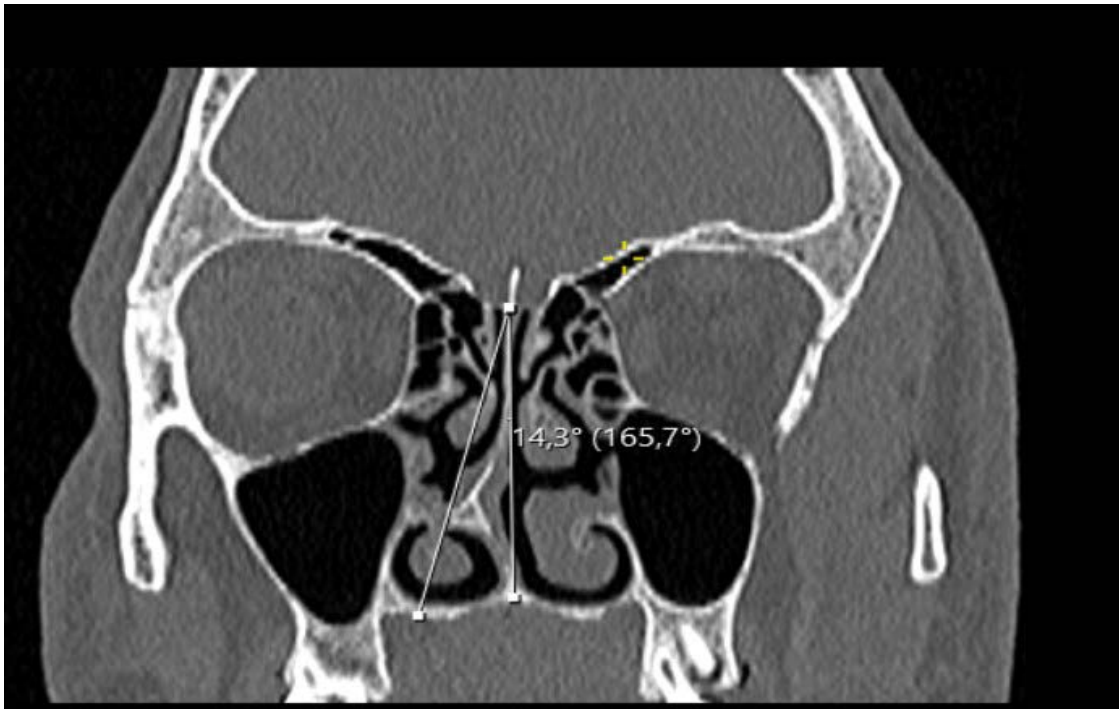


Figure 2. Calculating the angle of septal deviation, drawing a straight line from the crista galli to the maxillary spine and another line from the crista galli to the convex corner of the septal deviation

Statistical Analysis

Data were presented as mean \pm standard deviation (minimum - maximum values). The distribution of the data was evaluated using the Shapiro-Wilk test, which indicated a non-normal distribution. Therefore, non-parametric tests (The Mann-Whitney U test for comparison of two independent variables and Kruskal-Wallis test for comparison of more than two independent variables) were used. Significance values for multiple testing were adjusted using Bonferroni correction. Categorical variables were tested using the Pearson chi-square test. $P < 0.05$ value was determined as the level of statistical significance. All data analyses were performed using the SPSS 24 (IBM, Armonk, NY) software.

Results

In our study, the mean age of the 164 patients whose computed tomography images were evaluated was 25.23 ± 8.38 years (17-61), with a female-to-male ratio of 80:84. The mean bilateral maxillary sinus volume (MSV) of the patients was 29.45 ± 7.69 (14-47.1), while the mean right MSV was 14.34 ± 3.91 (7.45-23) and the mean left MSV was 15.11 ± 4.29 (6.34-24.3). It was detected that the left MSV was higher than the right MSV in patients with right septal deviation ($p=0.033$). However, we observed no significant difference in MSV between the two sides in patients with left septal deviation ($p=0.861$) (Table 1).

Table 1. Right and left maxillary sinuses volume (MSV) values according to septal deviation (SD) side

	Right MSV	Left MSV	P
Right SD	$14,28 \pm 4,16$ (7,45-23)	$15,53 \pm 4,61$ (6,46-24,3)	0,033*
Left SD	$14,42 \pm 3,58$ (7,78-22,8)	$14,55 \pm 4,01$ (6,34-21,8)	0,861
Total	$14,34 \pm 3,91$ (7,45-23)	$15,11 \pm 4,29$ (6,34-24,3)	0,079

MSV: Maxillary sinuses volume, SD: Septal deviation

The mean septal deviation angle (SDA) for all patients was 15.51 ± 5.22 (6.7-34). It was observed that patients with right septal deviation had a higher mean SDA compared to those with left septal deviation ($p=0.011$). Analysis based on the side of septal deviation showed similar values for gender, age, right MSV, left MSV, and total MSV ($p > 0.05$). The data for this analysis are shown in Table 2.

No significant differences observed in terms of age, gender, and side of septal deviation among patients categorized into three groups based on the severity of septal deviation angle

(mild, moderate, and severe). However, a significant difference was observed among these three groups in terms of the difference between right and left MSV ($p=0.016$). Subsequent pairwise comparisons revealed that the difference between right and left MSV was lower in patients with mild septal deviation compared to those with moderate or severe septal deviation ($p=0.016$, $p=0.024$, respectively). There was no significant difference between right and left MSV among patients with moderate and severe septal deviation ($p > 0.05$) (Figure 3).

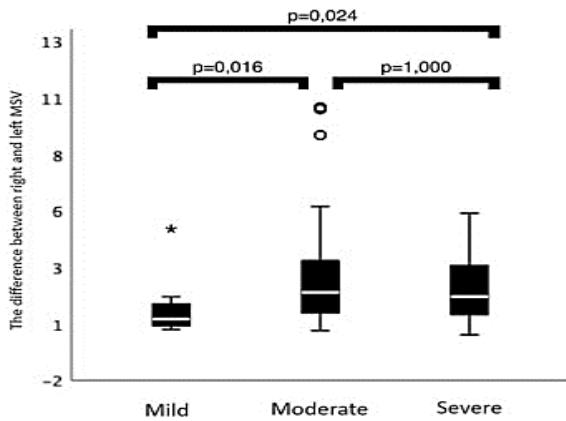


Figure 3. MSV: Maxillary sinuses volume

Data for patients with mild, moderate, and severe septal deviation are shown in Table 3. Among patients with severe (≥ 15 degrees) septal deviation, no significant difference was observed between contralateral (15.48 ± 4.34 , min-max 6.46-24.2) and ipsilateral (14.86 ± 4.44 , min-max 7.57-23) maxillary sinus volumes ($p=0.327$).

A radiological measurement analysis based on gender showed no significant difference in SDA ($p=0.843$). However, in the evaluation based on MSV, the difference values between ipsilateral MSV, contralateral MSV, total MSV, and right-left MSV according to the side of septal deviation were higher in males compared to females ($p=0.011$, $p=0.001$, $p=0.004$, $p<0.001$, respectively). The data for the measurements are shown in Table 4.

Table 2. Demographic and radiological data of patients grouped by the side of septal deviation

	Right SD (n=94)	Left SD (n=70)	p
Female	50	30	0,190
Age	25,06 ± 8,44 (17-61)	25,46 ± 8,35 (17-49)	0,942
Right MSV	14,28 ± 4,16 (7,45-23)	14,42 ± 3,58 (7,78-22,8)	0,651
Left MSV	15,53 ± 4,46 (6,46-24,3)	14,55 ± 4,01 (6,34-21,8)	0,188
Total MSV	29,81 ± 8,34 (14-47,1)	28,96 ± 6,74 (15,55-44,4)	0,515
Septal Angle	16,28 ± 5,21 (6,7-27,2)	14,46 ± 5,08 (7,5-34)	0,011*

MSV: Maxillary sinuses volume, SD: Septal deviation

Table 3. Demographic and radiological data of patients grouped by the severity of septal deviation

	Mild(<9) (n=18)	Moderate(9-15) (n=64)	Severe (≥ 15) (n=82)	p
Ipsilateral MSV	12,48±2,71(8,04-16,46)	14,34±3,81(6,34-21,6)	14,86 ± 4,44(7,57-23)	0.066
Contralateral MSV	13,73 ± 3,16(8,74-19)	14,88±4,07(6,55-24,3)	15,48± 4,34(6,46-24,2)	0.230
Total MSV	26,21±5,73(16,78-33,3)	29,22±6,96(14-45,5)	30,33±8,43(14,03-47,1)	0.141
Difference between right and left MSV	1,25 ± 1,35(0,25-4,7)	2,65±2,64(0,20-10,1)	2,07 ± 1,43(0,01-5,4)	0.016*

MSV: Maxillary sinuses volume

Table 4. Radiological data of patients evaluated based on gender

	Male(n=80)	Female(n=84)	p
SA	15,41 ± 4,60 (6,9-27,2)	15,60 ± 5,78 (6,7-34)	0.843
Ipsilateral MSV	13,46 ± 3,49 (7,57-20,4)	15,28 ± 4,43 (6,34-23)	0.011*
Contralateral MSV	14,00 ± 3,80 (6,46-22,4)	16,06 ± 4,21 (6,55-24,3)	0.001*
Total MSV	27,46 ± 7,02 (14,03-42,4)	31,34 ± 7,85 (14-47,1)	0.004*
Difference between MSV	1,57 ± 1,27 (0,01-5)	2,81 ± 2,39 (0,3-10,1)	<0.001*

MSV: Maxillary sinuses volume, SA: Septal angle

Discussion

Asymmetries in the shape and size of the MS are common. While aplasias are extremely rare compared to asymmetries, hypoplasias are also infrequent. The frequency of unilateral hypoplasia in adults is 7-8%, whereas bilateral hypoplasia is observed at a rate of 2% (6,7). The presence of a concha bullosa, lateralization of the uncinat process, and septal deviation are factors that may cause unilateral MS hypoplasia (8). The effect of the nasal septum on the growth of the facial skeleton remains unresolved. While some researchers present evidence that the nasal septum serves as a significant growth center, others suggest that septal growth

plays more of a supportive role in facial development (9). According to a study by Earwaker, nasal septal deviation (NSD) has been observed in 14% of the population and affects both genders equally (10). Wee et al. found NSD to be more common in males (79%) than in females (68%) (11). In our study, 51.2% of patients were male and 48.8% were female, consistent with previous studies. Similarly, the number of patients with deviated septum to the right was 57.3%, while those with deviated septum to the left was 42.7%, consistent with the literature (12). Muszyńska et al. determined in their study that the growth and development of

the sinus are genetically determined. However, sinus volume may change with aging and environmental factors. Additionally, anatomical variants associated with the airway in the nasal cavity, such as NS or concha bullosa, may affect MSV concurrently with growth. In a study by Kapusuz Gencer et al., patients with severe NSD were found to have a smaller ipsilateral MSV (13). Kucybal'a et al. found in their study that NSD is associated with bilateral maxillary sinusitis, but its relationship with MSV could not be determined (14). In our study, it was determined that in patients with right septal deviation, the left MSV was greater than the right MSV ($p=0.033$). We believe that this is due to the fact that the right SDA is significantly greater than the left SDA ($p=0.011$). In patients with left SD, no difference was observed between the both MSVs ($p=0.861$). Similarly, among patients with severe (≥ 15 degrees) septal deviation, no significant difference was observed between contralateral and ipsilateral MSV ($p=0.327$). In our study, contrary to the literature, when comparing the difference in MSVs according to the severity of SDA, the difference in MSVs was significantly lower for deviations with <9 degrees compared to deviations with >9 degrees ($p=0.016$).

The MS, which begin to form in the prenatal period, develop through mucosal invaginations from the primitive ethmoid infundibulum starting at the 10th week of gestation. The average volume at birth is approximately $6-8 \text{ cm}^3$ (1). Similar to fetal life, there are two rapid development periods during childhood, occurring between 0-3 years and 7-12 years of age (15). MS reach adult size between the ages of 14-18, with an average volume of approximately 15 cm^3 (16). In a study by Przysańska et al., the mean MSV was found to be 15 cm^3 , ranging from 10 to 25 cm^3 (17). In another study by Pirner et al., the MSV ranged from 11.1 ± 4.5 to $23.0 \pm 6.7 \text{ cm}^3$ (18). In our study, consistent with the literature, the average MSV was measured as $14.72 \pm 4.1 \text{ cm}^3$ (6,34-24,3). In their study using CT images, Arijji et al. stated that the average MSV in patients around the age of 20 was 14.7 cm^3 and did not vary between genders. They also observed that this volume increases until the age of 20 and then begins to decrease with age, and that MSV is not related to the presence or absence of maxillary teeth (19). Jun et al., in their study evaluating changes in maxillary sinus volume with age, used CT images of 173 patients. In their volume measurements, they reported that MS ventilation increased in males until the third decade of life and in females until the second decade, but decreased thereafter. They also stated that MSV were statistically significantly greater in males than in females. The average MSV in adults was found to be 24.04 cm^3 in males and 15.85 cm^3 in females (20). Similarly, Kim et al. reported the right and left MSV in males as 21.79 cm^3 and 21.94 cm^3 , respectively, and in females as 17.25 cm^3 and 17.41 cm^3 , respectively, and found that sinus volumes were larger in males than in females (21). In our study, the right and left MSV were 15.35 cm^3 and 15.98 cm^3 in males, respectively, and 13.27 cm^3 and 14.18 cm^3 in females, respectively, with a statistically significant lower volume in females

compared to males ($p<0.001$).

In conclusion, we could not clearly determine the effect of SD on MSV. However, when we grouped SDA as mild, moderate, and severe, we found that the difference between both MSV was significantly lower in patients with mild deviation (<9 degrees). Additionally, we found a significant gender-based difference in MSV. MSV was found to be lower in women than in men.

Ethical Approval: The study was approved by the Harran University Clinical Research Ethics Committee with the decision dated 27.11.2023 and numbered 2023/22/09.

Author Contributions:

Concept: S.E.

Literature Review: S.E., M.A.

Design : O.E., M.A.

Data acquisition: M.A.

Analysis and interpretation: S.E., O.E.

Writing manuscript: S.E. M.A., O.E.

Critical revision of manuscript: M.A., O.E.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Apuhan T, Yıldırım YS, Özslan H. The developmental relation between adenoid tissue and paranasal sinus volumes in 3-dimensional computed tomography assessment. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2011;144(6):964-71.
2. Demir UL, Akca M, Ozpar R, Albayrak C, Hakyemez B. Anatomical correlation between existence of concha bullosa and maxillary sinus volume. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2015;37:1093-8.
3. Marquez S, Lawson W, Schaefer S, Laitman J. Anatomy of the nasal accessory sinuses. Minimally invasive surgery of the head, neck, and cranial base Lippincott, Philadelphia, PA. 2002:153-93.
4. D'Ascanio L, Lancione C, Pompa G, Rebuffini E, Mansi N, Manzini M. Craniofacial growth in children with nasal septum deviation: a cephalometric comparative study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(10):1180-3.
5. Elahi MM, Frenkiel S, Fageeh N. Paraseptal structural changes and chronic sinus disease in relation to the deviated septum. *Journal of Otolaryngology*. 1997;26(4).
6. Scuderi AJ, Harnsberger HR, Boyer RS. Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;160(5):1101-4.
7. Erdem T, Aktas D, Erdem G, Miman MC, Ozturan O. Maxillary sinus hypoplasia. *Rhinology*. 2002;40(3):150-3.
8. Whyte A, Boeddinghaus R. The maxillary sinus: physiology, development and imaging anatomy. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2019;48(8):20190205.
9. Cupero TM, Middleton CE, Silva AB. Effects of functional septoplasty on the facial growth of ferrets. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2001;127(11):1367-9.
10. Earwaker J. Anatomic variants in sinonasal CT. *Radiographics*. 1993;13(2):381-415.

11. Wee JH, Kim DW, Lee JE, Rhee CS, Lee CH, Min YG, et al. Classification and prevalence of nasal septal deformity in Koreans according to two classification systems. *Acta Otolaryngol* 2012;132 Suppl 1:S52-7.
12. Al-Rawi NH, Uthman AT, Abdulhameed E, Al Nuaimi AS, Seraj Z. Concha bullosa, nasal septal deviation, and their impacts on maxillary sinus volume among Emirati people: a cone-beam computed tomography study. *Imaging Sci Dent*. 2019;49:45-51.
13. Kapusuz Gencer Z, Ozkırış M, Okur A, Karaçavuş S, Saydam L. The effect of nasal septal deviation on maxillary sinus volumes and development of maxillary sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:3069-73.
14. Kucybał'a I, Janik KA, Ciuk S, Storman D, Urbanik A. Nasal septal deviation and concha bullosa - do they have an impact on maxillary sinus volumes and prevalence of maxillary sinusitis? *Pol J Radiol*. 2017;82:126-33.
15. Park IH, Song JS, Choi H, Kim TH, Hoon S, Lee SH et al. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(12):1347-50.
16. Som PM, Lawson W, Fatterparker GM, Zinreich SJ. Embryology, anatomy, physiology and imaging of the sinusal cavities. Som PM, Curtin HD. *Head and Neck Imaging*. Çin: Mosby Elsevier 2011. p. 119, 23, 5.
17. Przysłańska A, Kulczyk T, Rewekant A, Sroka A, Jończyk-Potoczna K, Lorkiewicz-Muszyńska D, et al. Introducing a simple method of maxillary sinus volume assessment based on linear dimensions. *Ann Anat* 2018; 215: 47–51.
18. Pirner S, Tingelhoff K, Wagner I, Westphal R, Rilk M, Wahl FM, Bootz F, Eichhorn KW (2009) CT-based manual segmentation and evaluation of paranasal sinuses. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 266:507–18.
19. Arijji Y, Kuroki T, Moriguchi S, Arijji E, Kanda S. Age changes in the volume of the human maxillary sinus: a study using computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol*. 1994;23(3):163-8.
20. Jun BC, Song SW, Park CS, Lee DH, Cho KJ, Cho JH. The analysis of maxillary sinus aeration according to aging process; volume assessment by 3-dimensional reconstruction by high-resolution CT scanning. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(3):429-34.
21. Kim J, Song SW, Cho JH, Chang KH, Jun BC. Comparative study of the pneumatization of the mastoid air cells and paranasal sinuses using three-dimensional reconstruction of computed tomography scans. *Surg Radiol Anat*. 2010;32(6):593-9.

Pediyatrik Dışkı Örneklerinde Saptanan Etkenler ve Bu Hastalarda Metronidazol Kullanımının İncelenmesi

Investigation of Common Causative Agents in Pediatric Stool Samples and Metronidazole Use in These Patients

Salim YAKUT¹ , Fadile YILDIZ ZEYREK¹ , Selda DOĞAN¹ , Hatice ALBAYRAK¹ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Akut enfeksiyöz enterit, gelişmekte olan ülkelerde çocuklar arasında en yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı akut gastroenteritlerinin %75 ile %90'ına virüsler, yaklaşık %20'si bakterilerden kaynaklanmaktadır. Paraziter etkenlerin ise akut enfeksiyöz gastroenteritlerin yaklaşık %5-10'undan sorumlu olduğu bilinmektedir. Bir nitroimidazol olan metronidazol, *Clostridium difficile*'ye bağlı kolit, anaerobik bakteriler, Protozoonlar (*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* gibi) ve mikroaerofiller (*Helicobacter pylori* gibi) ile sınırlıdır. Metronidazolun, enteritli hastalarda mikrobiyolojik tanıya dayalı olmadan kullanılması bakterilerde antibiyotik direnç artışına, gereksiz maliyet, advers olaylar ve bağırsak disbiyozisine neden olabilmektedir.

Materyal ve metod: Hastanemizde 2020 ve 2021 yıllarında 18 yaş altı hastalara ait incelenen tüm dışkı örneklerinin FilmArray GI Panel (Biomerioux, Fransa), dışkıda direk mikroskopi, hızlı antijen testleri (*Rotavirüs*, *Adenovirüs*, *G. intestinalis*, *Cryptosporidium* spp, *C. difficile* toksin A/B (CerTest Biotech, İspanya)), *E. histolytica* microELISA (Adhesin Ag, Entamoeba CELISA Path, Avustralya) sonuçları ve dışkı kültürleri retrospektif olarak tarandı. Hastaların metronidazol kullanım durumu Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edildi.

Bulgular: Bu çalışmada kullanılan tanı yöntemleriyle iki yıllık süre boyunca 2282 hastanın dışkı örnekleri değerlendirildi ve 663 (%29) hastada 782 etken tespit edildi. En sık saptanan etken %11.6 oranıyla *Rotavirüs* idi. Tek etken saptanan 564 (%24.7) hasta, iki etken saptanan 77 (%3.3) hasta ve üç etken saptanan 22 (%0.9) hasta vardı. Hastaların 124'ü (%18,7) metronidazol kullanırken bunlardan 47'sinde (%) bu ilacın kullanımını gerektiren herhangi bir etken tespit edilmedi.

Sonuç: Sonuç olarak gastroenterite neden olan etkenlerin uygun tanı yöntemleriyle saptanması, hastaların uygun tedavi almasına, gereksiz antibiyotik kullanımının ve antibiyotik direncinin önlenmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gastroenterit, Metronidazol, Gereksiz antibiyotik kullanımı, Antibiyotik direnci

Abstract

Background: Acute infectious enteritis is one of the most common causes of death among children in developing countries. In developed countries, 75% to 90% of childhood acute gastroenteritis is caused by viruses, and approximately 20% is caused by bacteria. It is known that parasitic agents are responsible for approximately 5-10% of acute infectious gastroenteritis. Metronidazole, a nitroimidazole, is restricted to *Clostridium difficile*-associated colitis, anaerobic bacteria, protozoans (such as *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*) and microaerophiles (such as *Helicobacter pylori*). The use of metronidazole in patients with enteritis without a microbiological diagnosis may lead to increased antibiotic resistance in bacteria, unnecessary costs, adverse events and intestinal dysbiosis.

Materials and Methods: In our hospital, all stool samples examined from patients under 18 years of age in 2020 and 2021 were tested using FilmArray GI Panel (Biomerioux, France), direct microscopy of stool, rapid antigen tests (*Rotavirus*, *Adenovirus*, *G. intestinalis*, *Cryptosporidium* spp, *C. difficile* toxin A/B (CerTest Biotech, Spain)), *E. histolytica* microELISA (Adhesin Ag, Entamoeba CELISA Path, Australia) results and stool cultures were scanned retrospectively. Metronidazole usage status of the patients was obtained from the Hospital Information Management System.

Results: With the diagnostic methods used in this study, stool samples of 2282 patients were evaluated over a two-year period and 782 factors were detected in 663 (29%) patients. The most frequently detected agent was Rotavirus with a rate of 11.6%. There were 564 (24.7%) patients with a single agent, 77 (3.3%) patients with two agents, and 22 (0.9%) patients with three agents. While 124 (18.7%) of the patients used metronidazole, no factor requiring the use of this drug was detected in 47 (7%) of them.

Conclusions: As a result, detecting the microorganisms that cause gastroenteritis with appropriate diagnostic methods will contribute to patients receiving appropriate treatment and preventing unnecessary antibiotic use and antibiotic resistance.

Keywords: Gastroenteritis, Metronidazole, Unnecessary use of antibiotics, Antibiotic resistance

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Salim YAKUT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: 21salimyakut21@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 30.06.2024

Kabul tarihi / Accepted: 03.09.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1507542

Bu çalışma, XL. Uluslararası Türkr Mikrobiyoloji Kongresi (16-20 Kasım 2022, Antalya)'nde sözlü bildiri (SS-069) olarak sunulmuştur.

Giriş

Akut enfeksiyöz enterit, gelişmekte olan ülkelerde çocuklar arasında en yaygın ölüm nedenlerinden biridir (1). Gastroenterit, 1-59 ay arası çocuklarda üçüncü önde gelen ölüm nedenidir. Her yıl ishal nedeniyle 5 yaş altı yaklaşık 443.832 ve 5 ila 9 yaş arası ise 50.851 çocuk ölmektedir (2). Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı akut gastroenteritlerin (AGE) %75 ile %90'ına virüsler ve yaklaşık %20'si bakteriler neden olmaktadır. Paraziter etkenlerin ise akut enfeksiyöz gastroenteritlerin yaklaşık %5-10'undan sorumlu olduğu bilinmektedir (3). Akut gastroenterit tedavisinin hedefleri arasında dehidrasyonun önlenmesi, dehidrasyon oluştuğunda tedavi edilmesi ve semptomların süresi ve şiddetinin azaltılması yer alır. Antimikrobiyaller rutin olarak kullanılmamalıdır. Antimikrobiyallerin kullanımı tedavi maliyetini, olumsuz reaksiyon riskini ve dirençli bakterilerin gelişimini artırır (4). Bir nitroimidazol olan metronidazolün kullanımı *Clostridium difficile*'ye bağlı kolit ve protozoonlara (*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*) bağlı gelişen enterit ile sınırlıdır (5, 6). Metronidazolün, enteritli hastalarda mikrobiyolojik tanıya dayalı olmadan kullanılması bakterilerde antibiyotik direnç artışına, gereksiz maliyet, advers olaylar ve bağırsak disbiyozisine neden olabilmektedir. Bu çalışmada Şanlıurfa'da gastroenterit şikayetleri ile üniversite hastanesine başvuran hastalarda etkenlerin dağılımının ortaya konulması ve metronidazol kullanımının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında dışkı inceleme sonuçları çalışmaya alındı ve veriler retrospektif olarak incelendi. Bakteriyel etkenlerin saptanmasında *Salmonella* ve *Shigella* kültürü için Eosin methylene blue agar (RTA, Türkiye), *Salmonella* *Shigella* agar (RTA, Türkiye) ve Hektoen enterik agar (RTA, Türkiye), panel için ise FilmArray GI Panel (Biomerieux, Fransa) kullanılırken, *Enteroagregative E.coli* (EAEC), *Enteropatogenik E.coli*

(EPEC) ve *Enterotoksijenik E.coli* (ETEC) için sadece GI panel, *Clostridium difficile* toksin A/B için ise hızlı antijen testleri (CerTest Biotech, İspanya) ve GI panel kullanıldı. Viral etkenlerin saptanmasında *Adenovirüs* ve *Rotavirüs* için hem hızlı antijen testleri (CerTest Biotech, İspanya) hem de GI panel kullanılırken, *Norovirüs* saptanması için GI panel kullanıldı. Paraziter etkenlerden *E. histolytica* tanısı için direk mikroskopik inceleme (nativ-lugol), trikrom boyama, mikroelisa (Adhesin Ag, Entamoeba CELISA Path, Avustralya) ve GI panel, *G. intestinalis* tanısı için direk mikroskopik inceleme (nativ-lugol), hızlı antijen testi (CerTest Biotech, İspanya) ve GI panel, *Cryptosporidium* tanısı için direk mikroskopik inceleme (nativ-lugol), hızlı antijen testi (CerTest Biotech, İspanya), asit fast boyama ve GI panel, *Blastocystis hominis* ve *Hymenolepis nana* tanısı için ise direk mikroskopik inceleme (nativ-lugol) kullanıldı. Hastaların metronidazol kullanım durumu Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada istatistiksel analizleri gerçekleştirmek amacıyla SPSS sürüm 27.0 programı kullanılmıştır. Araştırmaya ait kategorik verilerin değerlendirilmesinde yüzdeler kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda kullanılan tanı yöntemleriyle iki yıllık süre boyunca 2282 hastanın dışkı örnekleri değerlendirildi ve 663 (%29) hastada 782 etken tespit edildi. En sık saptanan etken %11,6 oranıyla *Rotavirüs* idi (Tablo 1). Viral, paraziter ve bakteriyel etkenlerin sıklığı sırasıyla %22,4, %8,1 ve %3,5 olarak saptandı.

Tek etken saptanan 564 (%24,7) hasta, iki etken saptanan 77 (%3,3) hasta ve üç etken saptanan 22 (%0,9) hasta vardı. En fazla birliktelik gösteren etkenler; *Rotavirüs/ Adenovirüs* (n:18), *Cryptosporidium spp./ G. intestinalis* (n:9), *C. difficile/ Adenovirüs* (n:8) idi. Koefeksiyon yapan etkenler Tablo 2'de verildi.

Tablo 1. Tüm yöntemlerle dışkıda saptanan etkenlerin dağılımı

Etken	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>Rotavirüs</i>	265	11.6
<i>Adenovirüs</i>	246	10.7
<i>Giardia intestinalis</i>	81	3.5
<i>Cryptosporidium spp</i>	79	3.5
<i>C.difficile</i> toksin A/B	64	3.4
<i>Blastocystis hominis</i>	25	1
EAEC, EPEC, ETEC*	10	0.4
<i>Salmonella spp</i>	4	0.1
<i>Shigella spp</i>	3	0.1
<i>Norovirüs</i>	2	0.08
<i>Campylobacter spp</i>	1	0.04
<i>Hymenolepis nana</i>	1	0.04
<i>Entamoeba histolytica/dispar</i>	1	0.04
Herhangi bir etken saptanmayan	1620	70.9
Toplam	2282	100

*EAEC: *Enteroagregative E.coli* EPEC: *Enteropatogenik E.coli* ETEC: *Enterotoksijenik E.coli*

Tablo 2. Koenfeksiyon yapan etkenlerin birlikteliği ve sayıları

Koenfeksiyon yapan etkenler	Sayı (n)	Koenfeksiyon yapan etkenler	Sayı (n)
<i>Rotavirüs + Adenovirüs</i>	18	<i>Blastocystis + Adenovirüs</i>	1
<i>Cryptosporidium + G. intestinalis</i>	9	<i>Blastocystis + G. intestinalis</i>	1
<i>C. difficile + Adenovirüs</i>	8	<i>Blastocystis + Rotavirüs</i>	1
<i>Cryptosporidium + G. intestinalis + Adenovirüs</i>	7	<i>Blastocystis + C. difficile</i>	1
<i>Cryptosporidium + Adenovirüs</i>	6	<i>C.difficile + Adenovirüs + G. intestinalis</i>	1
<i>Cryptosporidium + Rotavirüs</i>	6	<i>C.difficile + G. intestinalis</i>	1
<i>G. intestinalis + Adenovirüs</i>	6	<i>C. difficile + Rotavirüs + Cryptosporidium</i>	1
<i>C. difficile + Rotavirüs</i>	6	<i>C. difficile + Adenovirüs + Cryptosporidium</i>	1
<i>G. intestinalis + Rotavirüs</i>	5	<i>Cryptosporidium + G. intestinalis + Rotavirüs</i>	1
<i>C. difficile + Rotavirüs + Adenovirüs</i>	2	<i>G. intestinalis + Rotavirüs + Adenovirüs</i>	1
<i>C. difficile + Cryptosporidium</i>	2	<i>EAEC + C. difficile</i>	1
<i>C. difficile + G. intestinalis + Adenovirüs</i>	2	<i>EAEC + G. intestinalis + Campylobacter</i>	1
<i>Cryptosporidium + Adenovirüs + Rotavirüs</i>	2	<i>EAEC + EPEC</i>	1
<i>G. intestinalis + Adenovirüs + Cryptosporidium</i>	1	<i>ETEC + EPEC + Rotavirüs</i>	1
<i>EAEC + Rotavirüs</i>	1	<i>Norovirüs + EPEC</i>	1
<i>Salmonella + Adenovirüs</i>	1	<i>Salmonella + Adenovirüs + Rotavirüs</i>	1
<i>Shigella/EİEC + G. intestinalis</i>	1		

Metronidazol kullanılan 124 hastanın 77'sinde metronidazol kullanımını gerektiren etken bulunurken, 47'sinde metronidazol kullanım endikasyonu tespit edilmedi. *Cryptosporidium* spp. saptanan 42 hastanın 14'ünde (%33.3), izole *Adenovirüs* saptanan 188 hastanın 12'sinde (%6.5) ve izole

Rotavirüs saptanan 219 hastanın 11'inde (%5) metronidazol kullanıldığı tespit edildi. Metronidazol kullanım endikasyonu olmayan hastaların tümü (469 hasta) değerlendirildiğinde 47 (%10) hastada metronidazol kullanıldığı saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Endikasyonu olmadan metronidazol kullanan hastalarda saptanan etkenlerin dağılımı

Etken	Hasta sayısı (n)	Metronidazol kullanımı (n)	(%)
<i>Cryptosporidium</i> spp	42	14	33.3
<i>Adenovirüs</i>	188	12	6.3
<i>Rotavirüs</i>	219	11	5
<i>Salmonella</i> spp	2	2	100
<i>Shigella</i> spp	2	2	100
<i>Cryptosporidium+Adenovirüs</i>	6	1	16.6
<i>Cryptosporidium+Rotavirüs</i>	6	1	16.6
<i>EAEC+Rotavirüs</i>	1	1	100
<i>ETEC+EPEC+Rotavirüs</i>	1	1	100
<i>Salmonella spp+Adenovirüs</i>	1	1	100
<i>Endolimax nana</i>	1	1	100
Toplam	469	47	10

*Metronidazol kullanım endikasyonu olan koenfeksiyonlar (*G. lamblia-Adenovirüs* gibi) tabloya dahil edilmemiştir.

Tartışma

AGE, özellikle gelişmekte olan ülkelerde bebeklerde ve küçük çocuklarda en sık görülen sorunlardan biridir. Yaşa, konakçıya ve lokasyona bağlı olarak viral, bakteriyel ve paraziter ajanlar neden olur (7). Hafif hastalığı olan çocuklarda, olası tanı viral gastroenterit ise dışkıda mikrobiyolojik testlere rutin olarak ihtiyaç duyulmaz. Ancak septisemi şüphesi olan veya dışkıda kan veya mukus bulunan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda dışkı testleri yapılmalıdır. Bu hastalar için, bakteriyel gastroenteritli çocuklarda neden olan ajanların belirlenmesinde dışkı kültürü standart olarak tercih edilen testtir çünkü viral etiyolojinin doğrulanması gereksiz antibiyotik kullanımını önleyebilir (8). Akut gastroenteritte antibiyotikler sıklıkla reçete edilir. Antibiyotiklerin aşırı kullanımı, antibiyotiğe dirençli bakteri oranlarının artması, gereksiz maliyetler ve ciddi yan etki insidansı ile ilişkilidir ve mevcut kılavuzlar, AGE için ampirik antimikrobiyal

tedavinin önerilmesinde oldukça kısıtlayıcıdır (9). İshalin etiyolojisi genellikle araştırılmadığından, AGE'li çocukları antibiyotiklerle tedavi etme kararı, antibiyotik tedavisini gerektirebilecek faktörlerin varlığına dayanmalıdır. Genel olarak antibiyotik seçimi başlangıçta ampirik olmalı ve daha sonra mikrobiyolojik araştırmaların sonuçlarına göre şekillendirilmelidir. Birçok durumda, tedavi kararını doğrulamak ve spesifik ilacı seçmek için mikrobiyolojik sonuçların beklenmesi uygun olabilir (10).

Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı akut gastroenteritlerin %75 ila %90'ına virüsler neden olmaktadır (3). Balkan ve ark.'nın beş yaş altı çocuklarda yaptıkları çalışmada viral etkenlerin sıklığını %58,1, *Rotavirüs* ve *Adenovirüs* sıklığını ise sırasıyla %40.7 ve %13.4 olarak saptamışlardır (11). Bizim çalışmamızda ise viral etkenlerin sıklığı %22.4, *Rotavirüs* ve *Adenovirüs* sıklığı sırasıyla %11.6 ve %10.7 olarak bulundu.

Bu çalışmada hem viral etkenlerin sıklığı hem de enterik Adenovirüsler ve Rotavirüs sıklığı daha düşük olarak saptandı (11). Kirca ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmada 32755 dışkı örneği rotavirüs ve adenovirüs antijenleri açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada dışkı örneklerinin %9,9'unda antijen testi (%8.4 *Rotavirüs*, %1.5 *Adenovirüs*) pozitif bulunmuştur. Bu çalışma ile kıyaslandığında viral etken sıklığı daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni tanı yöntemi olarak sadece antijen testlerinin kullanılması olabilir.

Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı akut gastroenteritlerin yaklaşık %20'sine bakteriyel etkenler neden olmaktadır (3). Topçu ve ark.'nın (13) dışkı örneklerinde multipleks PCR bakteri Paneli ile yaptıkları çalışmada çocuklarda *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp ve *Shigella/EIEC* sıklığını sırasıyla %4, %8.7 ve %3.3 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada ise bu oranlar sırasıyla oldukça düşük sayıda sırasıyla %0.1, %0.04 ve %0.1 olarak bulundu. Ünlü ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada *C. difficile* sıklığı %7.3 olarak saptanırken, Balkan ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada ise *C. difficile* sıklığı %13.88 olarak bulunmuş. Bu çalışmada ise *C. difficile* sıklığı %3.4 olarak bulundu. Bu sonuçlar gastroenterit etkenlerinin sıklığı coğrafik bölgelere göre farklılık gösterebilmektedir. Bağırsak protozoon parazitlerinin yüksek prevalansı, dünya çapında üç milyardan fazla insanı etkileyen önemli sağlık sorunlarından biridir (15, 16). Enfekte kişilerin çoğunluğu çocuklar ve bebeklerdir ve Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, dünya çapında 450 milyon çocuk ve bebek bu parazitler tarafından enfekte olmaktadır (17). *G. lamblia* ve *E. histolytica* bu bağırsak parazitlerinin en yaygın nedenleridir (18). İran'da yapılan bir çalışmada Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında 2296 dışkı örneği incelenmiş. *E. histolytica* sıklığı 2019 ve 2020 yıllarında sırasıyla %13.2 ve %15.79, *G. lamblia* sıklığı ise 2019 ve 2020 yıllarında sırasıyla %0.86 ve %1.04 olarak saptanmıştır (19). Arica ve ark.'nın (21) yaptığı çalışmada *G. intestinalis* ve *E. histolytica* sıklığı sırasıyla %4.7 ve %48.57 olarak bulunmuş. Balkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada *G. intestinalis* ve *E. histolytica* sıklığı sırasıyla %8.79 ve %12.03 olarak tespit edilmiş (11). Bu çalışmada ise *G. intestinalis* ve *E. histolytica* sıklığı sırasıyla %3.5 ve %0.04 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda *E. histolytica* sıklığının yüksek olarak bulunmasının nedeni İran'da yapılan ve Arica ve ark.'nın yaptıkları çalışmada örneklerin sadece direk mikroskopi ile Balkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise immüno-kromatografik testlerin kullanılması olabilir. Çünkü direk mikroskopik incelemede *E. histolytica* kistleri lökositlerle karışabilir ve nonpatojen Entamoeba türleriyle kesin ayırım yapılamamaktadır. Yine immüno-kromatografik testlerle *E. histolytica/dispar* ayırımı yapılamamaktadır.

Metronidazolün, enteritli hastalarda mikrobiyolojik tanıya dayalı olmadan kullanılması bakterilerde antibiyotik direnç artışına, gereksiz maliyet, advers olaylar ve bağırsak disbiyozisine neden olabilmektedir. Bacalan ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada metronidazol reçete edilen toplam 3162 hastanın 1730'unda *G. lamblia*, 124'ünde *Rotavirüs*,

194'ünde *E. histolytica/dispar*, 35'inde *Adenovirüs* saptanırken 1079 hastada bu etkenlerin hiçbiri saptanmamıştır. Yazarlar giardiyaz veya amibik kolit laboratuvar bulgusu olmadan metronidazol reçete edilme oranının yüksek olduğunu, AGE tanısında laboratuvar yöntemlerinin doğru ve yerinde kullanılması ve tedavinin laboratuvar destekli tanı sonrasında düzenlenmesi durumunda gereksiz antibiyotik kullanımını azaltacağını ifade etmişlerdir. Bu çalışmada ise en sık etken olarak *Rotavirüs* (%33.8), *G. intestinalis* ise %10.3 olarak saptanmıştır. Bacalan ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada *Rotavirüs* ve *Adenovirüs*'te metronidazol reçeteleme oranı ve endikasyonu olmayan hastalarda toplam metronidazol reçeteleme oranı sırasıyla %11.4, %12.6 ve %17.8 olarak bulunurken, bu çalışmada ise sırasıyla %5, %6.3 ve %10 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde metronidazolün klinisyenler tarafından yüksek oranda yazıldığı görülmektedir. Bu konuda her hastanenin kendi verilerini analiz etmesi ve mikrobiyoloji uzmanı-klinisyen iş birliği ile antibiyotiklerin akılcı kullanımı sağlanmalıdır.

Sonuç olarak gastroenterite neden olan etkenlerin uygun tanı yöntemleriyle saptanması, hastaların uygun tedavi almasına, gereksiz antibiyotik kullanımının ve antibiyotik direncinin önlenmesine katkıda bulunacaktır.

Etik onam: Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı (HRÜ/24.04.13)

Yazar Katkıları:

Konsept: S.Y., F.Y.Z.

Literatür Tarama: S.Y., F.Y.Z., H.A., S.D.

Tasarım: S.Y., F.Y.Z.

Veri toplama: H.A., S.D.

Analiz ve yorum: S.Y., F.Y.Z., H.A., S.D.

Makale yazımı: S.Y., F.Y.Z.

Eleştirel incelenmesi: S.Y., F.Y.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.




Kaynaklar

1. Webb A, Starr M. Acute gastroenteritis in children. Australian Family Physician. 2005;34(4):227–31.
2. World Health Organization (WHO). Diarrhoeal disease. Erişim tarihi: 5 Temmuz 2024. Erişim linki: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
3. Güneş H, Gökcalp AA, Gülen Dumrul, Kaya AD. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2012;13:21-4
4. World Health Organization. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. 2005. Erişim tarihi: 5 Temmuz 2024. Erişim linki: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43209/9241593180.pdf?sequence=1>
5. Ansorg R, Rath P, Runde V, Beelen DW.. Influence of intestinal decontamination using metronidazole on the detection of methanogenic Archaea in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2003;31(2):117–9.
6. Baughn AD, Malamy MH. The strict anaerobe *Bacteroides*

- fragilis* grows in and benefits from nanomolar concentrations of oxygen. *Nature*. 2004;427(6973):441-4.
7. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-52.
 8. Corcoran MS, van Well GT, van Loo IH. Diagnosis of viral gastroenteritis in children: interpretation of real-time PCR results and relation to clinical symptoms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(10):1663-1
 9. Lübbert C. Antimicrobial therapy of acute diarrhoea: a clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(2):193-206.
 10. Bruzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Research* 2018;7(F1000 Faculty Rev):193
 11. Balkan ÇE, Karameşe M, Çelebi D, Aydoğdu S, Çalık Z, Yılmaz Y. Acute Gastroenteritis Agents Among 0–5 Years-Old Turkish Children. *Kafkas J Med Sci*. 2016;6(2):94–97.
 12. Kırca F, Demirel F. Frequency and Seasonal Distribution of Rotavirus and Adenovirus in Patients with Acute Gastroenteritis. *J Contemp Med*. 2023;13(4):697-701
 13. Topçu KF, Hasbek M, Büyüktuna SA, Tek B. Bir Üniversite Hastanesinde Dışkı Örneklerinde Çalışılan Multiplex PCR Bakteri Paneli Değerlendirilmesi. *Hitit Med J*. 2023;5(1):7-11
 14. Ünlü Ö, Çiçek C, Filcan A, Şakru N, Tuğrul HM. Bir Üniversite Hastanesine Başvuran Hastalarda Gastroenterit Etkenlerinin Dağılımı: On Üç Aylık Veriler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2013;43(4):149-154.
 15. Yılmaz H, Abdullah AM. Prevalence of Intestinal Parasites (*Entamoeba* species and *Giardia lamblia*) in Duhok and Erbil cities, Northern Iraq. *J Microbiol Exp*. 2017;4(6):119–122.
 16. Costa JO, Resende JA, Gil FF, Santos JFG, Gomes MA. Prevalence of *Entamoeba histolytica* and other enteric parasitic diseases in the metropolitan region of Belo Horizonte, Brazil. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2018;136(4):319–23.
 17. World Health Organization 2011. Guidelines for Drinking-water quality. Erişim tarihi: 5 Temmuz 2024. Erişim linki: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44584/9789241548151_eng.pdf
 18. Al Saqur IM, Al-Warid HS, Albahadely HS. The prevalence of *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica*/dispar among Iraqi provinces. *Karbala Int J Mod Sci*. 2017;3(2):93–6.
 19. Zaki ZDM. Prevalence of *Entamoeba histolytica* and *Giardia Lamblia* Associated with Diarrhea in Children referring to Ibn Al-Atheer Hospital in Mosul, Iraq. *Arch Razi Inst*. 2022;77(1):73-79.
 20. Bacalan F, Çakır F, Demirkaya S, Özcan N. Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesinde saptanan viral ve paraziter gastroenterit etkenleri ve metronidazol tedavisi. *FLORA*. 2019;24(3):227-35.
 21. Arıca V, Arıca S, Tutanç M, Edirne T, Motor V, Gücük S. Çocuklarda akut enfeksiyöz kış ishallerinin van ilindeki prevalansı. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2010; 1(1):27-30.

Şanlıurfa'da HPV Pozitif Olan Kadınların Serviks Kanserinin Erken Tanısına Yönelik Bilgi ve Davranışları

Knowledge and Behaviours of HPV-Positive Women Towards Early Diagnosis of Cervical Cancer in Şanlıurfa

Güler ÖZEL¹ , Fatma KORUK² , İbrahim KORUK³ 

¹Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Araştırma, Şanlıurfa il merkezinde serviks kanseri taraması sonrası Human Papilloma Virus (HPV) pozitif olan kadınların serviks kanserinin erken tanısına yönelik bilgi ve davranışlarını belirlemek amacıyla yapılmıştır. **Materyal ve metod:** Tanımlayıcı tipte olan araştırmanın evrenini, Şanlıurfa il merkezinde Birinci Basamak sağlık kurumlarında serviks kanser taraması yapılan ve 2019 yılında Ulusal HPV Laboratuvar Sistemi'ne kayıtlı HPV pozitif kadınlar oluşturmuştur. Araştırmada örnek seçimine gidilmemiş, Şanlıurfa İl Merkezi'nde yaşayan tüm kadınlara ulaşılması hedeflenmiş ve araştırma 292 kadın ile tamamlanmıştır. Veriler, Veri Toplama Formu kullanılarak yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama ve standart sapma, tek değişkenli analizden Ki Kare ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. **Bulgular:** Araştırmada kadınların yaş ortalaması 43.3±8.6 olup %46.2'si herhangi bir eğitim kademesini tamamlamamıştır. Kadınların %64.4'ü serviks kanseri hakkında bilgi sahibi değildir. Kadınların %62.7'si tarama sonrası erken tanı davranışı göstermiştir. Düzenli jinekolojik muayene yaptıran (%73.7), tarama sonrasında genotipi HPV 16/18 olan (%92.8) ve genotipi HPV 16/18 dışı olup, pap smear (Papanicolaou Smear) testi anormal olan (%88.5) kadınların serviks kanseri erken tanı davranışı gösterme düzeyi daha yüksektir (p<0.05). **Sonuç:** Araştırmadan elde edilen bulgular, araştırmaya katılan kadınların serviks kanseriyle ilgili bilgilerinin ve serviks kanseri erken tanı davranışı gösterme düzeylerinin yetersiz olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda tarama sonrasında sonucu pozitif olan kadınlara özel danışmanlık verilmesi ve bilgi edindikleri kaynakların artırılması önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Erken tanı, HPV, kanser tarama, pap smear, serviks kanseri

Abstract

Background: The study aimed to determine the knowledge and behaviors of women who tested positive for Human Papilloma Virus (HPV) after cervical cancer screening in Sanliurfa city centre towards early diagnosis of cervical cancer.

Materials and Methods: The population of the descriptive study consisted of HPV-positive women who were screened for cervical cancer in primary health care institutions in Sanliurfa city center and registered in the National HPV Laboratory System in 2019. No sample selection was made in the study, it was aimed to reach all women living in Sanliurfa City Centre and the study was completed with 292 women. Data were collected using a face-to-face interview using the Data Collection Form. In the evaluation of the data, percentage, mean and standard deviation from descriptive statistics, Chi-square and Mann Whitney U test from univariate analysis were used.

Results: The mean age of the women in the study was 43.3±8.6 years and 46.2% had not completed any level of education. 64.4% of women are not informed about cervical cancer. 62.7% of women showed early diagnosis behavior after screening. Women who had regular gynecological examinations (73.7%), whose genotype was HPV 16/18 after screening (92.8%) and whose genotype was not HPV 16/18, and whose Pap smear test was abnormal (88.5%) had a higher level of early diagnosis of cervical cancer (p<0.05).

Conclusions: The findings of the study showed that the knowledge of the women who participated in the study about cervical cancer and the level of early diagnosis behavior of cervical cancer were inadequate. In line with these results, it is recommended that women with positive results after screening should be given special counseling and the sources of information should be increased.

Keywords: Early diagnosis, HPV, cancer screening, pap smear, cervical cancer

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Fatma KORUK

Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: fgozukara18@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 09.09.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1521015

*Çalışma lisansüstü tezden üretilmiştir. 24.04.2024 tarihinde Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Giriş

Serviks kanseri, kadınlarda görülen kanserler arasında dünya genelinde dördüncü sırada yer alır ve mortalitesi yüksek kanserler arasındadır. Bu nedenle kadın sağlığı açısından önemli bir sorundur. 2022 yılı Küresel Kanser İstatistikleri (Global Cancer Statistics, GLOBOCAN) (1) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (2) verilerinde, her yıl 1.5 milyon kadının serviks kanseri tanısı aldığı ve bu kadınların 341.831'nin serviks kanseri nedeniyle öldüğü belirtilmektedir.

Genel olarak 30-55 yaşındaki kadınlarda sık görülen serviks kanseri, zamanla daha genç yaşlarda görülmeye başlamıştır. Bunun nedenlerinden biri aktif cinsel yaşamın erken yaşlarda başlamasıdır. Diğer bir neden ise, serviks jinekolojik muayene ile değerlendirilebilen bir yerde bulunması ve tanı amaçlı hücrel incelemelelere olanak sağlamasıdır. Bu sayede hastalık erken tanı yöntemleri ile erken dönemde teşhis edilebilmektedir (3). Serviks kanserinin, 10-15 yıl kadar uzun bir preinvazif döneminin olması ve tarama yönteminin bulunması nedeniyle önlenebilir bir hastalık olduğu kanısı hakimdir (4).

DSÖ, serviks kanseri için toplum tabanlı tarama programı tavsiye etmektedir (5). Tarama politikası, hedef nüfusun risk durumu ve hastalığın prognozu göz önünde bulundurularak planlanmaktadır (4). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansının (International Agency for Research on Cancer, IARC) çalışmalarına göre pap smear tarama testi yaptırma sıklığı azaldıkça serviks kanseri teşhis oranı da giderek azalmaktadır (6,7). Ancak yeni çıkan HPV testleri ile yapılacak taramalarda 5 yıldan daha kısa ara ile tarama yapmak da gereksiz görülmektedir (6-8).

Türkiye'de kadınlarda üreme çağında görülebilen serviks kanseri ile 30 yaşından sonra daha sık karşılaşmaktadır (4). Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı tarafından tarama programına 2012 yılında HPV testi eklenmiştir. Ülkemizde altyapı ve imkanlar göz önünde bulundurulduğunda 30-65 yaş arasındaki kadınların 5 yılda bir kez HPV testi ile taraması uygun bulunmuştur. Taramalar Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) ile İlçe Sağlık Müdürlüklerine bağlı Sağlıklı Hayat Merkezleri (SHM) ve Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezlerinde (KETEM) yürütülmektedir (9).

Tarama, semptom gelişmemiş ve tedavisi yapılmadığında servikte kansere dönüşebilecek prekanseröz değişiklikleri tespit etmeyi hedeflemektedir (10). Ancak, ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde; serviks kanseri için tarama yaptırma oranlarının istenilen düzeyde olmadığı görülmektedir (11,12). Jinekolojik muayeneden kaçınma, serviks kanseri ve taramasına yönelik farkındalığın olmaması ve düşük sosyo-ekonomik düzey gibi faktörlerin tarama programını olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir (13-16). Tarama programının amacına ulaşarak serviks kanseri erken tanısının yapılması için kadınların tarama programını tamamlaması önemlidir. HPV pozitif olan kadınların tarama programına yönelik davranışlarının belirlenmesi, serviks kanseri tarama programlarının ve erken tanı hizmetlerinin amacına

ulaşmasında etkili olacaktır. Bu nedenle, araştırma HPV pozitif olan kadınların serviks kanserinin erken tanısına yönelik bilgi ve davranışlarını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Araştırma, tanımlayıcı tiptedir.

Araştırma Mart 2021- Aralık 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Veriler Eylül 2021- Nisan 2022 tarihleri arasında Şanlıurfa il merkezinde kanser tarama programının uygulandığı birinci basamak sağlık kurumlarında (ASM ve KETEM'lerde) toplanmıştır.

Araştırmanın Evreni ve Örnekleme

Araştırmanın evrenini belirlemek için, araştırmadan önceki yılın sayıları kullanılmak istenmiş, ancak 2020 yılında Koronavirüs Hastalığı 2019 (Covid-19) pandemisi nedeniyle tarama programları durdurulduğundan, bir önceki yılın sayıları kullanılmıştır. Böylece, araştırmanın evrenini, 2019 yılında Şanlıurfa İl Merkezi'nde 1. Basamak sağlık kurumlarında HPV-DNA taraması yapılan, Ulusal HPV Laboratuvar Sistemi'ne kayıtlı ve HPV (+) olan 416 kadın oluşturmuştur. Kadınların, 109'u Eyyübiye İlçesi'nde, 204'ü Haliliye İlçesi'nde, 103'ü Karaköprü İlçesi'nde yerleşiktir. HPV(+) olan tüm kadınlar araştırmaya dahil edilmiştir. Toplam 124 kadından 41'i adreslerinden göç ettiği, 1'i vefat ettiği, 5'i araştırmaya katılmayı reddettiği, 68'ine ulaşamadığı ve 9'u kayıtlı buldukları ASM yöneticilerinin Covid-19 pandemisi nedeniyle araştırmaya katılmak istemedikleri için araştırmaya dahil edilememiştir.

Böylece, araştırma Eyyübiye İlçesi'nden 78, Haliliye İlçesi'nden 139, Karaköprü İlçesi'nden 75 olmak üzere, toplam 292 kadını yürütülmüştür. Araştırmaya katılım oranı %70.2'dir.

Araştırmanın örnekleme dahil edilme kriterleri şunlardır:

- HPV-DNA tarama testini 2019 yılında yaptırmış olmak,
- Şanlıurfa il merkezinde tarama yaptırmış olmak,
- 30-65 yaş arasında yapılan HPV-DNA tarama testi pozitif olmak,
- Ulusal HPV Laboratuvar Sistemi'ne kayıtlı olmak,
- İletişim ve algılama sorunu olmamak (dil , konuşma, işitme ve psikolojik vb.),
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmaktır.

Araştırmanın dışlama kriterleri ise şunlardır;

- Herhangi bir psikolojik/algılama sorunu olmak.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın yapılabilmesi için, Harran Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (15.03.2021 tarih ve 13 sayılı) ve Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü'nden (29.07.2021 tarih ve E-49781372-773.99 sayılı) yazılı izin alınmıştır. Araştırmanın bütün aşamalarında Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak çalışılmış ve araştırmaya katılan kadınlardan bilgilendirilmiş yazılı onamları alınmıştır.

Verilerin Toplanması

Araştırmanın verileri, araştırmacılar tarafından literatür (4,9,11,12,17-19) taranarak geliştirilen Veri Toplama Formu ile yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. Veri Toplama Formu; kadınların sosyo-demografik özelliklerini içeren 10 soru ve serviks kanserine ilişkin bilgi ve davranışlarını içeren 31 soru olmak üzere toplam 41 sorudan oluşmaktadır.

1. Basamak sağlık kurumları aracılığıyla kadınların sağlık kurumuna gelmesi sağlanmış, araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan kadınlara araştırma hakkında bilgi verilmiş ve araştırmaya katılmayı kabul eden kadınlarla görüşmeler gerçekleştirilmiştir. Günlük ortalama 5 görüşme yapılmış olup, görüşmeler yaklaşık 30-45 dakika sürmüştür. Görüşmelerden sonra kadınlara serviks kanserinden korunma ve tarama sonrasında dikkat edilmesi gereken hususlar hakkında bilgilendirme yapılmıştır.

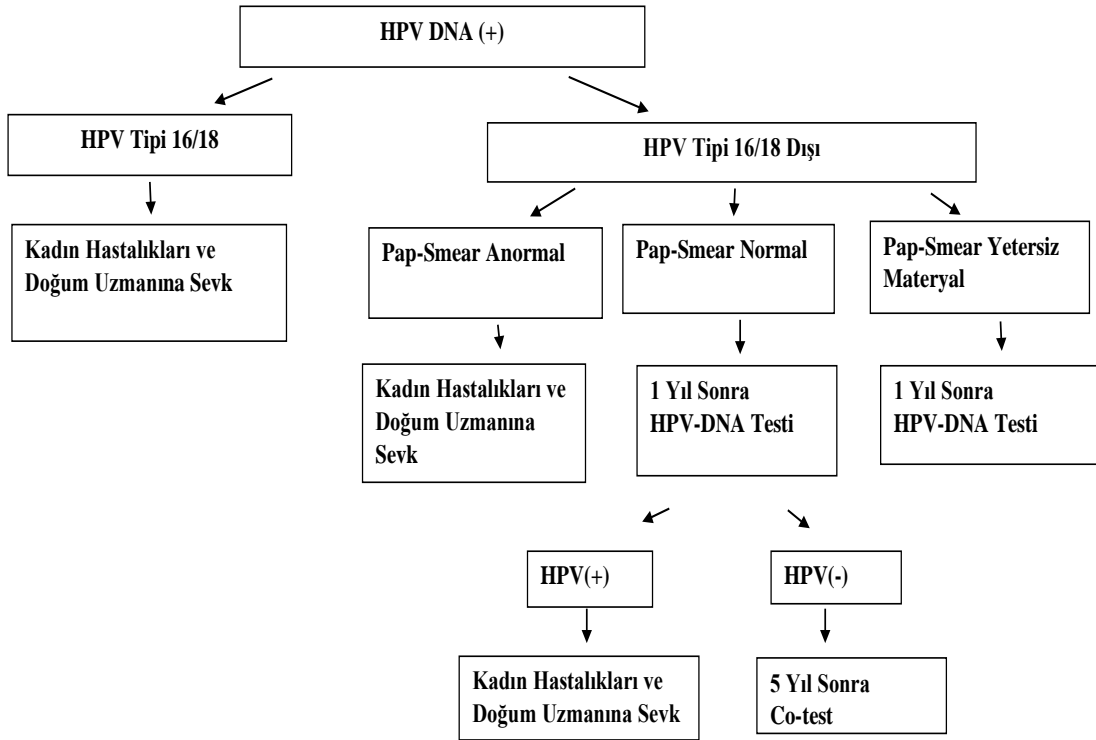
Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımlı değişkeni, kadınların serviks kanseri erken tanı davranışı gösterme durumlarıdır. Bağımsız değişkenleri ise, kadınları sosyo-demografik özellikleri, serviks kanserine ilişkin bilgi ve davranışlarına yönelik özellikleridir. Araştırmada bağımlı değişken olan serviks kanseri erken

tanı davranışı gösterme durumu; Sağlık Bakanlığı HPV tarama sürecinde co-test sonrası HPV-DNA (+) olan kadınlar için kullandığı algoritmaya göre belirlenmiştir. Algoritmaya göre, HPV 16/18 tipi olan ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanına başvuran; HPV 16/18 dışı tipi olup pap smear testi anormal olan ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanına başvuran ya da pap smear testi normal olan ve bir yıl sonra birinci basamak sağlık merkezinde tekrar co-test yaptıran; pap smear testi yetersiz materyal olan ve 3 ay sonra kadın hastalıkları ve doğum polikliniğinde pap smear testi yaptıran kadınlar serviks kanseri erken tanı davranışını gösterdi olarak alınmıştır (Şekil 1) (20).

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında Statistical Package for Social Sciences Windows 20.0 istatistik paket programıyla araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama, standart sapma, tek değişkenli analizlerden ki-kare (katagorik değişkenler için) ve Mann Whitney U (sürekli değişkenler için) testi kullanılmıştır. Veriler %95 güven aralığında 0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



Şekil 1. Sağlık Bakanlığı 2020 Yılı HPV Tarama Algoritması (20)

Bulgular

Kadınların yaş ortalaması 43.3 ± 8.6 , %46.2'si herhangi bir eğitim kademesini tamamlamamış, sadece %16.8'i gelir getiren bir işe sahip ve çalışanlar sıklıkla (%8.9) işçidir. Kadınların %56.8'i geliriyle giderini eşit olarak algılamakta ve %14.4'ünün sağlık güvencesi bulunmamaktadır. Kadınların %85.6'sı çekirdek ailede yaşamakta ve %41.4'ü evde çoğunlukla Türkçe dışında başka bir dil (%26.4 Kürtçe ve %15.1 Arapça) konuşmaktadır. Kadınların %84.4'ü evlidir ve %47.9'unun eşi ilköğretim düzeyinde eğitime sahiptir. Kadınların %97.9'unun çocuğu vardır ve çocuk sayısı ortalaması 4.4 ± 2.2 'dir (Tablo 1).

Kadınların %66.1'i düzenli jinekolojik muayene yaptırmaktadır ve en sık yaptırmama nedeni %28.8 düzeyinde "şikayetin olmaması"dır. Kadınların %14.4'ü düzenli jinekolojik muayene yaptırdığını ve muayene sıklığını ise çoğunlukla yılda 2 defa olarak belirtmiştir. Kadınların ilk serviks kanseri tarama testine başlama yaşı ortalaması 39.4 ± 9.0 'dir ve serviks kanseri tarama testini sıklıkla (%35.6) 3-4 yıl aralıklarla yaptırmaktadır. Kadınların %80.1'i serviks kanseri tarama testini aile hekimliği biriminde yaptırmıştır ve çoğunluğu (%70.9) ASM önerdiği için yaptırmıştır. Kadınların %10.3'ünün serviks kanseri tanısı alan ya da serviks kanserinden hayatını kaybeden yakını olup, %6.6'sının serviks kanseri tanısı alan tanıdığıнын 1., 2. ve 3. derece akrabalık yakınlığı bulunmaktadır.

Kadınların %64.4'ü serviks kanserinin ne olduğunu, %65.4'ü serviks kanseri tarama testi yapılma yaşını, %59.6'sı serviks kanseri tarama testinin yapılma yerini, %83.6'sı serviks kanserine neden olan faktörleri, %82.5'i serviks kanserinin belirtilerini, %86.0'sı HPV aşısını bilmemektedir. Kadınların serviks kanserine ilişkin bilgi kaynağı sıklıkla (%14.0) sağlık profesyoneli ve kitle iletişim araçlarıdır.

Kadınların tarama sonrası erken tanı davranışı ile ilişkili özelliklerinin dağılımı Tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

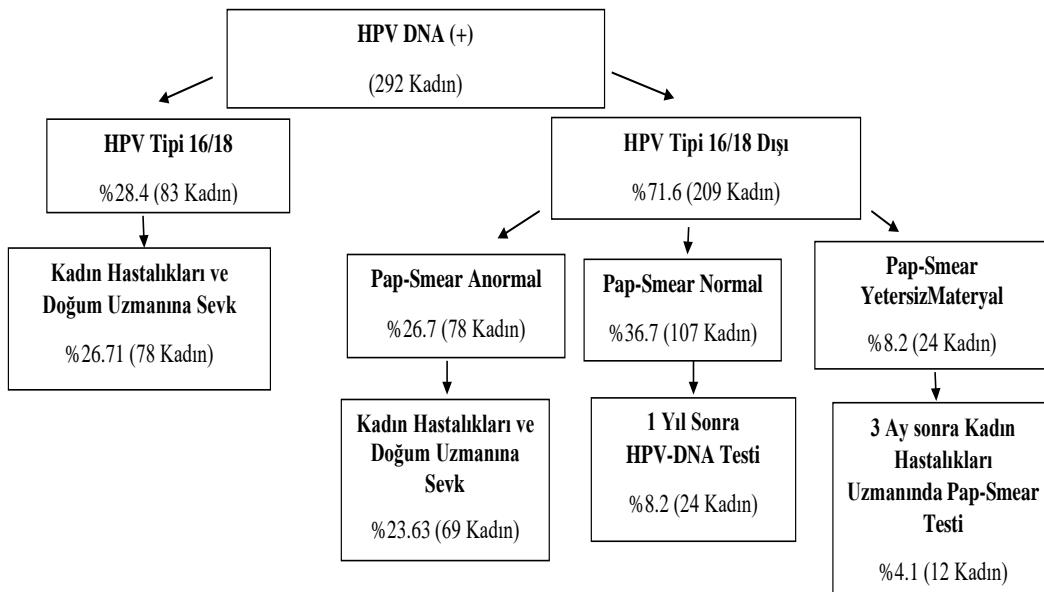
Örnekleme dahil olan 292 kadından 83'ü (%28.4) HPV tip 16-18 olup, 78'i (%71.6) kadın hastalıkları ve doğum uzmanına başvurmuştur. Kadınların 209'u (%71.6) HPV tip 16-18 dışı olup, bunların 78'inin (%26.7) pap smear sonucu anormal gelmiştir ve bu kadınlarında 69'u (%23.63) kadın hastalıkları ve doğum uzmanına gitmiştir. HPV tip 16-18 dışı olup da pap smear sonucu normal olan 107 (%36.7) kadından 24'ü (%8.2) ise 1 yıl sonra tekrar HPV testi yaptırmıştır. HPV tip 16-18 olanlardan pap smear sonucu yetersiz materyal olan 24 (%8.2) kadından 12'si (%4.1) 3 ay sonra kadın hastalıkları ve doğum uzmanında tekrar pap-smear testi yaptırmıştır (Şekil 2).

Erken tanı davranışı gösterenlerle göstermeyenler arasında, medeni durum, kadının ve eşinin öğrenim durumu, çalışma durumu, ekonomik durum, sağlık güvencesi, aile tipi, çocuk sahibi olma durumu, evde en çok konuşulan dil, yaş ve çocuk sayısı değişkenleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Araştırmada, düzenli jinekolojik muayene yaptıran (%73.7) kadınlarda erken tanı davranışı gösterme düzeyi daha fazladır ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p < 0.05$). Ancak, erken tanı davranışı gösterenlerle göstermeyenler arasında, serviks kanseri olan yakını bulunma durumu ve serviks kanserini bilme durumu değişkenleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Araştırmada, HPV-DNA tipi 16-18 olan (%92.8), HPV-DNA tipi 16-18 dışı olup pap-smear sonucu anormal olan (%88.5) kadınlarda erken tanı davranışı gösterme düzeyi daha yüksektir ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p < 0.05$).

Ancak test sonucunu bildiren kişi ile erken tanı davranışı gösterme durumu açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$) (Tablo 4).



Şekil 2. Kadınların HPV Tarama Algoritmasını Tamamlama Durumu

Tablo 1. Kadınları Tanıtıcı Özelliklerinin Erken Tanı Davranışı Gösterme Durumuna Göre Dağılımı

Tanıtıcı Özellikler	Gösterdi		Göstermedi		%**(N)	X ²	p
	Sayı	%*	Sayı	%*			
Medeni Durumu						1.45	0.22
Evli	158	61.2	100	38.8	88.4		
Bekar	25	73.5	9	26.5	11.6		
Öğrenim Durumu						3.06	0.54
Okur-yazar değil	51	58.0	37	42.0	30.1		
Okur-yazar	28	59.6	19	40.4	16.1		
İlköğretim	72	68.6	33	31.4	36.0		
Ortaöğretim	19	65.5	10	34.5	9.9		
Üniversite ve üzeri	13	56.5	10	43.5	7.9		
Eşinin Öğrenim Durumu						3.06	0.54
Okur-yazar değil	10	62.5	6	37.5	5.5		
Okur-yazar	5	35.7	9	64.3	4.8		
İlköğretim	85	60.7	55	39.3	47.9		
Ortaöğretim	33	64.7	18	35.3	17.5		
Üniversite ve üzeri	25	67.6	12	32.4	12.7		
Çalışma Durumu						1.85	0.17
Çalışıyor	26	53.1	23	46.9	16.8		
Çalışmıyor	157	64.6	86	35.4	83.2		
Ekonomik Durumu						2.70	0.25
Gelir giderden fazla	10	83.3	2	16.7	4.1		
Gelir gider eşit	100	60.2	66	39.8	56.9		
Gelir giderden az	73	64.0	41	36.0	39.0		
Sağlık Güvencesi						0.94	0.33
Var	160	64.0	90	36.0	85.6		
Yok	23	54.8	19	45.2	14.4		
Aile Tipi						1.20	0.27
Çekirdek aile	153	61.2	97	38.8	85.6		
Geniş aile	30	71.4	12	28.6	14.4		
Çocuk Sahibi Olma Durumu						***	0.41
Evet	178	62.2	108	37.8	97.9		
Hayır	5	83.3	1	16.7	2.1		
Evde En Çok Konuşulan Dil						0.89	0.64
Türkçe	111	64.9	60	35.1	58.5		
Kürtçe	46	59.7	31	40.3	26.4		
Arapça	26	59.1	18	40.9	15.1		
		Gösterdi		Göstermedi			
		Ortanca		Ortanca	M-W-U		p
		(Min-Mak)		(Min-Mak)			
Yaş		42(32-65)		41(32-67)	9682.00		0.67
Çocuk Sayısı		4(1-10)		4(1-14)	9381.50		0.73

*Satır yüzdesi ** Sütun yüzdesi ***Fisher Exact test yapılmıştır.

Tablo 2. Kadınların Tarama Sonrası Erken Tanı Davranışı ile İlişkili Özelliklerinin Dağılımı

Özellikler	Sayı	%
Test Sonucunu Bilme Durumu		
Sonuç bildirildi	277	94.9
ASM çalışanı	215	73.6
Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı	6	2.1
KETEM çalışanı	36	12.3
Bildiren kişiyi hatırlamıyor	20	6.9
Sonuç bildirilmedi	12	4.1
Sonucun bildirildiğini hatırlamıyor	3	1.0
HPV-DNA Tipi		
Tip 16-18	83	28.4
Tip 16-18 dışı, diğer tipler	209	71.6
Pap-Smear Sonucu		
Normal	107	51.2
Yetersiz Materyal	24	11.5
Anormal	78	37.3
Tarama Sonrası Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanına Sevk Durumu		
Sevk ve yönlendirme yapıldı	261	89.4
Sevk ve yönlendirme yapılmadı	29	9.9
Sevk durumunu hatırlamıyor	2	0.7
2. Basamak Sağlık Kurumuna Başvuru Durumu		
Yapıldı	260	89.1
Yapılmadı	32	10.9
2. Basamak Başvuru Sonrası Sonucu*		
Normal	91	35.0
Takip	134	51.5
Serviks Kanseri Tanısı	33	12.7
Bilinmiyor	2	0.8
2. Basamak Sağlık Kurumuna Başvuru Yapmama Nedeni*		
Sevk ve yönlendirme yapılmadı	22	68.8
Randevu alınamadı	2	6.3
Hastane anksiyetesi	1	3.1
Ekonomik yetersizlik	1	3.1
Hasta olmadığını düşünme	3	9.4
Diğer hastalıkları olması	1	3.1
Açıklama yok	2	6.2
Erken Tanı Davranışı Gösterme Durumu		
Gösterdi	183	62.7
Göstermedi	109	37.3

*İlgili sorulara "Evet" cevabını veren kadınlara sorulmuştur.

Tablo 3. Kadınları Jinekolojik Özelliklerinin ve Serviks Kanseri Bilme Durumunun Erken Tanı Davranışı Gösterme Durumuna Göre Dağılımı

Jinekolojik Özellikler	Erken Tanı Davranışı Gösterme Durumu					X ²	p
	Gösterdi		Göstermedi		%**(N)		
	Sayı	%*	Sayı	%*			
Düzenli Jinekolojik Muayene Olma Durumu						7.14	0.008
Yaptırıyor	73	73.7	26	26.3	33.9		
Yaptırmıyor	110	57.0	83	43.0	66.1		
Serviks Kanseri Olan Yakını Bulunma Durumu						0.00	1.00
Var	19	63.3	11	36.7	10.3		
Yok	164	62.6	98	37.4	89.7		
Serviks Kanseri Bilme Durumu						0.34	0.55
Biliyor	68	65.4	36	34.6	35.6		
Bilmiyor	115	61.2	73	38.8	64.4		

*Satır yüzdesi ** Sütun yüzdesi

Tablo 4. Kadınların Bazı Tarama Sonucu Özelliklerinin Erken Tanı Davranışı Gösterme Durumuna Göre Dağılımı

Özellikler	Gösterdi		Göstermedi		X ²	p
	Sayı	%*	Sayı	%*		
Test Sonucunu Bildiren					2.58	0.27
ASM	137	63.7	78	36.3		
Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı	5	83.3	1	16.7		
KETEM çalışanı	27	75.0	9	25.0		
HPV-DNA Tipi					43.12	<0.001
16-18	77	92.8	6	7.2		
16-18 dışı	106	50.7	103	49.3		
Pap-smear Sonucu					76.49	<0.001
Normal	25	23.4	82	76.6		
Anormal	69	88.5	9	11.5		
Yetersiz Materyal	12	50.0	12	50.0		

*Satır yüzdesi

Tartışma

HPV pozitif olan kadınların serviks kanserinin erken tanısına yönelik bilgi ve davranışlarının incelendiği bu çalışmada, kadınların yarısından fazlasının serviks kanserinin ne olduğu hakkında bilgi sahibi olmadığı, erken tanıya ilişkin bilgilerinin yetersiz olduğu ve sadece %62.7'sinin erken tanı davranışı gösterdiği saptanmıştır. Literatürde, kadınların serviks kanserine ilişkin farkındalıklarının ve bilgi düzeylerinin tarama ve erken tanı davranışlarında etkili olduğu (14-16), serviks kanserine yönelik bilgi yetersizliğinin, tarama ve erken tanı davranışını göstermede önemli engeller arasında yer aldığı belirtilmektedir (14-16,21-23). Dünyada ve ülkemizde yapılan pek çok araştırma bulgusuyla benzer olarak (11-17,24,25), bu çalışmada da serviks kanserine yönelik kadınların bilgi düzeyinin yetersiz olduğunu belirlenmiştir. Ancak, literatürden farklı olarak, bilgi düzeyinin erken tanı davranışı üzerinde fark yaratmadığı belirlenmiştir. Bu sonuç, serviks kanserine yönelik bilgi sahibi olduğunu belirten kadınların da eksik veya yanlış bilgi sahibi olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Nitekim, çalışmada, kadınların serviks kanserinin nedenleri, belirtileri, serviks kanserinden korunma ve HPV aşısıyla ilgili bilgilerinin eksik veya yanlış olduğu saptanmıştır. Oysa ki, çalışmada kadınlar serviks kanseri ve serviks kanserinden korunmaya yönelik bilgileri çoğunlukla sağlık profesyonellerinden ve kitle iletişim araçlarından elde ettiklerini ifade etmiştir. Bu sonuç, sağlık profesyonelleri tarafından verilen eğitim ve danışmanlıkların yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini göstermesi bakımından önemlidir.

Araştırmada, tarama yapılan yer en fazla ASM'ler olup, tarama testi yaptıranın en sık bildirilen nedeni de yine ASM'deki sağlık profesyonellerinin önerisidir. Yapılan çalışmalarda, 1. Basamakta yer alan sağlık kurumlarının iş birliği ile tarama oranlarının artırılabilmesi, nihai hedef olan serviks kanserine yönelik erken tanı davranışının sağlanacağı, tarama programlarına ASM'lerden ve diğer 1. Basamak sağlık merkezlerinden beklenen katkının kadın sağlığına önemli etkisinin olabileceği belirtilmektedir (26-29).

Araştırmada, kadınların 2/3'si serviks kanserinin erken dönemde tanılanmasının mümkün olmadığını düşünmektedir. Bu sonuç, çalışmaya katılan kadınların serviks kanserine ilişkin bilgi eksikliğinden kaynaklanmış olabilir. Literatürde serviks kanserine yönelik bilgi sahibi olan ve aynı zamanda tarama testi yaptıran kadınların erken tanının mümkün olduğuna yönelik olumlu bir tutum sergiledikleri belirtilmektedir (13,30).

Araştırmada, düzenli jinekolojik muayene olan kadınların (%66.1), serviks kanseri tarama sonrası erken tanı davranışı gösterme düzeyi daha yüksektir. Düzenli jinekolojik muayene olmayan kadınlar bunun nedeni olarak çoğunlukla "herhangi bir şikayetinin olmamasını" belirtmiştir. Bu sonuç, kadınların serviks kanserinin preinvazif dönemde genellikle asemptomatik olduğunu bilmemesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu nedenle, kadınlara serviks kanserini erken tanılamada düzenli jinekolojik muayenenin önemi konusunda bilgi verilmesi önemli olacaktır. Görür ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, düzenli yapılan jinekolojik muayeneler ile serviks kanserinin erken dönemde tanılanmasının mümkün olduğu belirtilmektedir (31).

Araştırmada tarama sonrasında en sık HPV 16/18 dışı genotip gözlemlenmiştir. Araştırmayla benzer şekilde Peker ve ark.'nın yaptığı çalışmada da HPV 16/18 dışı genotipleri sık bulunmuştur (32). Ancak, literatürde HPV türleri arasında serviks kanserine en fazla neden olan genotipinin HPV 16/18 olduğu belirtilmektedir (33-36).

Literatürde olumsuz sonuçla karşılaşma ihtimali kaygısının, serviks kanserinin erken tanısını olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilmektedir (14). Ancak bu çalışmada HPV tipi 16/18 olanların ve Pap smear sonucu anormal olanların erken tanı davranışı gösterme düzeyleri daha yüksektir. Bu sonuç, kadınların test sonuçlarının olumsuz olduğunu öğrendiğinde "kötü hastalığa yakalanmış olma" algısının artmış olduğunu ve bir an önce çare arama davranışına yöneldiğini düşündürmüştür.

Serviks kanserinin erken dönemde tanılanması açısından tarama sonucu pozitif olan kadınların sevk yönlendirilmesi

oldukça önemlidir. Sağlık Bakanlığı Türkiye'deki her ilde tarama sonrasında hastaların erken tanı davranışını göstermesi için 2. Basamak sağlık kurumlarında kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının ve/veya jinekolojik onkologların olduğu birimler kurarak, hastaların bu merkezler tarafından takip ve tedavi edilmesini amaçlamaktadır (37). Araştırmada, tarama sonrasında sevk ve yönlendirme yapılan kadınların 2. Basamak sağlık kurumuna başvuru oranı yüksektir ve çoğunluğu ilde belirlenen teşhis merkezi birimine başvuru yapmıştır. 2. basamak sağlık merkezine başvuru yapmayan kadınların çoğu sevk ve yönlendirme yapılmadığını belirtmiştir. Dolayısı ile, tarama sonrasında pozitif tanı alan kadınlara danışmanlık ve takip yapılarak, erken tanı davranışı gösterme düzeylerinin artırılabilirliğini göstermesi bakımından önemlidir.

Sonuç ve Öneriler

Araştırmadan elde edilen bulgular, araştırmaya katılan kadınların serviks kanseriyle ilgili bilgilerinin ve serviks kanseri erken tanı davranışı gösterme düzeylerinin yetersiz olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda;

- ✓ Üreme çağıında izlemleri yapılan kadınlara sağlık çalışanları tarafından jinekolojik muayene yapılması için teşvikte bulunulması,
- ✓ Kadınlara serviks kanseriyle ilgili eğitim, danışmanlık, bilgilendirme yapılması,
- ✓ Kadınlara tarama sonrasında takip edilmesi gereken basamakların net ve anlaşılır düzeyde açıklanması,
- ✓ Kadınların serviks kanseriyle ilgili bilgi edindikleri kaynak arasındaki kitle iletişim araçları ve sosyal medya platformlarının serviks kanseriyle ilgili daha fazla etkileşimde içerisinde olması, çeşitli programlar düzenlenmesi, kamu spotları şeklinde yayınlar yapması,
- ✓ Tarama süresinde aktif rolü olan tüm sağlık profesyonellerine yönelik oluşturulacak hizmet içi eğitimlerin, serviks kanseri erken tanı davranışı gösterme düzeyi yetersiz olan kadınlar düşünülerek programlanması/özelleştirilmesi önerilmiştir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma sonuçları taramalara katılan kadınları temsil etmektedir. Katılımcıların bilgi, tutum ve davranışlarının beyanlarından elde edilmiş olması bu verilere yönelik bazı sınırlılıklar oluşturmuş olabilir.

Araştırma Covid 19 pandemisi ile aynı dönemde yapıldığı için kadınlara ulaşma ve görüşme zorlukları yaşanmıştır.

Etik onam: Araştırmanın yapılabilmesi için, Harran Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (15.03.2021 tarih ve 13 sayılı) ve Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü'nden (29.07.2021 tarih ve E-49781372-773.99 sayılı) yazılı izin alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: G.Ö, F.K.

Literatür Tarama: G.Ö, F.K.

Tasarım: F.K, İ.K.

Veri toplama: G.Ö.

Analiz ve yorum: G.Ö, F.K, İ.K.

Makale yazımı: G.Ö, F.K.

Eleştirel incelenmesi: F.K, İ.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. International Agency for Research on Cancer (IARC), GLOBOCAN 2022. (22.11.2023'de erişildi). Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>
2. World Health Organization (WHO), Cancer, 2022. (22.11.2023'de erişildi). Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
3. Taşkın L. Jinekolojik Kanseler ve Bakım. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği Kitabı, 16. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara, 2019;671-682.
4. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanseri Kontrol Programı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Yayın Komisyonu, 2021. (15.09.2022'de erişildi). Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Raporlar/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf
5. A Jemal, T Murray, A Samuels, A Ghafoor, E Ward, MJ Thun. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2003; 53(1):5-26.
6. Castle PE, Sanjose S, Qiao YL, Belinson JL, Lazzcano Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. Vaccine. 2012; 30(5):117-122.
7. Cuzick J, Bergeron C, Knebel Doeberitz MV, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, Meijer CJLM, Sankaranarayanan R, Snijders PJF, Szarewski A. New technologies and procedures for cervical cancer screening. Vaccine. 2012; 30(5):107-116.
8. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanseri İstatistikleri-2017, 2018. (15.09.2022'de erişildi) Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/Dokumanlar/Istatistikler/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017_OZETLI
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanseri Dağılımı Başkanlığı, Kanseri Taramaları, 2023. (1.12.2023'de erişildi) Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari.html>
10. Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği, 2023. (03.12.2023'de erişildi). Erişim adresi: <https://trsgo.org/files/toplum-icin/smear-pap-test-ve-kanser-oncesi-hastalik.pdf>
11. Karaca M, Palancı Y, Aksu SR. "Pap smear" ne kadar biliniyor ne kadar uygulanıyor, Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetri Dergisi. 2008, 18:22-28.
12. Gökgöz N, Aktaş D. Kadınların serviks kanseri ve pap smear testi yaptırmaya durumlarına yönelik farkındalık düzeylerinin belirlenmesi. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik E-Dergisi. 2015; 3(2):11-23.
13. Kazankaya F, Er Güneri S, Ertem G. kadınların pap smear testi yaptırmaya durumlarının sağlık inanç modeli yaklaşımı ile değerlendirilmesi, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2023; 8(1):137-144.
14. Aydın M, Aydın Avcı İ. Dezavantajlı roman kadınların servikal kanser taramalarına katılımını engelleyen faktörler: kalitatif analiz, BAUN Health Sci J, 2023; 12(1):177-184.
15. Gemici G, Taşçı Duran E. Kadınların pap smear testi öncesi kaygı düzeylerinin ve etkileyen etmenlerin incelenmesi. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2021;6(4):491-499.

16. Demirgöz Bal M. Kadınların pap smear testi yaptırma durumlarının sağlık inanç modeli ölçeği ile değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2014; 4(3):133-138.
17. Reis N, Bebis H, Kose S, Sis A, Engin R, Yavan T. Knowledge, behavior and beliefs related to cervical cancer and screening among Turkish women. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2012; 13(4):1463-1470.
18. Sönmez Y, Nayir T, Köse S, Gökçe B, Kişioğlu AN. Bir sağlık ocağı bölgesinde 20 yaş ve üzeri kadınların meme ve serviks kanseri erken tanısına ilişkin davranışları. S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi. 2012; 19(4):124-130.
19. Dönmez A, Karaca Saydam B. HPV pozitif kadınlara serviks kanserini önlemeye yönelik verilen planlı eğitimin sağlıklı yaşam biçimi davranışları'na etkisi. Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2019; 2(3):81-87.
20. Sağlıklı Hayat Merkezleri Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM) Danışmanlığı. (10.11.2022'de erişildi) Erişim Adresi: https://shm.saglik.gov.tr/imagenes/SHM_Yeni/kanser_danismanligi/HPV_Algoritma_2020.pdf
21. Genç F, Yiğitbaş Ç. Relationship between health perception and cervical cancer awareness, Mediterranean Nursing and Midwifery. 2024; 4(1):5-13.
22. Erat M, Dalkılıç S. Kadınların HPV testi yaptırma niyetleri ve ilişkili faktörler, TJFMPC. 2024;18(1):24-33.
23. Yakşi N, Topaktaş B. Knowledge beliefs and barriers of healthcare workers about human papilloma virus (HPV) and HPV vaccination. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2023; 14(2):183-189.
24. Endarti D, Satibi S, Kristina SA, Farida MA, Rahmawanti Y, Andriani T. Knowledge, perception and acceptance of HPV vaccination and screening for cervical cancer among women in Yogyakarta Province, Indonesia. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2018; 19(4):1105-1111.
25. Chaka B, Sayed AR, Goeieman B, Rayne S. A Survey of knowledge and attitudes relating to cervical and breast cancer among women in Ethiopia. BMC Public Health, 2018; 18:1072.
26. Yıldız S, Özdemir ME, Gökçek MB, Uslu NE, Aslan B, Benli AR. Kayseri ili 2018 yılı HPV tarama sonuçlarının değerlendirilmesi. Turk J Public Health 2021;19(3):244-250.
27. Akova İ, Hasdemir Ö. 30-65 Yaş kadınlarda serviks kanseri tarama oranları ve sonuçlarının değerlendirilmesi. International Refereed Academic Journal of Sports, Health and Medical Sciences. 2018; 29(3):63-75.
28. Tuncez İH, Aksoy N, Koç M. National cancer screening program results; a city example. Phnx Med J. 2021; 3(2):69-73.
29. Bulut İ, Oğuzöncül AF, Tuncer Kara K. Kanser erken teşhis, tarama ve eğitim merkezine ait meme ve serviks kanserlerini tarama programı sonuçları. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2021; 6(2):182-90.
30. Hacıhasanoğlu Aşlar R, Köse S, Yıldırım A. Kadınların servikal kanser ve "pap smear" testine ilişkin bilgi, inanç ve davranışları. Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi. 2015; 7(2):102-111.
31. Görür L, Dolanbay M, Öztürk F, Canöz O, Dönmez Altuntaş H, High-risk human papillomavirus in Turkish patients with clinically suspicious cervical lesions analyzed by multiplex-PCR, Indian J Med Res. 2022; 156(6):786-791.
32. Peker BO, Müderris T, Gül Yurtsever S, Kaya S. Servikal fırça örneklerinde insan papilloma virüs prevalansı ve genotip dağılımı; üç yıllık analiz. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022; 52(3):168-174.
33. Türsen Ü. Oral HPV Enfeksiyonları. Çağımızın Vebası HPV, 1. Baskı, Akademisyen Yayınevi, Ankara, 2018;36-60.
34. Cerlet B, Kut A: Yüksek riskli human papilloma virüslerde genotip ile gelişen patoloji ilişkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, 2021.
35. Şahbaz Kurşun HN, Güzin K: HPV pozitifliği bulunan olguların değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş: Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 2020.
36. Altın D, Keskin DD, Human Papillomavirüs (HPV), servikal smear ve kolposkopik biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması: serviks kanseri taramasında bir üniversite hastanesinin 4 yıllık deneyimi. Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2022; 19(2):1295-1300.
37. Gültekin M, Dündar S, Keskinkılıç B, Özgül N, Yüce K, Kara F. How to triage HPV positive cases: results of four million females. Gynecol Oncol. 2020; 158(1):105-111.

Investigation of Suicide Attempt, Impulsivity, Psychological Pain and Depression in Earthquake Survivors Affected by the February 6, 2023 Kahramanmaraş Centered Earthquake

6 Şubat 2023 Kahramanmaraş Merkezli Depremlerden Etkilenen Depremzedelerde İntihar Girişimi, Dürtüsellik, Psikolojik Acı ve Depresyonun Araştırılması

Şeyma SEHLİKOĞLU¹, Sevler YILDIZ², Osman KURT³, Burcu Sırlılar EMİR², Kerem SEHLİKOĞLU⁴

¹Adıyaman University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Adıyaman, TÜRKİYE

²Elazığ City Hospital, Clinic of Psychiatry, Elazığ, TÜRKİYE

³İnönü University, Department of Public Health, Malatya, TÜRKİYE

⁴Adıyaman University, Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine, Adıyaman, TÜRKİYE

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate the levels of impulsivity, psychological pain, depression and anxiety that predict being in the suicide attempt group among earthquake survivors affected by the Kahramanmaraş earthquake on February 6, 2023.

Materials and Methods: Between August 2023 and February 2024, 36 earthquake survivors who attempted suicide were selected to be included in a case group at a psychiatric clinic. Simultaneously, a control group of 36 earthquake survivors, who had not received a psychiatric diagnosis and were matched with the case group in terms of age and gender, was formed. Subsequently, each earthquake survivors fulfilled a semi-structured socio-demographic and clinical data form, the Beck Depression Inventory (BDI), the Beck Anxiety Inventory (BAI), the Psychache Scale (PS), and the Barratt Impulsiveness Scale (BIS).

Results: 63.9% of the patients who attempted suicide were females. Individuals in the case group experienced more loss of relatives in the earthquake than the control group ($p=0.002$). In the case group, there was a positive correlation between the non-planning subscale and BDI and PS ($r=0.691$, $p<0.001$, $r=0.370$ $p=0.026$, respectively). When analyzed in terms of whether the suicide act was related to the earthquake or not, there was less suicide history and method difference in the cases of earthquake-related suicide ($p=0.006$, $p=0.029$, respectively). According to logistic regression analysis, high psychological pain symptom severity predicts that earthquake survivors are in the group with a history of suicide attempt (OR=1.50, 95% CI: 1.17-1.94, $p=0.01$).

Conclusions: Post-earthquake survivors with symptoms of depression, impulsivity, anxiety and psychological pain should be closely monitored for suicide risk and psychosocial interventions should be provided.

Keywords: Depression, Earthquake, Impulsivity, Suicide, Psychache

Öz

Amaç: 6 Şubat 2023 tarihli Kahramanmaraş merkezli depremlerden etkilenen depremzedelerden intihar girişimi olan grupta bulunmayı öngören dürtüsellik, psikolojik acı, depresyon ve anksiyete düzeylerini incelemektir.

Materyal ve Metod: Ağustos 2023 ile Şubat 2024 arasında, intihar girişiminde bulunan 36 depremzede, bir psikiyatri kliniğinde vaka grubuna dahil edilmek üzere seçildi. Aynı zamanda, vaka grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilen ve psikiyatrik tanı almamış 36 depremzeden oluşan bir kontrol grubu oluşturuldu. Devamında her bir depremzede yarı yapılandırılmış sosyodemografik ve klinik veri formu, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Psikolojik Acı Ölçeği (PAÖ) ve Barratt Dürtüsellik Ölçeğini (BDÖ) doldurdu.

Bulgular: İntihar girişiminde bulunan hastaların %63.9'u kadındı. Vaka grubundaki bireyler, kontrol grubuna göre depremde daha fazla akraba kaybı yaşadı ($p=0,002$). Vaka grubunda, plan yapmama alt ölçeği ile BDÖ ve PAÖ arasında pozitif bir korelasyon vardı (sırasıyla $r=0,691$, $p<0,001$, $r=0,370$ $p=0,026$). İntihar eyleminin depremle ilgili olup olmadığı açısından analiz edildiğinde, depremle ilgili intiharlarda daha az intihar geçmiş ve yöntem farkı olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,029$). Lojistik regresyon analizine göre, yüksek PAÖ şiddeti, depremzedelerin intihar girişimi geçmişine sahip olma grubunda yer alacağını öngörmektedir (OR = 1,50, %95 CI: 1,17-1,94, $p=0,01$).

Sonuç: Depresyon, dürtüsellik, anksiyete ve psikolojik acı belirtileri gösteren deprem sonrası hayatta kalanlar, intihar riski açısından yakından izlenmeli ve psikososyal müdahaleler sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, Deprem, Dürtüsellik, İntihar, Psikolojik acı

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Şeyma SEHLİKOĞLU

Adıyaman University, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Adıyaman, TÜRKİYE

E-mail: seymashlk@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 10.08.2024

Accepted / Kabul tarihi: 11.09.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1531467

Introduction

On February 6, 2023, two major and destructive earthquakes occurred on the same day in Kahramanmaraş Province. In addition to the loss of their relatives, earthquake survivors exposed to these devastating earthquakes were exposed to challenging post-disaster stressors such as shelter and nutrition (1). Earthquakes are known to cause mental distress (2). These mental problems can be directly driven by fear or by mental and behavioral disorders that develop after the trauma (3). In a study, posttraumatic stress disorder was diagnosed in 13.1%, anxiety disorder in 37.3% and depression in 19.8% of people who experienced an earthquake (4). In addition to these, suicidal tendencies may occur in disaster survivors after the earthquake (5-7). Some studies have shown that non-fatal suicides decrease immediately after particularly damaging earthquakes but suicides increase in the long term after the earthquake (8).

The World Health Organisation reports that more than 800,000 people die by suicide each year (9). Suicide can be analyzed in two categories: "suicide" and "suicide attempt". Suicide attempts are attempts to kill or harm oneself voluntarily that do not result in death (10). The prevalence of suicidal ideation after the earthquake was found to be 20.34% (11). It is known that people who attempt suicide are more impulsive (12). It has been reported that the inability to control aggressive impulses affects the risk of impulsive suicide attempts more than depression (13). Anxiety and depression symptoms are risk factors for the onset of suicidal ideation and suicide attempts (14). It has been said that without psychological pain, equivalent to negative inner experiences such as fear, helplessness and loneliness, suicidal intentions and behavior would not exist (15). The relationship between suicidal ideation and psychological pain in depression is thought to be (16). When psychological pain reaches a high level, and no change can be foreseen in the future, the person may prefer to get rid of psychological pain by ending their life (17). Although there are many studies examining the psychological states of people who have experienced an earthquake (18, 19), studies evaluating suicide attempts in earthquake survivors and the psychological states of these people are limited.

Based on the information provided above, it has been suggested that the severity of depression, anxiety, impulsivity, and psychological pain symptoms in earthquake survivors who attempted suicide may be higher compared to the control group. As a second hypothesis, we expected to find a significant difference in the methods of suicide among individuals who have attempted suicide, depending on whether the suicide attempt was related to the earthquake. The aim of our study is to compare the sociodemographic data, levels of impulsivity, depression, anxiety, and psychological pain between earthquake survivors who have attempted suicide and those without any psychiatric disorders, matched by age and gender. Additionally, it aims to examine the methods of suicide among earthquake survivors who have attempted suicide, based on whether or not the attempt was related to the earthquake. We

think that determining this situation may be helpful for the recognition of individuals who have experienced a disaster and who are at risk of suicide and for the psychosocial support to be provided.

Materials and Methods

Participants

Case group: 36 people with suicide attempts who applied to the psychiatry clinic of Adiyaman Training and Research hospital between August 2023 and February 2024 after the Kahramanmaraş earthquakes and who met the study criteria were included. The study included voluntary participants over the age of 18 who had attempted suicide, provided they had no significant physical pathology or neurological disorders (such as epilepsy or cerebrovascular events), no history of head trauma, and no cognitive impairment that could affect the distribution of psychiatric symptoms. Individuals with mental illnesses such as schizophrenia and intellectual disability were excluded from the study. The case group was divided into two subgroups based on whether their suicide attempts were related to the earthquake or not. The control group consisted of 36 earthquake survivors without psychiatric disorders, matched to the case group in terms of age and gender, who presented to the medical board of [name blinded for peer review] hospital between August 2023 and February 2024. Participants underwent structured interviews according to the American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), which lasted approximately 30 minutes. The study did not include people who could not answer the questions, were illiterate, had impaired hearing and speech, or were not between the ages of 18 and 65. Seven patients with suicide attempts and two people from the healthy control group were excluded from the study because they filled the scale questions incompletely.

Procedure

The local ethics committee approval of our cross-sectional prospective study was obtained by the Firat University Non-Interventional Ethics Committee on 27.09.2023 with the number 2023/13-48. This study followed the ethical standards of the Declaration of Helsinki, 2013 revision. G*Power 3.1.9.2 program was used to calculate the sample of the research, and it was estimated that a total of 72 participants, including at least 36 patients with suicide attempts and 36 control groups, should be reached with 95% power and 5% margin of error. Informed consent was obtained from all participants who participated in the study. After informed consent was received, the measurement tools were randomly distributed to the participants to control for the ordering effect of scale administration.

Measures

Sociodemographic and clinical data forms, Psychache Scale, Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory, and Barratt Impulsivity Scale, were completed for all participants.

Sociodemographic and Clinical Data Form: A sociodemographic and clinical data form was prepared following the clinical experience, the information obtained from the reviewed sources and considering the study's aims. Sociodemographic data such as age, gender, marital status, educational status, and clinical data such as history of psychiatric treatment, duration of mental illness, presence of grief in the earthquake and method of suicide attempt were recorded. It was also questioned whether the cause of suicide was related to the earthquake or any consequences of the earthquake.

Beck Depression Inventory (BDI): It measures the level and severity of depressive symptoms. It consists of 21 items in total. Each item receives an increasing Likert-type score between 0-3, and the total score is obtained by summing them. Turkish validity and reliability studies were conducted (20, 21). Cronbach's alpha value was determined as 0.73 for this study.

Beck Anxiety Inventory (BAI): It is a self-assessment scale used to determine the frequency of anxiety symptoms experienced by individuals. It is a Likert-type scale comprising 21 items and scored between 0-3. Its validity and reliability have been performed in Türkiye (22, 23). Cronbach's alpha value was determined as 0.74 for this study.

Psychache Scale (PS): It is structured on Shneidman's definition of chronic, free-floating, non-situation-specific psychological pain resulting from unmet vital psychological needs. The PS was developed to investigate the relationship between psychological pain and suicidality. The PS shows the frequency of psychological pain rather than its severity (24). Turkish validity and reliability have been performed (25). Cronbach's alpha value was determined as 0.97 for this study.

Barratt Impulsivity Scale (BIS): The 11th version of the Barratt Impulsivity Scale (BIS-11) was developed in 1995 (26). It is frequently used to measure impulsivity. It consists of 30 items and has three subgroups: non-planning, attentional and motor impulsiveness. The Turkish validity and reliability of this scale were performed by Gulec et al (27).

Data analysis

The analyses were performed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 package program. Descriptive data were presented as n, % values for categorical data and mean±standard deviation and median interquartile range (25-75 percentile values) for continuous data. Chi-square analysis (Pearson Chi-square) was used to compare categorical variables between groups. The suitability of continuous variables for normal distribution was evaluated by Kolmogorov-Smirnov test. Mann-Whitney U-test was used to compare the paired groups. The Spearman correlation test was used to analyze the relationship between continuous variables. Cramer V coefficient for chi-square analysis and rank-biserial correlation coefficient (r) coefficient for Mann Whitney U test were used to calculate effect size. Logistic regression analysis (Enter method) was used to identify the data that predicted suicide attempt. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$ in the analyses.

Results

A total of 72 participants, including 36 suicide attempters and 36 controls, were included in the study. The mean age of the case group was 31.6 ± 12.4 years; 63.9% (n=23) were between 18-30 years, 16.7% (n=6) were between 31-40 years and 19.4% (n=7) were over 40 years. The mean age of those in the control group was 30.4 ± 7.5 ; 58.3% (n=21) were between 18-30 years, 33.3% (n=12) were between 31-40 years and 8.3% (n=3) were over 40 years. The rate of loss of relatives in the case group (86.1%) was significantly higher than the rate in the control group (52.8%) ($p = 0.002$). In the case group, 36.1% (n=13) were currently using psychiatric medication, 58.3% (n=21) had received psychiatric treatment before, 50% (n=18) had a history of suicide, and 44.4% (n=16) had a history of self-mutilation but not in the control group (Table 1).

All scale scores of the case group were significantly higher than those of the control group ($p < 0.001$) (Table 2).

In the case group, there was a strong positive relationship between non-planning impulsivity and the following factors: motor impulsivity, attentional impulsivity, BAI, BDI, and PS ($r = 0.33$, $p = 0.046$; $r = 0.55$, $p < 0.001$; $r = 0.64$, $p < 0.001$; $r = 0.58$, $p < 0.001$ and $r = 0.37$, $p = 0.026$, respectively). There was a significant positive correlation between motor impulsivity and the following: attentional impulsivity, BAI and PS ($r = 0.58$, $p < 0.001$; $r = 0.39$, $p = 0.018$ and $r = 0.42$, $p = 0.011$, respectively). A significant positive correlation existed between attentional impulsiveness and the following: BAI, BDI and PS ($r = 0.48$, $p = 0.003$; $r = 0.48$, $p = 0.003$ and $r = 0.38$, $p = 0.022$, respectively). There was a significant positive correlation between BIS and BAI ($r = 0.54$, $p = 0.001$), and the following factors: BDI and PS ($r = 0.71$, $p < 0.001$). There was a significant positive correlation between BAI and the following: BDI ($r = 0.73$, $p < 0.001$) and PS ($r = 0.73$, $p < 0.001$). A significant positive correlation was observed between BDI and PS ($r = 0.71$, $p < 0.001$) (Table 3). No significant difference was observed between the status of being related to the earthquake in terms of scale scores ($p > 0.05$).

While 50% (n=7) of those with earthquake-related suicide attempted suicide by abusing drugs/toxic substances, 21.4% (n=3) attempted suicide with a cutting instrument, 7.1% (n=1) attempted suicide by hanging, and 21.4% (n=3) jumped from a height. In the non-earthquake-related group, 63.6% (n=14) attempted suicide by drinking drugs/toxic substances, 13.6% (n=3) attempted suicide with a cutting instrument, 4.5% (n=1) attempted suicide by hanging, 13.6% (n=3) attempted suicide with a firearm and 4.5% (n=1) attempted suicide by jumping from a height. A significant difference was observed between the relationship with the earthquake regarding the method ($p = 0.029$). The rate of suicide history in earthquake-related suicides (21.4%) was significantly lower than the rate of suicide history among non-earthquake-related suicides (68.2%) ($p = 0.006$) (Table 4).

According to the logistic regression analysis conducted to examine the prediction of being in the group with a history of suicide attempt, losing a relative in an earthquake and having high scale scores constitute a risk ($R^2 = 0.941$, $F = 88.160$, $p < 0.001$) (Table 5).

Table 1. Comparison of all characteristics of the groups

		Case		Control		Effect size	p*
		n	%	n	%		
Gender	Woman	23	63.9	23	63.9	0.000	1.000
	Man	13	36.1	13	36.1		
Age group	18-30	23	63.9	21	58.3	0.226	0.158
	31-40	6	16.7	12	33.3		
	>40	7	19.4	3	8.3		
Marital status	Single	17	47.2	18	50.0	0.165	0.375
	Married	12	33.3	15	41.7		
	Divorced	7	19.4	3	8.3		
Education status	Primary education	16	44.4	14	38.9	0.222	0.168
	High School	9	25.0	16	44.4		
	University	11	30.6	6	16.7		
Current use of psychiatric medication	Yes	13	36.1	0	0	0.469	<0.001
	No	23	63.9	36	100.0		
Previous history of psychiatric treatment	Yes	21	58.3	0	0	0.642	<0.001
	No	15	41.7	36	100.0		
	<5 year	14	38.9	0	0		
	5-10 year	3	8.3	0	0		
Duration of psychiatric illness	>10 year	2	5.6	0	0	0.599	<0.001
	No psychiatric follow-up	17	47.2	36	100.0		
	Yes	31	86.1	19	52.8		
Loss of relatives/friends in earthquake	No	5	13.9	17	47.2	0.362	0.002
	Yes	5	13.9	1	2.8		
Presence of being trapped under debris	Yes	5	13.9	1	2.8	0.201	0.199
	No	31	86.1	35	97.2		
Suicide history	Yes	18	50.0	0	0	0.577	<0.001
	No	18	50.0	36	100.0		
Self-mutilation history	Yes	16	44.4	0	0	0.535	<0.001
	No	20	55.6	36	100.0		
	Drinking medication/toxic substances	21	58.3				
Method of suicide attempt	Suicide with a cutting instrument	6	16.7	-	-		
	Suicidal hanging attempt	2	5.6				
	Suicide attempt with firearm	3	8.3				
	Jumping from a height	4	11.1				
Suicide in relation to earthquake	Yes	14	38.9	-	-		
	No	22	61.1				

*Chi-square analysis was applied.

Table 2. Comparison of the scale scores of the groups

	Case	Control	Effect size	p*
	Median (IQR)	Median (IQR)		
Non-planning	13.0 (11.0-16.0)	6.0 (5.0-7.0)	0.800	<0.001
Motor impulsiveness	10.0 (8.0-12.5)	7.0 (6.0-8.0)	0.596	<0.001
Attentional impulsiveness	11.0 (8.0-13.5)	7.0 (5.0-8.0)	0.553	<0.001
BIS	35.0 (29.0-40.5)	19.5 (18.0-24.0)	0.725	<0.001
BAI	28.0 (19.0-40.0)	2.0 (0-4.0)	0.822	<0.001
BDI	39.0 (25.5-46.0)	2.0 (0-3.5)	0.849	<0.001
PS	39.5 (26.0-46.5)	0 (0-1.5)	0.859	<0.001

*Mann Whitney U test was applied. BIS: Barratt Impulsive Scale, BAI: Beck Anxiety Inventory, BDI: Beck Depression Inventory, PS: Psychache Scale

Table 3. Correlation of scale scores in the case group

		Non-planning	Motor impulsiveness	Attentional impulsiveness	BIS	BAI	BDI
Motor impulsiveness	r	0.334					
	p	0.046					
Attentional impulsiveness	r	0.553	0.577				
	p	<0.001	<0.001				
BIS	r	0.691	0.784	0.900			
	p	<0.001	<0.001	<0.001			
BAI	r	0.644	0.391	0.477	0.545		
	p	<0.001	0.018	0.003	0.001		
BDI	r	0.582	0.255	0.485	0.479	0.733	
	p	<0.001	0.133	0.003	0.003	<0.001	
PS	r	0.370	0.421	0.381	0.444	0.734	0.715
	p	0.026	0.011	0.022	0.007	<0.001	<0.001

BIS: Barratt Impulsive Scale, BAI: Beck Anxiety Inventory, BDI: Beck Depression Inventory, PS: Psychache Scale

Table 4. Comparison of suicide method and history of suicide attempt according to suicide being related to earthquake

		Earthquake-related		Not related to the earthquake		Effect size	p*
		n	%	n	%		
		Method of suicide attempt	Drinking medication/toxic substances	7	50.0		
Suicide with a cutting instrument	3		21.4	3	13.6		
Suicidal hanging attempt	1		7.1	1	4.5		
Suicide attempt with firearm	0		0	3	13.6		
Jumping from a height	3		21.4	1	4.5		
Suicide history	Yes	3	21.4	15	68.2	0.456	0.006
	No	11	78.6	7	31.8		

*Chi-square analysis was applied.

Table 5. Logistic regression analysis of data predicting suicide attempt

	B	p	OR	95% GA
R²=0.941, F=88.160, p<0.001				
BIS	0.287	<0.001	1.333	1.176-1.510
BAI	0.370	<0.001	1.447	1.188-1.763
BDI	0.460	0.004	1.583	1.161-2.160
PS	0.411	0.001	1.509	1.172-1.942
Loss of relatives/friends in earthquake (ref: No loss of relatives/friends in the earthquake)	1.713	0.003	5.547	1.758-17.503

BIS: Barratt Impulsive Scale, BAI: Beck Anxiety Inventory, BDI: Beck Depression Inventory, PS: Psychache Scale

Discussion

This study aims to compare the sociodemographic characteristics, impulsivity, depression, anxiety, and levels of psychological pain between earthquake survivors who have attempted suicide and those without any psychiatric disorders. Individuals who attempted suicide experienced more loss of family members or friends after the earthquake compared to the control group. According to the findings of the present study earthquake survivors who have attempted suicide may exhibit higher levels of depression, anxiety, impulsivity, and psychological pain symptoms compared to those who have not. Furthermore, in individuals who survived the earthquake, higher scores on the BIS, BAI, BDI, and PS, as well as the loss of relatives or friends during the earthquake, are predictive of suicide attempts. Among individuals who attempted suicide, those whose reason for suicide is related to the earthquake were observed to be more likely to prefer the method of jumping from a height compared to those whose reason was unrelated to the earthquake. Overall,

these findings provide a new understanding of suicide attempts following earthquakes and offer a general overview of the factors that drive earthquake survivors to suicidal behavior.

In the present study, 63.9% of the individuals who attempted suicide were in the 18-30 age group, and the number of female cases is approximately twice that of male cases. Following natural disasters, suicide rates show different trends according to gender (28). In a study conducted after the Great East Japan earthquake, it has been found that the earthquake disaster decreases the suicide rates of men whilst not having any effect on the suicide rates of women. It is thought that political and economic conditions in developed countries such as Japan may have provided a safety net for men and thus prevented suicide (29). After the L'Aquila earthquake, it has been found that the prevalence of suicidal ideation in women was higher than that of men (30); on the contrary, suicidal ideation of male students is higher than

that of female students after the Marmara earthquake (31). In a review similar to our research, it has been reported that the female gender is an essential factor affecting the suicide rate after natural disasters. It has been thought that violence against women, increasing poverty, and not having adequate nutrition and safe housing conditions may be the reasons for this situation (32). In a study conducted after the 1995 Great Hanshin-Awaji earthquake, it has been observed that middle-aged men were the group most affected by suicide, especially during the two years following the earthquake (33). Another study have found that elderly and young individuals constitute the vulnerable group in the face of suicide after a disaster. It is thought that the need for help with daily activities in older people, the loss of family and social support, and poor life skills in young people contribute to this situation (34). However, another study conducted after a flood disaster suggests that older individuals are more resilient to psychological trauma compared to younger individuals because they use religious coping strategies (35). In the region where the present study is conducted, it is believed that older individuals may have used religious coping strategies more effectively than younger individuals in dealing with post-earthquake stress, and this may have contributed to the lower number of suicide cases among the elderly.

In the present study, suicide cases in the case group have lost more relatives in the earthquake than the control group. Furthermore, the regression analysis indicates that the experience of losing loved ones in the earthquake is a significant predictor of suicide attempts. After earthquakes, survivors may have been injured or lost family members, friends, or jobs (34). After the 1999 Taiwan earthquake, it has been reported that the likelihood of suicide is 1.46 times higher in individuals in the disaster area compared to non-earthquake survivors (36). Previous literature shows that the loss of a spouse has an OR effect of 3.91 for women and 4.09 for men on suicide (37). Loss of a first-degree relative causes long-term changes in daily life, financial losses and disruptions in social networks (38). It has been thought that the loss of social support and the complicated grief process, in addition to the loss of a loved one, may have facilitated the suicide attempt.

Continuous exposure of the people of the region to negative environmental and social factors after disasters may lead to an increase in mental disorders in individuals (39). In a study conducted on survivors eight years after the Wenchuan earthquake, it has been found that posttraumatic stress disorder, depression and suicidal ideation are higher in individuals with physical disability and impaired social communication after the earthquake (34). Brown et al. (40) have revealed in their study that individuals with mental disorders before disasters are more likely to experience suicidal ideation and attempts after the disaster. Similarly, in the present research, it has been found that the history of psychiatric illness and treatment is higher in the case group than in the control group. The relationship between depression and suicidal ideation has been consistently demonstrated in World

Health Organisation (WHO) studies. However, WHO studies do not predict suicide attempts in a manner consistent with suicidal ideation (41). A study following adolescents in China for 18 months in terms of suicidal ideation after an earthquake found depression to be the strongest predictor of suicide after natural disasters (42). Similarly, in the present study, a high BDI scale score increases the likelihood of being in the group with a history of suicide attempt. The fact that the BDI mean scores of the individuals in the case group are significantly higher than the control group and the high specificity and sensitivity rates of the BDI are significant in determining suicide. In conclusion, close psychological follow-up and treatment of individuals with a history of depression after the earthquake disaster, i.e. diagnosed individuals, and the measures that can be taken in this regard are critical in preventing suicide.

Impulsivity is an essential component of suicidal behavior (43). In a study conducted on individuals with depression, it has been shown that there is a correlation between the severity of depressive symptoms and the scores on the BIS non-planning subscale (44). In the present study, it has been observed that the BIS non-planning subscale is more specific than motor and attentional impulsiveness. It has been found that the BIS non-planning subscale correlates more with the BDI than the motor and attentional impulsiveness subscales. High BIS non-planning scores may be associated with depressed mood rather than increased impulsivity. Studies conducted after the earthquake suggest that behaviors such as self-harm and suicide show impulsivity, and these behaviors are thought to occur as a symptom of posttraumatic stress disorder (45, 46). Although posttraumatic stress disorder is not examined in this study, it has been suggested that post-earthquake anxiety may increase the risk for suicidal ideation. A meta-analysis study have found that continued exposure to traumatic stimuli after the earthquake lead to an increase in anxiety and other mental disorders (39). Similarly, in the present study, the fact that individuals with more impulsivity and anxiety disorders after the earthquake are included in the group with a history of suicide attempts shows us the destructive psychological impact of earthquake trauma. However, according to Gray's theory, anxiety and impulsivity are opposite drivers. Highly anxious individuals tend to avoid punishment; thus, this tendency prevents suicidal ideation (47). However, in this study, we think that the association of BAI with BIS are the results of examining individuals with suicide attempts rather than suicidal ideation after a devastating disaster.

Suicide is an impulsive decision taken by an individual as a result of overwhelming anger aimed at eliminating psychological pain. Increased impulsivity and psychological pain play a mediating role not only in suicidal behavior but also in suicidal ideation (48). In this study, PS is positively correlated with BDI, BIS and BAI, and psychological pain is a factor that facilitates being in the suicide attempt group. Similar to the results of the present study, Levi et al. (49) have found that the mental anguish levels of suicide attempt cases are higher

than healthy controls. Impulsive people show more painful and provoking behavior in their lives and consequently have a higher ability to commit suicide than the general population. Genetic and environmental factors contribute to the fearless superiority characteristics of the individual (50). In the present study, although there is no statistically significant difference between the BIS subscale scores of earthquake-related and non-earthquake-related suicides, it has been found that the BIS subscale scores of non-earthquake-related suicide attempts are higher. At the same time, it has been observed that individuals who attempted suicide due to earthquake-related problems have less history of suicide attempts. Although the study conducted after the Kobe earthquake (51) it has been thought that the decrease in suicide cases is because there are no buildings for jumping from heights, on the contrary, Yang et al (38). have pointed out that jumping from a height, the least used suicide method is preferred. In the present study, it has been found that individuals who committed earthquake-related suicide preferred jumping from a height more than those who did not. The fact that our cases consist of incomplete suicide attempts may suggest that these individuals are making a cry for help by using the method of jumping from a height. It has been thought that our results are essential in recognizing individuals with suicidal tendencies after earthquakes and planning the necessary interventions.

Strengths and Limitations

The most striking finding of our study is that there is a significant difference between earthquake-related and non-earthquake-related suicide attempts in terms of suicide methods in the study group. In addition, it is quite remarkable that there is less suicide history among the individuals who attempted suicide related to the earthquake. There are some limitations of our study. Firstly, since our study is cross-sectional, we cannot clearly define the causal relationships between sociodemographic data, impulsivity, depression, anxiety, psychological pain and suicide. The role of these variables in suicide needs to be confirmed by longitudinal studies. Second, our sample size does not include all cities affected by the earthquake. More long-term studies are needed in the future to understand the effect of the time elapsed since the earthquake on suicide. At the same time, we think that the comparison of the clinical features of suicide cases from the disaster area with suicide cases not from the disaster area in future studies will contribute to the literature. Despite all limitations, analyzing the suicide cases in the disaster area in terms of the relationship between the cause of suicide and the earthquake is the most substantial aspect of our study.

Conclusion

To conclude, our case group who survived the earthquakes and attempted suicide between six months and one year after the earthquakes, have higher levels of depression, anxiety and psychological pain and are more impulsive than the control group consisting of earthquake survivors of the same

age and gender. High levels of impulsivity, depression, anxiety and psychological pain symptoms in earthquake survivors make it easier to be included in the group with a history of suicide attempt. In addition, it is observed that the case group, who attempted suicide, related to the earthquake did not have a history of suicide attempts, and indicated a more significant preference for jumping from a height as a suicide method. Our results show that the measures to be taken should be directed toward recognizing risky groups rather than the general population in the earthquake zone.

Acknowledgment

The authors would like to thank Ayşe Vlok for her help in proofreading and improving our article.

Ethical Approval: The study was approved by Firat University Non-Interventional Ethics Committee (Decision number: 2023/13-48 dated 27.09.2023).

Author Contributions:

Concept: Ş.S., S.Y.

Literature Review: Ş.S., S.Y., B.S.E.

Design : K.S., Ş.S.

Data acquisition: Ş.S.

Analysis and interpretation: O.K.

Writing manuscript: Ş.S., S.Y., B.S.E., K.S., O.K.

Critical revision of manuscript: K.S., Ş.S.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Kahramanmaras and Hatay Earthquakes Report. Presidency of the Republic of Turkey, Presidency of Strategy and Budget 2023, March 17. Retrieved December 13, 2023, from <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2023/03/2023-2023-Kahramanmaras-and-Hatay-Earthquakes-Report.pdf>
2. Bertinelli L, Mahé C, Strobl E. Earthquakes and mental health. *World Development*. 2023; 169:106283. <https://doi.org/10.1016/j.worlddev.2023.106283>
3. Makwana N. Disaster and its impact on mental health: A narrative review. *Journal of family medicine and primary care*. 2019; 8(10):3090. https://doi.org/10.4103%2Fjfmjpc.jfmjpc_893_19
4. Tang W, Lu Y, Xu J. Post-traumatic stress disorder, anxiety and depression symptoms among adolescent earthquake victims: comorbidity and associated sleep-disturbing factors. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2018; 53:1241-1251. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1576-0>
5. Chou FHC, Wu HC, Chou P, Su CY, Tsai KY, Chao SS, et al. Epidemiologic psychiatric studies on post-disaster impact among Chi-Chi earthquake survivors in Yu-Chi, Taiwan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2007; 61(4):370-378. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01688.x>
6. Bartels SA, VanRooyen MJ. Medical complications associated with earthquakes. *The Lancet*. 2012; 379(9817):748-757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60887-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60887-8)
7. Osaki Y, Otsuki H, Imamoto A, Kinjo A, Fujii M, Kuwabara Y, et al. Suicide rates during social crises: Changes in the suicide rate in Japan after the Great East Japan earthquake and during the COVID-19 pandemic. *Journal of psychiatric research*. 2021;

- 140:39-44.
8. Matsubayashi T, Sawada Y, Ueda M. Natural disasters and suicide: Evidence from Japan. *Social science & medicine*. 2013; 82:126-133. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.12.021>
 9. World Health Organization. Suicide in the world: global health estimates (No. WHO/MSD/MER/19.3). World Health Organization. 2019
 10. Alabi AA. Management of self-harm, suicidal ideation and suicide attempts. *S Afr Fam Pract*. 2022; 64(1):e1-e4. <https://orcid.org/0000-0003-0430-9171>
 11. Jahangiri K, Yousefi K, Mozafari A, Sahebi A. The prevalence of suicidal ideation after the earthquake: A systematic review and meta-analysis. *Iranian journal of public health*. 2020; 49(12):2330. <https://doi.org/10.18502%2Fijph.v49i12.4815>
 12. Lim M, Lee S, Park JI. Differences between Impulsive and Non-Impulsive Suicide Attempts among Individuals Treated in Emergency Rooms of South Korea. *Psychiatry Investigation*. 2016; 13(4):389-96. <https://doi.org/10.4306%2Fpi.2016.13.4.389>
 13. Simon OR, Swann AC, Powell KE, Potter LB, Kresnow MJ, O'Carroll PW. Characteristics of impulsive suicide attempts and attempters. *Suicide Life Threatening Behaviour*. 2001; 32(1 Suppl):49-59.
 14. Grant JB, Batterham PJ, McCallum SM, Werner-Seidler A, Calear AL. Specific anxiety and depression symptoms are risk factors for the onset of suicidal ideation and suicide attempts in youth. *Journal of affective disorders*. 2023; 327:299-305. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.024>
 15. Shneidman ES. Commentary: Suicide as psychache. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1993
 16. Patterson AA, Holden RR. Psychache and suicide ideation among men who are homeless: a test of Shneidman's model. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2012; 42(2):147-156. <https://doi.org/10.1111/j.1943-278X.2011.00078.x>
 17. Orbach I, Mikulincer M, Gilboa-Schechtman E, Sirota P. Mental pain and its relationship to suicidality and life meaning. *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2003; 33(3):231-241.
 18. Schwind JS, Formby CB, Santangelo SL, Norman SA, Brown R, Hoffman Frances R, et al. Earthquake exposures and mental health outcomes in children and adolescents from Phulpingdanda village, Nepal: a cross-sectional study. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2018; 12:1-9. <https://doi.org/10.1186/s13034-018-0257-9>
 19. Cénat JM, McIntee SE, Blais-Rochette C. Symptoms of posttraumatic stress disorder, depression, anxiety and other mental health problems following the 2010 earthquake in Haiti: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2020; 273:55-85. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.04.046>
 20. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*. 1961; 4(6):561-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
 21. Hisli N. Beck Depresyon Ölçeği'nin bir Türk örnekleminde geçerlilik ve güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi*. 1988; 6(22):118-122.
 22. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988; 56(6):893.
 23. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *Journal of cognitive psychotherapy*. 1998; 12(2):163.
 24. Shneidman ES. Conceptual contribution: The psychological pain assessment scale. *Suicide and life-threatening behavior*. 1999; 29(4):287.
 25. Demirkol ME, Güleç H, Çakmak S, Namli Z, Güleç M, Güçlü N, et al. Reliability and validity study of the Turkish Version of the Psychache Scale. *Anatolian Journal of Psychiatry/Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2018; 19(Special issue.1):14-20. <http://dx.doi.org/10.5455/apd.292935>
 26. Güleç H, Tamam L, Turhan M, Karakuş G, Zengin M, Stanford MS. Psychometric Properties of the Turkish Version of the Barratt Impulsiveness Scale-11. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2008; 18(4):251-258.
 27. Krug EG, Kresnow MJ, Peddicord JP, Dahlberg LL, Powell KE, Crosby AE, et al. Suicide after natural disasters. *New England Journal of Medicine*. 1998; 338(6):373-378. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199802053380607>
 28. Kölves K, Kölves KE, De Leo D. Natural disasters and suicidal behaviours: a systematic literature review. *Journal of affective disorders*. 2013; 146(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.07.037>
 29. Matsubayashi T, Kamada T. The Great East Japan Earthquake and suicide: The long-term consequences and underlying mechanisms. *Preventive medicine*. 2021; 153:106755. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106755>
 30. Stratta P, Capanna C, Riccardi I, Carmassi C, Piccinni A, Dell'Osso L, et al. Suicidal intention and negative spiritual coping one year after the earthquake of L'Aquila (Italy). *Journal of affective disorders*. 2012; 136(3):1227-1231. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.006>
 31. Vehid HE, Alyanak B, Eksi A. Suicide ideation after the 1999 earthquake in Marmara, Turkey. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2006; 208(1):19-24. <https://doi.org/10.1620/tjem.208.19>
 32. Jafari H, Heidari M, Heidari S, Sayfour N. Risk factors for suicidal behaviours after natural disasters: a systematic review. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*. 2020; 27(3):20. <https://doi.org/10.21315%2Fmjms2020.27.3.3>
 33. Nishio A, Akazawa K, Shibuya F, Abe R, Nushida H, Ueno Y, et al. Influence on the suicide rate two years after a devastating disaster: a report from the 1995 Great Hanshin-Awaji Earthquake. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2009; 63(2):247-250. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01942.x>
 34. Guo J, He H, Fu M, Han Z, Qu Z, Wang X, et al. Suicidality associated with PTSD, depression, and disaster recovery status among adult survivors 8 years after the 2008 Wenchuan earthquake in China. *Psychiatry research*. 2017; 253:383-390. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.022>
 35. Cherry KE, Calamia MR, Elliott EM, McKneely KJ, Nguyen QP, Loader CA, et al. Religiosity and social support predict resilience in older adults after a flood. *The International Journal of Aging and Human Development*. 2023; 96(3):285-311. <https://doi.org/10.1177/00914150221088543>
 36. Chou YJ, Huang N, Lee CH, Tsai SL, Tsay JH, Chen LS, et al. Suicides after the 1999 Taiwan earthquake. *International journal of epidemiology*. 2003; 32(6):1007-1014. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg296>
 37. Martikainen P, Valkonen T. Mortality after the death of a spouse: rates and causes of death in a large Finnish cohort. *American journal of public health*. 1996; 86(8_Pt_1):1087-1093. https://doi.org/10.2105/AJPH.86.8_Pt_1.1087
 38. Yang CH, Xirasagar S, Chung HC, Huang YT, Lin HC. Suicide

- trends following the Taiwan earthquake of 1999: empirical evidence and policy implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2005; 112(6):442-448. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00603.x>
39. Safarpour H, Sohrabzadeh S, Malekyan L, Safi-Keykaleh M, Pirani D, Daliri S, et al. Suicide death rate after disasters: a meta-analysis study. *Archives of suicide research*. 2022; 26(1):14-27. <https://doi.org/10.1080/13811118.2020.1793045>
 40. Brown LA, Fernandez CA, Kohn R, Saldivia S, Vicente B. Pre-disaster PTSD as a moderator of the relationship between natural disaster and suicidal ideation over time. *Journal of affective disorders*. 2018; 230:7-14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.096>
 41. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *The British journal of psychiatry*. 2008; 192(2):98-105. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040113>
 42. Ran MS, Zhang Z, Fan M, Li RH, Li YH, Ou GJ, et al. Risk factors of suicidal ideation among adolescents after Wenchuan earthquake in China. *Asian journal of psychiatry*. 2015; 13:66-71. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2014.06.016>
 43. Baca-García E, Díaz-Sastre C, García Resa E, Blasco H, Braquehais Conesa D, Oquendo MA, et al. Suicide attempts and impulsivity. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2005; 255:152-156. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0549-3>
 44. Öğüt Ç, Başar K, Karahan S. Impulsivity in depression: its relation to suicidality. *Journal of Psychiatric Practice*. 2023; 29(3):189-201. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000712>
 45. Arnberg FK, Gudmundsdóttir R, Butwicka A, Fang F, Lichtenstein P, Hultman CM, et al. Psychiatric disorders and suicide attempts in Swedish survivors of the 2004 southeast Asia tsunami: a 5 year matched cohort study. *The Lancet Psychiatry*. 2015; 2(9):817-824. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00124-8)
 46. Lee K, Cho Y, Kim D. The Relationship Between Depression, Perceived Social Support, and Suicide Risk in Natural Disaster Survivors. *Psychiatry And Clinical Psychopharmacology*. 2021; 31(4):442-448. <https://doi.org/10.5152/pcp.2021.21082>
 47. Gray JA. The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Behaviour research and therapy*. 1970; 8(3):249-266. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(70\)90069-0](https://doi.org/10.1016/0005-7967(70)90069-0)
 48. Cáceda R, Durand D, Cortes E, Prendes-Alvarez S, Moskovciak T, Harvey PD, et al. Impulsive choice and psychological pain in acutely suicidal depressed patients. *Psychosomatic Medicine*. 2014; 76(6):445-451. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000075>
 49. Levi-Belz Y, Gvion Y, Horesh N, Fischel T, Treves I, Or E, et al. Mental pain, communication difficulties, and medically serious suicide attempts: A case-control study. *Archives of Suicide Research*. 2014; 18(1):74-87. <https://doi.org/10.1080/13811118.2013.809041>
 50. Bender TW, Gordon KH, Bresin K, Joiner Jr TE. Impulsivity and suicidality: The mediating role of painful and provocative experiences. *Journal of affective disorders*. 2011; 129(1-3):301-307. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.023>
 51. Shioiri T, Nishimura A, Nushida H, Tatsuno Y, Tang SW. The Kobe earthquake and reduced suicide rate in Japanese males. *Archives of general psychiatry*. 1999; 56(3):282-283. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.282>

The Vitamin C Level in Cases with Hematological Malignancies

Hematolojik Maligniteli Olgularda C Vitamini Seviyesi

Gülden SİNCAN¹ , Fuat ERDEM¹ , Ahmet KIZILTUNÇ² 

¹Department of Hematology, Medical School, Atatürk University, Erzurum, TÜRKİYE

²Department of Medical Biochemistry, Medical School, Atatürk University, Erzurum, TÜRKİYE

Abstract

Background: Oxidative stress plays a significant role in the pathogenesis of hematological malignancies. Vitamin C, known for its antioxidant properties, has garnered attention in this context. Therefore, we investigated vitamin C levels in patients with hematological malignancies and evaluated the relationship between vitamin C levels and response to treatment.

Materials and Methods: Our study examined 150 cases of hematological malignancies and 30 healthy cases. The vitamin C levels of patients with hematological malignancies were compared with those of the healthy group.

Results: Vitamin C levels in cases of acute myeloblastic leukemia (n=30) (p<0.001), acute lymphoblastic leukemia (n=30) (p<0.001), Hodgkin lymphoma (n=30) (p<0.001), diffuse large B-cell lymphoma (n=30) (p<0.001), and multiple myeloma (n=30) (p<0.001) were significantly lower compared to healthy individuals. There was a significant relationship between vitamin C levels and the response to treatment in cases with acute myeloblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, Hodgkin lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and multiple myeloma (p=0.020, p=0.020, p=0.040, p<0.001, p<0.001, respectively). In Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma cases, a negative correlation was found between vitamin C levels and LDH and beta-2 microglobulin levels (p=0.001; p=0.008; p=0.017; p=0.019, respectively).

Conclusions: Our study underscores the lower levels of vitamin C in patients with hematological malignancies compared to healthy individuals. Furthermore, the findings suggest that vitamin C levels could serve as a potential biomarker for predicting the response to treatment in these cases.

Keywords: Hematological malignancies, Vitamin C, Oxidative stress

Öz

Amaç: Oksidatif stres, hematolojik malignitelerin patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Antioksidan özellikleri ile bilinen C vitamini, bu bağlamda dikkat çekmektedir. Bu nedenle, çalışmamız hematolojik malignitelere C vitamini seviyelerini araştırmayı ve C vitamini düzeyi ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 150 hematolojik malignite vakası ve 30 sağlıklı vaka incelendi. Hematolojik malignite vakalarının C vitamini seviyeleri, sağlıklı grup ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Akut miyeloblastik lösemi (n=30) (p<0.001), akut lenfoblastik lösemi (n=30) (p<0.001), Hodgkin lenfoma (n=30) (p<0.001), diffüz büyük B-hücreli lenfoma (n=30) (p<0.001) ve multipl miyelom (n=30) (p<0.001) vakalarında C vitamini seviyeleri, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü. Akut miyeloblastik lösemi, akut lenfoblastik lösemi, Hodgkin lenfoma, diffüz büyük B-hücreli lenfoma ve multipl miyeloma vakalarında C vitamini seviyeleri ile kemoterapiye yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla p=0.020, p=0.020, p=0.040, p<0.001, p<0.001). Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma vakalarında, C vitamini seviyeleri ile laktat dehidrogenaz ve beta-2 mikroglobulin seviyeleri arasında negatif bir korelasyon bulundu (sırasıyla r=-0.59, p=0.001; r=-0.47, p=0.008; r=-0.43, p=0.017; r=-0.42, p=0.019).

Sonuç: Çalışmamız, hematolojik malignitelere sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında C vitamini seviyelerinin daha düşük olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, bulgular, C vitamini seviyelerinin bu vakalarda kemoterapiye yanıtı öngörmek için potansiyel bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik maligniteler, C vitamini, Oksidatif stres

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Gülden SİNCAN

Atatürk University Yakutiye Research Hospital Atatürk University Campus, 25240 Yakutiye/Erzurum

E-mail: guldensincan@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 24.03.2024

Accepted / Kabul tarihi: 23.09.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1458028

Introduction

The etiopathogenesis of hematological malignancies remains elusive, but oxidative stress is considered a key contributor to oncohematologic cancer development (1). This imbalance between reactive oxygen radicals and antioxidant defenses leads to an excess of reactive oxygen radicals, causing oxidative damage to proteins, lipids, and DNA (2). Oxidative stress induces oxidative modifications of proteins, lipid peroxidation, and DNA damage. Reactive oxygen radicals influence cell proliferation by affecting signaling pathways such as Ras/mitogen-activated protein kinase, nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, and by increasing the release of vascular endothelial growth factor (3). Oxidative stress triggers the genetic expression of inflammatory cytokines, chemokines, and cell cycle regulatory molecules (1). All of these factors contribute to carcinogenesis by promoting cell proliferation and migration (4,5).

Hematopoietic cells are particularly susceptible to oxidative stress (6). Chronic inflammation fueled by oxidative stress, is a key driver in the etiopathogenesis of hematological malignancies (1). Oxidative stress has been implicated in the development of lymphomas, myeloma, and leukemias (7-10). In lymphoma, increased reactive oxygen radicals due to hypoxic conditions create a favorable microenvironment for cancer cell growth (10). In multiple myeloma, oxidative stress perpetuates an inflammatory tumor microenvironment and accelerates genetic mutations.

Vitamin C is an essential, water-soluble vitamin with antioxidant properties that protects DNA from damage caused by free radicals (11). Humans cannot produce vitamin C, so it must be obtained through the diet (12). Vitamin C serves as a cofactor for the enzymes required in hydroxylation reactions, maintaining metal ions within these enzymes in a reduced state to activate them and exhibit antioxidant effects (13). It also inhibits the formation of carcinogens like nitrosamines (14). The relationship between vitamin C and cancer is not yet fully understood. Vitamin C deficiency is more common in cancer patients, and this may be due to oral intake disorders in cancer patients (15). Additionally, metabolism disorders related to vitamin C, such as decreased bioavailability and increased vitamin C use, can occur in cancer patients (16). The effects of vitamin C treatment on cancer yield conflicting results (17,18). Vitamin C is also effective in reducing symptoms associated with cancer, such as loss of appetite, weakness, and insomnia (19).

Oxidative stress is a well-recognized contributor to the pathogenesis of acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloblastic leukemia (AML), chronic myeloid leukemia (CML), and myelodysplastic syndrome (MDS) (20-23). Vitamin C is an antioxidant vitamin. However, the relationship between vitamin C levels and outcomes in hematological malignancies remains unclear. This study aimed to investigate vitamin C levels and their association with treatment response in patients with hematological malignancies.

Materials and Methods

Ethical approval for this study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Atatürk University School of Medicine (date: 02.06.2022, approval number: B.30.2.ATA.0.01.00/460). An informed consent form was obtained from all participants.

The study included patients from the hematology clinic and outpatient clinic of Atatürk University School of Medicine Hospital who were newly diagnosed with AML, ALL, multiple myeloma (MM), Hodgkin Lymphoma (HL), and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Additionally, 30 healthy individuals were included as a control group. Control subjects were free from chronic systemic diseases, infections, and inflammatory conditions and were selected from patients undergoing routine blood tests in the internal medicine outpatient clinic. Hematological malignancies were diagnosed according to international guidelines (24-26). Initial treatment response was assessed as follows: Hodgkin lymphoma patients received 2 cycles of doxorubicin+vinblastine+dacarbazine+bleomycin (ABVD), DLBCL patients received 4 cycles of rituximab+cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine+prednisone (RCHOP), MM patients received 4 cycles of bortezomib+cyclophosphamide+dexamethasone (VCD), AML patients received 1 cycle of cytarabine+anthracycline (7+3), ALL patients under 35 years received ALL-Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) induction therapy, and ALL patients over 35 years received 1 cycle of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD) treatment.

Response to treatment in HL and DLBCL cases was evaluated according to the International Harmonization Project criteria (27). If all FDG-avid lesions showed complete regression on post-treatment PET-CT and bone marrow biopsy was negative, it was considered a complete response. If there was more than a 50% reduction in lesion size and at least one lesion showed FDG uptake, it was considered a partial response. The disease was considered progressive if there were new FDG-avid lesions, more than a 50% increase in lesion size with FDG uptake, or new/relapsed bone marrow involvement. Response to treatment in MM cases was evaluated according to the criteria of the International Myeloma Working Group (28). Response to treatment in AML cases was evaluated according to the criteria revised by the European Leukemia Net group in 2022. Complete remission was defined as: bone marrow blasts < 5%, no blasts in peripheral blood, no extramedullary disease, absolute neutrophil count $\geq 1,000/\mu\text{L}$, and platelet count $\geq 100,000/\mu\text{L}$ (25).

To determine the vitamin C levels, 10 ml of blood was collected from each subject and centrifuged at approximately 3000 RPM for 5 minutes. The isolated plasma was stored at -80°C until analysis. After thawing under appropriate conditions, all plasma samples were analyzed in a single session at the Medical Biochemistry Laboratory of Atatürk University Health Research and Application Center. A commercial human vitamin C ELISA kit (96 tests, BT-LAB) was used according to the manufacturer's protocol.

Routine laboratory tests performed on all patients included a complete blood count, sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), and a comprehensive biochemical panel. Additional tests for beta-2 microglobulin, immunoglobulin levels, protein electrophoresis, and immunofixation electrophoresis were conducted in patients with lymphoma and MM. Genetic testing was performed on all patients according to international guidelines in the medical genetics laboratory (25,26). The results of these routine tests were obtained from the hospital database.

Lymphoma staging was conducted according to the Ann Arbor staging system (29). All DLBCL patients underwent bone marrow biopsy to assess bone marrow involvement. For HL patients, bone marrow involvement was initially evaluated with positron emission tomography-computed tomography (PET-CT). If PET-CT was negative for bone marrow involvement, a bone marrow biopsy was subsequently performed.

Statistical analyses was conducted using SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States). Normality of data distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive statistical methods were used to evaluate data. Independent sample T-test was used for two-group comparisons with normal distribution, while the Mann-Whitney U test was used for two-group comparisons without normal distribution. One-way analysis of variance (ANOVA) was utilized

for comparing quantitative variables among more than two groups with normal distribution, and the Kruskal-Wallis test with Dunn's post-hoc test for non-normally distributed data. The correlation between quantitative variables was evaluated using Pearson and Spearman correlation analyses. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$.

Results

In our study, we examined a total of 30 HL, 30 DLBCL, 30 MM, 30 AML, and 30 ALL patients, as well as 30 healthy individuals. The groups were not similar in terms of age ($p=0.018$) but were similar in terms of gender distribution ($p=0.820$) (Table 1). The vitamin C levels of the HL (59.62 ± 26.12), DLBCL (56.05 ± 6.39), MM (47.37 ± 18.17), AML (54.25 ± 21.16), and ALL (62.6 ± 20.97) subgroups were significantly lower than the control group (113.54 ± 29.17) ($p < 0.001$). However, the vitamin C levels among the hematological malignancy subgroups did not significantly differ from each other.

The relationship between disease stage, bulky disease, B symptoms, bone marrow infiltration, performance status, extranodal involvement, treatment response and vitamin C levels in HL patients shown in Table 2. A negative correlation was found between vitamin C levels and both lactate dehydrogenase and beta-2 microglobulin values ($r = -0.59$, $p = 0.001$; $r = -0.47$, $p = 0.008$).

Table 1. Distribution of Age and Gender in Groups

Parameters	Diffuse Large B-cell Lymphoma	Hodgkin Lymphoma	Multiple Myeloma	Acute Myeloid Leukemia	Acute Lymphoblastic Leukemia	Control Group	P Value
Age (M± SD)	52.8±12.1	45.7±12.6	54.1±7.5	49.03±10.97	44.03±17.27	46.08±13.4	0.018
Female n(%)	14 (46.7%)	15 (50%)	16 (53.3%)	14 (46.7%)	16 (53.3%)	15 (50%)	0.820
Male n(%)	16 (53.3%)	15 (50%)	14 (46.7%)	16 (53.3%)	14 (46.7%)	15 (50%)	

M- Mean; SD- Standart Deviation

Table 2. The Relationship Between Clinical Characteristics of Hodgkin Lymphoma Cases and Vitamin C.

Parameters		Vitamin C level	P value
Hodgkin Lymphoma Risk Group	Early Stage- Favorable	79.4±20.21	0.006
	Early Stage Unfavorable	66.11±13.75	
	Advanced Stage	48.95±17.8	
Ann-Arbor Stage	Stage 1	67.33±16.31	0.042
	Stage 2	64.22±25.56	
	Stage 3	60.92±7.59	
	Stage 4	34.92±17.16	
Bulky Mass	Present	54.2±5.04	0.050
	Absent	64.65 ±13.6	
B Symptoms	Present	52.45±25.23	0.040
	Absent	69.09±14.03	
Bone Marrow Infiltration	Present	53.12±7.2	0.040
	Absent	62.58±23.09	
Response to Treatment	Complete Remission	67.42±20.14	0.028
	Partial Remission	55.48±15.68	
	Progressive Disease	38.4±20.68	
ECOG Performance Status	ECOG 0	77.37±26.77	0.013
	ECOG 1	63.12±14.68	
	ECOG 2	55.83±7.94	
Extranodal Involvement	Present	51.1±14.77	0.040
	Absent	62.21±22.8	

The relationship between vitamin C levels and disease stage, bulky mass, B symptoms, bone marrow involvement, performance status, response to treatment, revised international prognostic score, and extranodal involvement in the DLBCL group was presented in Table 3. A negative correlation was found between vitamin C levels and LDH and beta-2 microglobulin values ($r=-0.43$, $p=0.017$; $r=-0.42$, $p=0.019$, respectively).

The relationship between vitamin C levels and disease stage, bone lesions and fractures, performance status, and response to treatment in the MM group was presented in Table 4. Vitamin C levels were negatively correlated with sedimentation rate, beta-2 microglobulin, plasma cell percentage in bone marrow, and globulin level ($r=-0.51$, $p=0.004$; $r=-0.34$, $p=0.030$; $r=-0.48$, $p=0.040$; $r=-0.6$, $p=0.020$, respectively).

Table 3. The Relationship Between Vitamin C Levels and Clinical Findings in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cases.

Parameters		Vitamin C level	P Value
Ann Arbor Stage	Stage 1	61.48±5.47	0.020
	Stage 2	55.48±4.9	
	Stage 3	54.02±5.71	
	Stage 4	52.5±6.52	
Bulky Mass	Present	50.16 ±1.63	0.030
	Absent	60.82±1.14	
B Symptoms	Present	44.04±1.83	0.020
	Absent	61.21±1.47	
Bone Marrow Infiltration	Present	43.32±1.33	0.030
	Absent	55.59±1.35	
Response to Treatment	Complete Remission	59.52±6.37	0.020
	Partial Remission	56.3±2.35	
	Progressive Disease	48.32±5.85	
ECOG Performance Status	ECOG 0	61.58±6.66	0.030
	ECOG 1	55.5±5.44	
	ECOG 2	54±4.64	
	ECOG 3	52.06±6.38	
Revised IPI Score	1	63.7±3.45	<0.001
	2	54.36±3.77	
	3	48.32±5.85	
Extranodal Involvement	Present	50.11±5.58	0.008
	Absent	57.53±5.77	

Table 4. The Relationship Between Vitamin C Levels and Clinical Findings in Multiple Myeloma Cases.

Parameters		Vitamin C level	P Value
Bone Fracture	Present	29.73±24.55	0.006
	Absent	51.77 ±13.55	
Bone Lesion	Present	43.45±18.9	0.030
	Absent	60.24±5.75	
International Staging System Stage	Stage 1	61.54±5.18	<0.001
	Stage 2	57.18±4.11	
	Stage 3	37.65±17.62	
Response to Treatment	Complete Remission	54.88±17.83	0.040
	Partial Remission	49.8±11.84	
	Very Good Partial Response	43.36±19.37	
	Progressive Disease	20.15±9.8	
ECOG Performance Status	ECOG 0	59.05±4.31	0.040
	ECOG 1	55.2±5.6	
	ECOG 2	50.12±54.14	
	ECOG 3	42.74±20.5	

The relationship between vitamin C levels and European Leukemia Net risk assessment, performance status, and response to treatment in the AML group was shown in Table 5. A negative correlation was observed between vitamin C levels and LDH, uric acid, and blast count in bone marrow ($r=-0.8$, $p=0.040$; $r=-0.7$, $p=0.050$, $r=-0.6$, $p=0.040$, respectively).

The relationship between vitamin C levels and central nervous system involvement, B or T-cell ALL, ALL risk group, performance score, and response to treatment in the ALL group was presented in Table 6. Vitamin C levels were negatively correlated with the blast count in the bone marrow and LDH values ($r=-0.67$, $p=0.001$; $r=-0.58$, $p=0.020$, respectively).

Table 5. The Relationship Between Vitamin C Levels and Clinical Status in Acute Myeloid Leukemia Group.

Parameters	Vitamin C level	P Value
European Leukemia Net Risk Group	Favorable	66.84±11.75
	Intermediate	50.9±26.6
	Adverse	39.55±13.84
Response to Treatment	Complete Remission	66.79±11.87
	Not in Complete Remission	37.84±19.5
ECOG Performance Status	ECOG 0	64.31±17.77
	ECOG 1	56.36±19.2
	ECOG 2	35.18±20.91

Table 6. The Relationship Between Clinical Features of Acute Lymphoblastic Leukemia Group and Vitamin C Levels.

Parameters	Vitamin C level	P Value
Central Nervous System Involvement	Present	58.09±15.54
	Absent	51.62 ±28.5
ALL subtype	B-ALL	68.9±17.3
	T-ALL	55.37±22.5
ALL risk group	High-risk group	46.33±24.36
	Non-high risk group	64.4±17.2
Response to Treatment	Complete Remission	76.38±8.57
	Not in Complete Remission	50.54±21.32
ECOG Performance Status	ECOG 0	64.9±18
	ECOG 1	60.68±24.6
	ECOG 2	53.78±17.7

Discussion

Previous studies have reported lower vitamin C levels in patients with solid organ malignancies (30). Low vitamin C levels have also been reported in hematological malignancies such as leukemia, lymphoma, and myeloma (31-35). However, there is a lack of sufficient research on vitamin C levels in patients with hematological malignancies and its clinical and prognostic significance. Our findings corroborate previous research by demonstrating lower vitamin C levels in patients with hematological malignancies compared to healthy controls. Furthermore, the identification of significant correlations between vitamin C levels and specific prognostic markers suggests its potential as a predictive biomarker for treatment response.

Previous studies have reported decreased serum vitamin C levels in leukemia patients, attributed to increased white blood cell consumption and elevated hyaluronidase activity (31). Our findings align with these reports, demonstrating lower serum vitamin C levels in AML and ALL patients compared to healthy controls. Furthermore, the observed negative correlation between serum vitamin C levels and bone marrow blast count in both AML and ALL patients supports the hypothesis that increased blast cell proliferation contributes to vitamin C depletion.

In non-Hodgkin lymphoma patients, especially those with bulky masses, low vitamin C levels have been reported (33). The presence of a bulky mass, LDH, and beta-2 microglobulin levels are parameters associated with disease burden in lymphoma and myeloma patients. In our study, we found that patients with bulky masses in HL and DLBCL had lower vitamin C levels. Additionally, we observed a negative correlation between vitamin C levels and beta-2 microglobulin and LDH values in HL and DLBCL patients, as well as a negative

correlation between vitamin C levels and beta-2 microglobulin levels in MM patients. In leukemia patients, we found a negative correlation between vitamin C levels and LDH values. The proposed mechanism by which vitamin C exerts its anti-tumor effects involves inducing hydrogen peroxide accumulation, leading to tumor cell growth inhibition and apoptosis (36). Consequently, lower vitamin C levels may correlate with a higher tumor burden.

Ottone et al. reported no association between vitamin C levels and genetic mutations, cytogenetic findings, or 2017 ELN risk classification in AML patients (34). Conversely, our study identified a negative correlation between vitamin C levels and the 2022 ELN risk classification in AML cases. This discrepancy may be attributed to the different methodologies employed for vitamin C level assessment, with our study utilizing an ELISA kit and Ottone et al. using isocratic high-performance liquid chromatography.

T-cell ALL has a worse prognosis compared to B-cell ALL. In our study, we also found that vitamin C levels were lower in patients with T-cell ALL compared to those with B-cell ALL. Furthermore, we observed that high-risk ALL patients had lower vitamin C levels compared to others. Vitamin C has antioxidant properties. In ALL, the production of reactive oxygen species increases and antioxidant system functions deteriorate. Low vitamin C levels can lead to increased oxidative stress in ALL, causing the disease to progress. Additionally, low vitamin C levels can lead to epigenetic changes in ALL cells, contributing to the pathogenesis of T-cell ALL. Therefore, it seems that patients with acute leukemia and a worse prognosis have lower vitamin C levels, making it a potential prognostic biomarker.

High doses of vitamin C inhibit cell migration and angiogenesis (37). It has been reported that vitamin C treatment

disrupts tumor growth and eliminates cancer stem cells. Therefore, in our article, we evaluated the relationship between vitamin C levels and extramedullary involvement in lymphoma cases. In our study, we found that vitamin C levels were negatively correlated with extranodal involvement and disease stage in patients with HL and DLBCL, supporting the notion that serum vitamin C levels could be used as a marker for disease burden.

Vitamin C deficiency can lead to symptoms such as fatigue, weakness, and musculoskeletal ischemic pain by increasing inflammation (38). These symptoms can affect the performance status of individuals. In our study, we also found that vitamin C levels were correlated with the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score in patients with hematological malignancies.

Since vitamin C cannot be synthesized by humans and must be obtained through the diet, low serum vitamin C levels are often associated with oral intake disorders, particularly in cases with solid organ cancers. However, in patients with hematological malignancies, low serum vitamin C levels are often attributed to different mechanisms (31-35). In our study, we found that vitamin C levels were lower in patients with AML, ALL, HL, DLBCL, and MM compared to healthy individuals.

The effectiveness of vitamin C therapy in patients with hematological malignancies cases has yielded conflicting results. In our study, we found that vitamin C levels were correlated with response to treatment in all patients. Therefore, further studies are needed to investigate the efficacy of vitamin C therapy among the treatment of hematological malignancies.

Ethical Approval: Approval was obtained from the Ethics Committee of Atatürk University (date: 02.06.2022, approval no: B.30.2.ATA.0.01.00/460).

Author Contributions:

Concept: G.S, F.E, A.K

Literature Review: G.S

Design : G.S, F.E, A.K

Data acquisition: G.S

Analysis and interpretation: G.S

Writing manuscript: G.S

Critical revision of manuscript: F.E, A.K

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: This work was supported by the Department of Scientific Research Projects (BAP) of Atatürk University (Grant number: TSA-2022-11098).

References

1. Imbesi S, Musolino C, Allegra A, Di Salvo E, Aragona CO, Bongiovanni A, et al. Oxidative stress in oncohematologic diseases: an update. *Expert Rev Hematol.* 2013;6(3):317-25.
2. Singh RK, Tripathi AK, Tripathi P, Singh S, Singh R, Ahmad R. Studies on biomarkers for oxidative stress in patients with chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2009;2:285-288
3. Zhang J, Wang X, Vikash V, Smith A, Johnson B, Williams C, et al. ROS and ROS-mediated cellular signaling. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:4350965
4. Cheng D, Zhao L, Xu Y, Lee S, Kim D, Park E, et al. K-Ras promotes the non-small lung cancer cells survival by cooperating with sirtuin 1 and p27 under ROS stimulation. *Tumour Biol.* 2015;36:7221-7232.
5. Weyemi U, Lagente-Chevallier O, Boufragech M, Patel K, Garcia-Ruiz C, Lee J, et al. ROS-generating NADPH oxidase NOX4 is a critical mediator in oncogenic H-Ras-induced DNA damage and subsequent senescence. *Oncogene.* 2012;31:1117-1129.
6. Sayre LM, Lin D, Yuan Q, Zhu X, Tang X. Protein adducts generated from products of lipid oxidation: focus on HNE and one. *Drug Metab Rev.* 2006;38:651-675.
7. Ahmad R, Tripathi AK, Tripathi P, Singh S, Singh R, Singh RK. Malondialdehyde and protein carbonyl as biomarkers for oxidative stress and disease progression in patients with chronic myeloid leukemia. *In Vivo.* 2008;22:525-528.
8. Al-Gayyar MMH, Eissa LA, Rabie AM, El-Gayar AM. Measurements of oxidative stress status and antioxidant activity in chronic leukaemia patients. *J. Pharm. Pharmacol.* 2007;59:409-417
9. Zima T, Spicka I, Stípek S, Nováková O, Novák F, Novotný L, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in patients with multiple myeloma. *Neoplasma.* 1996;43:69-73.
10. Bur H, Haapasaari KM, Turpeenniemi-Hujanen T, Soini Y, Karihtala P, Leppä S, et al. Oxidative stress markers and mitochondrial antioxidant enzyme expression are increased in aggressive Hodgkin lymphomas. *Histopathology.* 2014;65:319-327
11. Iqbal K, Khan A, Ali Khan Khattak MM. Biological significance of ascorbic acid (Vitamin C) in human health. A review. *Pakistan Journal of Nutrition.* 2004;3:5-13
12. Drouin G, Godin JR, Pagé B. The genetics of Vitamin C loss in vertebrates. *Current Genomics.* 2011;12:371-378.
13. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Eng. J Med* 1986;314:892-902.
14. Barrita JLS, Sánchez MDSS. Antioxidant role of ascorbic acid and his protective effects on chronic diseases. *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases-A Role for Antioxidants.* 2013;449.
15. Huijskens MJAJ, Wodzig WKWH, Walczak M, Germeraad WTV, Bos GMJ. Ascorbic acid serum levels are reduced in patients with hematological malignancies. *Results Immunol* 2016;6:8-10.
16. Chen Q, Polireddy K, Chen P, Dong R. The unpaved journey of vitamin C in cancer treatment. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015;93(12):1055-1063
17. Ngo B, Van Riper J M, Cantley L C, Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(5):271-282.
18. Pawlowska E, Szczepanska J, Blasiak J. Pro-and Antioxidant Effects of Vitamin C in Cancer in correspondence to Its Dietary and Pharmacological Concentrations. *Oxid Med Cell Longev.* 2019:7286737.
19. Carr AC, Vissers M, Cook JS. The effect of intravenous vitamin C on cancer-and chemotherapy-related fatigue and quality of life. *Front Oncol.* 2014;4:283.
20. Battisti V, Maders LD, Bagatini MD, Barbosa NV, Battisti IDE, Belle LP, et al. Measurement of oxidative stress and antioxidant status in acute lymphoblastic leukemia patients. *Clin Biochem.* 2008;41:511-518.

21. Pawlowska E, Blasiak J. DNA repair-a double-edged sword in the genomic stability of cancer cells-the case of chronic myeloid leukemia. *Int J Mol Sci.* 2015;16:27535–27549.
22. Chung YJ, Robert C, Gough SM, Rassool FV, Aplan PD. Oxidative stress leads to increased mutation frequency in a murine model of myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2014;38:95–102.
23. Hole PS, Darley RL, Tonks A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemias? *Blood.* 2011;117:5816–5826.
24. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organisation Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.
25. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140(12):1345-1377.
26. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-1719.
27. Hutchings M, Specht L. PET/CT in the management of haematological malignancies. *European journal of haematology.* 2008;80(5):369-80.
28. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328–46
29. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
30. White R, Nonis M, Pearson JF, Rumball C, Izzard M, Williams L, et al. Low Vitamin C Status in Patients With Cancer Is Associated With Patient and Tumor Characteristics. *Nutrients.* 2020;12:2338.
31. Pujari KN, Jadkar SP, Mashal SN, Belwalkar GJ, Kulkarni A, Patil CG. Variations in vitamin C levels in leukemias. *Biomed Res.* 2012;23:307-311
32. Liua M, Ohtania H, Zhoua W, Ørskovb AD, Charletc J, Zhangd YW. Vitamin C increases viral mimicry induced by 5-aza-2'-deoxycytidine. *PNAS.* 2016;113:10238-10244.
33. Shenoy N, Bhagat T, Nieves E, Stenson M, Lawson J, Choudhary GS. Upregulation of TET activity with ascorbic acid induces epigenetic modulation of lymphoma cells. *Blood Cancer J.* 2017;7:e587.
34. Ottone T, Faraoni I, Fucci G, Martini M, Venditti A, Testi AM, et al. Vitamin C Deficiency in Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol.* 2022;12:890344
35. Sharma A, Tripathi M, Satyam A, Kumar L. Study of antioxidant levels in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(5):809-815.
36. Ohno S, Ohno Y, Suzuki N, Soma G, Inoue M. High-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy in the treatment of patients with advanced cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:809–815.
37. Mikirova NA, Ichim TE, Riordan NH. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid. *J Transl Med.* 2008;6(1):1-10.
38. Klimant E, Wright H, Rubin D, Seely D, Markman M. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: A review and rational approach. *Curr. Oncol.* 2018;25:139

Diyabetik Retinopatide Maküla ve Peripapiller Retinanın Değerlendirilmesinde Heidelberg Retinal Tomografi III Cihazı Retina Modülünün Kullanımı

Usage of the Heidelberg Retinal Tomography III Device's Retina Module in The Evaluation of Macula and Peripapillary Retina in Diabetic Retinopathy

Yusuf IŞIK¹, Mustafa GÜZEY², Ali KARNAZ¹

¹Nizip Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği, Nizip, Gaziantep, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Heidelberg retinal tomografi (HRT) III cihazının diyabetik retinopati tanı ve tedavi takibindeki etkinliğini değerlendirmek.

Materyal ve metod: Ocak 2012- Ocak 2014 tarihleri arasında kliniğimizde diyabetik maküler ödem tanısı alan ve laser fotokoagülasyon veya laser fotokoagülasyon ile kombine intravitreal anti-VEGF kombine tedavisi uygulanan 58 olgunun 109 gözü ile diyabet tanısı olmayan 32 olgunun 60 gözü değerlendirildi. Diyabetik maküler ödemli olan hastaların tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda kontrolleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların yaş ortalamaları çalışma grubunda 60.45±6.9 yıl, kontrol grubunda 58.47±5.3 yıl idi. Diyabetik maküler ödemli 109 gözün 45 tanesine laser fotokoagülasyon uygulamasını takiben intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu yapılırken 64 göze ise yalnızca laser fotokoagülasyon tedavisi uygulandı. Heidelberg retinal tomografi III cihazı ile elde edilen maküler ve optik sinir başı çevresi kalınlık ve ödem değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Diyabetik maküler ödemli olan grupta hem laser fotokoagülasyon hem de laser fotokoagülasyon ile kombine intravitreal anti-VEGF tedavisi alan hastaların 3. ve 6. ay kontrol Heidelberg retinal tomografi III cihazı ile elde edilen değerlerinde anlamlı düzeyde gerileme tespit edildi.

Sonuç: Yaptığımız çalışma Heidelberg retinal tomografi III cihazı ile elde edilen maküla ve optik sinir başı çevresinin kalınlık ve ödem değerleri diyabetik retinopati hastalığının tanı ve takibi için etkili bir araç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Heidelberg retinal tomografi, Diyabetik retinopati, Diyabetik maküler ödem

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate the effectiveness of Heidelberg Retinal Tomography (HRT) III in the diagnosis and follow-up of diabetic retinopathy.

Materials and Methods: A total of 109 eyes from 58 patients diagnosed with diabetic macular edema, who received either laser photocoagulation or combined intravitreal anti-VEGF therapy with laser photocoagulation, between January 2012 and January 2014 in our clinic, were evaluated. Additionally, 60 eyes from 32 patients without diabetes were included as a control group. Follow-up examinations were conducted at 3 and 6 months after treatment for patients with diabetic macular edema.

Results: The mean age of the study group was 60.45±6.9 years, and for the control group, it was 58.47±5.3 years. Among the 109 eyes with diabetic macular edema, 45 eyes underwent intravitreal anti-VEGF injection following laser photocoagulation, while 64 eyes received laser photocoagulation treatment alone. The values of macular and optic nerve head thickness and edema obtained by Heidelberg Retinal Tomography III were significantly higher in the study group compared to the control group. In the group with diabetic macular edema, a significant decrease in Heidelberg Retinal Tomography III values was observed in patients who received both laser photocoagulation and combined intravitreal anti-VEGF therapy at the 3. and 6. month follow-up.

Conclusions: The results of our study indicate that the measurement of macular and optic nerve head thickness and edema using Heidelberg Retinal Tomography III is an effective tool for the diagnosis and follow-up of diabetic retinopathy.

Keywords: Heidelberg retinal tomography, Diabetic retinopathy, Diabetic macular edema

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Yusuf IŞIK

Nizip Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği,
Fatih Sultan Mh, Hastane Cd, 27705 Nizip/Gaziantep TÜRKİYE

E-mail: dryuusuf@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 24.11.2023

Kabul tarihi / Accepted: 01.10.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1395689

Çalışma, Tıpta Uzmanlık tezinden (Tez no:366164) üretilmiştir.

Giriş

Diyabetik retinopati (DR), diyabetes mellitus'un (DM) bir komplikasyonu olarak görülen retinal vaskülopatidir. Retina-daki değişiklikler büyük oranda maküler ödem ve neovaskülarizasyona sebebiyet vermektedir (1). DM insidansının artmasıyla birlikte DR major görme kaybı nedenleri arasına girmiştir. DR, Erken Tedavili Diyabetik Retinopati Çalışması'nda (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study - ETDRS) belirtildiği gibi yapılan tedavilere rağmen görme kaybı nedeni olmayı sürdürmektedir. DM'lu bireylerde görme kaybına yol açan başlıca sebep diyabetik maküla ödemidir (DMÖ) (2). DMÖ'nün tedavisinde ilk olarak risk faktörlerinin eliminasyonu ve sıkı glikemik kontrolün sağlanması önerilmesine rağmen çoğu olguda yeterli olmamaktadır (3). Bunun yanında ETDRS'de fokal/grid lazer fotokoagülasyonun orta derecede görme keskinliğini 3 yıl içinde yaklaşık olarak %50 oranında azalttığına gösterilmesi bu yöntemin standart bir tedavi yöntemi olmasında katkısı olmuştur (4). DMÖ hakkındaki moleküler bilgimizdeki gelişimin bir sonucu olarak kortikosteroid ve anti-vasküler endotelial growth faktör (anti-VEGF) intravitreal (iv) olarak kullanılmaktadır. Lazer fotokoagülasyon tedavisinin çok sayıda dirençli vakada yarar sağlamadığının görülmesi araştırmaların yönünü alternatif tedavi yöntemlerine yöneltmiştir. Diğer yöntemler ise pars plana vitrektomi, protein kinaz C inhibitörleri, intravitreal vasküler endotelial growth faktör (VEGF) inhibitörü veya kortikosteroid enjeksiyonu ve intravitreal kortikosteroid implantları olarak sayılabilir (5).

DR tanısını koymada kontakt lens fundus biyomikroskopisi (FB), fundus flöresein anjiyografi (FFA), konfokal scanning lazer oftalmoskop (Heidelberg Retinal Tomography-HRT) ve Optik Koherens Tomografi (Optical Coherens Tomography - OCT) 'den yararlanılmaktadır (6).

HRT çoğunlukla optik sinir başı patolojilerinde kullanılması karşın, retina hastalıklarının değerlendirilmesinde de kullanılmaya başlanmıştır (7,8).

HRT III cihazı bir tarayıcı lazer kameranın oftalmik standa monte edilmesiyle oluşturulmuştur. 670 nm dalga boyunda diod lazer kullanılarak dönen prizmalar yardımıyla retina nokta nokta taranıp 3 boyutlu görüntüsü elde edilir. Elde edilen görüntü yüksek çözünürlüklü monitöre kaydedilir (9). HRT görüntüleme sisteminin invaziv olmaması, uygulamanın kolaylığı, midriasis gereklemeden da görüntü alınabilmesi ve tekrarlanabilir olması önemli avantajlarıdır (10).

DM'nin ve komplikasyonlarının önümüzdeki yıllarda hızla yükseleceği göz önünde bulundurulduğunda retinal ödemin değerlendirilmesinde objektif tanı yöntemlerinin gereksinim daha da fazla olacaktır. HRT cihazı düşük ışık yoğunluğunda da çalışabilmekle beraber gerçek zamanlı 3 boyutlu görüntü ölçümlere imkan sağlaması midriasis gerekle duymadan da görüntü elde edilebilmesi avantajları arasındadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda hem normal hem de diyabetik gözlerin maküla ölçümlerinde tekrarlanabilir ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (7,11-13).

Bu çalışmanın amacı DMÖ'lü hastalarda HRT III retina modülü kullanarak, maküla ödem indeksleri (MÖİ) ve optik sinir

başlı çevresi ödem indeksleri (OSBÖİ) ile santral maküler kalınlık (SMK) ve optik sinir başlı çevresi kalınlık (OSBK) değerlerini ölçmek ve elde edilen sonuçların hastalığın tanı ve tedavisinin takibindeki etkinliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alınarak (etik kurul numarası: 14/05/08) ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Bu çalışmaya Ocak 2012- Ocak 2014 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Birimine başvuran ve ayrıntılı oftalmolojik muayene sonucunda DMÖ tanısı alan ve LFK veya LFK/iv anti-VEGF kombine tedavisi uygulanan 58 olgunun 109 gözü çalışma grubuna dahil edilirken göz polikliniğinde refraksiyon kusuru düzeltilen ve DM tanısı olmayan 32 olgunun 60 gözü kontrol grubu kapsamına alındı. Çalışma kapsamındaki tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma grubundaki olguların tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda kontrolleri yapıldı.

DR tanısı olan, Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (DGK) 20/200 (1.0 LogMAR) ve daha üzerinde olan; kontrol altına alınamayan hipertansiyonu, onkolojik hastalığı, ciddi böbrek yetmezliği, nörodejeneratif hastalığı ve tedavi sonrası takibi güçleştirecek sistemik hastalığı olmayan; glokom ve oküler hipertansiyonu olmayan; üveit, 6 ay veya daha kısa süre önce geçirilmiş katarakt operasyonu, retinal ven tıkanıklığı, epiretinal membran, yaşa bağlı maküla dejeneransı gibi maküla ödemi nedeni olabilecek oküler patolojisi olmayan; lens ve kornea kesafeti ile intravitreal hemoraji gibi fundus muayenesini güçleştirecek derecede bir patolojisi bulunmayan; refraksiyon kusuru sferik değeri -3 ile +3D arasında ve silendirik değerin 3D veya altında olan; afaki ve ambliyopi tanısı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Snellen eşeline en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (DGK) 20/25 (0.1 LogMAR) veya daha üzerinde olan, Sferik -3 ile +3D arasında ve silendirik 3D veya altında olan ve refraksiyon kusuru dışında bir göz hastalığı olmayan, geçirilmiş oküler cerrahi ve travma öyküsü olmayan, akut veya kronik topikal ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar kontrol grubuna dahil edildi.

Bütün hastaların refraktif ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği muayenesi, pnömotik non-kontakt tonometre ile göz içi basınç ölçümü, yarı lamba biyomikroskopisi ve %0.5 tropikamid ve %10' luk fenilefrin ile yeterli dilatasyon sağlandıktan sonra non-kontakt asferik lensler yardımıyla detaylı fundus muayeneleri yapıldı. Çalışma grubundaki olgulara ilk muayenelerinde ve kontrollerinde pupilla dilatasyonu sonrası 5 cc %10' luk sodyum floreseinin antekübital venden enjeksiyonunu takiben fundus kamera ile fundus fotoğrafı ve FFA çekimleri yapıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki bütün hastalara HRT III cihazı Retina Modülü ile MÖİ, SMK değerleri, OSBÖİ ve OSBK değerleri µm cinsinden ölçüldü. Olguların çenesi ve alını düzgülü olacak şekilde cihaza yerleştirildi. Lazer ışığı iris üzerinde keskin bir sınır oluşturuncaya kadar kameranın objektifi göze

yaklaştırıldı ve sonrasında ışık pupile doğru ilerletildi. Daha sonra kamera baş pozisyonuna göre ayarlandı ve en net görüntü oluşuncaya kadar odaklandı. Yüksek kalitede görüntülerin elde edilmesi için hasta fiksasyonu, pupilla çapı ve ortam opasitesi önemlidir. Çekim sırasında pupilla çapının 3 mm'den küçük olmamasına dikkat edildi. Aynı zamanda kameranın kirpiklere temasını önlemek ve daha net görüntü elde etmek amacıyla ve kameranın göze 1 cm' den fazla yaklaşmamasına özen gösterildi. Elde edilen görüntüler bilgisayar tarafından standart sapma (SD) göz önüne alınarak değerlendirildi. $SD < 20\mu m$ ise görüntü kalitesi yüksek, $20-30\mu m$ arasında ise görüntü kalitesi iyi, $30-40\mu m$ arasında ise görüntü kalitesi kabul edilebilir olarak değerlendirilir. SD değeri $40\mu m$ ' un üstündeki olguların görüntü kalitesi düşük olup ödem indekslerinde belirgin sapma oluşturmaktadır. HRT III cihazı ile MÖİ, OSBİ ve kalınlıkları 9 zonlu kontör çizgisi kullanılarak ölçüldü. 9 zonlu kontör çizgisi makülada ve optik sinir başında tam santrale denk gelecek şekilde yerleştirildi. Merkezdeki dairenin çapı 0.5 mm (r 1 santral) iken bunun etrafındaki iki halkanın çapları sırasıyla 1 mm (r 2) ve 1.5 mm (r 3) idi. r 2 ve r 3 daha sonra superior, nazal, inferior ve temporal olarak 4 kadrana ayrıldı. HRT III cihazı bu 9 zondaki her alan için ayrı ayrı ödem indekslerini ve kalınlıkları hesaplandı. Olgularımızda maküla için santral zondaki ödem indeksi ve kalınlık verileri kullanırken optik sinir başı ölçümlerinde ise santral zon ve beraberinde r 3 bölgesi verilerini kullandık.

DR tanılı hasta grubunda fokal tedavide klinik olarak saptanan mikroanevrizmalara, sirsine lezyonların ortasına LFK uygulandı. Maküla merkezine $600\mu m$ ' den fazla yaklaşılmadan 100 msn atım süresi, 75-125 μm çapı ve 100 mW güçten başlanarak hafif solukluk oluşturacak şekilde yanık oluşturuldu. Grid LFK tedavisi diffüz DMÖ' lü hastalara uygulandı ve maküla merkezinden $600\mu m$ ' lik alan dışında atım süresi 100-150 msn olan, 100-200 μm çaplı, gücü 100-300 mW olan spotlar şeklinde, foveanın temporalından periferde doğru 3-4 sıra halinde, atnalı veya C harfi olacak biçimde dizildi.

Çalışma grubundaki olgulara uygulanan İV anti-VEGF enjeksiyonu öncesi operasyon alanına 3 povidon iyot solüsyonu uygulandı. Topikal %0.5' lik proparakain hidroklorür ile yüzeysel kornea anestezisi sonrası 30G iğne yardımıyla fakik gözlerde limbustan 3.5 mm, psödo-fakik gözlerde 3 mm uzaklıkta süperotemporal kadrandan uygulandı. Enjeksiyon sonrası iğne geri çekildikten hemen sonra ilacın veya vitreusun geri sızmasını ve konjonktiva kanamasını önlemek için enjeksiyon noktasına pamuk uçlu aplikatör ile hafifçe, kısa süreli basınç uygulandı.

Olgular izlem amacıyla tedavi sonrası 1. gün, 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda kontrole çağrıldılar. Kontrollerde Snellen eşeliyle DGK ile pnomotik nonkontakt tonometre ile GİB' leri ölçüldü. Daha sonra yarıklı lamba biyomikroskopisi ile ön seg-

ment muayenesini takiben pupilla dilatasyonu sağlanıp detaylı fundus muayenesi yapılarak not edildi. Gerekli görülen olgulara FFA yapıldı. Olguların tümüne 3. ve 6. aylarda HRT III cihazı ile kontrol MÖİ, SMK, OSBÖİ ve OSBK ölçülüp değişimler kaydedildi ve ilave tedavi gereksinimleri planlandı.

İstatiksel Analiz

Bütün analizlerde SPSS (Release 18.0 for Windows) programı kullanılmıştır. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırmalarında independent sample t testi, çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası parametreleri karşılaştırmak için ise paired sample t testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 90 olgunun tamamı en az 6 aylık kontrol sürelerini tamamlamış olup bu süre içerisinde herhangi nedenle çalışma kapsamından çıkarılan olgu olmadı.

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalamaları çalışma grubunda 60.45 ± 6.9 yıl, kontrol grubunda 58.47 ± 5.3 yıl idi. Çalışma ve kontrol gruplarına ait yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

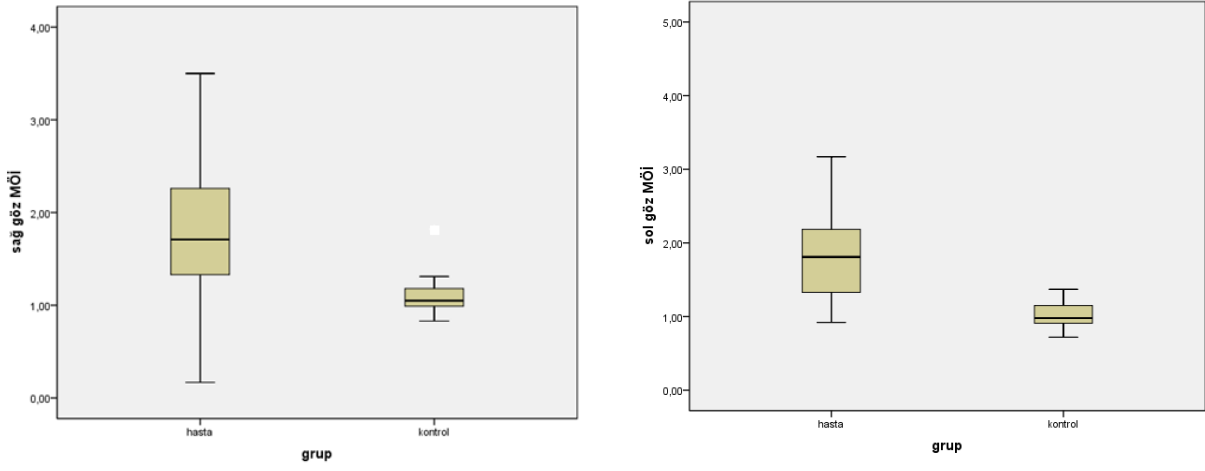
Çalışma grubuna alınan olguların 34' ü erkek, 24' ü kadın iken kontrol grubunun ise 12' si erkek, 20' si kadın idi. Çalışma ve kontrol gruplarına ait cinsiyetler dağılımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışma kapsamındaki olguların bilinen DM süreleri erkekler de 14.29 ± 5.8 yıl iken bu süre kadınlarda ise 17.5 ± 4.8 yıl idi. Olguların 24' ü (%41.4) oral antidiyabetik tedavi, 21'i (%36.2) insülin tedavisi alırken 13 olgu (%22.4) kombine oral+insülin tedavisi almaktaydı.

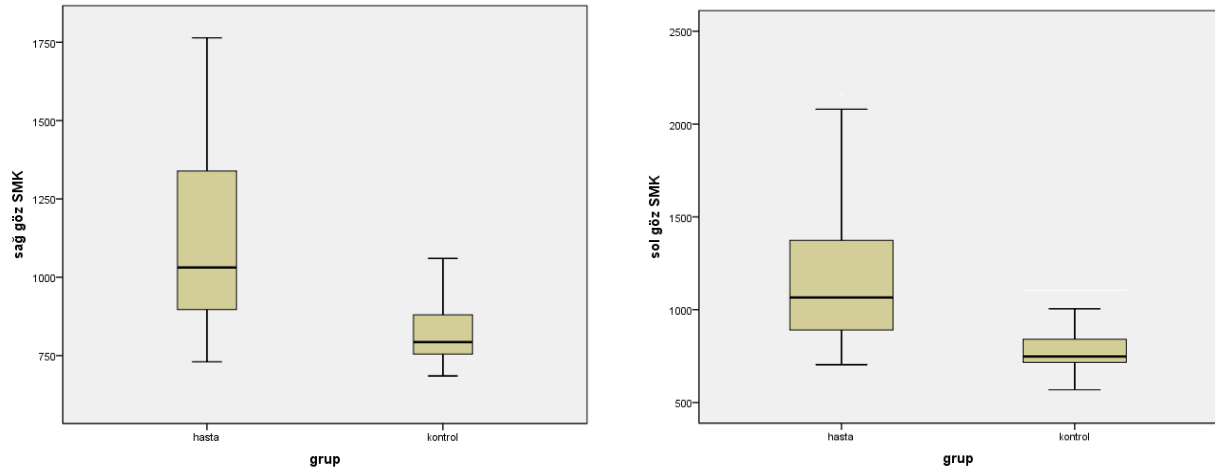
DMÖ' lü 109 gözün 45 tanesine LFK uygulamasını takiben İV anti-VEGF enjeksiyonu yapılırken 64 göze ise yalnızca LFK tedavisi uygulandı.

Çalışma grubunun tedavi öncesi sağ göz için ölçülen MÖİ ortalaması 1.77 ± 0.68 , sol göz için 1.92 ± 0.75 iken kontrol grubunun ölçülen değerleri sırasıyla sağ göz için 1.07 ± 0.19 , sol göz için 1.02 ± 0.18 idi. Çalışma ve kontrol gruplarına ait verileri karşılaştırıldığında her iki göz için çalışma grubunun MÖİ' leri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$) (Şekil 1).

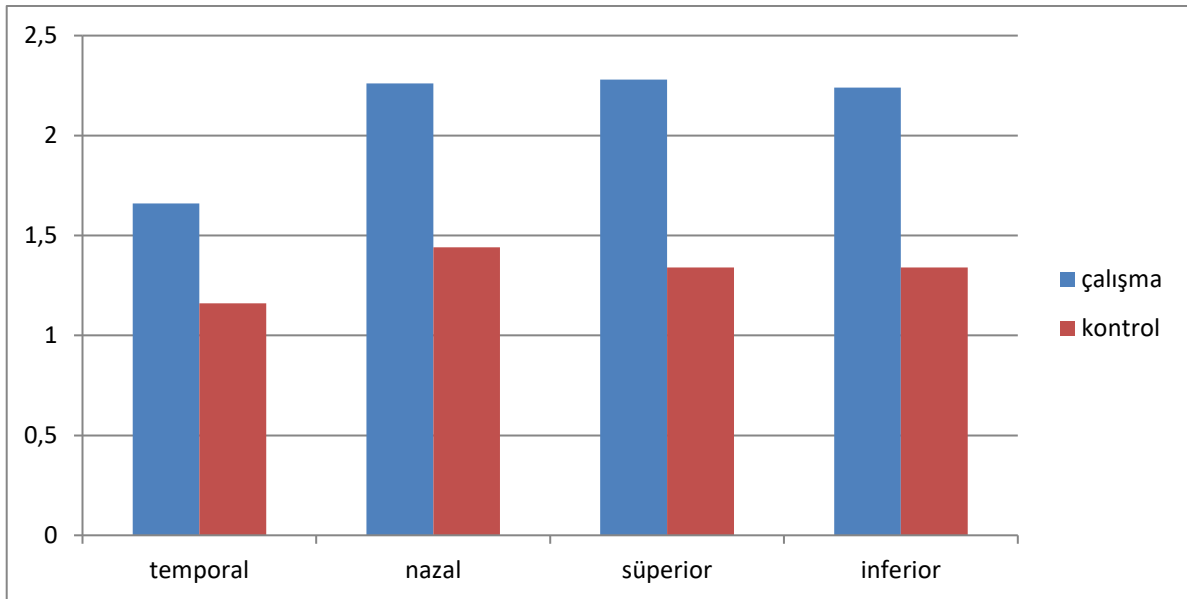
Çalışma grubunun tedavi öncesi sağ göz için ölçülen SMK ortalaması $1118\pm 277\mu m$, sol göz için $1188\pm 382\mu m$ iken kontrol grubunun ölçülen değerleri sırasıyla sağ göz için $818\pm 91\mu m$, sol göz için $789\pm 119\mu m$ idi. Çalışma ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldığında her iki göz için olgu grubunun SMK' leri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 2).



Şekil 1. Sağ ve sol göz çalışma ve kontrol gruplarına ait maküla ödem indeksi değerleri (μm)



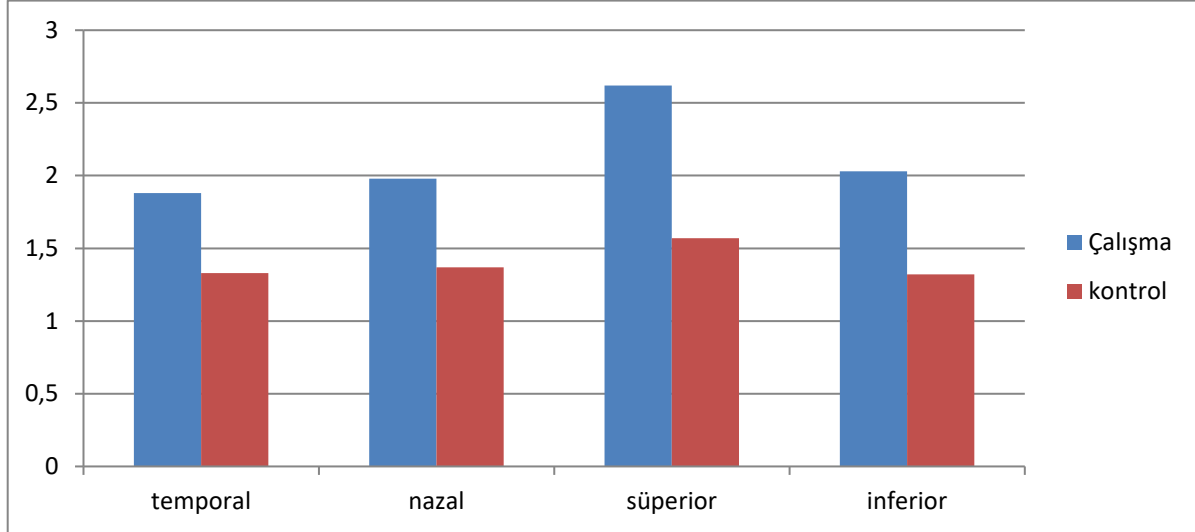
Şekil 2. Sağ ve sol göz çalışma ve kontrol gruplarına ait santral maküler kalınlık değerleri (μm)



Şekil 3. Sağ göz çalışma ve kontrol grubu optik sinir başı çevresi ödem indeksleri

Çalışma grubunun tedavi öncesi sağ göz için OSBÖİ sırasıyla temporal kadran için 1.66 ± 0.63 , nazal kadran için 2.26 ± 0.87 , süperior kadran için 2.28 ± 0.77 , inferior kadran için 2.24 ± 0.79 iken kontrol grubunun ölçülen değerleri sırasıyla temporal kadran için 1.16 ± 0.21 , nazal kadran için 1.44 ± 0.48 , süperior kadran için 1.34 ± 0.35 , inferior kadran için 1.34 ± 0.29 idi (Şekil 3).

Çalışma grubunun tedavi öncesi sol göz için OSBÖİ sırasıyla temporal kadran için 1.88 ± 0.73 , nazal kadran için 1.98 ± 0.64 , süperior kadran için 2.62 ± 1.03 , inferior kadran için 2.03 ± 0.61 iken kontrol grubunun ölçülen değerleri sırasıyla temporal kadran için 1.33 ± 0.34 , nazal kadran için 1.37 ± 0.32 , süperior kadran için 1.57 ± 0.37 , inferior kadran için 1.32 ± 0.26 idi (Şekil 4).

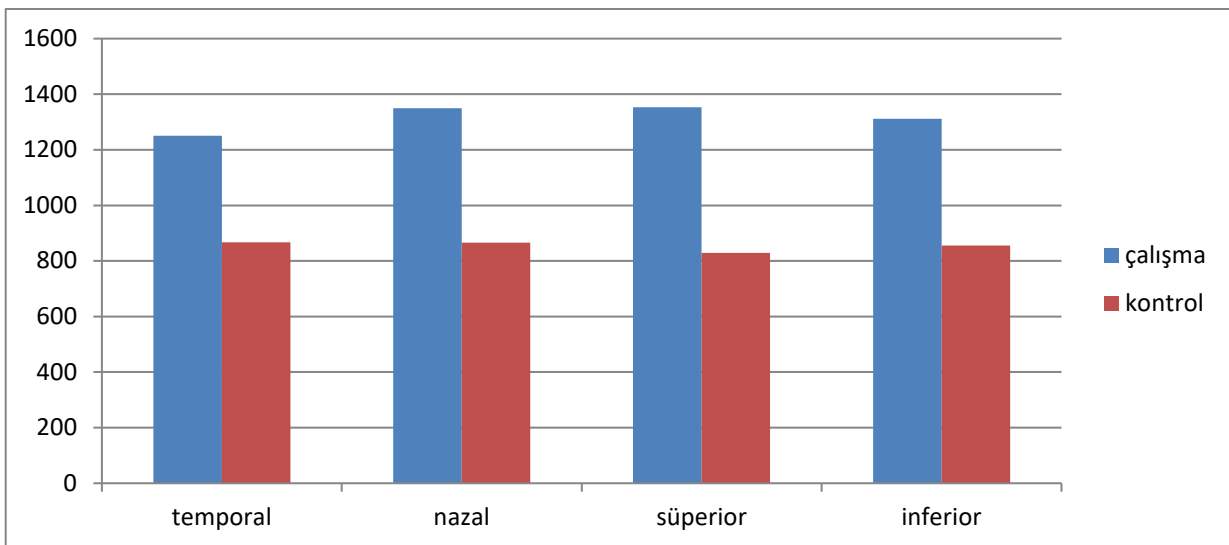


Şekil 4. Sol göz çalışma ve kontrol grubu optik sinir başı çevresi ödem indeksleri

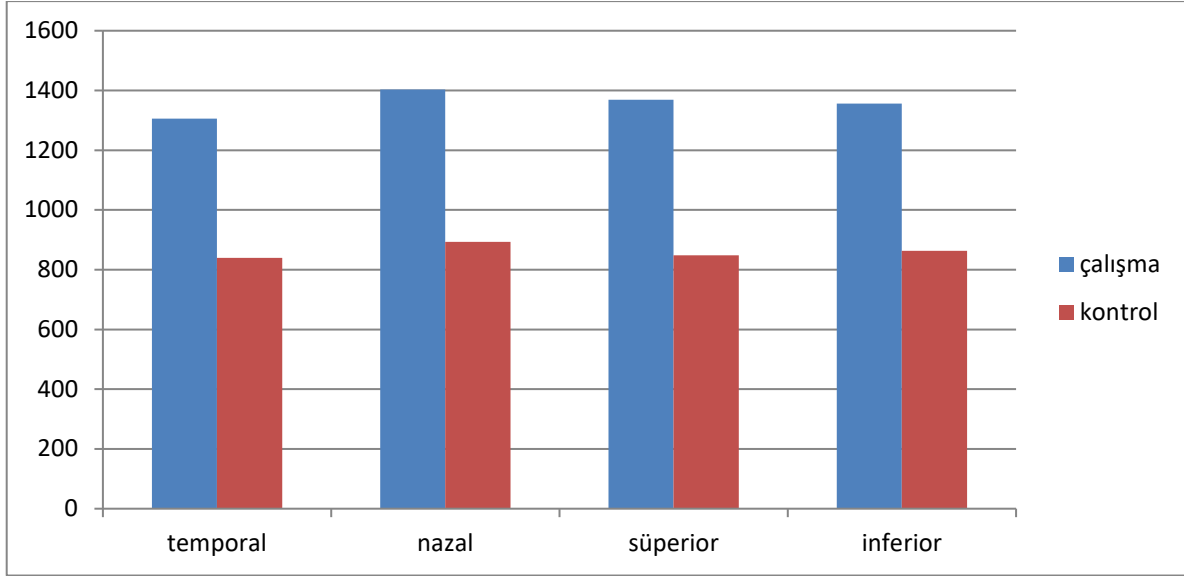
Çalışma ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldığında her iki göz için olgu grubunun OSBÖİ tüm kadranlar için anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışma grubunun tedavi öncesi sağ göz için OSBK sırasıyla temporal kadran için 1250 ± 319 μm , nazal kadran için 1350 ± 380 μm , süperior kadran için 1353 ± 373 μm , inferior kadran için 1312 ± 340 μm iken kontrol grubunun ölçülen değerleri sırasıyla temporal kadran için 867 ± 75 μm , nazal kadran için 866 ± 76 μm , süperior kadran için 829 ± 94 μm , inferior kadran için 855 ± 96 μm idi (Şekil 5); sol göz için OSB

çevresi kalınlıkları sırasıyla temporal kadran için 1306 ± 380 μm , nazal kadran için 1403 ± 411 μm , süperior kadran için 1369 ± 401 μm , inferior kadran için 1356 ± 381 μm iken kontrol grubunun ölçülen değerleri sırasıyla temporal kadran için 840 ± 84 μm , nazal kadran için 893 ± 109 μm , süperior kadran için 848 ± 116 μm , inferior kadran için 863 ± 118 μm idi (Şekil 6). Çalışma ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldığında her iki göz için olgu grubunun OSBK tüm kadranlar için anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 5. Sağ göz çalışma ve kontrol grubu optik sinir başı çevresi kalınlıkları (μm)



Şekil 6. Sol göz çalışma ve kontrol grubu optik sinir başı çevresi kalınlıkları (µm)

LFK tedavisi uygulanan olguların sağ gözlerinde tedavi öncesi, tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda ölçülen MÖİ değerleri sırasıyla 1.29 ± 0.35 , 1.28 ± 0.40 ve 1.08 ± 0.22 iken sol gözlerinden ölçülen MÖİ değerleri sırasıyla 2.00 ± 0.79 , 1.71 ± 0.72 ve 1.42 ± 0.59 idi. Sağ gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay, 3. ay ile 6. ay arasında anlamlı fark saptanamazken tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptanmıştır. Sol gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay, 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı farklar saptanmıştır (Tablo 1).

LFK + İV anti-VEGF kombine tedavisi uygulanan çalışma

grubu olgularında sağ gözlerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda ölçülen MÖİ değerleri sırasıyla 2.42 ± 0.44 , 2.04 ± 0.67 ve 1.57 ± 0.33 iken sol gözlerinden ölçülen MÖİ değerleri sırasıyla 1.81 ± 0.69 , 1.68 ± 0.71 ve 1.43 ± 0.49 idi. Sağ gözlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay değerleri arasında anlamlı fark saptanamazken tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptanmıştır. Sol gözlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay, 3. ay ile 6. ay değerleri arasında anlamlı fark saptanamazken tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. LFK uygulanan çalışma grubu olgularında saptanan maküla ödem indeksi değerleri

	TÖ	3. ay	6. ay	TÖ – 3. ay (p)	TÖ – 6. ay (p)	3. ay – 6. ay (p)
Sağ göz	1.29 ± 0.35	1.28 ± 0.40	1.08 ± 0.22	0.892	0.002	0.019
Sol göz	2.00 ± 0.79	1.71 ± 0.72	1.42 ± 0.59	0.003	<0.001	<0.001

TÖ: tedavi öncesi

Tablo 2. LFK + İV anti-VEGF uygulanan olguların maküla ödem indeksi değerleri

	TÖ	3. ay	6. ay	TÖ – 3. ay (p)	TÖ – 6. ay (p)	3. ay – 6. ay (p)
Sağ göz	2.42 ± 0.44	2.04 ± 0.67	1.57 ± 0.33	0.007	<0.001	<0.001
Sol göz	1.81 ± 0.69	1.68 ± 0.71	1.43 ± 0.49	0.230	<0.001	0.018

TÖ: tedavi öncesi

LFK tedavisi uygulanan çalışma grubu olgularının sağ ve sol gözlerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda ölçülen SMK ve OSBK değerleri tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir. LFK tedavisi uygulanan çalışma grubu olgularının SMK ölçümleri değerlendirildiğinde sağ gözlerde tedavi öncesi ile

tedavi sonrası 3. ay, 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptanmıştır; sol gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay, 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı farklar saptanmıştır.

Tablo 3. LFK uygulanan çalışma grubu olgularının sağ göz SMK ve OSBK değerleri (µm)

	TÖ	3. ay	6. ay	TÖ – 3. ay (p)	TÖ – 6. ay (p)	3. ay – 6. ay (p)
SMK	975 ± 199	879 ± 117	823 ± 81	<0.001	<0.001	0.001
OSB Temporal	1126 ± 229	1038 ± 219	935 ± 176	0.008	0.004	<0.001
OSB Nazal	1206 ± 261	1149 ± 259	1016 ± 177	0.062	<0.001	<0.001
OSB Superior	1204 ± 217	1120 ± 261	999 ± 191	0.006	<0.001	<0.001
OSB inferior	1189 ± 243	1087 ± 222	996 ± 187	<0.001	<0.001	<0.001

TÖ: Tedavi öncesi, SMK: Santral maküler kalınlık, OSB: Optik sinir başı

Tablo 4. LFK uygulanan çalışma grubu olgularının sol göz SMK ve OSBK değerleri (μm)

	TÖ	3. ay	6. ay	TÖ – 3. ay (p)	TÖ – 6. ay (p)	3. ay – 6. ay (p)
SMK	1199±919	1059±309	931±192	0.004	<0.001	0.001
OSB Temporal	1309±336	1216±249	1064±235	0.023	<0.001	<0.001
OSB Nazal	1389±427	1306±324	1107±213	0.119	<0.001	<0.001
OSB Superior	1357±387	1297±348	1114±296	0.192	<0.001	<0.001
OSB inferior	1365±350	1260±276	1056±182	0.028	<0.001	<0.001

TÖ: Tedavi öncesi, SMK: Santral maküler kalınlık, OSB: Optik sinir başı

LFK + İV anti-VEGF kombine tedavi uygulanan çalışma grubu olgularının sağ ve sol gözlerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda ölçülen SMK ve OSBK değerleri tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir.

LFK + İV anti-VEGF kombine tedavi uygulanan olguların SMK ölçümleri değerlendirildiğinde sağ gözlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay, tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay değerleri arasında anlamlı farklar bulunmuştur; sol gözlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay, 3. ay ve 6. ay değerleri arasında anlamlı farklar saptanmazken tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır.

LFK tedavisi uygulanan çalışma grubu olgularında OSBK ölçümleri değerlendirildiğinde temporal kadranda sağ gözlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken 3. ay ve 6. ay ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay değerleri arasında anlamlı fark saptandı; sol gözlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ay değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken 3. ay ve 6.

ay ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay değerleri arasında anlamlı fark saptandı.

Nazal kadranda sağ gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasında anlamlı fark saptanmazken 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptandı; sol gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasında anlamlı fark saptanmazken 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptandı. Süperior kadranda sağ gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasında anlamlı fark saptanmazken 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptandı; sol gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasında anlamlı fark saptanmazken 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptandı. İnférieur kadranda sağ gözlerde tedavi öncesi, tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay arasında anlamlı fark saptandı; sol gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasında anlamlı fark saptanmazken 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptandı.

Tablo 5. LFK + İV anti-VEGF kombine tedavi uygulanan çalışma grubu olgularının sağ göz SMK ve OSBK değerleri (μm)

	TÖ	3. ay	6. ay	TÖ – 3. ay (p)	TÖ – 6. ay (p)	3. ay – 6. ay (p)
SMK	1310±251	1164±228	997±127	0.005	<0.001	<0.001
OSB Temporal	1418±351	1304±259	1159±249	0.034	<0.001	<0.001
OSB Nazal	1546±432	1370±368	1229±293	0.006	<0.001	0.002
OSB Superior	1554±446	1371±297	1220±277	<0.001	<0.001	<0.001
OSB inferior	1478±385	1307±260	1160±230	0.001	<0.001	0.001

TÖ: Tedavi öncesi, SMK: Santral maküler kalınlık, OSB: Optik sinir başı

Tablo 6. LFK + İV anti-VEGF kombine tedavi uygulanan çalışma grubu olgularının sol göz SMK ve OSBK değerleri (μm)

	TÖ	3. ay	6. ay	TÖ – 3. ay (p)	TÖ – 6. ay (p)	3. ay – 6. ay (p)
SMK	1172±328	1046±244	979±207	0.008	0.001	0.113
OSB Temporal	1300±445	1218±288	1029±220	0.247	0.002	0.004
OSB Nazal	1424±395	1272±310	1169±258	0.020	0.002	0.057
OSB Superior	1386±430	1254±320	1101±275	0.017	0.002	0.010
OSB inferior	1343±432	1229±308	1097±241	0.107	0.007	0.019

TÖ: Tedavi öncesi, SMK: Santral maküler kalınlık, OSB: Optik sinir başı

LFK + İV anti-VEGF kombine tedavi uygulanan çalışma grubu olguların OSBK ölçümleri değerlendirildiğinde temporal kadranda sağ gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasında anlamlı fark saptanmazken 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptandı; sol gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasında anlamlı fark saptanmazken 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptandı. Nazal kadranda sağ gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay arasında anlamlı fark saptanmazken 3. ay ile 6. ay ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptandı; sol gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay

ile tedavi sonrası 3. ay ile 6. ay arasında anlamlı fark saptanmazken tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptandı. Süperior kadranda sağ gözlerde tedavi öncesi, tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay arasında anlamlı fark saptandı; sol gözlerde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 3. ay ile tedavi sonrası 3. ay ile 6. ay arasında anlamlı fark saptanmazken tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay arasında anlamlı fark saptandı. İnférieur kadranda sağ gözlerde tedavi öncesi, tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay arasında anlamlı fark saptandı; Sol gözlerde tedavi öncesi, tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay arasında anlamlı fark saptanmazken 3. ay ile 6. ay arasında anlamlı fark saptandı.

Tartışma

Yarıklı lamba biyomikroskopisi, sübjektif bir yöntem olmasının yanı sıra intraretinal ve subretinal yapılar hakkında yeterli bilgi sağlayamamaktadır. Ayrıca bu yöntem bize maküla kalınlık ölçüsü hakkında niceliksel bir değerlendirme de yapmamaktadır. FFA kan-retina bariyerinin bozuk olduğu durumlar hakkında yorum yapmamızı sağlamaktadır. Ancak FFA invazif bir yöntemdir ve çeşitli komplikasyonları mevcuttur. Bir diğer dezavantajı ise farklı zamanlarda yapılan tetkikler arasında kıyaslama yapılmasındaki zorluktur. HRT, konfokal optikli tarayıcı lazer oftalmoskopisi olarak arka kutbun 3 boyutlu analizini sağlamaktadır. Esas olarak glokomlu gözlerde optik disk için geliştirilmiş bir cihaz olsa da retina modülü maküla hastalıklarında da çok yararlı bilgiler sunmaktadır (9,13).

Ksilevsky ve ark., DMÖ olan 11 göz ile DR' si olan fakat DMÖ olmayan 9 gözü HRT, FB, FFA ve kısa dalgalı otomatik perimetri ile değerlendirmişlerdir. Çalışmada FB altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın bulguları incelendiğinde HRT ile diğer yöntemler arasında yüksek korelasyon olduğu görülmüştür. Sonuç olarak HRT ile elde edilen MÖ haritalarının erken dönem DMÖ' in saptanmasında ve DMÖ progresyonunda tanısal amaçlı kullanılabilirliğini ortaya koymuşlardır (14). Zambarakji ve ark., HRT' yi erken dönem MÖ' ün hacimsel analizi için kullanmışlardır. 1 ve 2 mm çapındaki daireler yardımıyla hacim değerlerini hesaplamışlar ve sonuç olarak HRT' nin sensitivitesini %78.94, spesifitesini ise %84.61 olarak bulmuşlardır. Yine aynı çalışmanın bir sonucu olarak HRT kullanılarak oluşturulan üç boyutlu harita analizinin sensitivitesini %100, spesifitesini ise %68 olarak saptamışlardır (7). Bir başka çalışmada Tong ve ark., HRT' nin orijinal maküla analiz yöntemini geliştirerek elde edilen renkli harita görüntülerini sübjektif olarak değerlendirmişler ve skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu sistemin sensitivitesini %99, spesifitesini ise %67 olarak bulmuşlardır (15). Degenring ve ark., tarafından yapılan bir diğer çalışmada MÖ' in değerlendirilmesinde HRT II ve OCT kıyaslanmıştır. OCT ile elde edilen radyal plandan alınan 6 kesitin maküla kalınlık haritası ile HRT II ile elde edilen MÖ' leri birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Her iki yöntemde sensitivite ve spesifite değerleri yaklaşık olarak %80-90 arasında bulunmuş olup birbirine yakın sonuçlara varılmıştır. Her iki yöntemde MÖ saptamadaki değerinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır (16). Ang ve ark., DMÖ' lü 40 olgu ve 20 sağlıklı olguda HRT ile maküler kalınlık analizi yapmışlardır. Erken dönem KAMÖ' in saptanmasında ve klinik muayenede saptanması zor olan küçük miktardaki artışların belirlenmesi ve tedavi etkilerinin gözlenmesinde etkili bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır (8). Zambarakji ve ark., yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise her bir göz için 3 kez HRT ölçümleri alınmış ve iki farklı gözlemci tarafından değerler saptanmıştır. Sonuç olarak tüm ölçümler arasında güçlü bir korelasyon ve iyi bir uyum tespit etmişler ve maküladaki topografik ölçümlerin tekrarlanabilirliği göstermişlerdir (12). Pallikaris ve ark., ise yaptıkları çalışmalarında 14 DMÖ, 14 koroidal neovaskülarizasyonlu ve 10 sağlıklı olguda HRT ile

MÖİ değerlerini ölçmüşler ve bu yöntemin tekrarlanabilir ve güvenilir olup olmadığını değerlendirmişler. Her üç grup arasında farklılıkların olduğunu tespit etmişlerdir. Maküla çevresindeki vasküler yapıların maküla yansıtma özelliğindeki etkisinde kurtulabilmek ve MÖİ ölçümlerinde farklılıklara yol açmamak için taramaların küçük yarıçaplı alanda yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır. (17). Zambarakji ve ark., 25 DM' lu olgunun 32 gözü ile 20 kontrol olgusunun 40 gözünü kapsayan çalışmalarında, HRT ile sırasıyla 1, 2 ve 3 mm çaplarında 3 ardışık çember yardımıyla MÖİ' leri ölçülmüş ve her üç çember içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda 1 ve 2 mm' lik çemberlerin yeterli olduğunu ve 3 mm' lik çembere gerek duyulmadığını bulmuşlardır. Buradan yola çıkarak HRT' nin güvenilir bir şekilde MÖ ayırımında kullanılabilirliğini saptamışlardır (7). Biz de yapmış olduğumuz çalışmada HRT III retina modülünde kullandığımız 9 zonlu kontür çizgisini vasküler yapıardan uzak olarak makülanın tam ortasına koyarak 0.5 mm' lik santral alan ölçümlerimizi aldık. Styles ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada 77 tip 2 DM' lu olguya HRT kullanılarak 9 zonlu kontür çizgisi yardımıyla MÖİ' leri ölçülmüş. DR' si olup DMÖ olmayan olgular ile DR' si ve DMÖ olan olguların MÖİ' lerini karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark saptamışlar. Aynı zamanda SMK' ndaki artışların DR' nin önemli bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak HRT' nin DMÖ saptamada yardımcı bir tarama yöntemi olarak geliştirilebileceği ve bu hastaların izleminde önemli olduğunu saptamışlardır (18). Çalışmamızda ise çalışma grubundaki tedavi öncesi MÖİ değerleri ile kontrol grubundaki MÖİ değerleri arasında benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulduk.

Tüm bu çalışmalar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Çalışma grubu olgularında tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay MÖİ ve SMK değerlerinde tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptadık. Ayrıca olguların tedavi öncesi MÖİ ve SMK değerleri ile DM' u olmayan kontrol grubundaki olguların MÖİ ve SMK değerlerini kıyasladığımızda literatüre benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı farklar saptadık. Yaptığımız çalışmada farklı olarak 9 zon kontür çizgisi yardımıyla OSB çevresinin Öİ ile kalınlık değerlerini ölçtük. HRT III Retina Modülünde santral makülanın değerlendirilmesinde kullanılan 9 zon kontür çizgisinin peripapiller bölgenin değerlendirilmesinde kullanılması daha önce denenmemiş bir uygulama olup OCT' deki uygulamanın bir benzeridir. Bu yöntem HRT ile OSB konturlarının daha dışında bir kalınlık değişimi analizine fırsat tanımaktadır. Çalışma grubu olgularının değerleriyle kontrol grubunun değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptadık ve yine maküladaki bulgulara paralel olarak olguların tedavi sonrası 3. ay ve 6. ay OSB çevresi Öİ ile kalınlık değerlerinde tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptadık.

DR' de retina sinir lifi kalınlıklarında bir artış beklenmediğinden peripapiller bölgedeki kalınlık artışının lifler arasındaki ödemden kaynaklanmış olması muhtemeldir. Yani DR' de

maküla bölgesinde oluşan ödeme paralel bir şekilde peripapiller bölgede de ödem gelişebildiğini düşünüyoruz. LFK tedavisi ve anti-VEGF tedavileri ile DMÖ' de olduğu gibi peripapiller bölgedeki ödeminde tüm kadranlarda anlamlı gerilemeler gösterdiğini saptadık.

Bölgemizde DM ve göz komplikasyonlarının sık görülmesi, tedaviye yanıtın kötü oluşu, tedaviye ulaşılabilirliğin zor oluşu gibi faktörlerden dolayı DMÖ' nün tanı, tedavi ve takibinde güvenilir, hızlı ve objektif bir yöntem gereksinim duyulmaktadır. Bu amaçla gerek daha önceden yapılan çalışmalar gerekse yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz veriler HRT uygulanması kolay, pratik, tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntem olup Retina Modülü ile makülanın yanısıra peripapiller bölgedeki ödeminde tanı ve tedavi yanıtlarının izlenmesinde kullanılabildiğini göstermektedir.

Sonuçlar, hem lazer fotokoagülasyonun tek başına hem de intravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ile kombinasyon halinde DMÖ'lü hastalarda maküla kalınlığını ve koroidal kalınlığı önemli ölçüde etkilediğini gösterdi. HRT III cihazının DMÖ'yü teşhis etmek ve izlemek için güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğu bulundu.

Çalışma, Retina Modüllü HRT III'ün diyabetik maküla ödeminin teşhisi ve takibi için etkili bir araç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızın en önemli kısıtlılığı OCT ile karşılaştırma yapılmamasıdır. Bununla birlikte, bu bulguları doğrulamak için daha büyük örneklem boyutları, daha uzun takip süreleri ve OCT verilerinin de kullanıldığı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Etik onam: Çalışmamız Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alınarak (etik kurul numarası: 14/05/08; Tarih: 15/04/2014) ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.G.

Literatür Tarama: Y.I.

Tasarım: Y.I.

Veri toplama: Y.I.

Analiz ve yorum: Y.I.

Makale yazımı: A.K.

Eleştirel incelenmesi: A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Moreno a, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. Nutr. Hosp. 2013;28 Suppl 2:53–6.
2. Kisilevsky M, Hudson C, Flanagan JG, Nrusimhadevara RK, Guan K, Wong T et al. Agreement of the Heidelberg Retina Tomograph II macula edema module with fundus biomicroscopy in diabetic maculopathy. Arch. Ophthalmol. 2006;124:337–42.
3. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854–65.
4. Group ETDRSR. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report

- number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch. Ophthalmol. 1985;103:1796–806.
5. Bandello F, Casolino G, Loewenstein a, Goldstein M, Pelayes D, Battaglia Parodi M. Pharmacological approach to diabetic macular edema. Ophthalmic Res. 2014;51:88–95.
6. Lang GE. Laser treatment of diabetic retinopathy. Dev. Ophthalmol. 2007;39:48–68.
7. Zambarakji HJ, Amoaku WM, Vernon SA. Volumetric analysis of early macular edema with the Heidelberg retina tomograph in diabetic retinopathy. Ophthalmology. 1998;105:1051–9.
8. Ang A, Tong L, Vernon SA. Improvement of reproducibility of macular volume measurements using the Heidelberg retinal tomograph. Br. J. Ophthalmol. 2000;84:1194–7.
9. Çelik S, Batıoğlu F, Özmert E. Makula Ödeminin Saptanması ve Niceliksel Olarak Değerlendirilmesinde Optik Koherens Tomografi ve Heidelberg Retina Tomografisinin Kullanılması ve Karşılaştırılması. Ret-Vit. 2006;14:105–8.
10. Konno S, Akiba J, Yoshida A. Retinal thickness measurements with optical coherence tomography and the scanning retinal thickness analyzer. Retina. 2001;21:57–61.
11. Zambarakji HJ, Vernon SA, Spencer AF, Amoaku WM. Reproducibility of volumetric macular measurements in diabetic patients with the Heidelberg Retina Tomograph. Doc. Ophthalmol. 1999;97:349–60.
12. Zambarakji HJ, Evans JE, Amoaku WM, Vernon SA. Reproducibility of volumetric measurements of normal maculae with the Heidelberg retina tomograph. Br. J. Ophthalmol. 1998;82:884–91.
13. Zambarakji HJ, Butler TK, Vernon SA. Assessment of the Heidelberg Retina Tomograph in the detection of sight-threatening diabetic maculopathy. Eye (Lond). 1999p. 136–44.
14. Kisilevsky M, Hudson C, Flanagan JG, Nrusimhadevara RK, Guan K, Wong T et al. Agreement of the Heidelberg Retina Tomograph II macula edema module with fundus biomicroscopy in diabetic maculopathy. Arch. Ophthalmol. 2006;124:337–42.
15. Tong L, Ang A, Vernon SA, Zambarakji HJ, Bhan A, Sung V et al. Sensitivity and specificity of a new scoring system for diabetic macular oedema detection using a confocal laser imaging system. Br. J. Ophthalmol. 2001;85:34–9.
16. Degenring RF, Aschmoneit I, Kampeter B, Budde WM, Jonas JB. Optical coherence tomography and confocal scanning laser tomography for assessment of macular edema. Am. J. Ophthalmol. 2004;138:354–61.
17. Pallikaris A, Skondra D, Tsilimbaris M. Intraobserver repeatability of macula measurements by confocal scanning laser tomography. Am. J. Ophthalmol. 2005;139:624–30.
18. Styles CJ, Park SJK, McGhee CNJ, Gamble G, Donaldson ML. Evaluating the use of a scanning laser-derived oedema index to grade diabetic retinopathy and maculopathy. Clin Exp Ophthalmol 2007;35(1):18-23.

The Relationship Between Body Mass Index And Index of Cardiac Electrophysiological Balance

Vücut Kitle İndeksi ile Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi Arasındaki İlişki

Serdar SÖNER¹, Metin OKŞUL¹, Tuncay GÜZEL¹, Adnan Duha CÖMERT¹,
Ercan TAŞTAN¹, Ahmet TAŞ², Erkan BAYSAL¹, Hülya TOSUN SÖNER³, Gamze Yeter ARSLAN⁴

¹Department of Cardiology, Health Science University, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Diyarbakır, TURKIYE

²Department of Cardiology, Memorial Hospital, Diyarbakır, TURKIYE

³Department of Anesthesiology and Reanimation, Health Science University, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Diyarbakır, TURKIYE

⁴Kepez Public Hospital, Antalya, TURKIYE

Abstract

Background: The relationship between obesity and changes in electrocardiographic wave duration were demonstrated previously. The aim of our study was to examine the relationship between body mass index (BMI) and index of cardiac electrophysiological balance (ICEB)/corrected index of cardiac electrophysiological balance (ICEBc).

Materials and Methods: A total of 353 consecutive patients with no comorbidities other than obesity admitted to an outpatient cardiology clinic between September and November 2023 were enrolled in the study. The patients were divided into 5 groups according to their BMI as follows: BMI <20 kg/m² was defined as group 1, BMI 20–24.99 kg/m² as group 2, BMI 25–29.99 kg/m² as group 3, BMI 30–39.99 kg/m² as group 4 and BMI >40 kg/m² as group 5. Electrocardiographic parameters ICEB/ICEBc levels were compared among the groups.

Results: The mean age of the participants was 32.6±10.61 years, and 199 (56.4%) were female. The mean ICEB values of groups were 4.36±0.53, 4.17±0.53, 4.04±0.52, 4.27±0.55 and 4.18±0.47, respectively and there was a significant difference among the groups (p=0.014). In addition, the mean ICEBc values were 5.03±0.69, 4.81±0.63, 4.6±0.56, 5.05±0.68, and 5.05±0.52, respectively and there was a significant difference among the groups (p<0.001). It was found that low and high BMI groups were associated with a significant increase in ICEB and ICEBc values in the subgroup analyses.

Conclusions: As a result of our study, it was observed that low and high BMI values may be associated with an increase in ICEB and ICEBc values. It should be kept in mind that ICEB and ICEBc values may be high in cardiac evaluation in relatively thin and obese individuals.

Keywords: Body mass index, Index of cardiac electrophysiological balance, Electrocardiography

Öz

Amaç: Obezite ile elektrokardiyografik dalga sürelerindeki değişiklikler arasındaki ilişki daha önce gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, vücut kitle indeksi (VKİ) ile kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi (ICEB)/düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi (ICEBc) arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve Metod: Eylül-Kasım 2023 tarihleri arasında obezite dışında ek hastalığı olmayan toplam 353 kişi (199 kadın, 154 erkek, ortalama yaş 32,6 ± 10,611 yıl) çalışmamıza ardışık olarak dâhil edildi. Tüm hastalar VKİ'ye göre 5 gruba ayrıldı. VKİ<20 kg/m² olan katılımcılar grup 1, VKİ 20-24,99 kg/m² olanlar grup 2, VKİ 25-29,99 kg/m² olanlar grup 3, VKİ 30-39,99 kg/m² olanlar grup 4 ve VKİ>40 kg/m² olanlar ise grup 5 olarak tanımlandı. Gruplar arasında elektrokardiyografik parametreler ICEB/ICEBc düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 32.6±10.6 idi ve 199'u (%56,4) kadın idi. Grupların ortalama ICEB'i sırasıyla 4.36±0.53, 4.17±0.53, 4.04±0.52, 4.27±0.55 ve 4.18±0.47 idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.014). Benzer şekilde grupların ICEBc değerleri sırasıyla 5.03±0.69, 4.81±0.63, 4.6±0.56, 5.05±0.68 ve 5.05±0.52 idi ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardı (p<0.001). Yapılan subgroup analizlerinde; düşük ve yüksek VKİ gruplarının ICEB ve ICEBc değerlerinde anlamlı artışla ilişkisi olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda düşük ve yüksek VKİ değerlerinin ICEB ve ICEBc değerlerinde artışla ilişkisinin olabileceği görüldü. Nispeten zayıf ve obez bireylerin kardiyak değerlendirmesinde ICEB ve ICEBc değerlerinin yüksek olabileceği akıldan bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Vücut kitle indeksi, Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, Elektrokardiyografi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Serdar SÖNER

Department of Cardiology, Health Science University, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, 21070, Diyarbakır, TURKIYE

E-mail: drserdar_89@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 09.04.2024

Accepted / Kabul tarihi: 03.10.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1467230

Introduction

Obesity is a major public health concern that is increasing globally. In 2016, an estimated 39% of people over the age of 18 were overweight worldwide, and 13% were obese. Numerous comorbidities, including dyslipidemia, coronary artery disease, hypertension (HT), obstructive sleep apnea syndromes, and type 2 diabetes mellitus (DM), are intimately linked to obesity (1, 2).

According to the Framingham Heart Study, obesity alone is a powerful predictor of sudden cardiac death (SCD) (3). Ventricular arrhythmias, which cause SCD, are a global concern and affect not only people with obesity but also those with other heart-related disorders. Identifying individuals who are particularly vulnerable to ventricular arrhythmias is a crucial aspect of cardiology. Malignant arrhythmias in people with obesity can arise for a variety of reasons, including hypertrophy, fibrosis, cardiomyopathy, cardiac remodeling, an elevated inflammatory response, and neuro-hormonal activation (4). Moreover, sluggish electrical current conduction caused by fat infiltration in the heart can result in ventricular arrhythmias (5). Determining plausible objective indicators for these fatal arrhythmias is therefore imperative. Surface electrocardiography (ECG) is currently a widely available, easy-to-use instrument for this purpose. The complicated electrical phenomena known as ventricular repolarization (VR) have been linked to an increased risk of ventricular arrhythmias in a number of clinical contexts (6).

Many preventive therapies, such as implantable cardioverter defibrillators and anti-arrhythmic medications, aimed at reducing the likelihood of SCD rely on the identification of high-risk individuals. The risk of ventricular arrhythmia is assessed using a variety of ECG measures, namely, the intervals from the peak to the end of the T-wave, the corrected QT (QTc) interval, and the QT dispersion. Notwithstanding its usefulness in predicting ventricular arrhythmias, the primary constraint of QT length is its dependence on heart rate.

The index of cardiac electrophysiological balance (ICEB), which is defined as the QT/QRS ratio measured using the surface ECG, is a novel electrocardiographic marker and can be used to predict ventricular arrhythmias (7). It has been proposed that the ICEB represents the ultimate depiction of the balance between cardiac repolarization and depolarization and is a surrogate marker of cardiac wavelength (λ), where $\lambda = \text{effective refractory period} \times \text{conduction velocity}$ (7). For this reason, some ventricular arrhythmic events are associated with either increased or reduced ICEB levels. ICEB is one example of a novel depolarization–repolarization marker that incorporates λ (8–12). While only the cardiac action potential repolarization phase is calculated with the QT interval, ICEB is used to calculate the action potentials of the cardiac repolarization and depolarization phases. As a result, ICEB is more accurate than the QT parameter in estimating the probability of cardiac arrhythmia

(7). According to recent research, an increased ICEB may be a reliable indicator of the onset of ventricular arrhythmias even in the absence of cardiac involvement (13) and malignant ventricular arrhythmia was found to be associated with high ICEB levels (14). The main benefits of ICEB/ICEBc measurements are its noninvasiveness, affordability, and usefulness.

In our study, we aimed to investigate whether obesity alone has an effect on ICEB/ICEBc values.

Materials and Methods

Study population

This study was conducted retrospectively at a single tertiary healthcare center. A total of 353 consecutive patients with no comorbidities other than obesity who had been admitted to our institution's cardiology outpatient clinic with nonspecific symptoms between September and November 2023 were enrolled in the study. The hospital records were scanned retrospectively. The patients were divided into 5 groups according to their body mass index (BMI). The BMI was calculated as the body mass divided by the square of the body height. The participants with a BMI $<20 \text{ kg/m}^2$ were categorized in group 1, those with a BMI of $20\text{--}24.99 \text{ kg/m}^2$ were allocated to group 2, with a BMI of $25\text{--}29.99 \text{ kg/m}^2$ in the group 3, those with a BMI of $30\text{--}39.99 \text{ kg/m}^2$ in group 4 and the participants with a BMI $>40 \text{ kg/m}^2$ made up group 5.

The participants' ECG recordings and clinical and demographic data were obtained from their medical records. None of the research participants had ever had a serious clinical issue. Each participant underwent a thorough physical examination as well as an echocardiogram and an ECG analysis to determine any potential heart conditions. The study's exclusion criteria were a history of acute infections, endocrine abnormalities, chronic medication usage, chronic renal injury, DM, hypertension, cerebrovascular disease, and chronic inflammatory disease. Every participant had sinus rhythm. The formula for calculating BMI is weight in kilograms divided by height in meters squared. The protocol of the study (549/13.10.2023) was accepted by our institutional ethics committee and conformed with the standard set of guidelines in the Declaration of Helsinki.

Electrocardiography and Echocardiography

The ECG equipment (SCHILLER CARDIOVIT AT-102 G2, Feldkirchen, Germany) was calibrated at a rate of 25 mm/s and a gain of 10 mm/mV . Two cardiologists, who were blinded to the participants' clinical data examined the ECG results. Sinus rhythm was seen in every instance. After examining each sample digitally, measurements were taken using specialized software (Adobe Photoshop, version 19.1.9, T) to achieve the required magnification. The mean of three measurements was obtained for each lead. We analyzed heart rate, P duration, PR interval, QRS duration, QT inter-

val, QTc interval, ICEB, and ICEBc. Traditionally, the QT interval is measured manually starting from the QRS complex commencement and ending at the T wave and isoelectric line crossing point. In this study, the QT interval was calculated to the lowest point on the curve connecting the T and U waves in the event of a U wave. The Bazett formula ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) was used to measure the QTc interval. The ICEB was ascertained using the QT/QRS ratio, and the ICEBc was determined using the QTc/QRS ratio. Two cardiologists obtained transthoracic echocardiographic pictures using a GE Vivid 5 ultrasound machine (5-1 MHz multifrequency probe, GE Medical Systems, Milwaukee, USA) in compliance with current European and American recommendations (15) and by following established protocols.

Statistical Analysis

The data analysis was performed using SPSS version 24.0. We presented the categorical variables as numbers and percentages, whereas the continuous variables were expressed as mean \pm SD. To determine the distribution of the variables, we used the Kolmogorov–Smirnov test. One-way ANOVA was conducted to analyze the continuous variables with a normally distributed distribution, and the Kruskal–Wallis test was applied to analyze the continuous variables with non-normal distributions in more than two groups.

The Mann-Whitney U test or Student t-test was used for comparisons of continuous variables between two groups. Chi-square tests were used to analyze the categorical parameters. Univariable and multivariable logistic regression analysis were performed to investigate ICEB and ICEBc predictors. Parameters with $p < 0.05$ in univariable logistic regression analysis were included in multivariable logistic regression analysis. While performing logistic regression analyses, patients were grouped according to the median values of the ICEB and ICEBc values (4.16 and 4.86, respectively). Pearson or Spearman correlation coefficients were used for correlation analysis. P-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Our study included 353 patients: 34 in group 1, 98 in group 2, 82 in group 3, 63 in group 4, and 76 in group 5. The mean age of the study population was 32.6 ± 10.61 years, and the total number of female participants was 199 (56.4%). The mean BMIs of groups 1–5 were 18.72 ± 1.25 , 22.84 ± 1.48 , 26.86 ± 1.36 , 34.65 ± 3.24 and 44.63 ± 4.11 respectively. Baseline characteristics and laboratory data of the groups are summarized in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Variables	Group 1 (n=34)	Group 2 (n=98)	Group 3 (n=82)	Group 4 (n=63)	Group 5 (n=76)	p
Age (years)	24.15 \pm 8.4	29.8 \pm 9.66	35.79 \pm 10.65	36.05 \pm 10.27	33.7 \pm 10.09	<0.001
Female (%)	25 (76.5)	42 (42.9)	26 (31.7)	44 (69.8)	62 (81.6)	<0.001
Smoking (%)	8 (23.5)	42 (42.9)	36 (43.9)	15 (39.5)	34 (44.7)	<0.196
Height (cm)	167.6 \pm 10.23	170.7 \pm 7.39	170.7 \pm 9.61	164.3 \pm 8.25	163.5 \pm 8.87	<0.001
Weight (kg)	52.8 \pm 7.66	66.78 \pm 7.9	78.57 \pm 9.72	93.03 \pm 11.03	120.2 \pm 14.9	<0.001
BMI kg/m ²	18.72 \pm 1.25	22.84 \pm 1.48	26.86 \pm 1.36	34.65 \pm 3.24	44.63 \pm 4.11	<0.001
Glucose (mg/dl)	88.19 \pm 12.09	89.2 \pm 11.2	94.29 \pm 16.45	97.13 \pm 20.29	103.8 \pm 43.56	0.002
Urea (mg/dl)	23.81 \pm 5.682	27.27 \pm 8.3	27.87 \pm 7.89	26.74 \pm 7.3	26.38 \pm 7.62	0.142
Creatinine (mg/dl)	0.70 \pm 0.138	0.75 \pm 0.14	0.82 \pm 0.17	0.69 \pm 0.13	0.66 \pm 0.13	<0.001
Na (mmol/ml)	139.9 \pm 2.521	139.2 \pm 2.24	140 \pm 2.13	139.6 \pm 1.83	139.05 \pm 2.27	0.041
K (mmol/ml)	4.27 \pm 0.286	4.2 \pm 0.36	4.28 \pm 0.28	4.32 \pm 0.32	4.52 \pm 0.31	<0.001
Mg (mg/dl)	2.03 \pm 0.167	2.0 \pm 0.13	2.05 \pm 0.12	2.03 \pm 0.17	1.93 \pm 0.14	<0.001
Leukocytes (10 ³ /UI)	8.20 \pm 2.506	8.02 \pm 2.57	8.41 \pm 1.92	8.91 \pm 2.39	9.67 \pm 2.46	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	13.77 \pm 1.5	14.61 \pm 1.9	14.76 \pm 1.88	13.88 \pm 1.69	13.86 \pm 1.73	0.001
Platelets (10 ³ /UI)	279.6 \pm 44.69	257.5 \pm 62.15	281.6 \pm 60.99	296.3 \pm 64.2	327.5 \pm 78.01	<0.001
EF (%)	60.74 \pm 1.797	60.54 \pm 2.08	60.43 \pm 1.96	60.4 \pm 1.36	59.97 \pm 1	0.16
IVS(cm)	0.84 \pm 1.089	0.88 \pm 1.04	0.94 \pm 0.11	0.99 \pm 0.12	1.01 \pm 0.08	<0.001
LVDD (cm)	4,27 \pm 0.308	4.35 \pm 0.27	4.47 \pm 0.31	4.48 \pm 0.27	4.54 \pm 0.29	<0.001
LAD (cm)	2,96 \pm 0.345	3.2 \pm 0.28	3.41 \pm 0.33	3.49 \pm 0.37	3.51 \pm 0.28	<0.001

EF: Ejection fraction, IVS: Interventricular septum thickness, LVDD: Left ventricular enddiastolic diameter, LAD: Left atrial diameter, BMI: Body-mass index

The ECG findings and ICEB/ICEBc of the participants are shown in Table 2. The mean ICEB and ICEBc of the total study sample were 4.18 ± 0.54 and 4.85 ± 0.64 , respectively. We found that QTc ($p < 0.001$), ICEB ($p = 0.014$) and ICEBc ($p < 0.001$) values were significantly different among the groups. In post-hoc analysis of ANOVA, it was detected that the ICEB value of the group 1 and group 4 were significantly

higher than the group 3 ($p = 0.024$, and $p = 0.044$, respectively) Also, the ICEBc values of the group 1, group 4, and group 5 were significantly higher than the group 3 ($p = 0.006$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively) In this study, we also compared the clinical and electrocardiographic parameters between the males and females.

The ECG findings according to gender in this study are shown in Table 3. It was observed that female subjects had significantly higher QTc (421.9 ± 23.56 vs. 408.9 ± 21.41 , $p<0.001$), ICEB (4.29 ± 0.5 vs. 4.03 ± 0.53 , $p<0.001$) and ICEBc (5.13 ± 0.56 vs. 4.56 ± 0.59 , $p<0.001$) values, while lower PR (138.3 ± 15.9 vs. 144.9 ± 19.6 , $p=0.001$), QRS (83.18 ± 8.94 vs. 90.83 ± 9.91 , $p<0.001$) and QT values (353.9 ± 28.22 vs. 362.1 ± 27.72 , $p=0.007$) when compared to the male subjects.

Table 2. ECG findings of the study population

Parameters	Group 1 (n=34)	Group 2 (n=98)	Group 3 (n=82)	Group 4 (n=63)	Group 5 (n=76)	p
HR (bpm)	81.06±15.14	80.5±12.19	78.49±12.45	84.73±13.8	88.53±12.98	<0.001
P axis	58.06±17.49	54.26±16.8	40.93±23.35	40.4±19.28	44.21±13.88	<0.001
QRS axis	63.97±15.85	52.59±29.85	34.46±30.81	24.62±29.73	28.7±34.6	<0.001
T axis	41.53±24.53	37.23±20.07	29.5±27.07	24.46±20	22.34±22.57	<0.001
P wave	98.38±12.25	102.12±12.35	103.8±12.22	102.4±14.97	106.1±14.05	0.061
PR segment	135.8±13.46	137.3±19.25	141.7±17.6	143.7±18.05	146.1±16.75	0.005
QRS duration (ms)	83.56±9.04	86.07±10.07	91.17±10.14	84.13±9.69	85.11±8.4	<0.001
QT duraton (ms)	360.91±31.5	354.7±26.29	364.5±29.23	356.1±27.96	353.3±27.5	0.077
QTc duration (ms)	414.7±19.5	408.7±22.55	414.3±22.41	419.4±23.05	426.3±24.45	<0.001
ICEB	4.36±0.53	4.17±0.53	4.04±0.52	4.27±0.55	4.18±0.47	0.014
ICEBc	5.03±0.69	4.81±0.63	4.6±0.56	5.05±0.68	5.05±0.52	<0.001

ICEB: Index of cardiac electrophysiological balance, ICEBc: Corrected index of cardiac electrophysiological balance

Table 3. Baseline characteristics according to the sex

Parameters	Male (n=154)	Female (n=199)	p value
EF	60.41±1.94	60.37±1.54	0.809
IVS	0.96±0.12	0.93±0.12	0.05
LVDD	4.54±0.29	4.36±0.29	<0.001
LAD	3.40±0.33	3.31±0.38	0.015
Age	32.95±11	32.33±10.32	0.582
BMI	27.33±6.57	32.39±10.36	<0.001
P	106.3±14.6	100.5±11.55	<0.001
PR	144.9±19.6	138.3±15.9	0.001
QRS	90.83±9.91	83.18±8.94	<0.001
QT	362.1±27.72	353.9±28.22	0.007
QTc	408.9±21.41	421.9±23.56	<0.001
ICEB	4.03±0.53	4.29±0.5	<0.001
ICEBc	4.56±0.59	5.13±0.56	<0.001
Smoker	95(%61.7)	65 (%32.7)	<0.001

Table 4. Pearson correlatioon analysis of BMI and ECG findings

Parameters	Pearson correlation coefficient (r)	p value
ICEB	-.016	0.765
ICEBc	0.150	0.005
QT	-.081	0.130
QTc	0.267	<0.001

Correlation analysis was performed to determine the correlation between body mass index and electrocardiographic variables. The analyses showed a weak correlation between BMI and ICEBc ($r=0.150$, $p=0.005$), and a moderate correlation between BMI and QTc ($r=0.267$, $p<0.001$). No correlation was found between BMI and QT and ICEB (Table 4).

Logistic regression analysis was performed to investigate

the relationships between BMI and the ICEB and ICEBc values (Table 5). BMI, gender, hemoglobin levels, and smoking status were the detected as the possible predictors of ICEB and ICEBc in univariable logistic regression analysis. However, only female gender was identified as an independent predictor of ICEB (OR: 2.516, 95%CI: 1.184-5.347, $p=0.016$) and ICEBc (OR: 6.703, 95%CI: 2.926-15.356, $p<0.001$) in multivariate analysis.

Table 5. Independent determinants of ICEB/ICEBc in univariable and multivariable logistic regression analyzes model

Univariable			Multivariable	
Parameters	HR, 95% CI	p value	HR, 95% CI	p value
ICEB				
BMI	1.025, 1.001-1.049	0.038	0.989, 0.945-1.055	0.959
Hgb	0.817, 0.723-0.923	0.001	0.941, 0.770-1.150	0.554
Sex	2.696, 1.747-4.162	<0.001	2.516, 1.184-5.347	0.016
Smoker	1.808, 1.086-3.011	0.023	1.123, 0.625-2.016	0.698
Age	1.018, 0.998-1.039	0.075		
LVEF	1.016, 0.900-1.147	0.794		
Sodium	1.006, 0.969-1.046	0.740		
Potassium	1.113, 0.597-2.075	0.737		
Magnesium	0.267, 0.071-1.010	0.052		
ICEBc				
BMI	1.041, 1.016-1.065	<0.001	1.018, 0.960-1.079	0.556
Hgb	0.762, 0.671-0.865	<0.001	1.018, 0.960-1.079	0.543
Sex	6.176, 3.845-9.918	<0.001	6.703, 2.926-15.356	<0.001
Smoker	2.923, 1.691-5.051	<0.001	1.554, 0.821-2.543	0.176
Age	0.997, 0.978-1.017	0.784		
LVEF	1.076, 0.951-1.218	0.246		
Sodium	1.004, 0.967-1.043	0.840		
Potassium	1.120, 0.601-2.089	0.722		
Magnesium	0.340, 0.091-1.275	0.110		

Discussion

In this study, we demonstrated a relationship between BMI and QTc, ICEB and ICEBc values. Numerous studies have demonstrated a U-shaped relationship between mortality and BMI, with greater mortality rates seen among people in both the lowest and highest BMI categories. On the other hand, adults with overweight and non-severe obesity have shown superior short- and long-term outcomes (16). As a result, while people with obesity are more likely to experience cardiovascular events, their prognoses are better in the event that an incident does occur. This is known as “the obesity paradox.” In our study, the ICEB and ICEBc levels yielded results that were consistent with the obesity paradox. ICEB value of the group 1 and group 4 were significantly higher than the group 3. Also, the ICEBc values of the group 1, group 4 and group 5 were significantly higher than the group 3. Furthermore, while the QRS and QT interval values were similar in the groups with underweight, obesity, and morbid obesity, significant differences were observed in the QTc intervals. Significant differences in the participants’ ICEB and ICEBc values were associated with prolonged QTc intervals. An increasing volume of data are pointing to a link between obesity, especially central obesity, and delayed VR, as demonstrated by prolonged QTc intervals or QT interval dispersion, and strong evidence has been provided to indicate

that obesity is linked to QTc interval prolongation (17-21). In terms of the relationship between obesity and QT interval dispersion, the research is conflicting. Similarly, in our study, while a significant increase was observed in the QTc intervals with for the lowest and highest BMI categories, no significant change was observed in the QT intervals. In light of these findings, obesity ought to be regarded as a possible substrate for the development of ventricular tachyarrhythmias and a risk factor for delayed VR.

Obesity is a frequent cause of LVH in individuals with both normotensive and HT obesity. Studies that have previously demonstrated QTc interval prolongation, higher QT intervals, or QTc dispersion have also indicated that individuals with overweight or obesity have a larger left ventricle diameter and thickness than normal weight controls (22-24). Likewise, noteworthy correlations between obesity and left ventricular diameter and thickness ($p<0.001$, $p<0.001$, respectively) were detected in our investigation.

There are many possible reasons for the proarrhythmic effects of obesity. These may include an increase in left ventricular diameter and mass, an increase in epicardial fat tissue, QRS fragmentation causing heterogeneous conduction, oxidative stress, fibrosis, a decrease in connexin proteins, and the restructuring of ion channels. The general cause of

obesity-related arrhythmias has also been associated with QTc prolongation.

Studies involving men and women with obesity have shown that men tend to have less VR delay than women (25). It is unclear why this is the case. Given that women have been the dominant gender in the majority of mixed-gender research, selection bias may have contributed in part. Similarly, in our study, the QTc interval ($p < 0.001$), ICEB ($p < 0.001$), and ICEBc ($p < 0.001$) values were higher among the women than the men, while the QT intervals ($p < 0.001$) and QRS duration ($p = 0.007$) were higher in the men. We still do not fully understand the etiological reasons for the gender differences observed on ECG. However, a number of mechanisms may be responsible for these variations. Different sex hormones, body compositions, and heart structures are a few of the hypothesized explanations for the variations in electrocardiogram results between men and women. The differences in ECG in our study may have been influenced by the fact that the women's BMI results were noticeably higher than those of the men.

Numerous anatomical and functional alterations brought on by obesity are crucial to arrhythmogenesis. Obesity is known to cause left atrial dilatation and dysfunction. It has been demonstrated that the risk of paroxysmal atrial fibrillation increases 1.39 times with a 5 mm increase in left atrial cross diameter (LAD) (26). A noteworthy correlation between BMI and LAD was found in our investigation. In the groups with obesity, the LAD was greater and correlated with BMI ($p < 0.001$).

Increased adiposity also causes changes in ECG findings, namely, P waves with a longer duration, amplitude, and terminal force (27). Notwithstanding, in our study, although there was a comparable rise in PR distance across the groups, there was no significant difference in P wave duration.

Conclusion

The effects of obesity on ECG is well known, especially on QT and QTc intervals, which are a predictor of malignant ventricular arrhythmias and may cause poor cardiovascular outcomes and sudden death. As a result of our study, it was observed that low and high BMI values may be associated with an increase in QTc, ICEB and ICEBc values. It should be kept in mind that QTc, ICEB and ICEBc values may be high in cardiac evaluation in relatively thin and obese individuals.

Limitations

In clinical practice, a major drawback of BMI assessments is that they ignore adiposity, the relative weight of lean mass, which consists mostly of skeletal muscle, and the distribution of fat in a given area. Considering that the waist-hip ratio has a stronger correlation with traditional risk factors, such as HT, dyslipidemia, cardiovascular disease, and type 2 DM (28), than BMI, the lack of data on the participants' waist-hip ratios is an important limitation of our study. A further limitation of our study is that normal ICEB and ICEBc

levels do not have a well-acknowledged reference range, although based on research data, Robyns et al. (29) suggested a tentative reference value of 4.24 with a range of 3.14–5.35. Lastly, it has been demonstrated that the duration of obesity affects LV structure and function (30); however, we did not have data on the duration of obesity of the participants with obesity in our study.

Ethical Approval: The protocol of the study (549/13.10.2023) was accepted by our institutional ethics committee and conformed with the standard set of guidelines in the Declaration of Helsinki.

Author Contributions:

Concept: S.S., M.O., E.B.

Literature Review: S.S., G.Y.A., A.D.C.

Design: S.S., M.O.

Data acquisition: S.S., H.T.S., A.T.

Analysis and interpretation: S.S., T.G.

Writing manuscript: S.S., E.T.

Critical revision of manuscript: E.B., M.O., T.G.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4(6):448-53.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968-77.
- Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008;88(2):389-419.
- Molinari G, Sardanelli F, Zandrino F, Parodi RC, Bertero G, Richiardi E, et al. Adipose replacement and wall motion abnormalities in right ventricle arrhythmias: evaluation by MR imaging. Retrospective evaluation on 124 patients. *Int J Card Imaging.* 2000;16(2):105-15.
- Monitillo F, Leone M, Rizzo C, Passantino A, Iacoviello M. Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World J Cardiol.* 2016;8(1):57-73.
- Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. A new biomarker--index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)--plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2013;68(2):250-9.
- Lu HR, Yan G-X, Gallacher DJ. A new biomarker – index of Cardiac Electrophysiological Balance (iCEB) – plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.* 2013;68(2):250-9.
- Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Paunic T, Pavlovic S, Cvitan E, Basta I, et al. Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci.* 2013;20(7):1002-6.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N,

- Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
11. Tse G, Yan BP. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace*. 2017;19(5):712-21.
 12. Guzelcicek A, Kilinc E, Fedai H, et al. Relationship between Vitamin D Level and Index of Cardio Electrophysiological Balance in Children. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2023 Aug 16. doi: 10.2174/1386207326666230816094807
 13. Sivri S, Çelik M. Evaluation of index of cardiac-electrophysiological balance before and after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *J Electrocardiol*. 2019;54:72-5.
 14. Efe SC, Oz A, Guven S, Kambur I, Topacoglu H, Karabag T. Evaluation of index of cardiac-electrophysiological balance as arrhythmia predictor in bonsai users. *Minerva Cardioangiol*. 2020;68(6):559-66.
 15. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
 16. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925-32.
 17. Esposito K, Nicoletti G, Marzano S, Gualdiro P, Carusone C, Marfella R, et al. Autonomic dysfunction associates with prolongation of QT intervals and blunted night BP in obese women with visceral obesity. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(11):Rc32-5.
 18. el-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol*. 1995;75(14):956-9.
 19. Park JJ, Swan PD. Effect of obesity and regional adiposity on the QTc interval in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(12):1104-10.
 20. Corbi GM, Carbone S, Ziccardi P, Giugliano G, Marfella R, Nappo F, et al. FFAs and QT intervals in obese women with visceral adiposity: effects of sustained weight loss over 1 year. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2080-3.
 21. Girola A, Enrini R, Garbetta F, Tufano A, Caviezel F. QT dispersion in uncomplicated human obesity. *Obes Res*. 2001;9(2):71-7.
 22. Gryglewska B, Grodzicki T, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Kocemba J. QT dispersion and hypertensive heart disease in the elderly. *J Hypertens*. 2000;18(4):461-4.
 23. Karason K, Wallentin I, Larsson B, Sjöström L. Effects of obesity and weight loss on cardiac function and valvular performance. *Obes Res*. 1998;6(6):422-9.
 24. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci*. 2001;321(4):225-36.
 25. Chauhan VS, Krahn AD, Walker BD, Klein GJ, Skanes AC, Yee R. Sex differences in QTc interval and QT dispersion: dynamics during exercise and recovery in healthy subjects. *Am Heart J*. 2002;144(5):858-64.
 26. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, Natale F, Limongelli G, Verrengia M, et al. Atrial myocardial deformation properties in obese nonhypertensive children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):151-6.
 27. Magnani JW, Lopez FL, Soliman EZ, Macle hose RF, Crow RS, Alonso A. P wave indices, obesity, and the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(3):666-72.
 28. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13.
 29. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, Garweg C, Ector J, Willems R, et al. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance (iCEB) as a New Biomarker for the Identification of Patients at Increased Arrhythmic Risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21(3):294-304.
 30. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752-70.

Bir Yıl İçerisindeki Kuduz Riskli Temasların Değerlendirilmesi: Doğu Anadolu'dan Tek Merkez Retrospektif Çalışma

Evaluation of rabies risk exposures over one year: A single-center retrospective study from Eastern Anatolia

Kağan ŞEVİK¹ , Enes ERBAĞCI¹ , Merve KILIÇ TEKİN¹ 

¹Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kuduz, insan ve memeli hayvanların çoğunda görülebilen ensefalit tablosu oluşturan yüzde yüze yakın mortalite ile sonuçlanan zoonotik bir hastalıktır. Günümüzde insanlarda kuduz vakalarının görülmesinin temelinde, temas sonrası aşı ve immunglobulin uygulamalarındaki gecikmeler, yetersiz dozlamalar, uygun olmayan yara bakımı gibi hatalar yer almaktadır. Çalışmamızda 3. basamak bir eğitim araştırma hastanesinde bir yıl içerisinde başvuran kuduz riskli temasların genel özellikleri ve profilaksi durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışma 15/08/2022 ve 15/08/2023 tarihleri arasında 3. basamak bir eğitim araştırma hastanesi acil servisine başvuran kuduz riskli temasların geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılmıştır. Başvuru anında bilgilerin kaydedildiği kuduz riskli temas vaka inceleme formu incelenerek veriler elde edilmiştir.

Bulgular: Kuduz riskli teması olan toplam 323 vaka mevcuttu. Mevsimlere göre dağılımında en çok yaz ayında (%31), aylara göre dağılımında en sık Temmuz (%12,4) ve Ağustos (%10,2) aylarında temasların arttığı tespit edildi. Temas eden hayvanlar en sık 200 (%61,9) köpek, ardından 111 (%34,4) kedi idi. Hayvanların 224 (%69,3)'ü kaçmış ya da durumu bilinmiyor, 76 (%23,6)'sı sahipli, aşısız ama gözlem altında, 21 (%6,5)'i sahipli, aşı ve gözlem altında, 2 (%0,6)'si ise ölmüş ya da öldürülmüştü. 231 (%71,5) kişi ısırılma, 88 (%27,3) kişi tırmalanma ile temasa uğramıştı. 196 (%60,7) temasıyla immunglobulin ihtiyacı açısından uygun şekilde yaklaşmıştı. Aşı bilgisine tam ulaşılan 263 temasının 195 (%74,1)'i uygun şekilde aşılanmıştı.

Sonuç: Kuduz ülkemiz için halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yaralanmaların çoğunun evcil ve aşısız hayvanlar olduğu göz önüne alındığında başıboş hayvanların kontrol ve ıslah hizmetlerine daha fazla önem verilmesi, evcil hayvanların kuduz aşısının yapılması elzem görünmektedir. Temaslıların kuduz ve tetanoz hastalığından korunması için aşılama programının tek bir ulusal dijital platformdan takip edilmesi, bağışıklamanın eksiksiz ve yeterli yapılmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bağışıklama, Kuduz, Profilaksi

Abstract

Background: Rabies is a zoonotic disease that can lead to encephalitis in humans and most mammals, resulting in a mortality rate approaching 100%. Currently, the primary reasons for the occurrence of rabies cases in humans include delays in post-exposure vaccination and immunoglobulin administration, inadequate dosing, and improper wound care. This study aims to evaluate the general characteristics and prophylactic status of rabies-exposed individuals who presented to a tertiary training and research hospital over the course of one year.

Materials and Methods: The study was conducted through a retrospective file review of rabies-exposed individuals who presented to the emergency department of a tertiary training and research hospital between 15/08/2022 and 15/08/2023. Data were obtained by examining the rabies exposure case review forms, which recorded information at the time of presentation.

Results: A total of 323 cases involving rabies exposure were identified. The seasonal distribution revealed the highest incidence in the summer (31%), with the most frequent exposures occurring in July (12.4%) and August (10.2%). Among the animals involved, 200 (61.9%) were dogs, followed by 111 (34.4%) cats. Of the animals, 224 (69.3%) were either stray or of unknown status, 76 (23.6%) were owned, unvaccinated, but under observation, 21 (6.5%) were owned, vaccinated, and under observation, while 2 (0.6%) were deceased or euthanized. A total of 231 (71.5%) individuals experienced bites, while 88 (27.3%) experienced scratches. Appropriate management for immunoglobulin needs was provided to 196 (60.7%) of the exposed individuals. Among the 263 individuals for whom vaccination information was fully available, 195 (74.1%) were appropriately vaccinated.

Conclusions: Rabies remains a significant public health issue in our country. Given that the majority of injuries are caused by domestic and unvaccinated animals, it is essential to prioritize the control and management services for stray animals, as well as to ensure rabies vaccination for pets. Implementing a vaccination program that can be monitored from a single digital platform will help ensure complete and adequate immunization of individuals against rabies and tetanus.

Keywords: Prophylaxis, Rabies, Vaccination

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Enes ERBAĞCI

Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı, TÜRKİYE

E-mail: enes_erbagci@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 29.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 07.10.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1523034

Giriş

Kuduz, insan ve memeli hayvanların çoğunda görülebilen ensefalit tablosu oluşturan zoonotik bir hastalıktır (1). Etkeni Lyssavirus genusundan Rhabdoviridae ailesinden Rabies virüs olup nörotropik bir virüstür. Asya ve Afrika kıtası gibi sağlık hizmetlerine erişimin zor olduğu ve evcil hayvan aşılamasının yeterli olmadığı ülkelerde daha sık görülür. Kuduz yüzde yüze yakın mortalite ile sonuçlanır, fakat aşı ile korunmak mümkündür. Kuduz temaslı kişilere zamanında uygulanan yeterli yara bakımı, kuduz aşısı ve immünglobülin hayati öneme sahiptir (2).

Hastalık köpek, kedi, koyun, sığır, keçi, at gibi evcil hayvanlar tarafından ya da kurt, tilki, çakal, domuz, ayı, sansar, karkarca, gelincik gibi yabani hayvanlar aracılığı ile bulaşır. Bugünkü verilerle fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan ve yabani tavşan ısırıklarında insana kuduz geçişi gösterilmemiştir. Hastalığın temel bulaş şekli hayvanlardan insanlara tırmalama, ısırma, mukozanın ya da bütünlüğü bozulmuş derinin hayvanın salgıları ile teması ile olur (3).

İnkübasyon dönemi çok değişken olup, inkübasyon dönemi sonrası yara yerinde parestezi, ağrı, ateş, halsizlik, bulantı-kusma, anksiyete gibi bir prodromal dönem, sonrasında hiperaktivite, hidrofobi, faringeal spazm, aerofobi, otonomik disfonksiyon ile ortaya çıkan akut nörolojik dönem gözlenir. Hastalığın 2-7. gününde aşağıdan yukarıya doğru gevşek paralizisi ve izleyen günlerde (0-14.gün) koma ve ölüm gerçekleşir (4).

Günümüzde insanlarda kuduz vakalarının görülmesinin temelinde, temas sonrası aşı ve immünglobulin uygulamalarındaki gecikmeler, yetersiz dozlamalar, uygun olmayan yara bakımı gibi hatalar yer almaktadır (5). Ülkemizde kuduz riskli hayvan temasında uygulanan profilaksi, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2019 yılı Kuduzla Profilaksi Rehberi'nde belirtilen esaslar çerçevesinde yapılmaktadır (6).

Çalışmamızda 3. basamak bir eğitim araştırma hastanesinde bir yıl içerisinde başvuran kuduz riskli temaslıların genel özellikleri ve profilaksi durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma 15/08/2022 ve 15/08/2023 tarihleri arasında 3. basamak bir eğitim araştırma hastanesi acil servisine başvuran kuduz riskli temasların geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılmıştır. Başvuru anında bilgilerin kaydedildiği kuduz riskli temas vaka inceleme formu incelenerek veriler elde edilmiştir.

Kategori 1 kuduz riskli temaslar vaka inceleme formuna girilmediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Diğer kuduz riskli temasların hepsi yaş ayırıtılmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir. Bakılan parametreler arasında yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, vakaların aylara ve mevsimlere göre dağılımları, temas tipi, temaslı hayvan türü, temas eden vücut bölgesi, temas eden hayvanın durumu, temas kategorisi, temaslılara uygulanan yara bakımı, aşı, immünglobulin ve antibiyotik

kullanımları ve bunların 2019 Halk Sağlığı Kuduz saha rehberi eşliğinde değerlendirilmesine yer verilmiştir.

Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler için ortalama, en küçük, en büyük ve standart sapma değerleri; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Analizlerde SPSS 26 (Armonk, NY: IBM Corp, ABD) Windows versiyon programı kullanıldı.

Çalışmanın yapılabilmesi için Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Rektörlüğü etik kurulundan 30/05/2024 tarihli ve 191 sayılı karar ile izin alındı.

Bulgular

Çalışmaya kuduz riskli teması olan toplam 323 vaka alındı. Temaslıların en küçük yaşı 2, en büyük yaşı 79 olmak üzere yaş ortalaması 25,11 ($\pm 16,4$) olarak saptandı. Temaslı vakaların hepsi il merkezinden idi. Çalışmanın yapıldığı tarihlerde ilimizde kuduz vakasına rastlanmamıştı. Temaslılara ait veriler tablo 1'de verilmiştir.

Kuduz riskli temasların mevsimlere göre dağılımına bakıldığında en çok yaz ayında (%31), aylara göre dağılımına bakıldığında da en sık Temmuz (%12,4) ve Ağustos (%10,2) aylarında olduğu tespit edildi. Şekil 1 ve 2'de mevsim ve aylara göre temaslı vaka sayıları verilmiştir.

Tablo 1. Temaslılara ait veriler

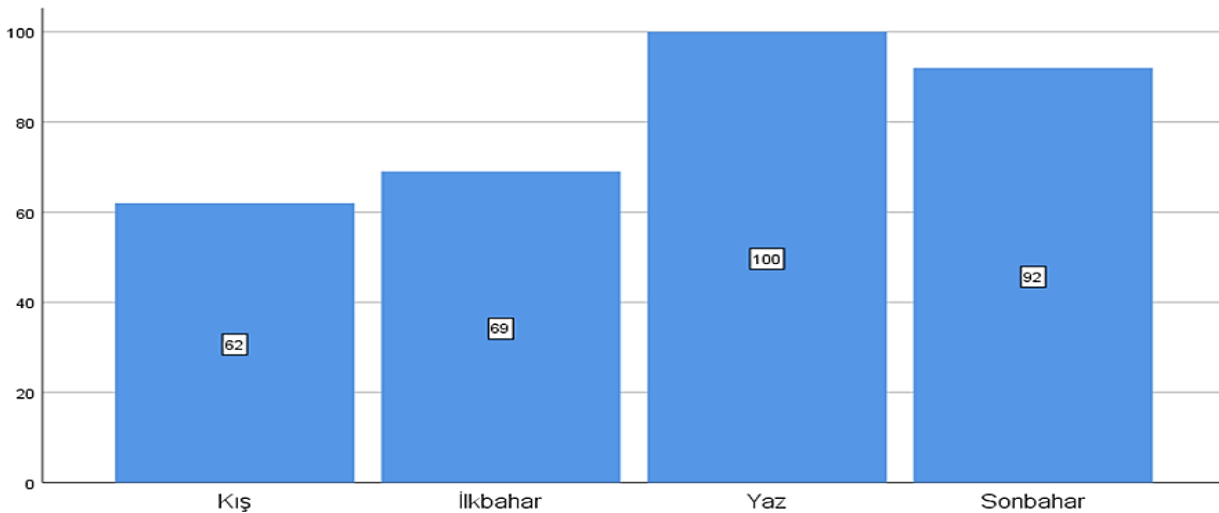
Parametre	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	91 (%28,2)
Erkek	232 (%71,8)
Yaş	
<15 yaş	108 (%33,4)
15-64 yaş	202 (%62,6)
≥65 yaş	13 (%4)
Temas edilen hayvan	
Köpek	200 (%61,9)
Kedi	111 (%34,4)
Büyükbaş hayvan	9 (%2,8)
Küçükbaş hayvan	2 (%0,6)
Vahşi hayvan	1 (%0,3)
Temas durumu	
Kaçmış ya da durumu bilinmiyor	224 (%69,3)
Sahipli, aşısız ama gözlem altında	76 (%23,6)
Sahipli, aşı ve gözlem altında	21 (%6,5)
Ölmüş ya da öldürülmüş	2 (%0,6)
Temas tipleri	
Isırılma	231 (%71,5)
Tırmalanma	88 (%27,3)
Açık yaraya temas	4 (%1,2)
Temas bölgesi	
Alt ekstremité	177 (%54,8)
Üst ekstremité	146 (%45,2)
Temas sonrası acil servise başvuru süresi	
<24 saat	283 (%87,6)
24-48 saat	19 (%5,9)
2-10 gün	17 (%5,3)
>10 gün	4 (%1,2)
Kuduz riskli temas kategorisi	
Kategori 2a	4 (%1,2)
Kategori 2b	84 (%26)
Kategori 3a	13 (%4)
Kategori 3b	221 (%68,5)
Kategori 4	1 (%0,3)

2019 Halk sağlığı Kuduz saha rehberine göre, kuduz şüpheli teması olan vakalara uygulanan yara bakımı, tetanoz aşılması, kuduz aşılması, kuduz immünglobülin uygulaması ve

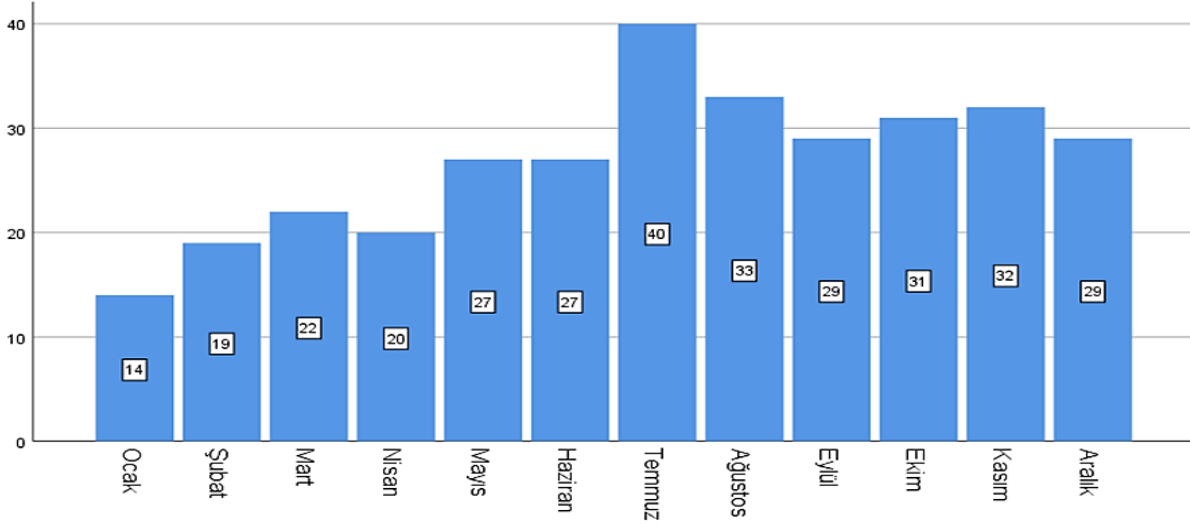
antibiyotik profilaksilerinin değerlendirilmesi tablo 2’de sunulmuştur. Tetanoz aşı geçmişi bilgilerine ulaşamadığı için uygulama doğruluğu hakkında inceleme yapılamamıştır.

Tablo 2. Kuduz şüpheli teması olan vakalara yapılan uygulamaların değerlendirilmesi

Parametre	n (%)
Yara bakımı ihtiyacı açısından değerlendirme	
Yara bakımı uygulanan	276 (%85,4)
Yara bakımı uygulanmayan	47 (%14,6)
Doğru uygulama	279 (%86,3)
Yanlış uygulama	44 (%13,7)
Tetanoz aşılması	
Tetanoz aşısı yapılan	199 (%61,6)
Tetanoz aşısı yapılmayan	124 (%38,4)
Kuduz aşısı uygulaması	
1 doz	28 (%8,7)
2 doz	37 (%11,5)
3 doz	40 (%12,4)
4 doz	218 (%67,4)
Aşı serisi hakkında yeterli bilgiye ulaşamayanlar	61 (%18,6)
Aşı serisi hakkında yeterli bilgiye ulaşılanlar	263 (%81,4)
Uygun aşılanan	195 (%74,1)
Fazla doz aşılanan	61 (%23,2)
Eksik doz aşılanan	7 (%2,7)
Kuduz immünglobulin uygulaması (Heterolog, 40 IU/kg)	
İmmünglobulin uygulanan	73 (%22,6)
İmmünglobulin uygulanmayan	250 (%77,4)
Doğru uygulama	196 (%60,7)
Fazla uygulama	19 (%5,9)
Eksik uygulama	108 (%33,4)
Antibiyotik profilaksisi	
Antibiyotik reçete edilen	60 (%18,6)
Antibiyotik reçete edilmeyen	263 (%81,4)
Doğru uygulama	158 (%48,9)
Yanlış uygulama	165 (%51,1)



Şekil 1. Mevsimlere göre kuduz riskli temas vaka sayıları



Şekil 2. Aylara göre kuduz riskli temas vaka sayıları

Tartışma

Kuduz, profilaksisi için yüksek maliyete yol açması nedeniyle özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl yaklaşık 59.000 kişi kuduz nedeniyle yaşamını kaybetmektedir (7). Bu ölümlerin önüne geçmek ise evcil hayvanların aşılması, temas sonrası uygun yara bakımı, kuduz aşı ve immünglobülin uygulamalarının doğru yapılması ile mümkündür (8).

Türkiye’de Şengöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bir hastanede son 2 yılda kuduz riskli temaslılar ve son 15 yılda takip edilen 3 kuduz vakası değerlendirilmiş, çalışmaya alınan 7,266 kişinin 5,435’i erkek, kuduz riskli temas olarak da ilk sırada %74 ile köpek ısırıkları saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %78,1’i erkek ve en çok temas şekli 200 (%61,9) kişi ile köpek tarafından yaralanma şeklinde idi. Her iki çalışma da Küresel Kuduz Önleme Birliği Türkiye verileri ile uyumlu olup rapora göre Türkiye’de kuduz riskli temaslı sıralamasında ilk sırada köpek tarafından yaralanma gelmektedir (10). Ülkemizdeki gibi evcil hayvan kuduzunun tam olarak kontrol edilemediği bölgelerde insan kuduzunun ana kaynağı köpekler olarak gözlenmektedir (11). Çalışmamızda temaslı vakaların hepsi il merkezinde yaşamaktaydı. Bu kümelenme ilçe devlet hastaneleri acil servislerinde temas sonrası yara bakımı, aşı ve immünglobülin erişimin olmaması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda kuduz riskli temas en çok yaz mevsiminde ve temmuz ayında saptandı. Bu durum mevsimsel hava koşullarının iyi olması ile ev dışında geçirilen zamanın artması ile açıklanabilir. Başvurularda temas eden hayvanların 224 (%69,3)’ü kaçmış ya da durumu bilinmiyordu. Bu durum başıboş hayvan soruna dikkatimizi çekmiştir. Aşılmayan evcil hayvanlar kuduz açısından ciddi bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır.

Deveci ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı bir çalışmada, acil servise başvuran kuduz riskli temaslılar epidemiyolojik olarak irdelenmiş, hastaların %84,1’inin ilk 24 saat içinde acil

servise başvurduğu tespit edilmiştir (12). Ülkemizde çocuklarda yapılan kuduz riskli temaslıların değerlendirildiği bir çalışmada kuduz riskli temaslıların ortanca olarak ilk 24 saatte acil servise başvurduğu görülmüştür. Aynı çalışmada hastaların kuduz riskli yaralanma tipinin %73,2’sinin kategori 3 olduğu saptanmıştır (13). Çalışmamızda da benzer şekilde 283 (%87,6) kişi temasın olduğu gün acil servise başvurmuş ve temaslıların %72,5’i kategori 3 sınıfında yer almıştır. Bu sonuç yerel halkın kuduz hastalığı ile ilgili farkındalığın yüksek olduğunu ve ileri kategori yaralanmaların hastaneye başvuru hızını artırdığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda kuduz riskli temaslar kategorilere ayrıldığında 221 (%68,5) kişi kategori 3b olarak sınıflanmıştır. Halk Sağlığı Kuduz Saha Rehberine göre bu kategori, temasta bulunan hayvanın gözlenemediği ve takip edilemediği durumlar olarak tanımlanır. İlimizde en sık kategori 3b temasının olması, takip edilemeyen başıboş hayvanlara işaret etmektedir. Buradan çıkarımla belediyelerce yürütülen sahipsiz hayvan toplama, kontrol ve ıslah hizmetlerine daha fazla önem verilmesi, hayvan barınaklarının kapasite ve sayılarının artırılması ve evcil hayvanların kuduz aşılamalarının yapılması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda 276 (%85,4) temaslıya yara bakımı uygulandığı fakat 279 (%86,3) temaslıya yara bakımı ihtiyacı açısından doğru uygulama yapıldığı tespit edilmiştir. Hastaneye geç başvuru nedeniyle yara bakımının uygulanmadığı 3 vaka ile bu durumu açıklamaktayız. 199 (%61,6) temaslıya tetanoz aşılması uygulanmıştı fakat geçmiş aşılama bilgilerine ulaşılamadığı için uygulama doğruluğu hakkında inceleme yapılamadı. Bu veriler bize kuduz profilaksisi tam yapılsa bile, ülkemizde aşı kayıtlarının yer aldığı ortak bir dijital platform olmaması nedeniyle hastaların tetanoz açısından yeterli profilaksiyi almadıklarını göstermektedir. Bu da kuduz riskli temasta kuduz kadar önemli olan tetanoz hastalığı için yeterli önemin verilmediğini göstermektedir.

Chaim ve arkadaşlarının çocuk hastalarla yaptığı bir çalışmada çocuklarda en sık kuduz riskli yaralanma bölgesinin baş-boyun bölgesi olduğu vurgulanmıştır (14). Ülkemizden

Karadaş ve arkadaşlarının yaptığı 3,455 kişiyi içeren kuduz riskli temaslıların incelendiği bir çalışmada, başvuran olguların çoğunun 2,099 (%60,8) üst ekstremiteden yaralandığı saptanmıştır (15). Çalışmamızda ise farklı olarak yaralanma yerine göre temas irdelendiğinde 177 (%54,8) kişi alt ekstremiteden, 146 (%45,2) kişi ise üst ekstremiteden riskli temasa maruz kalmıştı. Baş ve boyun bölgesinden yaralanma yoktu. Baş boyun bölgesinden yaralanmanın çocuklarda daha fazla olması çocukların boyunun temas eden hayvana daha yakın olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda çocuk hasta sayısının yetişkinlere göre az olması da baş-boyun yaralanmalarının az olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda kuduz aşılarını başvurduğu il merkezinde tamamlayan 263 (%81,4) kişi olup 61 (%18,6) kişinin aşılama durumu hakkında yeterli bilgiye ulaşılamadı. Aşı bilgisine tam ulaşılan 263 temaslı incelendiğinde 195 (%74,1)'i 2019 Halk sağlığı Kuduz saha rehberine uygun şekilde aşılanmış olarak tespit edildi. 61(%23,2)'i fazla doz aşılanmıştı ve 7 kişi (%2,7)'ye eksik doz aşılama yapılmıştı. Aşı bilgisi hakkında yeterli veriye ulaşılamayan 61 kişi ise, aşısını tamamlamamış, eksik yaptırmış ya da başka il/ilçe merkezinde tamamlamış olabilir. Yeterli bilgiye ulaşılamamasının nedeni ulusal ortak dijital bir platformun olmaması olarak yorumlandı. Ülkemizde e-nabız ya da başka bir dijital platform aracılığı ile aşılama hizmetlerinin düzenli girilmesi hem epidemiyolojik verilerin güvenilirliğini, hem de hasta takibini kolaylaştırıcaktır. Böylece hasta söylemleriyle hareket etmek yerine güvenilir kaynaklarla aşılama yapmak, gereksiz aşı uygulaması ya da eksik aşı uygulamalarının önüne geçecektir. Bu veriler ülkemizde ulusal ortak aşı platformu eksikliğine dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda 196 (%60,7) temaslıya immunglobülin ihtiyacı açısından uygun şekilde yaklaşılıştı, 19 (%5,9) temaslıya endikasyonu olmamasına rağmen uygulanmış ve 108 (%33,4) kişiye endikasyonu olmasına rağmen verilmemişti. 158 (%48,9) temaslıya ise antibiyotik endikasyonu açısından doğru yaklaşılıştı. Bu oran acil serviste hastayı değerlendiren sağlık çalışanlarının kuduz immunglobülin uygulamada ve antibiyotik tedavisi düzenlemede bilgi eksikliğine dikkat çekmektedir. Hastalığı önlemede aşuya ek olarak endikasyon halinde immunglobülin uygulaması ve antibiyotik tedavisi için farkındalığı artırıcı eğitimler planlanmalıdır.

Sonuç

Kuduz ülkemiz için halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yaralanmaların çoğunun evcil ve aşısız hayvanlar olduğu göz önüne alındığında başıboş hayvanların kontrol ve ıslah hizmetlerine daha fazla önem verilmesi, evcil hayvanların kuduz aşısının yapılması elzem görünmektedir. Temaslıların kuduz ve tetanoz hastalığından korunması için aşılama programının tek bir ulusal dijital platformdan takip edilmesi, başışıklamanın eksiksiz ve yeterli yapılmasını sağlayacaktır. Ek olarak temaslıya müdahale edecek olan sağlık ekibinin eğitimi doğru uygulamayı artıracaktır. Tüm bu önlemler mortalitesi yüksek ve aşı ile korunulabilir bu iki hastalıktan korunmak için gerekli görünmektedir.

Etik onam: Çalışmanın yapılabilmesi için Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Rektörlüğü etik kurulundan 30/05/2024 tarihli ve 191 sayılı karar ile izin alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: K.Ş., E.E., M.K.T.

Literatür Tarama: E.E., M.K.T.

Tasarım: K.Ş., E.E., M.K.T.

Veri toplama: E.E., K.Ş.

Analiz ve yorum: E.E.; M.K.Y

Makale yazımı: K.Ş., E.E., M.K.T.

Eleştirel incelenmesi: K.Ş., E.E., M.K.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Koury R, Warrington SJ. Rabies. 2022 Oct 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28846292.
2. Liu C, Cahill JD. Epidemiology of Rabies and Current US Vaccine Guidelines. R I Med J 2013. 2020;103(6):51-3.
3. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. Lancet Neurol. 2013;12(5):498-513.
4. Jackson AC. Rabies: a medical perspective. Rev Sci Tech Int Off Epizoot. 2018;37(2):569-80.
5. Mills G. Big data drive efficient rabies vaccination. Vet Rec. 2021;188(3):88-9.
6. Aylan O, Baykam N, Güner R, Kara A, Köksal İ, Seçer M, ve ark. TC Sağlık Bakanlığı Kuduz Profilaksi Rehberi. 2019.
7. Ahmad N, Nawi AM, Jamhari MN, Nurumal SR, Mansor J, Zamzuri M 'Ammar IA, et al. Post-Exposure Prophylactic Vaccination against Rabies: A Systematic Review. Iran J Public Health. 2022;51(5):967-77.
8. Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. Lancet Infect Dis. 2002;2(6):327-43.
9. Sengoz G, Yasar KK, Karabela SN, Yildirim F, Vardarman FT, Nazlican O. Evaluation of cases admitted to a center in Istanbul, Turkey in 2003 for rabies vaccination and three rabies cases followed up in the last 15 years. Jpn J Infect Dis. 2006;59(4):254-7.
10. Sönmez ÖF. Stray Dogs in Türkiye: A Health Needs Assessment Proposal for Rabies Elimination. J Biotechnol Strateg Health Res. 2024;8(1):16-22.
11. Yin C ping, Zhou H, Wu H, Tao X yan, Rayner S, Wang S mei, et al. Analysis on factors related to rabies epidemic in China from 2007-2011. Virol Sin. 2012;27(2):132-43.
12. Deveci T, Ay MO, Acehan S, Avcı A, Gülen M, Avcı B, et al. Acil Servise Kuduz Riskiyle Başvuran Hastaların Demografik Özelliklerinin Analizi. Phoenix Med J. 2020;2(1):41-5.
13. Kara SS, Delice O. Hayvan Isırığı ve Kuduz Riskli Teması Olan Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi. Kafkas J Med Sci. 2018;8(1):13-9.
14. Chiam SC, Solanki NS, Lodge M, Higgins M, Sparnon AL. Retrospective review of dog bite injuries in children presenting to a South Australian tertiary children's hospital emergency department. J Paediatr Child Health. 2014;50(10):791-4.
15. Karadaş MA, Yılmaz F, Demir TA, Okudan RN, Çalışkan G, Keskin O. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne Başvuran Kuduz Şüpheli Hayvan Temaslı Hastaların Değerlendirilmesi. Acta Medica Alanya. 2018;2(3):163-9.

Evaluation of the Pandemic Normalization Process in Pediatric Surgery Operations: Tertiary Center Experience

Pediatric Cerrahi Operasyonlarında Pandemi Normalleşme Sürecinin Değerlendirilmesi: Üçüncü Basamak Merkez Deneyimi

Büşra MANDUZ YAVUZ¹, Duriye Gül İNAL¹, İçten Ezgi İNCE¹, Onur YAVUZ²,
Volkan HANCI¹, Çimen Gülben OLGUNER¹

¹Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, TÜRKİYE

²Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, İzmir, TÜRKİYE

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate pandemic normalization process in pediatric surgery operations.

Materials and Methods: This was a retrospective cross-sectional and comparative study conducted at a tertiary center. In our study, 917 individuals were included. It was defined as the period between June 2020, when normalization was announced after the first wave of the COVID-19 pandemic in our country, and November 2020, when the second wave of measures began [Group 1 (n=393,42.7%)]. One year later was defined as the second period [Group 2 (n=525, 57.3%)], corresponding to the same time period (June 2021-November 2021).

Results: The median age of Group 1 was 5 years and Group 2 was 6 years (p<0.001). Emergency surgery was more common in Group 2 (31.1% vs 35.4%). General anesthesia is the most commonly performed anesthesia method in both groups (98.5% vs 97.3%). Abdominal operations were the most common in both groups (48% vs 49%). While the rate of laparoscopic surgery was 62% in Group 1, it was 62.1% in Group 2. A statistically significant difference was detected in preoperative COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) test examination Group 2 and postoperative COVID-19 PCR test examination Group 1. Lymphocyte and C-reactive protein (CRP) serum markers were similar between groups. There was no difference between the need for intensive care unit/postanesthesia care unit and mortality rates.

Conclusions: Although the number of pediatric surgical operations decreased during the normalization period, a successful process was managed in terms of the quality and results of the cases.

Keywords: COVID-19, Pandemic normalization process, Pediatric surgery

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı pediatrik cerrahi operasyonlarında pandemi normalizasyon sürecini değerlendirmektir. pediatrik cerrahi operasyonlarında pandemi normalleşme sürecinin değerlendirilmesi: Üçüncü basamak merkez deneyimi

Materyal ve Metod: Bu, üçüncü basamak bir merkezde yürütülen retrospektif kesitsel ve karşılaştırmalı çalışmadır. Çalışmamıza 917 kişi dahil edildi. Ülkemizde COVID-19 salgınının ilk dalgasının ardından normalleşmenin açıklandığı Haziran 2020 ile ikinci önlem dalgasının başladığı Kasım 2020 arasındaki dönem olarak tanımlandı [Grup 1 (n= 393,42.7%)]. Bir yıl sonra, aynı zaman dilimine (Haziran 2021-Kasım 2021) karşılık gelen ikinci dönem [Grup 2 (n=525, %57,3)] olarak tanımlandı.

Bulgular: Grup 1'in ortalama yaşı 5, Grup 2'nin ortalama yaşı 6 idi (p<0,001). Acil ameliyatlar Grup 2'de daha sık görüldü (%31,1'e karşı %35,4). Genel anestezi her iki grupta da en sık uygulanan anestezi yöntemidir (%98,5'e karşı %97,3). Her iki grupta da en sık batin ameliyatları yapıldı (%48'e karşı %49). Laparoskopik cerrahi uygulanma oranı Grup 1'de %62 iken Grup 2'de %62,1 oldu. Ameliyat öncesi COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) test incelemesi Grup 2'de ve ameliyat sonrası COVID-19 PCR test incelemesi Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Lenfosit ve C-reaktif protein (CRP) serum belirteçleri gruplar arasında benzerdi. Yoğun bakım ünitesi/anestezi sonrası bakım ünitesi ihtiyacı ile ölüm oranları arasında fark yoktu.

Sonuç: Normalleşme sürecinde pediatrik cerrahi operasyonlarının sayısı azalsa da vakaların kalitesi ve sonuçları açısından başarılı bir süreç yönetildi.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Pandemi normalizasyon süreci, Pediatrik cerrahi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Büşra MANDUZ YAVUZ
Dokuz Eylül University School of Medicine,
Department of Anesthesiology and
Reanimation, İzmir, TÜRKİYE

E-mail: busramanduz@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 20.08.2024

Accepted / Kabul tarihi: 09.10.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1536531

The study is an original article produced from the thesis. (Reference number : 10664382; Date: 18/11/2022)

Introduction

Coronaviruses, from the Coronaviridae family, are ribonucleic acid (RNA) viruses. The first descriptions of coronaviruses date back to the 1960s. Different variants are known to cause colds in humans. It was determined that a new type of coronavirus caused disease in humans on 31/12/2019 in Wuhan, China(1). In the following period, the name of the disease was defined as COVID-19 by the World Health Organization (WHO).

Although the symptoms of the disease are similar in children and adults, the frequency and severity of symptoms differs in children (2). A small proportion of children with COVID-19 required hospitalization (2). According to data from the Center for Disease Control and Prevention (CDC), the hospitalization rate in children under the age of 20 was reported to vary between 2.5% and 4.1% until May 2020 (3). Additionally, that report noted that among children hospitalized with COVID-19 until July 2020, around 33% needed care in an intensive care unit, and 6% needed invasive ventilation therapy (3).

The Coronavirus disease-2019 (COVID-19) outbreak was declared an "International Public Health Emergency" by the WHO on 30/01/2020, and the COVID-19 outbreak was declared a global pandemic on 11/03/2020. The Ministry of Health of the Republic of Turkey announced the measures to be taken regarding the COVID-19 epidemic on 17/03/2020. These restrictions were aimed to minimize the density in healthcare institutions and the burden on healthcare professionals. The aim of the restrictions was to use healthcare resources efficiently and rationally in extraordinary conditions caused by the pandemic and to minimize the possibility of contamination among patients and healthcare professionals. It has been pointed out that elective operations should be postponed and special attention should be paid to indication-level compatibility in the use of intensive care units (4). After the coronavirus first wave in our country continued from 11/03/2020 until 01/06/2020, the first normalization attempts started as of this date. For this purpose, according to declaration published by the Ministry of Health, the importance of continuity of health services other than COVID-19 was emphasized. In terms of surgical interventions, it was stated that oncological surgeries, interventions for limb loss, procedures to increase or preserve quality of life or function, and pain treatments should be planned. Additionally, it has been recommended that elective surgical operations be performed in stages. In our country, there is no published data evaluating COVID-19 and anesthesiological characteristics of pediatric surgery cases during the normalization process. Pediatric surgical operations between "June 1, 2020, when the normalization process started, and November 9, 2020, when the second wave measures started", corresponding to the same time period one year later (June 1, 2021-November 9, 2021), were taken as basis in our study. The aim of this research is to make a detailed comparison of two different periods in terms of COVID-19, anesthesia and surgery characteristics.

Materials and Methods

This was a retrospective cross-sectional and comparative research conducted at a tertiary center. The institutional ethical approval was provided (File number:6824-GOA, Registration number: 2021/36-03). Patients or their first degree relatives had signed informed consent forms, permitting their medical data to be utilized for scientific research, provided that their personal identifiers remain confidential. The research was carried out in compliance with the Helsinki Declaration Principles. In our study, 917 patients were included. It was defined as the period between June 2020, when normalization was announced after the first wave of the COVID-19 in our country, and November 2020, when the second wave of measures began [Group 1 (n=393,42.7%)]. One year later was defined as the second period [Group 2 (n=525, 57.3%)], corresponding to the same time period (June 2021-November 2021). Age, gender, American Society of Anesthesiologists (ASA) classification, comorbidities, clinical symptoms, fever, laboratory values, COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) test results, radiological thorax imaging findings, type of surgery, type of anesthesia method, need for intensive care unit/postanesthesia care unit, duration of hospitalization and postoperative mortality data were obtained from hospital records. It was determined that preoperative imaging evaluation, laboratory tests and clinical symptoms' evaluations were made within 24 hours before the operation, and postoperative imaging evaluation, laboratory tests and clinical symptoms' evaluations were made within 24 hours after the operation.

Analyses were performed with SPSS version 26.0. Normality analysis was conducted using the Kolmogorov-Smirnov test. Variables that were not normally distributed were analyzed using the Mann-Whitney U test. The results for these variables were presented as median (minimum-maximum) values for each group. The analysis of categorical data utilized the Chi-square test and Fisher's exact test. These were presented as counts and percentages (%). The results were 95% confidence interval (CI). The p value taken statistically significant was <0.05. The minimum number of cases required to be included in the study was determined to be 785 in order to detect a statistically significant relationship between variables with 80% power, 0.05 margin of error and 0.1 effect size. Calculations were made using the PASS program.

Results

Demographic characteristics of the groups were given in Table 1. The median age of Group 1 was 5 years and Group 2 was 6 years. There existed a difference between the groups (p <0.001). While the rate of patients aged 0-2 years was 38.8% in Group 1, it was 27% in Group 2.

This difference was significant (p<0.001). The other subgroup of ages was higher in Group 2. However, there was no statistical difference. In terms of gender, the groups were similar (p=0.09). Existence of comorbidity was found to be 27.2% in Group 2 and 21.8% in Group 1 (p=0.06).

Table 1. Demographic characteristics of the groups

Variables	Group 1 (n=392, 42.7%)	Group 2 (n=525, 57.3%)	p value*
Age (years)	5 (0-18)	6 (0-18)	0.001
Subgroups of age (n,%)			<0.01
0-2 years	152 (38.8%)	142 (27%)	
3-6 years	77 (19.6%)	122 (23.2%)	0.1
7-11 years	78 (19.9%)	129 (24.6%)	0.09
12-18 years	85 (21.7%)	132 (25.1%)	0.2
Gender (n,%)			
Female	139 (35.5%)	159 (30.3%)	0.09
Male	253 (64.5%)	366 (69.7%)	
Existence of comorbidity (n,%)	86 (21.8%)	143 (27.2%)	
Respiratory system diseases	3 (0.8%)	15 (2.9%)	
Genitourinary diseases	16 (4.1%)	20 (3.8%)	
Musculoskeletal diseases	3 (0.8%)	9 (1.7%)	
Neurological diseases	18 (4.6%)	27 (5.1%)	
Endocrine diseases	7 (1.8%)	7 (1.3%)	
Hematological diseases	17 (4.3%)	18 (3.4%)	0.06
Cardiovascular system diseases	8 (2%)	10 (1.9%)	
Gastrointestinal system and metabolism diseases	10 (2.6%)	24 (4.6%)	
Rheumatological diseases	1 (0.3%)	1 (0.2%)	
Psychiatric diseases	3 (0.8%)	8 (1.5%)	
Genetic diseases	0 (0%)	4 (0.8%)	

*Mann-Whitney U test was used for numerical data and Chi-square test was used for categorical data.

The surgical evaluation of groups was shown in Table 2. ASA I risk score was the subgroup with the highest frequency in both groups (76.8% vs 73.1%). On the other hand, ASA V risk score was the subgroup with the lowest rate in both groups (0.3% vs 0%). Emergency surgery was more common in Group 2 (31.1% vs 35.4%). But the groups were similar (p=0.1). General anesthesia is the most commonly performed anesthesia method in both groups (98.5% vs 97.3%). The groups did not differ in terms of anesthesia type (p=0.2). Regional anesthesia was not performed in any of the cases. Since regional anesthesia is not performed in any case, the type of anesthesia is not important. Abdominal operations were the most common in both groups (48% vs

49%). This group was followed by genital operations (18.5% vs 23.8%). The groups were similar regarding the type of surgery (p=0.1). While the rate of laparoscopic surgery was 62% in Group 1, it was 62.1% in Group 2 (p=0.9). When 917 patients were analyzed, it was determined that 23% (211/917) had an emergency appendectomy operation, while 18.1% (166/917) had a circumcision operation. In Group 1, the most common operation was emergency appendectomy in 19.2% (77/392), followed by circumcision in 13.5% (53/392). In Group 2, the most common operation was emergency appendectomy in 25.5% (134/525), followed by circumcision in 21.5% (113/525).

Table 2. The surgical evaluation of groups

Variables	Group 1 (n=392, 42.7%)	Group 2 (n=525, 57.3%)	p value*
ASA risk score (n,%)			
I	301 (76.8%)	384 (73.1%)	
II	70 (17.9%)	119 (22.7%)	0.3
III	15 (3.8%)	16 (3%)	
IV	15 (3.8%)	6 (1.1%)	
V	1 (0.3%)	0 (0%)	
Emergency surgery (n,%)	122 (31.1%)	186 (35.4%)	0.1
Type of anesthesia (n,%)			
General	386 (98.5%)	511 (97.3%)	0.2
Sedation	6 (1.5%)	14 (2.7%)	
Type of surgery (n,%)			
Abdominal	188 (48%)	257 (49%)	
Genital	73 (18.6%)	125 (23.8%)	
Urological	44 (11.2%)	37 (7%)	
Port interventions	26 (6.6%)	34 (6.5%)	
Bronchoscopy	17 (4.3%)	14 (2.7%)	0.1
Endoscopy	8 (2%)	16 (3%)	
Anorectal	8 (2%)	12 (2.3%)	
Thoracic	8 (2%)	9 (1.7%)	
Head-neck	9 (2.3%)	5 (1%)	
Others	11 (2.8%)	26 (3%)	
Laparoscopic surgery (n,%)	243 (62%)	326 (62.1%)	0.9

ASA: American Society of Anesthesiologists

*Mann-Whitney U test was used for numerical data and Chi-square test was used for categorical data.

Clinical, laboratory and imaging features of the groups were compared in Table 3. The median preoperative fever was 36.6°C (36°C-37.6°C) in Group 1 and 36.7°C (36°C-39°C) in Group 2. This difference was statistically significant ($p<0.001$). But, there was no difference among the groups in the preoperative fever subgroup ($>37.2^{\circ}\text{C}$) evaluation (44% vs 69%, $p=0.3$). Preoperative cough symptom was statistically significantly higher in Group 1 (7.6% vs 3.6%, $p=0.01$). Preoperative radiological thorax findings was 16.5% in Group 1 and 12.3% in Group 2 ($p=0.07$). Existence of pathological findings in preoperative radiological thorax evaluation was higher in Group 1 (3% vs 1.5%, $p=0.5$). Preoperative COVID-19 PCR test examination was lower in Group 1 (89.5% vs 99.8%, $p<0.001$). Preoperative positive COVID-19 PCR test result was similar between groups (0.5% vs 0.3%, $p=0.6$). The median postoperative fever was 36.6°C (36.1°C-37.6°C) in Group 1 and 36.7°C (36.2°C-38.5°C) in Group 2. This difference was statistically significant ($p=0.02$). There was no difference among the groups in the postoperative fever subgroup ($>37.2^{\circ}\text{C}$) evaluation (14% vs 24%, $p=0.4$). Postoperative radiological thorax evaluation

was 16.5% in Group 1 and 12.3% in Group 2 ($p=0.07$). Existence of pathological findings in postoperative radiological thorax evaluation was higher in Group 2 (3% vs 4.6%, $p=0.6$). Postoperative COVID-19 PCR test examination was lower in Group 2 (9.9% vs 3.4%, $p<0.001$). Postoperative positive COVID-19 PCR test result was not different between groups (5% vs 5.5%, $p=0.9$). Preoperative white blood cell (WBC), lymphocyte and c-reactive protein (CRP) parameters were similar between groups (9.4 vs 9.2, $p=0.9$; 3 vs 2.8, $p=0.3$; 3.6 vs 4, $p=0.5$, respectively). There existed a statistically significant difference in postoperative WBC Group 2 (10.1 vs 11, $p=0.03$). Postoperative lymphocyte and CRP parameters were similar among groups (1.6 vs 1.3, $p=0.07$; 10.2 vs 27, $p=0.06$, respectively).

The postoperative period of groups was evaluated in Table 4. More intensive care unit/post anesthesia care unit needs were detected in Group 1 (6.4% vs 5%, $p=0.3$). Although the median duration of hospitalization was 2 days in both groups, there existed a significant difference in Group 2 ($p<0.001$). Three patients (0.6%) in Group 2 and one patient (0.3%) in Group 1 died. The groups were similar ($p=0.4$).

Table 3. The comparison of clinical, laboratory and imaging features of the groups

Variables	Group 1 (n=392, 42.7%)	Group 2 (n=525, 57.3%)	p value*
Preoperative fever ($^{\circ}\text{C}$)	36.6°C (36-37.6)	36.7°C (36-39)	<0.001
Preoperative fever subgroup ($>37.2^{\circ}\text{C}$) (n,%)	44 (11.2%)	69 (13.1%)	0.3
Preoperative cough symptom (n,%)	30 (7.6%)	19 (3.6%)	0.01
Preoperative radiological thorax evaluation (n,%)	65 (16.5%)	65 (12.3%)	0.07
Existence of pathological findings in preoperative radiological thorax evaluation (n,%)	1/65 (1.5%)	2/65 (3%)	0.5
Preoperative COVID-19 PCR test examination (n,%)	351 (89.5%)	524 (99.8%)	<0.001
Preoperative positive COVID-19 PCR test result (n,%)	2/351 (0.5%)	2/524 (0.3%)	0.6
Postoperative fever ($^{\circ}\text{C}$)	36.6°C (36.1-37.6)	36.7°C (36.2-38.5)	0.02
Postoperative fever subgroup ($>37.2^{\circ}\text{C}$) (n,%)	14 (3.5%)	24 (4.5%)	0.4
Postoperative radiological thorax evaluation (n,%)	65 (16.5%)	65 (12.3%)	0.07
Existence of pathological findings in postoperative radiological thorax evaluation (n,%)	2/65 (3%)	3/65 (4.6%)	0.6
Postoperative COVID-19 PCR test examination (n,%)	39 (9.9%)	18 (3.4%)	<0.001
Postoperative positive COVID-19 PCR test result (n,%)	2/39 (5%)	1/18 (5.5%)	0.9
Preoperative WBC (10X3/u/L) (n,%)	9.4 (0.2-86)	9.2 (0.3-91)	0.9
Preoperative lymphocyte (10X3/u/L) (n,%)	3 (0.1-28.4)	2.8 (0.1-45)	0.3
Preoperative CRP (mg/L) (n,%)	3.6 (0.2-369)	4 (0.1-576)	0.5
Postoperative WBC (10X3/u/L) (n,%)	10.1 (0.1-25.1)	11 (0.4-59.7)	0.03
Postoperative lymphocyte (10X3/u/L) (n,%)	1.6 (0.1-10.4)	1.3 (0-13.8)	0.07
Postoperative CRP (mg/L) (n,%)	10.2 (0.2-290)	27 (0.2-291)	0.06

COVID-19: Coronavirus disease-19; PCR: Polymerase chain reaction; WBC: White blood cell; CRP: C-reactive protein

*Mann-Whitney U test was used for numerical data and Chi-square test was used for categorical data.

Table 4. The evaluation of the postoperative period

Variables	Group 1 (n=392, 42.7%)	Group 2 (n=525, 57.3%)	p value*
Need for intensive care unit/post anesthesia care unit (n,%)	25 (6.4%)	26 (5%)	0.3
Duration of hospitalization (days)	2 (1-40)	2 (1-132)	<0.001
Mortality (n,%)	1 (0.3%)	3 (0.6%)	0.4

*Mann-Whitney U test was used for numerical data and Chi-square test was used for categorical data.

Discussion

In terms of gender, the groups were similar. The median age of Group 1 was found to be lower than Group 2. On the other hand, in the subgroup analysis, a higher proportion of patients in the 0-2 age subgroup was reported during the normalization period. On the contrary, older age of subgroups

were at higher rates in the Group 2. This difference was statistically significant. Primarily, the fact that surgical interventions that could not be postponed during the normalization period were performed in our hospital revealed this difference. During the pandemic period, there was concern about the transmission of the disease in society. Secondly, we think

that during the normalization period, younger cases were admitted to the hospital by their families. In this regard, Park P. et al. presented reports consistent with the results of our study (5).

Studies comparing pediatric surgeries with the pandemic period and after have concluded that fewer surgeries were performed during the pandemic period (6,7). In the pandemic normalization period, 31.1% of the cases were operated on emergently, and in the second period, 35.4% of the cases were operated on emergently. It can be expected that more emergency surgeries will be received at the normalization period. However, we predicted that there would be no difference between the Group 1 and Group 2, thanks to the fact that the operations of emergency cases were not ceased and did not accumulate during the pandemic period.

Considering the type of anesthesia, general anesthesia was predominantly preferred, followed by sedation anesthesia. There was no case of surgery under regional anesthesia. No significant difference was detected between anesthesia performance in both periods. In the surgical initiation guides prepared for adult cases, interventions under regional anesthesia generally come to the fore (8). In children, regional anesthesia is mostly aimed at relieving postoperative pain, and since our case population generally consists of procedures requiring general anesthesia. The general anesthesia has been the predominant practice.

Many studies in the literature have shown that laparoscopic surgery is less traumatic and causes less inflammation perioperatively than open technique surgery (9,10). It is known to shorten the hospitalization period in the postoperative period and provide a faster return to daily activities. A shorter hospital stay means less time for companions to stay in the hospital. Moreover, in a special situation such as a pandemic, the personnel and equipment requirements for laparoscopy are higher than for open surgery, and there have been concerns that the pneumoperitoneum created increases aerosol contamination (11). Laparoscopic surgeries can be performed by using special technical measures that include preventing aerosol dispersion, such as the use of filters/suction or adapted systems. Monopolar and bipolar energy use should be kept to a minimum to prevent excessive surgical smoke production and particle aerosolization (11). In our study, no difference was observed between periods. The high level of laparoscopy experience of the surgical team and careful implementation of precautions against aerosol exposure prevented differences between periods.

When postoperative PCR test data was examined; during the pandemic normalization period, 2 out of 39 cases that underwent post-operative PCR testing were found to be positive. When the second period was examined, postoperative PCR test was performed to 18 cases and the postoperative PCR test of 1 case was found positive. In both groups, the cases with PCR positivity in the postoperative period are the same as the cases with PCR positivity in the preoperative period. No new cases with PCR positivity were detected in the post-

operative period in either Group 1 or Group 2. In the systematic review by Prasad et al., it was reported that even with preoperative COVID-19 screening, the risk of complications continued in cases with positive COVID infection within one month after elective surgery (12). Therefore, there is a need for more rigorous preoperative screening and vigilant postoperative monitoring in these individuals. The stress induced by surgery might theoretically render individuals with weakened immune systems more susceptible to contracting COVID-19 infection either in the hospital or within the community during the immediate postoperative period (12). However, there was no increase in test positivity in our study cohort. This situation can be interpreted as the effectiveness of inspection, sanitation and isolation mechanisms. A statistically significant difference was detected in preoperative COVID-19 PCR test examination Group 2 and postoperative COVID-19 PCR test examination Group 1. We think that the reason why the preoperative COVID-19 PCR test examination rate is higher in Group 2 is the effect of the anxiety caused by coronavirus on healthcare professionals and patients. On the other hand, we hypothesize that the lower rate of postoperative COVID-19 PCR test examination in Group 2 is due to the approach of clinical finding follow-up instead of test-based applications.

According to Jackson et al.'s study, fever (58%) and cough (50%) were the two most often reported symptoms in pediatric COVID-19 patients who were exhibiting symptoms (13). In Group 2, preoperative and postoperative fever were statistically significantly different. However, fever rates above $>37.2^{\circ}\text{C}$ did not differ between groups in both the preoperative and postoperative periods. Additionally, the rate of cough symptoms in Group 1 was more than twice that of Group 2. Radiological thorax evaluations (direct thorax radiography or thorax computed tomography) performed for various indications before and after surgery were 16.5% in Group 1 and 12.3% in Group 2 for both periods. Pathological radiological findings due to COVID-19 in the preoperative and postoperative periods were found to be similar between the groups.

Since the course of COVID-19 disease is atypical in the pediatric population and PCR results can be misleading, lymphopenia, leukopenia and high CRP levels have become important in the diagnosis of the disease (14–16). In this current research, there existed no difference among the groups regarding preoperative WBC, lymphocyte, and CRP. Similarly, postoperative lymphocyte and CRP were similar between groups. Postoperative WBC was statistically significantly different in Group 2, but this could not be primarily attributed to coronavirus infection.

More intensive care unit/postanesthesia care unit needs were detected in Group 1. Although in both groups the median duration of hospitalization was 2 days, there existed a significant difference in Group 2. Three patients (0.6%) in Group 2 and one patient (0.3%) in Group 1 died. We think that these differences in our study are related to the heterogeneous patient population rather than COVID-19.

The retrospective design, heterogeneous population and heterogeneous surgery type of the study cohort were the limitations of our study. On the other hand, the large number of our study cohort, the lack of studies evaluating the normalization process in the literature, and the fact that it includes experiences in tertiary care center were the strengths of our study.

In conclusion, despite the decrease in the number of pediatric surgical operations during the normalization period, a successful process was observed in the tertiary center. It is very important to share our experiences against this pandemic and future pandemics that threaten human life.

Ethical Approval: All procedures performed were in accordance with the ethical standards of the institutional committee (File number:6824-GOA, Registration number: 2021/36-03) and with the Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Author Contributions:

Concept: B.M.Y., V.H., Ç.G.O.

Literature Review: B.M.Y., D.G.İ.

Design : B.M.Y.

Data acquisition: B.M.Y., O.Y.

Analysis and interpretation: B.M.Y., V.H., İ.E.İ.

Writing manuscript: B.M.Y., O.Y.

Critical revision of manuscript: Ç.G.O.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar;323(11):1061–9.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-765.
- Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Kambhampati A, Chai S, Reingold A, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1081-1088.
- Sağlık Bakanlığı Elektif İşlemlerin Ertelenmesi ve Diğer Alınacak Tedbirler. 2020;;8–9.
- Park P, Laverde R, Klazura G, Yap A, Bvulani B, Ki B, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Pediatric Surgical Volume in Four Low- and Middle-Income Country Hospitals: Insights from an Interrupted Time Series Analysis. *World J Surg*. 2022 May;46(5):984–93.
- Melander S, Almström J, Enlund G, Frykholm P. The COVID-19 pandemic first wave in Sweden: A national registry study of the effects on pediatric anesthesia and surgery. *Paediatr Anaesth*. 2021 Aug;31(8):846–53.
- Fu MZ, Islam R, Singer EA, Tabakin AL. The Impact of COVID-19 on Surgical Training and Education. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb;15(4).
- Cappelleri G, Fanelli A, Ghisi D, Russo G, Giorgi A, Torrano V, et al. The Role of Regional Anesthesia During the SARS-CoV2 Pandemic: Appraisal of Clinical, Pharmacological and Organizational Aspects. *Front Pharmacol*. 2021;12:574091.
- Krikri A, Alexopoulos V, Zoumakis E, Katsaronis P, Balafas E, Kouraklis G, et al. Laparoscopic vs. open abdominal surgery in male pigs: marked differences in cortisol and catecholamine response depending on the size of surgical incision. *Hormones (Athens)*. 2013;12(2):283–91.
- Siekmann W, Eintrei C, Magnuson A, Sjölander A, Matthiesen P, Myrelid P, et al. Surgical and not analgesic technique affects postoperative inflammation following colorectal cancer surgery: a prospective, randomized study. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel*. 2017 Jun;19(6):O186–95.
- Goel P, Basu AK. Laparoscopy during the COVID-19 Pandemic: Absence of Evidence is not Evidence of Absence. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2020;25(4):195–200.
- Prasad NK, Lake R, Englum BR, Turner DJ, Siddiqui T, Mayorga-Carlin M, et al. Increased complications in patients who test COVID-19 positive after elective surgery and implications for pre and postoperative screening. *Am J Surg*. 2022 Feb;223(2):380–7.
- Jackson WM, Price JC, Eisler L, Sun LS, Lee JJ. COVID-19 in Pediatric Patients: A Systematic Review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2022 Jan;34(1):141–7.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497–506.
- Toba N, Gupta S, Ali AY, ElSaban M, Khamis AH, Ho SB, et al. COVID-19 under 19: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Jun;56(6):1332–41.
- Qi K, Zeng W, Ye M, Zheng L, Song C, Hu S, et al. Clinical, laboratory, and imaging features of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr;100(15):e25230.

A Study on the Development of a Health Literacy Assessment Scale

Sağlık Okuryazarlığı Değerlendirme Ölçeği Geliştirme Çalışması

Rüstem KUZAN¹ , Burcu BEYAZGÜL² , Doğukan KARADAĞ² 

¹Public Health, Ergani District Health Department, Diyarbakır, TÜRKİYE

²Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Harran, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: The study aims to develop a Health Literacy Assessment Scale (HLAS) that would be applied to 18+ year-old individuals in Şanlıurfa, can be understood by the society, and fits to their sociocultural levels, as well as aiming to assess the effects of some sociodemographic variables that are thought to affect the scale scores.

Materials and Methods: The research is of methodological type. The study data were collected in Zeliha Öncel Family Healthcare Center, which has 6 units and is located in Haliliye district, between 01.07.2021 and 15.08.2021. 100 for the first pilot, 100 for the second pilot and 330 for the main study were included in the study. The items in the scale were created by the researcher to determine the level of health literacy.

Results: Total median scores were found to be higher among males in comparison to females, among the age groups of 18-24 and 25-34 years in comparison to other age groups, among university graduates in comparison to other educational levels, among non-married and divorced/separated individuals in comparison to other marital statuses, and among those having social security in comparison to others.

Conclusions: As a result of this study, it was determined that the candidate scale, which was supported by validity and reliability analyzes, could be used to evaluate the health literacy of individuals in the region.

Keywords: Health Literacy, scale development, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışma, Şanlıurfa'daki 18 yaş üstü bireylere uygulanabilecek, toplum tarafından anlaşılabilir ve sosyokültürel düzeylerine uygun bir Sağlık Okuryazarlığı Değerlendirme Ölçeği (SOYDÖ) geliştirmeyi ve ölçek puanlarını etkileyebileceği düşünülen bazı sosyodemografik değişkenlerin etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: Araştırma metodolojik türdedir. Çalışma verileri 01.07.2021-15.08.2021 döneminde, Haliliye ilçesinde bulunan ve 6 birim barındıran Zeliha Öncel Aile Sağlığı Merkezi'nde toplanmıştır. Çalışmaya birinci pilot için 100, ikinci pilot için 100 ve ana çalışma için 330 kişi dâhil edilmiştir. Ölçekte yer alan maddeler sağlık okuryazarlığı düzeyini belirlemek amacıyla araştırmacı tarafından oluşturulmuştur.

Bulgular: Toplam medyan puanları erkeklerde kadınlara göre, 18-24 ve 25-34 yaş gruplarında diğer yaş gruplarına göre, üniversite mezunlarında diğer eğitim düzeylerine göre, evli olmayanlarda ve boşanmış/ayrı yaşayanlarda diğer medeni durumlara göre ve sosyal güvencesi olanlarda diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma sonucunda geçerlilik ve güvenilirlik analizleri ile desteklenen aday ölçeğin bölgedeki bireylerin sağlık okuryazarlığını değerlendirmek için kullanılabileceği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sağlık Okuryazarlığı, ölçek geliştirme, Türkiye

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Doğukan KARADAĞ

Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Harran, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dogukankaradag44@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 29.05.2024

Accepted / Kabul tarihi: 17.10.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1491977

Introduction

In the last century, the concept of health has been explained based on the parameters such as the absence of the conditions such as disability and disease. This definition is insufficient nowadays due to the longer life expectancy and the concept of quality life among individuals around the world (1). Given the regulation prepared and enacted by the World Health Organization (WHO) in the year 1948, health was defined as a wholistic wellness of individuals from social, psychological, and physical aspect (2).

One of the factors determining our health from a social aspect is the relationship between health and education. Health literacy (HL) is at the intersection between education and health (3). Considering the definition by the WHO, HL refers to having the knowledge, trust, and skill levels required to improve personal and public health. As can be understood from the definition, HL is far beyond individuals gaining information about their own health and getting an appointment from a healthcare institution to protect their health. For HL levels of individuals to increase, it is necessary to improve their access to health-related information and gain them the skill to make use of this information to increase their health levels (4).

Low level of health literacy causes risky outcomes such as high death rates, poor results in general public health indicators, inequalities in health, and increases in healthcare expenses. Individuals should have a sufficient level of HL in order to have self-responsibility for their health and to seek and find treatments to protect and improve their health and cure their diseases when sick (5, 6).

Nutbeam divided the HL into 3 dimensions: functional HL, interactive HL, and critical HL. The functional (fundamental) HL level requires having knowledge of the fundamental health subjects. At the level of interaction HL, an individual is expected to put the knowledge, which he/she has in the functional HL, into practice. At the level of critical HL, by making use of personal health knowledge, an individual should analyze his/her medical condition and reveal the personal or social benefit (7).

An ideal HL measurement instrument should have features comprehensively explaining the personal characteristics of each patient in order to customize the health information and needs for each individual (8). It is quite difficult to develop a HL measurement tool that can be applied to different societies and accepted by everyone. Although there are various measurement instruments, there are significant gaps in measuring and detecting the HL level (9). More advanced and comprehensive tests are needed in order to educate children and adults on health problems, convey public health-related information to society in a more comprehensive and understandable way, and understand the gaps between the existing studies on this subject and the demands of society (10).

The present study aims to develop a Health Literacy Assessment Scale (HLAS) that would be applied to 18+ year-old individuals in Şanlıurfa, can be understood by the society, and

fits to their sociocultural levels, as well as aiming to assess the effects of some sociodemographic variables that are thought to affect the scale scores.

Materials and Methods

Research Type

The present study is a methodologic study.

Study Universe and Sample Selection

Within the context of this study, as performed in previous studies as a standard, 2 pilot applications were performed and then the reliability and validity of the draft scale were tested in the main application. In the first pilot application testing the items of the scale, 100 individuals were involved. Then, 100 more individuals were involved in the second pilot application. During the scale development process, the principle is to involve 5 to 20 folds of the number of items in the scale to calculate the number of participants (11). Since there were 33 items in the scale as of the second pilot application, the sample size was calculated to be 10 folds of the number of items and 330 individuals were involved.

The study data were collected in Zeliha Öncel Family Healthcare Center, which has 6 units and is located in Haliliye district, between 01.07.2021 and 15.08.2021. The data collection was performed by researchers by using the face-to-face interview method. In the present study, individuals aged 18 years or older and having no communication or language problems were employed. This study was conducted in accordance with the ethical principles stated in the "declaration of Helsinki" adopted by the World Medical Association (12).

Ethical Approval

The present research was approved by the Clinical Studies Ethics Committee of the Medical Faculty of Harran University (Session Nr.11, date 07.06.2021, decree Nr. HRU 21.11.16). The approval for the field study was obtained on 30.06.2021 with the decree Nr. E-49781372-773.99 by Şanlıurfa Provincial Health Directorate. After providing information about the study, the participants gave their consent verbally and in writing.

Data Collection Method

The form used in data collection consists of two sections. In the first section, there are 7 items questioning the sociodemographic characteristics such as age, gender, educational level, marital status, income level, and social security and employment statuses. In the second section, there is the 33-item scale developed in order to measure and assess the level of HL.

Development of the Scale Form

In order to establish the item pool for the draft scale, after a literature review, researchers created 54 items in order to comprehensively investigate all aspects of HL. This item pool was analyzed by a team of 5 experts in terms of the understandability of items and their suitability for society. After

this process, 14 items thought to not fit the theoretical structure of the scale were excluded.

The scale was designed as a 4-point Likert-type scale (1: Never, 2: Sometimes, 3: Most times, and 4: Always). The responses were rated as follows: Never: 0 points, Sometimes: 1 point, Most times: 2 points, and Always: 3 points.

The draft scale was applied to a group of 20 individuals face-to-face. By collecting opinions and suggestions on how to modify the items in order to have them understood more by the citizens in the region, the scale was revised. Then, it was sent to 15 experts to examine from the contextual validity. After gathering the expert opinions, frequency values were calculated for each item and the items were assessed using the method of Lawshe. In this method, the assessments are made using values such as Context Validity Ratio (CVR) and Context Validity Index (CVI) (13). CVR is calculated by dividing the total number of experts stating that an item fits by the half of the total number of experts and then subtracting 1 from the result. CVR value higher than 0.60 for 15 experts was considered to be positive for the item (14). Ten items found to have lower CVR values were excluded from the scale. The items, which experts were asked to be modified, were assessed and corrected as necessary. There was a consensus that 3 items on the scale were measuring different aspects at the same time and those items were excluded from the scale. In conclusion, the 33-item scale was ready for the first pilot application.

A hundred individuals were reached for the first application. The suitability of the items was assessed and the items with total correlation values lower than 0.30 were revised by obtaining suggestions from the experts. No item was excluded in the first application. The items revised after the first application were applied to another group of 100 individuals. At this point, since no item was found to have total correlation value lower than 0.30, no items were excluded and the main application was initiated. Considering the principle of 5-20 folds of the number of items, the main process was carried out with 330 individuals. Six items in the draft scale were directed reversely. These items were considered while scoring and they were scored reversely while calculating the total score.

Statistical Analysis

The statistical analyses in the present study were conducted using SPSS Version 20 (Armonk, New York: IBM Corp.) software. The categorical data of participants were expressed using frequency distributions and percentages, whereas numerical data were presented using mean values, standard deviations, median values, and minimum-maximum values. The fitness of data to normal distribution was tested using Kolmogorov Smirnov- Shapiro Wilk, Skewness and Kurtosis properties, variation coefficient, and histogram graphs. If the normal distribution was found in the scale score and participant characteristics, independent groups t-test, one-way variance analysis, and Pearson's correlation values were used. In case of non-normal distribution, their non-parametric equivalents (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis Variance

Analysis, and Spearman Correlation analysis) were used. Statistical values with $p < 0.05$ were considered significant.

Validity Test

The structural validity of the scale was tested using Explanatory Factor Analysis (EFA) and Confirmatory Factor Analysis (CFA). EFA was used in identifying the subdimensions and in the reduction of the data. If the sample size is sufficient for analysis was tested using Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) coefficient and Barlett sphericity test. Since EFA revealed that 7 items were overlapping, those items were excluded from the draft scale. CFA process was initiated since the scale was explaining the explicit and implicit variables with 3 subdimensions and 26 items. Since CFA examines the relationships between structures rather than those between variables, the dimensions found with EFA were validated. The items, which were first abbreviated using the capital letters of dimensions, were coded using the item numbers and capital letters of 3 dimensions as functional/communicational (a), practice (b), and critical (c) in CFA. To better represent the structure, modifications were made on the items between a5 and a6, c5 and c7, and a2 and a13.

Reliability Test

In order to determine the scale's error-free status and variability by cases, the inner consistency and stability analyses were performed. Internal consistency was tested using Cronbach's Alpha coefficient and item total correlation. Stability was tested using test-retest and Intraclass Correlation Coefficient (ICC). The scale was conducted on 20 individuals and then re-conducted 4 weeks later on the same individuals. It was tested if the data fit the normal distribution. As a result of the normal distribution analyses, the dependent groups were subjected to t-test and Pearson's correlation test. The statistical significance was set at $p < 0.05$ in the analyses.

As a result of the validity and reliability analyses, it was determined that the final form of the Health Literacy Assessment Scale (HLAS) consisting of 3 dimensions and 26 items and developed in order to assess the HL level could be used.

Results

Sociodemographic Characteristics of Participants and Descriptive Results

The sociodemographic results of the research are reported over 330 individuals participating in the main application. The mean age of participants was 41.80 ± 14.41 years (min: 18, max: 77, median: 41.50). Of the participants, 56.4% were female, 23.6% were literate, 79.4% were married, 68.8% were not working in a paid job, 85.4% were in lower social class, and 65.5% had social security within the scope of Social Security Institution (SGK) (Table-1). Considering the educational level by age, literacy level was found to decrease with advancing age. The percentages of the educational level of secondary school and high school in the age groups of 18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, and 65 and older were calculated to be 84.7%, 52.2%, 20.9%, 20.9%, 17.0%, and 23.8%, respectively.

Table 1. Sociodemographic Characteristics of Participants

	n	%
Gender		
Female	186	56,4
Male	144	43,6
Age groups		
18-24 years old	46	13,9
25-34 years old	71	21,5
35-44 years old	67	20,3
45-54 years old	72	21,8
55-64 years old	53	16,1
65 years and older	21	6,4
Education status		
Illiterate	78	23,6
Literate	23	7,0
Elementary School	110	33,4
Secondary School	40	12,1
High School	42	12,7
University and higher	37	11,2
Marital status		
Non-married	50	15,2
Married	262	79,4
Divorced-separated	8	2,4
Widow	10	3,0
Employment status		
Employed	103	31,2
Unemployed	227	68,8
Social security		
SGK	216	65,5
Other	37	11,2
None	77	23,3
Social class		
Lower social class	282	85,4
Medium social class	31	9,4
Upper social class	17	5,2
Income level		
Income is less than expenses	166	50,3
Income equals expenses	151	45,8
Income is higher than expenses	13	3,9
Total	330	100

Structural Validity**Explanatory Factor Analysis**

The scale was initially designed to have 4 dimensions (functional, communicational, practice, and critical) and then EFA was conducted. After the EFA, since the structure of the scale did not fit the 4-dimensional one, EFA was repeated for 3 dimensions. After the repeated EFA, there were 3 dimensions having eigenvalue higher than 1 and explaining 60.80% of the total variance.

Since the inter-item correlation levels were found to be higher than 0.30, it was thought that there were relationships between the items and Promax, one of the curvilinear axis rotation methods, was chosen. It was determined in which dimension the items were. The items having loads higher than 0.30 in multiple dimensions were examined.

The items with a difference between factor loads lower than 0.101 were considered overlapping items. In this parallel, starting from the overlapping items with the lowest difference, the analysis was repeated by excluding the items one by one. In conclusion, the items P2, P4, P8, P9, C5, C6, and C8 found to be overlapping were excluded from the draft scale. (P=practice, C=criticize)

As a result of the repeated EFA, the first and second dimensions were combined (fundamental and communicational). In its final form, the scale had 3 dimensions and 26 items and the process continued. The dimensions were named as follows: (1) Fundamental and communicational, (2) Practice, (3) Critical / assessment.

The fundamental/communicational dimension consists of 13 items, practice dimension consists of 6 items, and critical/assessment dimension consists of 7 items. The factor structure of the scale is presented in Table 2. The eigenvalue of fundamental/communicational dimension was found to have the eigenvalue of 11.88 and explain

45.72% of the variance, whereas the practice dimension was found to have the eigenvalue of 2.65 and explain 10.21% of the variance and critical/assessment dimension was found to have the eigenvalue of 1.26 and explain 4.87% of the variance.

Table 2. Factor structure of the scale

	Dimensions		
	1	2	3
F1	0.752		
F2	0.788		
F3	0.728		
F4	0.868		
F5	0.766		
F6	0.876		
F7	0.846		
F8	0.796		
F9	0.842		
C1	0.720		
C2	0.755		
C3	0.762		
C4	0.659		
P1		0.710	
P3		0.567	
P5		0.689	
P6		0.647	
P7		0.556	
P10		0.650	
CA1			0.556
CA2			0.739
CA3			0.678
CA4			0.713
CA7			0.524
CA9			0.688
CA10			0.647

F: Fundamental, C: Communicational, P: Practice, CA:Critical/Assessment

Confirmatory Factor Analysis

It is used in order to determine if a score can be obtained from the current subdimensions and sum of the subdimension scores of the draft scale, theoretical frame of which was established using EFA. After the CFA analysis, it can be seen in Figure 1 that score can be obtained from the subdimensions and from the sum. It was decided to make modi-

fication to make fit indices more suitable and to better represent the structure. Among the modification options recommended by Amos software, 3 modification options (between a5 and a6, c5 and c7, and a2 and a13) determined to reduce the X2/sd value the most were preferred and 3 modifications were made. Fit indices obtained after the modification are presented in Table 3. It can be seen that the draft scale had acceptable and good fit indices.

Table 3. Confirmatory factor analysis fit indices.

	Fit values of the model	Good fit criteria	Acceptable fit criteria	Level of fitness
X2/df	4.82	0< X2/sd<2	2< X2/sd<5	Acceptable
RMSEA	0.010	0<RMSEA<0.005	0.05<RMSEA<0.01	Acceptable
CFI	0.96	0.97-1	0.95-0.97	Acceptable
NFI	0.95	0.95-1	0.90-0.95	Good
RFI	0.94	0.90-1	0.85-0.90	Good
IFI	0.96	0.97-1	0.95-0.97	Acceptable

X2/sd: ratio of X2 statistics to the degree of freedom (df), RMSEA: root mean square error of approximation, CFI: comparative fit index, NFI: normed fit index, RFI: relative fit index, IFI: incremental fit index

Reliability Results of the Main Application

The Cronbach’s alpha coefficient of the main scale was calculated to be 0.950. The dimensions were examined separately and their internal consistency coefficients were calculated.

In order to assess the consistency of the scale, the form of the scale consisting of 3 dimensions and 26 items was conducted on 21 individuals. After 4 weeks, the measurement was repeated. While the mean score in the first measurement was 54.85 ± 9.28 points, the mean score after 4 weeks was found to be 55.47 ± 9.74 . It was determined

that there was no statistically significant difference between the repeated measurements ($p=0.675$) (Table-4).

The correlation between the measurements was determined to be positive (in the same direction), at high level, and statistically significant ($p<0.001$). Pearson’s correlation coefficient was calculated to be 0.756. The interclass correlation coefficient (ICC) between the two measurements was 0.860. As a result of these measurements, the scale, consistency of which was measured using test-retest method, was found to perform the measurement at the same consistency for the same people.

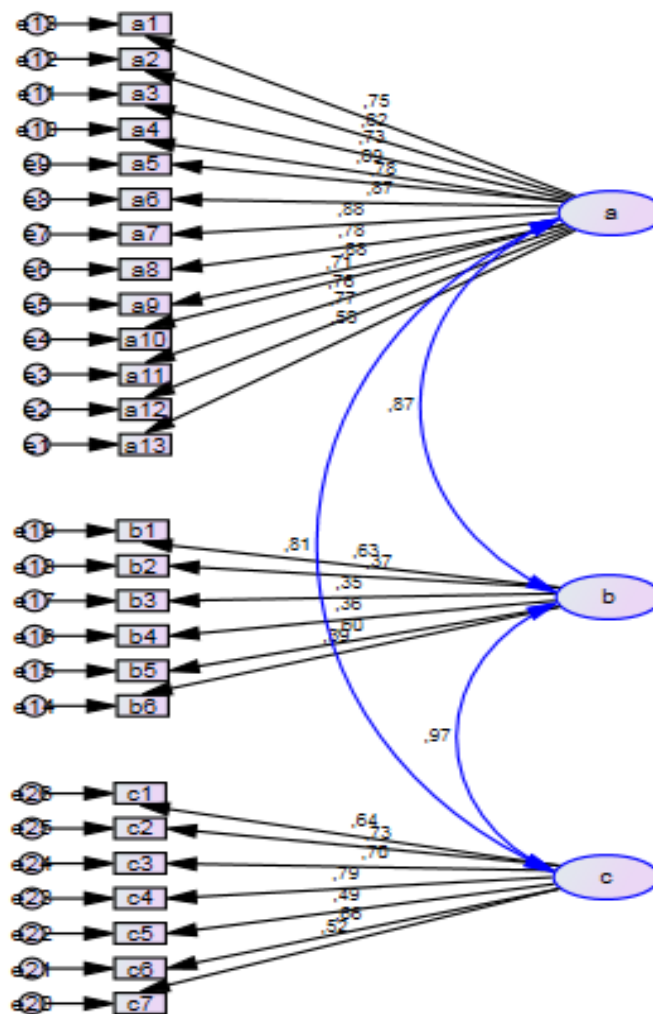


Figure 1. Confirmatory factor analysis of the scale.

Table 4. Test-retest analysis of the scale

	Mean ±Standard deviation	T*	P*
First measurement	54.85±9.28		
Measurement after 4 weeks	55.47±9.74	0.426	0.675

*Dependent Samples T-test

Table 5. Relationship of total scores with sociodemographic characteristics (n=330).

	Med (Min-Max)	Mean ± SD	Test statistics	P value
Gender				
Female	38.00(9-78)	40.93±18.20	MWU= 9986.50	<0.001
Male	49.00(12-75)	48.50±15.43		
Age groups				
18-24	54.50(16-76)	53.41±15.48*	Chi-Square **=29.35	<0.001
25-34	51.00(11-78)	49.18±16.90*		
35-44	41.00(13-78)	42.07±17.41		
45-54	37.00(9-71)	38.25±15.72		
55-64	37.00(12-72)	40.49±18.11		
65 and older	41.00(21-71)	44.52±16.32		
Educational level				
Illiterate	25.00(12-61)	26.63±9.66*	Chi-Square **=167.95	<0.001
Literate	27.50(9-65)	29.33±15.50*		
Elementary school	48.00(14-78)	47.82±14.25		
Secondary school	49.00(21-73)	50.30±12.58		
High school	52.00(26-75)	53.90±11.52		
University and higher	65.00(45-78)	64.40±8.65*		
Marital status				
Non-married	54.00(12-76)	51.98±16.59*	Chi-Square **=16.14	=0.001
Married	43.00(9-78)	42.78±17.23		
Divorced-Separated	60.00(27-72)	53.62±17.95*		
Widow	32.00(21-65)	36.10±14.16		
Employment status				
Employed	50.00(9-78)	49.78±15.89	MWU= 8552.50	<0.001
Unemployed	41.00(10-78)	41.72±17.55		
Social security				
SGK	48.00(11-78)	46.83±17.19*	Chi-Square **=15.87	<0.001
Other	39.00(12-76)	41.15±17.34		
None	36.00(9-64)	35.51±15.40		
Social class				
Lower social class	43.00(9-78)	42.47±17.25*	Chi-Square **=27.30	<0.001
Medium social class	49.00(23-72)	49.48±14.18*		
Upper social class	66.00(40-78)	64.00±10.83*		
Income level				
Income is less than expenses	41.00(9-76)	41.10±17.43*	Chi-Square **=10.34	=0.006
Income equals expenses	48.00(11-78)	47.30±17.12		
Income is higher than expenses	50.00(27-75)	48.69±14.55		

Med: Median, Min: Minimum, Max: Maximum, SD: Standart Deviation, MWU: Mann-Whitney U, *Significant, **Chi-Square value in Kruskal-Wallis Variance analysis

Discussion

Health literacy is a very important subject that is widely discussed in studies nowadays. In the current literature, there are many scales measuring the HL in different ways. Among those scales, Cronbach's alpha coefficients measuring the internal consistency were reported to be between 0.70 and 0.95 (15, 16). In the present study, Cronbach's alpha coefficient of the scale was found to be 0.95. This value suggests that the consistency of the scale developed in the present study is at the "perfect" level (17).

Examining the relationship between HL levels of participants and their sociodemographic characteristics, it was determined that mean total HL score of males was found to be statistically significantly higher than that of females. Among the previous studies carried out in Türkiye, there are studies reporting higher HL score among men in comparison to women (15), whereas there also are studies reporting no statistically significant difference between men and women

(16). In a study carried out by Kavuncuoğlu and Koşan in Erzurum, HL score of women was found to be higher in comparison to men (18). Although there are many studies in the literature stating that women had higher total HL scores when compared to men (19-22), the present study and some other studies carried out in Türkiye reported that men had higher HL scores. One of the main reasons for this result might be because the educational level of women was lower than men.

The mean age in the study group was 41.80 ± 14.41 years. The mean age was reported to be similar in previous HL studies carried out in Türkiye (15, 23). Moreover, in the literature, it was determined that HL levels decreased with advancing age (16, 18, 19). Similarly, it was also determined in the present study that the total HL scores decreased with advancing age. Only the total HL score of individuals aged 65 years and older was found to be higher than in the previous age group. This is believed to be because the educational level of individuals aged 65 years and older was randomly

higher and it might have affected the HL level. In studies carried out on HL in Türkiye and involving also illiterate individuals, the percentage of individuals having elementary school and secondary school graduations ranged between 9.8% and 41.2% (15, 16, 23). In studies involving illiterate individuals, the percentage of illiterate participants ranged between 2.8% and 10.6% (24, 25). The percentage of elementary school and below in the present study was higher in comparison to the previous studies. The high percentage of the uneducated people in the study group is the high percentage of individuals, who have low educational level, in the region. Although there were differences between educational levels in those countries, it was determined similarly that HL level increased with increasing educational level. Similarly, in a previous HL study carried out in Europe, it was determined that the increase in the education level was an important factor for the increase in HL level (26). As with the total score, there were also statistically significant increases in HL score together with the education in the subdimensions of the present study.

Considering the relationship between marital status and HL, it was determined in the present study that the HL scores of non-married and divorced/separated individuals were higher. A previous study carried out in Erzurum province of Türkiye reported that single individuals had higher HL scores in comparison to married individuals (18), whereas a study carried out in Serbia showed that married individuals had a higher HL score when compared to single individuals (27). In the present study, HL scores of non-married participants were found to be higher. It might be because single individuals were much younger, young individuals had higher educational level and, consequently, they were found to have a high level of HL.

In the present study, employed individuals were found to have higher total HL scores and higher scores in subdimensions in comparison to the other groups. In literature, there are studies reporting similar results (15, 16, 22, 23). Individuals within a society are affected by their environment and it might also influence their attitudes (28, 29). Moreover, individuals might have information through various ways such as media and personal experiences nowadays (30). The factors such as individuals working in a job and having interaction and communication with individuals, accessing information through social learning, and conscious use of technological systems such as e-health might have caused an increase in their HL levels.

Similar to the present study, there also are studies reporting lower HL scores among individuals having low income levels, low educational levels, and low social statuses (31, 32), whereas some studies reported no difference between the scores by income level (20). In studies carried out in England (33), Germany (34) and in various countries (35) similar to the present study, it was determined that individuals having a high social status had significantly higher HL scores. It might be because the individuals having low social status do not maintain their personal development since they don't

have individuals supporting their development through social learning and they do not benefit from technology.

Conclusion

The present study can be used on individuals aged 18+ years. Subdimension scores and total dimension scores can be achieved from the scale. Consistency of the scale might be more significant in the course of time by testing it on other societies or groups.

Limitations

The limitations of the study include the fact that the data were collected from a single center, that it underrepresented some subgroups such as individuals in rural areas, and that only Turkish-speaking individuals were able to participate in the study.

Ethical Approval: *The present research was approved by the Clinical Studies Ethics Committee of the Medical Faculty of Harran University (Session Nr.11, date 07.06.2021, decree Nr. HRU 21.11.16). The approval for the field study was obtained on 30.06.2021 with the decree Nr. E-49781372-773.99 by Şanlıurfa Provincial Health Directorate. After providing information about the study, the participants gave their consent verbally and in writing.*

Author Contributions:

Concept: B.B.

Literature Review: R.K.

Design : B.B., R.K.

Data acquisition: R.K., D.K.

Analysis and interpretation: B.B., R.K.

Writing manuscript: R.K., D.K.

Critical revision of manuscript: B.B.

Conflict of Interest: *The authors have no conflicts of interest to declare.*

Financial Disclosure: *Authors declared no financial support.*

References

- Larson JS. The conceptualization of health. *Med Care Res Rev.* 1999;56(2):123-36. doi: 10.1177/107755879905600201.
- WHO. Constitution of The World Health Organization [cited 9 May 2024]. Available from: <https://www.who.int/about/governance/constitution>.
- Gözlü K. Sağlıkın Sosyal Bir Belirleyicisi: Sağlık Okuryazarlığı A Social Determinant Of Health: Health Literacy. *Sdü Tıp Fakültesi Dergisi.* 2020;27(1):137-44.
- WHO. Improving Health Literacy [cited 12 May 2024]. Available from: <https://www.who.int/health-promotion/enhanced-wellbeing/improving-health-literacy>.
- Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;155(2):97-107. doi: 10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005.
- Sheridan SL, Halpern DJ, Viera AJ, Berkman ND, Donahue KE, Crotty K. Interventions for individuals with low health literacy: a systematic review. *J Health Commun.* 2011;16 Suppl 3:30-54. doi: 10.1080/10810730.2011.604391.
- Nutbeam D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. *Health Promotion International.* 2000;15(3):259-67. doi:

- 10.1093/heapro/15.3.259.
8. Jordan JE, Osborne RH, Buchbinder R. Critical appraisal of health literacy indices revealed variable underlying constructs, narrow content and psychometric weaknesses. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):366-79.
 9. Haun JN, Valerio MA, McCormack LA, Sørensen K, Paasche-Orlow MK. Health literacy measurement: an inventory and descriptive summary of 51 instruments. *J Health Commun.* 2014;19 Suppl 2:302-33. doi: 10.1080/10810730.2014.936571.
 10. Baker DW. The meaning and the measure of health literacy. *J Gen Intern Med.* 2006;21(8):878-83. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00540.x.
 11. Erkuş A. Psikolojide ölçme ve ölçek geliştirme. Ankara: Pegem Akademi Yayınları; 2012.
 12. WMA. WMA Declaration of Helsinki– Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [cited 01 March 2024]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
 13. Lawshe CH. A Quantitative Approach to Content Validity. *Personnel Psychology.* 2006;28:563 - 75. doi: 10.1111/j.1744-6570.1975.tb01393.x.
 14. Ayre C, Scally A. Critical Values for Lawshe’s Content Validity Ratio. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development.* 2013;47:79-86. doi: 10.1177/0748175613513808.
 15. Ozdemir H, Alper Z, Uncu Y, Bilgel N. Health literacy among adults: a study from Turkey. *Health Educ Res.* 2010;25(3):464-77. Epub 20100115. doi: 10.1093/her/cyp068.
 16. Abacigil F, Harlak H, Okyay P, Evci Kiraz ED, Turan S, Saruhan G, et al. Validity and reliability of the Turkish version of the European Health Literacy Survey Questionnaire. *Health Promotion International.* 2019;34. doi: 10.1093/heapro/day020.
 17. Sencan H. Sosyal ve davranışsal ölçümlerde güvenilirlik ve geçerlilik. 1. Baskı. Ankara: Seçkin Yayınevi. 2005:384-6.
 18. Kavuncuoğlu D. Erzurum il merkezinde yetişkinlerin sağlık okuryazarlığı düzeyi ve etkili faktörler [Master Thesis]. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı: Atatürk Üniversitesi; 2020.
 19. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G, et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *Eur J Public Health.* 2015;25(6):1053-8. Epub 20150405. doi: 10.1093/eurpub/ckv043.
 20. Nakayama K, Osaka W, Togari T, Ishikawa H, Yonekura Y, Sekido A, et al. Comprehensive health literacy in Japan is lower than in Europe: a validated Japanese-language assessment of health literacy. *BMC Public Health.* 2015;15(1):505. doi: 10.1186/s12889-015-1835-x.
 21. Kaya Ş, Uludağ A. Relationship between the Health and Media Literacy - Sağlık Ve Medya Okuryazarlık Arasındaki İlişki. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi.* 2017. doi: 10.20875/makusobed.307031.
 22. Von Wagner C, Knight K, Steptoe A, Wardle J. Functional health literacy and health-promoting behaviour in a national sample of British adults. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(12):1086-90. doi: 10.1136/jech.2006.053967. Pub-Med PMID: 18000132;
 23. Okyay P, Abacigil F. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması: T.C Sağlık Bakanlığı; 2016.
 24. Tanrıöver M, Yıldırım H, Ready F, Çakır B, Akalin H. Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması: SAĞLIK-SEN YAYINLARI; 2014.
 25. Yakar B, Gomeksiz M, Pirincci E. Bir üniversite hastanesi polikliniğine başvuran hastaların sağlık okuryazarlığı düzeyleri ve etkileyen faktörler. *Euras J Fam Med.* 2019;8(1):27-35. doi: <https://doi.org/10.33880/ejfm.2019080104>.
 26. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health.* 2012;12(1):80. doi: 10.1186/1471-2458-12-80.
 27. Jovic-Vranes A, Bjegovic-Mikanovic V, Marinkovic J. Functional health literacy among primary health-care patients: data from the Belgrade pilot study. *J Public Health (Oxf).* 2009;31(4):490-5. Epub 20090519. doi: 10.1093/pubmed/fdp049.
 28. Gökkaya V. Sosyal Öğrenme Kuramı Ve Aile İçi Şiddet. *Journal of International Social Research.* 2017;10:389-94. doi: 10.17719/jisr.2017.1508.
 29. Akers R, Jensen G. The Empirical Status of Social Learning Theory of Crime and Deviance: The Past, Present, and Future. In F. T. Cullen, J. P. Wright, & K. R. Blevins (Eds.), *Taking stock: The status of criminological theory* (pp. 37–76). Transaction Publishers. 2006.
 30. Maiz E. La importancia de involucrar a las/los niñas/niños en la preparación de las comidas. *Nutrición Hospitalaria.* 2018;35. doi: 10.20960/nh.2139.
 31. Ginde AA, Weiner SG, Pallin DJ, Camargo CA, Jr. Multicenter study of limited health literacy in emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2008;15(6):577-80. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00116.x.
 32. Van der Heide I, Rademakers J, Schipper M, Droomers M, Sørensen K, Uiters E. Health literacy of Dutch adults: a cross sectional survey. *BMC Public Health.* 2013;13(1):179. doi: 10.1186/1471-2458-13-179.
 33. Kobayashi LC, Wardle J, Wolf MS, von Wagner C. Aging and Functional Health Literacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2016;71(3):445-57. Epub 20141211. doi: 10.1093/geronb/gbu161.
 34. Tiller D, Herzog B, Kluttig A, Haerting J. Health literacy in an urban elderly East-German population - results from the population-based CARLA study. *BMC Public Health.* 2015;15:883. Epub 20150910. doi: 10.1186/s12889-015-2210-7.
 35. Stormacq C, Van den Broucke S, Wosinski J. Does health literacy mediate the relationship between socioeconomic status and health disparities? Integrative review. *Health Promot Int.* 2019 Oct 1;34(5):e1-e17. doi: 10.1093/heapro/day062.

Togetherness Reminded by the Earthquake: Relationship Between Stress and Peptic Ulcer Perforation

Depremi Hatırlattığı Bir Birliktelik: Stres-Peptik Ülser Perforasyonu İlişkisi

Hüseyin YÖNDER¹, Mehmet Sait BERHUNİ¹, Hasan ELKAN¹, Faik TATLI¹, Mehmet KOCAOĞLU¹,
Hamza ERDOĞDU², Felat ÇİFTÇİ³, Fırat ERKMEN⁴, Baran YÜKSEKYAYLA¹,
Abdullah ÖZGÖNÜL¹, Ali UZUNKÖY¹

¹Department of General Surgery, Faculty of Medicine, University of Harran, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, University of Harran, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³General Surgery Clinic, Şanlıurfa Training and Research Hospital, Şanlıurfa, TÜRKİYE

⁴General Surgery Clinic, Şanlıurfa Balıklıgöl State Hospital, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: Severe stress is one of the leading causes of peptic ulcer perforations. Peptic ulcer perforation is a clinical condition that can be fatal if not treated urgently. This study aimed to investigate the effects of social stress caused by the earthquakes in Kahramanmaraş on peptic ulcer perforation.

Materials and Methods: A retrospective evaluation was conducted on 66 peptic ulcer perforation cases operated on in three major centers in Şanlıurfa, considering two large earthquakes that occurred on February 6, 2023, and by comparing the 6-month periods before and after the earthquakes. Patients were assessed in terms of age, gender, diagnostic method, perforation site, surgical technique, operation time, length of hospital stay, and mortality. Our study also evaluated laboratory parameters such as white blood cell (WBC) count, hemoglobin, urea, creatinine, and albumin levels.

Results: In the 6 months prior to the earthquakes, 21 patients underwent surgery for peptic ulcer perforation, whereas 45 patients were operated on for the same reason in the 6 months following the earthquakes; there were two deaths in each group. The number of patients operated on after the earthquakes was significantly higher than the number of patients operated on before the earthquakes. Furthermore, the two groups were also compared in terms of demographic data and laboratory findings; no significant differences between the two groups were observed regarding these parameters.

Conclusions: Stress plays a remarkable role in the development of peptic ulcer perforation. In stressful situations that affect the general population, such as earthquakes, it is essential to assess stress tendencies and dyspeptic complaints in patients presenting to the hospital. Patients with positive findings should undergo endoscopy if necessary, followed by appropriate gastric treatment.

Keywords: Earthquake-related stress, Peptic ulcer, Peptic ulcer perforation

Öz

Amaç: Şiddetli stres, peptik ülser perforasyonlarının önde gelen nedenlerinden biridir. Peptik ülser perforasyonu ise acil müdahale edilmezse mortal seyredabilen bir klinik tablodur. Bu çalışmada Kahramanmaraş'ta meydana gelen depremlerin neden olduğu sosyal stresin peptik ülser perforasyonu üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 6 Şubat 2023'te meydana gelen 2 büyük deprem baz alınarak, depremden önceki ve sonraki 6 aylık dönemlerde Şanlıurfa'da perforasyon vakalarının kabul edildiği üç büyük merkezde ameliyat edilen 66 peptik ülser perforasyon vakası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, tanı yöntemi, perforasyon yeri, cerrahi teknik, ameliyat süresi, hastanede kalış süresi ve mortalite açısından değerlendirildi. Çalışmaya ayrıca beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin, üre, kreatinin ve albümin düzeyleri gibi laboratuvar parametreleri de dahil edildi.

Bulgular: Depremden önceki 6 ayda 21 hasta peptik ülser perforasyonu nedeniyle ameliyat edilirken, depremden sonraki 6 ay aynı nedenle 45 hasta ameliyat edildi. Her grupta ikişer ölüm gerçekleşti. Depremden sonra ameliyat edilen hasta sayısı, depremden önce ameliyat edilen hasta sayısından anlamlı olarak daha fazlaydı. İki grup, demografik veriler ve laboratuvar bulgular açısından da karşılaştırıldı. Karşılaştırılan bu parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık mevcut değildi.

Sonuç: Stres, peptik ülser perforasyonu gelişiminde önemli bir role sahiptir. Deprem gibi toplumun genelini etkileyen stres durumlarında, hastaneye başvuran hastalarda stres eğilimi ve dispeptik şikayetler mutlaka sorgulanmalıdır. Pozitif bulguları olan hastalar gerekirse endoskopiye alınmalı ve sonrasında uygun mide tedavisi düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Depremle ilişkili stres, Peptik ülser, Peptik ülser perforasyonu

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Hüseyin YÖNDER

Faculty of Medicine, Department of
General Surgery, Harran University,
Osmanbey Campus, 63300,
Haliliye/Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: hyonder@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 27.09.2024

Accepted / Kabul tarihi: 17.10.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1556877

Introduction

Although stress negatively affects people's lives, it is also an unavoidable part of modern life and daily routines. Exposure to stress in everyday life can lead to physical, behavioral, emotional, and psychological issues and development of chronic diseases. Stress initially causes changes in psychological state, but prolonged stress can also lead to organic disorders (1).

Ulcerative lesions in the upper gastrointestinal system that occur in areas exposed to peptic fluid (acid-pepsin) are referred to as "peptic ulcers." Peptic ulcers occur due to an imbalance between endogenous protective factors (e.g., mucus, bicarbonate secretion, adequate blood flow, and prostaglandins) and aggressive factors (e.g., acid and pepsin secretions, reduced blood flow, and decreased prostaglandin synthesis) (2,3). Although the etiology of peptic ulcer is multifactorial, one of the most important factors is stress (1).

Along with stress, many other factors contribute to ulcer etiology. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are another significant factor. Prostaglandins exert a protective effect by forming a gastric barrier. However, in individuals using NSAIDs, the inhibition of mucosal cyclooxygenase activity leads to a reduction in prostaglandin concentration in the gastroduodenal mucosa, which is known to be the most important mechanism behind NSAID-associated mucosal toxicity. Ulcers caused by NSAIDs are often asymptomatic (3).

The effect of smoking on ulcer development originates from the problems caused by nicotine, such as reduced duodenal blood flow, increased gastric acid production, and increased duodenogastric reflux (3).

Alcohol is known to contribute to peptic ulcer development, either through the progression of alcoholic cirrhosis, which increases the incidence of peptic ulcers, or by causing acute gastric mucosal damage. Furthermore, caffeine in food contributes to peptic ulcer development by increasing gastric acid secretion and gastrin release (2).

Peptic ulcer cases have two complications that require urgent intervention. Perforation and bleeding are clinical conditions with increased occurrence under stress in peptic ulcer cases, and if not properly addressed, can be fatal. These complications typically arise from inadequate treatment of the etiological factors causing peptic ulcers or severe exposure to these factors (4).

Şanlıurfa, where our clinic is located, was among the provinces affected by the earthquakes centered in Pazarçık and Elbistan on February 6, 2023, which caused massive destruction in many provinces. Numerous buildings collapsed due to the earthquakes in the city, and nearly 200 people lost their lives. The intense tremors, followed by days of rescue operations from collapsed buildings, and the months-long demolition of damaged structures, exposed the city's population to severe psychological stress.

The aim of this study was to investigate the effects of social stress caused by the earthquakes on peptic ulcer perforation cases treated in our clinic.

Materials and Methods

Considering the earthquakes that occurred in the Pazarçık and Elbistan districts of Kahramanmaraş, data from 66 patients who underwent surgery for peptic ulcer perforation in our clinic and two major hospitals in Şanlıurfa during the 6-month periods before and after the earthquakes were retrieved from hospital archive systems. The data were retrospectively analyzed.

The three hospitals included in the study are the major centers in the province that treat cases of gastric perforation.

The patients were assessed in terms of age, gender, diagnostic method, perforation site, surgical technique, operation time, length of hospital stay, and mortality. Laboratory parameters, including white blood cell (WBC) count, hemoglobin, urea, creatinine, and albumin levels, were also analyzed. Patients who were diagnosed with gastric or duodenal perforation after emergency evaluation and whose diagnosis was confirmed intraoperatively were included in the study. Patients with perforation sites other than the stomach or duodenum, those with perforations due to other causes (tumor, trauma, etc.), patients whose perforation was found to be due to different etiologies those who had previously received or were currently receiving treatment for gastritis or ulcers, and those with a history of gastric surgery for any reason were excluded from the study.

In both groups, all patients were diagnosed through physical examination, direct radiography, and intravenous (IV) contrast-enhanced abdominal tomography. Furthermore, patients were operated on under general anesthesia. Fifty-five patients (83%) underwent surgery using an open technique, whereas 11 patients (17%) were operated on using a laparoscopic technique. Perforation repair in all patients was performed using the Graham omentoplasty procedure. Intraoperative biopsy of the perforation area was not performed. Postoperative elective gastroscopy and gastroscopic biopsy were recommended for all patients.

Data analysis

Statistical analysis of the dataset used in the study was performed using SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Distribution of the variables was examined initially using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Normally distributed variables were expressed as mean \pm standard deviation, whereas non-normally distributed variables were expressed as median [interquartile range (IQR)]. Student's *t*-test was used to compare two independent groups if the variable exhibited normal distribution; otherwise, the Mann-Whitney *U* test was applied. Additionally, a chi-square goodness-of-fit test was used to determine whether the number of patients operated on before and after the earthquake was evenly distributed (i.e., whether the observed values fit the expected values). A *p*-value of <0.05 was considered statistically significant for all analyses.

Data availability

All data generated or analyzed during this study are included in this paper.

Informed consent

Informed consent forms were obtained from the patients whose data were used in the study, indicating their acceptance of the treatment.

Results

Before the earthquake, between August 6, 2022, and February 6, 2023, 21 patients underwent surgery for peptic ulcer perforation in the general surgery clinics of the three hospitals. After the earthquake, between February 6, 2023 and August 6, 2023, the number of patients who underwent surgery was 45. These 66 patients who met the study criteria were included in the study.

One female patient (5%) and 20 male patients (95%) were operated on before the earthquake, and nine female patients (20%) and 36 male patients (80%) were operated on after the earthquake. Two patients (10%) who underwent surgery before the earthquake and two patients (4%) who underwent surgery after the earthquake died. The 4 patients who died did not have any additional disease. These patients were admitted very late after perforation and died due to sepsis despite appropriate antibiotic therapy. The 4 patients who died did not have any additional disease. These patients were admitted very late after perforation and died due to sepsis despite appropriate antibiotic therapy. Mean age of the 21 patients operated on before the earthquake was 41.62 (±16.15) years, mean length of hospitalization was 5.81 (±1.89) days, and mean operation time was 57.86 (±9.43) minutes. Furthermore, mean age of the 45 patients operated on after the earthquake was 45.36 (±16.36) years, mean length of hospitalization was 5.64 (±1.25) days, and

mean operation time was 59.11 (±13.79) minutes (Table 1). Before the earthquake, 13 patients (62%) had prepyloric perforation and eight (38%) had postpyloric perforation. After the earthquake, 23 patients (51%) had prepyloric perforation and 22 (49%) had postpyloric perforation. The prepyloric perforations were located in the antrum, whereas the postpyloric perforations were located in the duodenal bulb.

According to laboratory findings, before the earthquake, mean serum albumin level was 3.95 (±0.41) g/dL, mean urea level was 32 (±30.93) mg/dL, mean creatinine level was 1.0 (±0.64) mg/dL, mean hemoglobin level was 14.7 (±1.21) g/dL, and mean WBC level was 12.976 (±4,078) 10e³/μL. After the earthquake, mean serum albumin level was 4.01 (±0.56) g/dL, mean urea level was 35.07 (±23.28) mg/dL, mean creatinine level was 0.97 (±0.51) mg/dL, mean hemoglobin level was 13.84 (±2.18) g/dL, and mean WBC level was 12.851 (±4.214) 10e³/μL (Table 1).

When the patients were evaluated in terms of comorbidities, four patients had coronary artery disease, four had congestive heart failure, and eight had diabetes mellitus. Two patients had previously undergone colon resection due to colon cancer, and one had undergone laparotomy with adhesiolysis due to ileus.

Statistical analysis revealed no significant difference in age, length of hospitalization, operation time, and other laboratory parameters evaluated before and after the earthquake (Table 1).

The chi-square goodness-of-fit test was used to determine whether the proportion of patients operated on for perforation before and after the earthquake was equal. The proportions showed statistically significant differences due to the earthquake; χ^2 (1, N = 66) = 8.73, p = 0.003 (Table 2).

Table 1. Laboratory parameters and other findings of surgical patients

Parameters	Perforation time						p value
	Before the earthquake (n ₁ = 21)			After the earthquake (n ₂ = 45)			
	Min	Max	$\bar{X} \pm SS$	Min	Max	$\bar{X} \pm SS$	
Age	19	72	41.62 ± 16.15	18	76	45.36 ± 16.36	0.91
Length of stay	1	8	5.81 ± 1.89	3	9	5.64 ± 1.25	0.58
Operation time	30	70	57.86 ± 9.43	40	90	59.11 ± 13.79	0.78
Albumin	3.1	4.6	3.95 ± 0.41	2.7	5.1	4.01 ± 0.56	0.20
Urea	12	121	32 ± 30.93	10	115	35.07 ± 23.28	0.14
Creatinine	0.6	3.4	1.0 ± 0.64	0.5	3.7	0.97 ± 0.51	0.51
Hemoglobin	11.9	16.6	14.7 ± 1.21	7.3	18.4	13.84 ± 2.18	0.07
WBC	3,200	19,900	12,976 ± 4,078	4,100	27,800	12,851 ± 4,214	0.73

Note. WBC, white blood cell.

Table 2. Chi-square test values for perforation time and number of surgical patients

Perforation time	Number of surgical patients	p
Before the earthquake	21	0.003
After the earthquake	45	

Discussion

The most substantial complications of peptic ulcers are bleeding and perforation. The development of these complications is influenced by various factors involved in ulcer formation, including physiological and psychological stress.

Prolonged stress as well as short-term, intense stress can contribute to the severity of these complications (5). In both cases, patients require emergency intervention. Otherwise, outcomes can potentially be fatal. The incidence of perforation in peptic ulcer cases is approximately 2%–10,

and mortality rates for peptic ulcer perforations are approximately 10%–40% (5-7). In the present study, the mortality rate was 4 (6%).

In a review published by Russell et al., it was stated that if unavoidable stress is not managed appropriately or if the patient cannot adapt well to this stressful situation, this increases the susceptibility to many diseases such as peptic ulcer, diabetes mellitus, asthma, hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, infections, and cancer (1). In the present study, comorbid conditions associated with stress-related ulcer perforation were identified in 19 (28%) patients.

Lanas et al. reported in their study that *Helicobacter pylori* infection was detected in nearly 100% of duodenal ulcers, but this rate was lower in gastric ulcers (3). Therefore, to evaluate *H. pylori* infection and gastric mucosa, elective gastroscopy and biopsy were recommended for all patients included in the study during the post-discharge period.

Numerous studies have shown that while the acute stress response is vital, prolonged stress can lead to various complications. The main point emphasized by these studies is that increased corticosteroid levels, elevated gastric acid secretion, and reduced blood flow to the gastrointestinal system due to stress responses contribute to the development of gastric ulcers (1,8,9). The significant difference in the number of patients operated on before and after the earthquake in the present study supports the idea that stress increases the risk of ulcer development and subsequent perforation.

In a study by Wysocki et al., it was observed that 88.1% of ulcer perforations were duodenal, and 11.9% were gastric. Additionally, the study noted that 77.6% of duodenal ulcer perforations and 66.7% of gastric ulcer perforations were predominantly in men (10). There are also studies in the literature indicating a higher incidence of gastric ulcer perforations and a predominance of female gender (11). However, general literature suggests that perforations occur 2–8 times more frequently in men. In the present study, 30 patients (45%) had postpyloric (bulbar) perforations, whereas 36 patients (55%) had prepyloric (antral) perforations. Of the patients evaluated in the present study, 56 (85%) were men and 10 (15%) were women.

The meta-analysis published by Cirocchi et al. and many other studies have found that laparoscopic surgery yields similar positive outcomes to open techniques in perforation surgery. Consequently, minimally invasive surgical methods have begun to gain popularity in the management of gastric and duodenal perforations (12-14). Eleven patients in the present study underwent laparoscopic surgery. This indicates that, in our region, there is still a strong preference for open surgery in peptic ulcer perforation cases. Thus, different studies can be conducted to examine the criteria for choosing between laparoscopic and open surgery in perforation patients.

In our cases, we used the Graham omentoplasty technique for all repairs. Although some studies suggest there is no

significant difference in postoperative complications between simple closure and Graham closure techniques, the omentum-assisted Graham closure remains the most frequently used technique (15).

Despite the inclusion of three centers, the limitations of the study include its retrospective design, potential for other patients with perforations to have sought care at different centers during the 1-year period, exclusion of previously treated patients, and the lack of comparison with patients who did not receive treatment.

The nearly twofold increase in peptic ulcer perforation cases in the 6 months following the earthquake, compared to the same period before the earthquake, is deemed to be a clear indicator of the impact of stress factors on the etiology of peptic ulcer perforation.

We believe that providing psychological support to patients with dyspeptic symptoms and stress tendencies, particularly in stressful situations affecting the society in general, and ensuring that necessary tests and treatments are properly managed, can help prevent an increase in peptic ulcer symptoms and complications.

Ethical Approval: This study was approved by the Harran University Clinical Research Ethics Committee (Date: 11/13/2023–HRÜ/23.21.30).

Author Contributions:

Concept: H.Y., M.S.B., H.E.

Literature Review: M.K., F.Ç., F.E.

Design : F.T., H.E., B.Y.

Data acquisition: A.Ö., A.U., H.Y.

Analysis and interpretation: M.S.B., H.E., F.T.

Writing manuscript: M.K., H.E., F.Ç.

Critical revision of manuscript: F.E., B.Y., A.Ö., A.U.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Russell AL, Tasker JG, Lucion AB, Fiedler J, Munhoz CD, Wu TJ, et al. Factors promoting vulnerability to dysregulated stress reactivity and stress-related disease. *J Neuroendocrinol.* 2018; 30(10):e12641.
2. Bures J. Gastric and duodenal ulcers--etiopathogenesis, diagnosis, and therapy at the milestone of the 20th century. *Vnitş Lek.* 2004; 50(1):91-3.
3. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017; 390(10094):613-24.
4. Moller MH, Vester-Andersen M, Thomsen RW. Long-term mortality following peptic ulcer perforation in the PULP trial. A nationwide follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48(2):168-75.
5. Surapaneni S, Rajkumar S, Reddy AVB. The Perforation-Operation time Interval; An Important Mortality Indicator in Peptic Ulcer Perforation. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7(5):880-2.
6. Behrman SW. Management of complicated peptic ulcer disease. *Archives of Surgery.* 2005; 140(2):201-8.
7. Thorsen K, Glomsaker TB, von Meer A, Søreide K, Søreide JA. Trends in diagnosis and surgical management of patients with perforated peptic ulcer. *J Gastrointest Surg.* 2011;

- 15(8):1329-35.
8. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011; 84(2):102-13.
 9. Soreide K, Thorsen K, Soreide JA. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *Br J Surg*. 2014; 101(1):51-64.
 10. Wysocki A, Budzyński P, Kulawik J, Drożdż W. Changes in the localization of perforated peptic ulcer and its relation to gender and age of the patients throughout the last 45 years. *World J Surg*. 2011; 35(4):811-6.
 11. Thorsen K, Soreide JA, Kvaloy JT, Glomsaker T, Soreide K. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age and gender adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(3):347-54.
 12. Jamal MH, Karam A, Alsharqawi N, Buhamra A, AlBader I, Al-Abbad J, et al. Laparoscopy in acute care surgery: repair of perforated duodenal ulcer. *Med Princ Pract*. 2019; 2(5):442-8.
 13. Cirocchi R, Soreide K, Di Saverio S, Rossi E, Arezzo A, Zago M, et al. Meta-analysis of perioperative outcomes of acute laparoscopic versus open repair of perforated gastroduodenal ulcers. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 85(2):417-25.
 14. Siu WT, Chau CH, Law BK, Tang CN, Ha PY, Li MK. Routine use of laparoscopic repair for perforated peptic ulcer. *Br J Surg*. 2004; 91(4):481-4.
 15. Bhandari V, Gunasekaran G, Naik D, Paruthy SB, Choudhry L, Garg P. A comparative study between figure of eight suturing technique and omentopexy in closure of peptic ulcer perforation: a prospective study on 60 patients with APACHE II score ≤ 10 . *Int Surg J*. 2015; 2(1):31-7.

Investigation of PLGF, sFlt-1 Expression in Placenta Previa, Placenta Accreta and Normotensive Placentas in the 3rd Trimester of Pregnancy

Gebeliğin 3. Trimestrinde Plasenta Previa, Plasenta Akreata ve Normotensif Plasentalarda PLGF, sFlt-1 ekspresyonunun incelenmesi

Gamze ERDOGAN¹, Seval KAYA², Nurullah PEKER³, İbrahim İBİLOĞLU⁴, Engin DEVECİ¹

¹Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, TURKIYE

²Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Istanbul Aydın University, Istanbul, TURKIYE

³Department of Obstetrics and Gynecology, Dicle University School of Medicine, Diyarbakır, TURKIYE

⁴Department of Pathology, Dicle University, School of Medicine, Diyarbakır, TURKIYE

Abstract

Background: We aimed to immunohistochemically examine the expression level of Placental growth factor (PLGF) and Soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) proteins in normotensive, Placenta accreta (PA) and Placenta previa (PP).

Materials and Methods: Three groups were created for the study: 20 Normotensive placentas, 20 PP and 20 PA from women diagnosed with placenta samples. 4-6 µm thick sections were taken from the placentas, PLGF and sFlt-1 immunostaining were applied to the obtained sections, and their expression intensities and localizations in the tissues were determined.

Results: As a result of our observations, normotensive placenta group; sFlt-1 expression was observed in hofbauer cells and syncytial nodes and PLGF positive expression was observed in nuclei of muscle cells in some tunica media region. PP and PA group; sFlt-1 expression was positive in decidua cells, hofbauer cells and dilated vascular endothelium. PP and PA group; negative PLGF expression was observed in syncytial nodes and positive PLGF expression was observed in hofbauer cells and endothelial cells. There was a significant difference between normotensive, PP and PA groups ($p<0.05$).

Conclusions: It can be thought that sFlt-1 and PLGF may be important signal stimulators and markers in the trophoblastic degeneration, apoptotic cells, increase in angiogenesis and imbalance in implantation seen in cases of PP and PA.

Keywords: Normotensive, Placenta accreta, Placenta previa, PLGF, sFlt-1, immunohistochemistry

Öz

Amaç: Normotensif, Plasenta akreata (PA) ve Plasenta previa (PP); Plasenta büyüme faktör (PLGF) ve Soluble Fms-Benzeri Tirozin Kinaz-1 (sFlt-1) proteinlerin ekspresyon düzeylerinin immünohistokimyasal olarak incelenmesini amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 20 Normotensif plasenta, 20 PP ve 20 PA tanısı konmuş kadına ait plasenta örnekleri olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Plasentalardan 4-6 µm kalınlığında kesitler alındı, elde edilen kesitlere PLGF ve sFlt-1 immün boyama uygulanarak dokulardaki ekspresyon şiddetleri ve lokalizasyonları belirlendi.

Bulgular: Gözlemlerimiz sonucu normotensif plasenta grubu; hofbauer hücreler ve sinsityal nodlar sFlt-1 ve bazı tunika media bölgesindeki kas hücrelerin nükleuslarında PLGF pozitif ekspresyonu izlendi. PP ve PA grubu; desidua hücreler, hofbauer hücrelerinde ve dilate damar endotelinde sFlt-1 ekspresyonu pozitif izlendi. PP ve PA grubu; sinsityal düğümlerde negatif, hofbauer hücrelerinde ve endotel hücrelerinde pozitif PLGF ekspresyonu izlendi. Normotensif, PP ve PA grupları arasında anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$).

Sonuç: PP ve PA olgularında görülen trofoblastik dejenerasyon ve apoptotik hücreler, anjiyogenezisin artması ve implantasyonda dengesizliğin gerçekleşmesinde sFlt-1 ve PLGF etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Normotensif, Plasenta akreata, Plasenta previa, PLGF, sFlt-1, immünohistokimya

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Gamze ERDOGAN

Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Diyarbakır Dicle University, Dicle University Faculty of Medicine Hospitals Emergency Building 3rd Floor 21200 Sur/Diyarbakır, TURKIYE

E-mail: gmz_erdgn@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 21.05.2024

Accepted / Kabul tarihi: 16.10.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1487194

This article was produced from the doctoral thesis. Thesis number: 851456/2023

Introduction

The formation of the placenta, the unique organ of exchange between mother and fetus, is essential for successful human pregnancy and fetal health. Throughout pregnancy, the placenta performs many tasks, from maternal physiological adaptation to immunologic acceptance, nutrition and support of the developing embryo (1). In addition to meeting the needs of the developing fetus, the placenta profoundly alters maternal metabolism by secreting numerous hormones into the maternal bloodstream (2). Placenta previa (PP) is the complete or partial covering of the internal os of the cervix. It is a major risk factor for postpartum hemorrhage and may lead to morbidity and mortality both in the mother and the newborn (3). This condition prevents a safe vaginal delivery and necessitates cesarean delivery of the newborn. Most cases are diagnosed early in pregnancy by sonography and others may present to the emergency department with painless vaginal bleeding in the second or third trimester of pregnancy. The presence of PP may also increase a woman's risk of PAS (4). The underlying cause of PP is unknown. However, there is an association between endometrial damage and uterine scarring. PP affects 0.3% to 2% of pregnancies in the third trimester and has become more prominent secondary to increasing cesarean section rates (5). Placenta accreta spectrum (PAS) disorder, also called abnormally invasive placenta, describes a clinical condition in which the placenta does not detach spontaneously after delivery and cannot be forcibly removed without causing massive and potentially life-threatening bleeding (6). The incidence of placenta accreta (PA) is increasing worldwide (7). This is most likely due to increasing rates of cesarean delivery, which is the most important risk factor for PAS in subsequent pregnancies (8). It is thought that an iatrogenic defect of the endometrial-myometrial interface may lead to a failure of normal decidualization at the site of a uterine scar that allows abnormally deep trophoblast infiltration. The degree of penetration of villus tissue into the myometrium is probably related to the degree of deciduo-myometrial damage (9). PLGF and sFlt-1 are circulating angiogenic factors. During pregnancy, these factors are released into the maternal circulation by the placenta (10). sFlt-1 plays an important role in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. sFlt-1 is a soluble VEGF antagonist with a fundamental effect in maintaining vascular growth balance. (11). PLGF is a member of the VEGF family and is usually expressed in the placenta, although it is also expressed at low levels in heart, lung, thyroid, liver, skeletal muscle and tissue (12). In addition, it exerts anti-angiogenic activity that induces endothelial cell dysfunction and impairs vascular wall permeability and integrity. It is also speculated that sFlt-1 may play an important role in promoting excessive invasion of trophoblasts and vascular remodeling, this series of changes may be secondary to the endometrial-myometrial injury microenvironment of PA patients (13). PLGF and sFlt-1 are pro-angiogenic and anti-angiogenic factors that may play a

role in placental vascular growth and maturation during neovascularization of the PAS (14).

The underlying causes related to the pathogenesis of PP and PA are not fully known. Complications of PA and PP are important causes of maternal and fetal mortality and morbidity globally. We wanted to observe the changes in sFlt-1 and PLGF in patients diagnosed with PP and PA. In these cases, we think that trophoblastic degeneration, apoptotic cells and endothelial dysfunction in the placenta together with differences in the sFlt1/PLGF exchange ratio may cause important complications by increasing the likelihood of preterm delivery and sFlt1/PLGF expression levels may be an important factor in determining this process.

In this study, we aimed to immunohistochemically assess the expression levels of sFlt-1 and PLGF proteins in order to identify potential biomarkers for patients with PP and PA.

Materials and Methods

Collecting the placental samples

The research was commenced with the approval of the Ethics Committee of the Faculty of Medicine at Dicle University, identified as number 67 and dated 17.03.2022. Patients who underwent transvaginal ultrasonography were diagnosed as PP when the placenta completely covered the cervix and PA was diagnosed when myometrial invasion and myometrial irregularity were observed in patients who underwent colour doppler examination. If the placenta was located normally in healthy pregnant women who did not meet these diagnostic criteria, they were accepted as normotensive patients. Placental tissues of 20 pregnant women with PA, 20 pregnant women with PP diagnosis and 25 Normotensive (healthy) pregnant women from Dicle University Medical Faculty Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic were included. The tissues fixed in 10% formalin was applied a paraffin wax embedding procedure (15). 2x2x2 cm pieces were taken from the placentas. Fixation was completed in 16 hours. The fixed tissues were washed in tap water for 1 night. For dehydration, tissue pieces were kept in the following alcohol series (%50, %70, %80, %90, %96), xylol for 2x15 minutes for clearing. For infiltration, they were kept in liquid paraffin for 2 hours in an oven set at 58°C and then blocked. The tissues will then be embedded in paraffin blocks and sections of 5µm thickness will be taken for immunohistochemical staining using a microtome (catalog no: Leica RM2265, Wetzlar, Germany) (16).

Immunohistochemical analysis

Sections from paraffin blocks were deparaffinized. For dehydration, they were passed through decreasing alcohol series and brought to distilled water. Sections were then microwaved in EDTA buffer solution (pH: 8.0, catalog no: ab93680, Abcam, Cambridge, USA) for antigen retrieval. Sections cooled to room temperature were preserved in PBS solution. Sections were kept in 3% H₂O₂ (catalog No:

TA-015-HP, Thermo Fischer, USA) to block endogenous peroxidase activity. Ultra V Blocking solution (catalog No: TA-015-UB, Thermo Fischer, USA) was applied to the sections that were taken back to PBS to prevent non-specific binding. Blocking solution was removed from the sections and incubated overnight at +4 °C with PLGF (Santa Cruz, cat no: sc-518003 CA, ABD) and sFlt-1 (Abcam cat no: ab9540 Cambridge, UK) primary antibody diluted 1/250 with antibody diluent without washing. The sections were then kept at room temperature, the sections were washed in PBS solution and biotinylated secondary antibody (catalog no: TP-015-BN, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) was applied. Sections washed with PBS solution were then kept in streptavidin peroxidase solution (catalog no: TS-015-HR, Thermo Fisher, USA). Sections washed in PBS were treated with diaminobenzidine (DAB) (catalog no: TA001 HCX, Thermo Fischer, USA). After counterstaining with Gill III hematoxylin, they were covered with entellan and evaluated and imaged under light microscopy using Zeiss Imager A2 Zen 3.0 software (Germany).

Morphological measurement and quantification

For the diameters of blood vessels, syncytial node, fibronoid area and chorionic villus, 5 random bases were taken in each group and 20 diameters for each group from 4 different areas for diameters and 60 diameters in total were measured and evaluated with Zeiss Imager A2 Zen 3.0 software (Germany). In the immunohistochemistry scoring, 5 random areas were taken from each group and examined in 4 different areas. PLGF and sFlt-1 expression intensity was analyzed in these areas. Semi-quantitative analyses were performed using the H-score method. It was scored as 0, 1, 2, 3 and 4 according to absent, weak, moderate,

strong and very strong staining intensity, respectively (17). PLGF and sFlt-1 positive expressions were H-scored by detecting the expression areas with contrast staining based on chromogen DAB and hematoxylin counterstaining. According to these analyses, PLGF positive expression increased in PP and PA groups.

Statistical analysis

SPSS 25.0 IBM, version 25.0., US software and Analyze-it for Microsoft Excel Method Comparison Edition (v30.2, Analyze-it Software Ltd., Leeds, UK) were used for statistical evaluation of our research data. The Shapiro-Wilk test was used for the normality test to determine if the samples were distributed among the groups. All findings were presented in the form of mean \pm standard deviation (SD), with a significance level of $p < 0.05$ being selected for statistical analysis.

Results

Demographic and hematologic findings

Based on the medical records, the data of demographic characteristics such as age, gravida, parity, gestational age (week) and birth weight of the Normotensive, PA and PP groups are given as mean \pm SD (Standard deviation). There was a difference in age, gestational week and birth weight in the Normotensive, PA and PP groups (Table 1). In the hematologic evaluation of the groups; "white blood cells (WBC)", "platelet (Plt)", "neutrophil (NEU)", "lymphocyte (LYM)", "hemoglobin (Hgb)" and "haematocrit (Hct)" values were evaluated and the data were given as mean \pm sd. It was determined that hemoglobin and hematocrit values decreased in the PP and PA groups as a result of excessive bleeding (Table 2).

Table 1. Demographic characteristics of Normotensive, PP and PA groups

	Normotensive (N=20) Mean \pm SD	PP (N=20) Mean \pm SD	PA (N=20) Mean \pm SD
Age (year)	28 \pm 5	34 \pm 5	31 \pm 5
Gestational age	38 \pm 2	36 \pm 3	32 \pm 3
Gravida	4 \pm 2	6 \pm 3	6 \pm 3
Parity	2 \pm 2	4 \pm 3	4 \pm 3
Birth Week	37 \pm 2	36 \pm 2	34 \pm 4
Birth Weight (gr)	2851 \pm 750	2855 \pm 435	2920 \pm 547

Morphometric findings

According to the results of statistical analysis, a significant difference was found between the blood vessel, syncytial node, fibronoid area and chorionic villus diameters of the Normotensive, PP and PA groups ($p < 0.0001$) (Table 3).

Immunohistochemical Findings

There was a significant difference between the normotensive and patient groups ($p < 0.0001$). sFlt-1 positive expression increased in PA and PP groups. There was a significant difference between the normotensive, PP and PA groups ($p < 0.0001$) (Table 4). As a result of our observations, normotensive placenta group; endothelium negative, hofbauer cells and syncytial node positive, in PA group sections;

decidua cells, vascular endothelium and hofbauer cells positive, in PP group sections; dilated vascular endothelium, hofbauer cells positive and syncytial node negative sFlt-1 expression was observed. As a result of our observations, normotensive placenta group; vascular endothelium, syncytial node and muscle cell nuclei were positive, in PA group sections; syncytial node negative and hofbauer cells positive, in PP group sections; hofbauer cells, syncytial node and endothelial cells positive PLGF expression was observed (Figure 1). Graphical demonstration of the statistical analysis of Morphometric measurements and Immunohistochemistry of PLGF and sFlt-1 (Figure 2).

Table 2. Haematological values of Normotensive, PP and PA groups

	Normotensive (N=20) Mean± SD	PP (N=20) Mean± SD	PA (N=20) Mean± SD
WBC			
Prepartum	12,23±2,89	10,27±4,29	11,50± 4,63
Postpartum	15,09±3,92	14,05 ±4,67	15,48± 6,77
Plt x10³/mm³			
Prepartum	226,65±82,67	196,85 ±65,30	203,58± 78,98
Postpartum	210,40±65,58	171,00± 57,54	186,35± 53,64
NEU x10³/mm³			
Prepartum	10,03 ±3,75	7,79 ±3,99	7,67 ±4,35
Postpartum	12,65±3,68	11,78 ±4,25	12,11± 6,08
LYM x10³/mm³			
Prepartum	1,77 ±,58	1,13±,50	1,70± ,62
Postpartum	1,91 ±1,93	1,54± ,49	1,56± ,59
HGB(gr/dl)			
Prepartum	11,01± 4,32	11,38± 1,60	16,93 ±2,12
Postpartum	15,92± 1,61	9,39±1,36	10,01± ,83
HCT(%)			
Prepartum	33,28 ±4,14	34,02±3,79	34,78 ±3,04
Postpartum	32,53± 4,18	29,06± 3,69	31,09 ±2,52

Table 3. Morphometric measurement analysis of Normotensive, PP and PA groups

	Normotensive (20) Mean± SD	PP (20) Mean± SD	PA(20) Mean± SD	P value
Blood vessel diameter (µm)	26,95 ±2,76	25,05±2,43	61,92 ± 46,27	<0,0001
Syncytial node diameter (µm)	6,07 ±2,01	13,14±3,22	18,78±2,12	<0,0001
Fibronoid area diameter (µm)	26,31 ±2,31	38,28±9,90	50,35±20,82	<0,0001
Chorionic villus diameter (µm)	23,43± 4,12	32,81±2,47	139,28±14,45	<0,0001

p<0.05 is accepted as significant. Existence of different superscripts on the results indicate statistically significance between the related groups. PP: Placenta previa, PA: Placenta accreta

Table 4. Plgf and sFlt-1 immunohistochemical statistical analysis values

	Normotensive (20) Mean± SD	PP (20) Mean± SD	PA(20) Mean± SD	P value
PLGF	0,8 ±0,6 ^a	3,4±0,9 ^b	3,6 ± 0,7 ^b	^{a,b} <i>p</i> <0,0001
sFlt-1	0,8±0,7 ^a	3,5±0,6 ^b	3,4±0,6 ^b	^{a,b} <i>p</i> <0,0001

p<0.05 is accepted as significant. Existence of different superscripts on the results indicate statistically significance between the related groups. PP: Placenta previa, PA: Placenta accreta

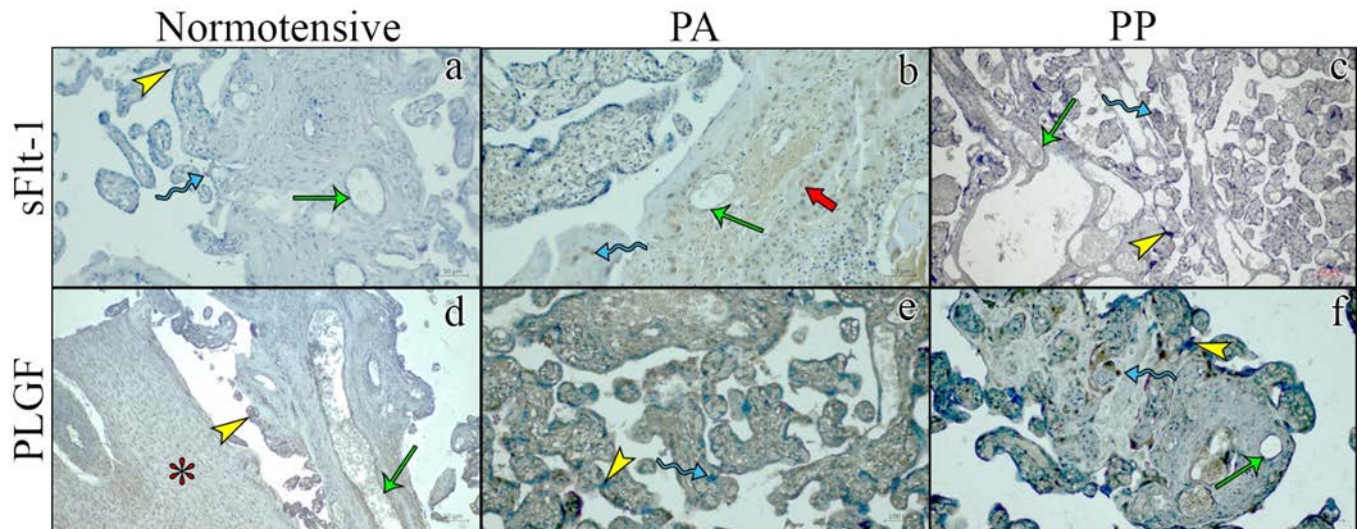


Figure 1. Representative immunoeexpression micrographs of sFlt-1 and PLGF in Normotensive, PA and PP groups. Normotensive group endothelium negative (green arrow), hofbauer cells (blue curved arrow) and syncytial node (yellow arrowhead) positive expression sFlt-1 Bar: 50 µm (a). PA group decidua cells (red thick arrow), vascular endothelium (green arrow) and hofbauer cells (blue curved arrow) positive expression sFlt-1 Bar: 50 µm (b). PP group dilated vascular endothelium (green arrow), hofbauer cells (blue curved arrow) positive and syncytial node negative (yellow arrowhead) expression sFlt-1 Bar: 50 µm (c). Normotensive group vascular endothelium (green arrow), syncytial node (yellow arrowhead) and nuclei of muscle cells (red asterix) positive expression PLGF Bar: 50 µm (d). PA grubu syncytial node negative (yellow arrowhead) and hofbauer cells positive (blue curved arrow) expression PLGF Bar: 100 µm (e). PP group hofbauer cells (blue curved arrow), syncytial node (yellow arrowhead) and endothelium cells (green arrow) positive expression PLGF Bar: 50 µm (f)..

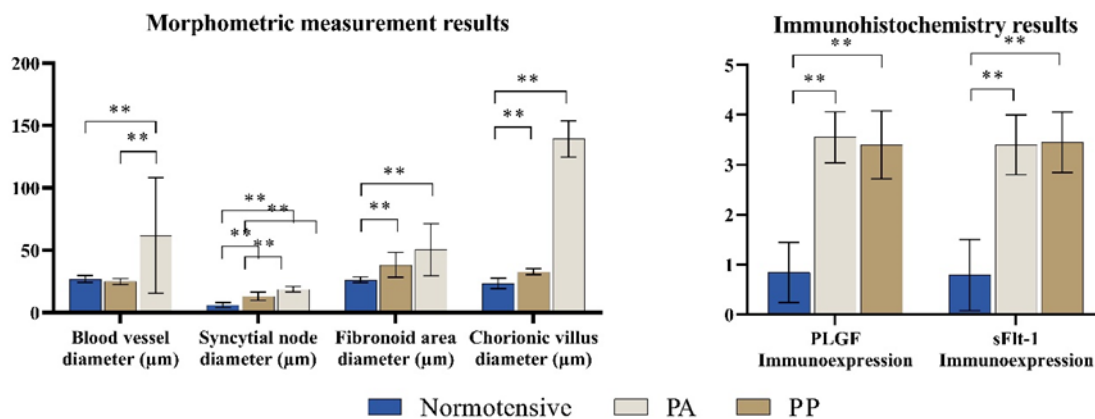


Figure 2. Graphical demonstration of the statistical analysis of Morphometric measurements and Immunohistochemistry of PLGF and sFlt-1. Different symbols between the bar graphs indicate statistically significance. **p<0.0001 PA: Placenta accreta, PP: Placenta previa

Discussion

Recombinant sFlt-1 can block the development of endothelial tubes and inhibit the vasodilator effects of VEGF and PLGF in the vasculature (18). In normal pregnancy, sFlt-1 concentration increases in the third trimester. sFlt-1 binds to PLGF and a recent study suggests that decreased circulating PLGF levels are largely mediated by excess circulating sFlt-1 (19). In normal pregnancies, sFlt-1 levels start to rise after 30-32 weeks of gestation and PLGF levels start to fall after 30 weeks of gestation. In fact, cellular stress in the syncytiotrophoblast that occurs in the last 8-10 weeks of

pregnancy leads to biochemical changes in sFlt-1 and PLGF levels in normal pregnancies. (20). In a study, it was shown that plasma sFlt-1 levels and sFlt-1/PLGF ratio of the PAS group were significantly lower than those of the control and PP groups, whereas PLGF levels were the opposite. sFlt-1 concentration and sFlt-1/PLGF ratio were correlated with the volume of blood loss, and it was reported that blood loss may be related to excessive trophoblast invasion of the large vessels of the deep myometrium in PAS patients (21). It has been reported that sFlt-1 and PLGF concentrations

and sFlt-1/PLGF ratio in maternal plasma can be used as biomarkers to predict PA and as a more effective tool to assist ultrasound in the preoperative diagnosis of PA. PA has been reported to have decreased oxidative stress, increased invasion in the placenta and increased oxidative stress in pre-eclampsia. However, PAS showed a decrease in the level of oxidative stress, possibly related to a decrease in the concentration of the anti-angiogenic factor sFlt-1 (22).

In our study, when sFlt-1 PA was analysed together with the fetal field junction, sFlt-1 reaction was observed in decidual cells with increased intensity, while sFlt-1 reaction was positive in endothelial cells in some degenerated and dilated vessels. sFlt-1 is a signalling molecule formed by pre-signalling when evaluated in terms of VEGF, we can say that this will be exacerbated at a common level in VEGF. When we looked at the free circulating structures of chorionic villi, negative cells were found especially where syncytial nodes were located. However, we observed a positive increase in sFlt-1 reaction in some small hofbauer and connective tissue cells showing inflammatory cell reaction. When the chorionic structure descending from the root villi in PP was analysed, positive sFlt-1 expression was observed especially in conjugated and thrombosed dilated vessels, while negative sFlt-1 expression was observed in syncytial bridges and nodes. Increased sFlt-1 expression was observed in some Hofbauer cells. Although the thrombosed state of the vessels was important, sFlt-1 expression was found to be positive in general, especially in the dilated endothelium. Yamashita reported that sFlt-1 expression in PP patients was locally high in the caudal part of the internal uterine orifice and placental sFlt-1 levels were also elevated in mouse experiments. Accordingly, it was concluded that the increase in sFlt-1 in the caudal part of the PP causes placental degeneration in the internal uterine os (23). Lower immunostaining for soluble fm's such as tyrosine kinase (sFlt-1), a potent antiangiogenic growth factor, showed low expression in extravillous trophoblast cells (EVT) of women with PA, and has been reported to play a role in the pathological programming of EVT towards increased motility and invasion in PAS (6).

An imbalance of sFlt-1 and PLGF is thought to cause a PAS that results in excessive trophoblast invasion of the endometrium. This excessive invasion can increase maternal and fetal morbidity and is a life-threatening condition, especially during labor (24). Therefore, research has been conducted on whether the PLGF/sFlt-1 ratio can be used as a marker for PAS staging. In this study, it was reported that sFlt-1 was low in cases of PA, PLGF was moderate and high in cases of sFlt-1. Increased PLGF levels would increase the process of placental angiogenesis and increase the depth of placental implantation in the myometrium, and PLGF plays a more important role in the PA process as a pro-angiogenesis factor (25).

In our study, we observed a significant increase in PLGF expression in hofbauer cells and PLGF positive reaction in

syncytial nodes in PP. Again, there was a prolonged epiplasmic state with endothelial vessel dilatation and an increase in PLGF positive reaction. We observed PLGF positive expression in some decidual cells. In the examination of PLGF expression in the free floating and stem villi of chorionic villi in PA, negative expressions in the syncytial areas and syncytial bridges were found to be prominent. PLGF positive reaction was detected in the endothelial cells of small capillary vessels in the villi and in some hofbauer cells. This may be related to the increased inflammatory changes.

The stroma of placental villi contains a large number of macrophages, termed hofbauer cells, which are of mesenchymal origin and are thought to function in many processes. Although there are many studies on placental vasculogenesis and angiogenesis, there is a lack of evidence about the possible role of hofbauer cells in these processes. In the study by Seval et al. it was suggested that the location and number of hofbauer cells may be related to the vascular structures in the placental villus nucleus and therefore may play a role in placental vasculogenesis and angiogenesis (26). In our study, PLGF positive reaction in endothelial cells and some hofbauer cells of small capillary vessels in the villus may suggest that these cells may play a role in vasculogenesis and angiogenesis. The increase in sFlt-1 positive reaction in some small hofbauer cells and connective tissue cells showing inflammatory cell reaction may be a sign that induces angiogenesis. The syncytial nod is primarily identified under light microscopy and is defined as a distinct clustering of syncytial nuclei. The increase in syncytial nodes and villus clustering are defined as markers of pre-eclampsia. They are then thought to indicate placental ischaemia. Instead of being trophoblastic proliferations, most of the nodes appear as slice artefacts of deformed villi due to villous angiogenesis, especially in the last trimester. However, regardless of their aetiology, syncytial nodes are known to show alterations in trophoblastic transformation. An increase in the number of syncytial nodes is not the only sign of hypoxia and may not coexist with other morphological changes of hypoxia (27). VEGF, which increases in response to placental hypoxia, has been reported to be non-functional during the pathogenesis of pre-eclampsia. Furthermore, as ligand-receptor binding is impaired, the amount of free VEGF increases in the preeclamptic placenta and impairs vascular function as a result of endothelial cell damage. A significant increase in VEGF expression was observed in syncytial nodes and bridges due to hypoxia effect after placenta previa (28). In our study, when we looked at the free circulating structures of chorionic villi in PP and PA, we observed negative sFlt-1 expression, especially in syncytial nodes. We also observed positive PLGF expression in syncytial nodes in PP. PLGF expression may be an important factor in determining syncytial nodes and both angiogenic and inflammatory aspects.

The limitation of our study is that although the changes in PLGF and sFlt-1 expressions in PA and PP cases are directly involved in both placental pathogenesis, different methods

need to be used to validate the data we obtained. The limitation of these methods is one of the limitations of our study. In addition, there is a need for comprehensive, large and new studies examining and interpreting the interaction of growth factors and kinases, which are directly involved in angiogenesis and many processes in the tissue, with the microframe.

Conclusion

It has been observed that in cases of PP caused by different causes and associated with oxidative stress formation, trophoblastic degeneration, apoptotic cells and endothelial dysfunction seen in the placenta together with the rate of differences in sFlt1/PLGF exchange increases the likelihood of preterm delivery and may cause significant complications. sFlt1/PLGF expression levels have been suggested to be an important marker in determining this process. Since the variation in the expression distribution of sFlt-1 and PLGF induces a spectrum of PA in the endometrium with trophoblastic invasion and trophoblastic increase in the endometrium leading to PAS causing excessive trophoblast invasion and increased angiogenesis leading to an imbalance in implantation, it is thought that sFlt-1 and PLGF duo may be an important signaling stimulus in this process.

Ethical Approval: This study was carried out in accordance with the rules of research and publication ethics. The study was approved by the Dicle University Faculty of Medicine Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee, numbered 2022/67.

Author Contributions:

Concept: G.E., E.D.

Literature Review: G.E., S.K.

Design : G.E., S.K., E.D.

Data acquisition: G.E., N.P., I.I.

Analysis and interpretation: G.E., E.D.

Writing manuscript: G.E.

Critical revision of manuscript: N.K., S.P., I.I.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Financing Supported by Dicle University Scientific Research Projects Commission with project number TIP.23.003.

References

- Knöfler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage T, James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol L Sci*. 2019;76(18):3479-96.
- Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri A. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front Physiol*. 2018;9:1091.
- Ahn KH, Lee EH, Cho GJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Anterior placenta previa in the mid-trimester of pregnancy as a risk factor for neonatal respiratory distress syndrome. *PloS one*. 2018;13(11):e0207061.
- Silver RM. Branch DW, Placenta accreta spectrum. *N Eng J Med*. 2018;378(16):1529-36.
- Silver RM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa, and placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):654-68.
- Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):75-87.
- Morlando M, Sarno L, Napolitano R, Capone A, Tessitore G, Maruotti GM, et al. Placenta accreta: incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scandinavica*. 2013;92(4):457-60.
- Fitzpatrick K, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *Int J Obstet Gynecol*. 2014;121(1):62-71.
- Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):27-36.
- Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, Fournier T, Leguy MC, Guibourdenche J, et al. Placental growth factor (PLGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Annal Bio Clin*. 2016;74(3):259-67.
- Liao L, Zhao X, Zhou M, Deng Y, Li Y, Peng C. sFlt-1: A Double Regulator in Angiogenesis-related Diseases. *Current Pharmaceutical Design*. 2021;27(40):4160-70.
- Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypert*. 2017;31(12):782-6.
- Cai SN, Wu YT, Zeng L, Ding YQ. Value of 3D ultrasound flow imaging combined with serum AFP, β -hCG, sFlt-1 and CK in the diagnosis of placenta accreta. *BMC Women's Health*. 2022;22(1):556.
- Alessandrini L, Aryananda R, Ariani G, Agustina B, Akbar MIA Dachlan EG, et al. The correlation between serum levels and placental tissue expression of PLGF and sFLT-1 and the FIGO grading of the placenta accreta spectrum disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2183744.
- Seker U, Aktas A, Nergiz Y, Zincircioglu S.B, Ketani M.A. Investigation of the protective effects of melatonin, amifostine (WR-2721), and N-acetylcysteine on radiotherapy-induced uterine tissue injury in rats. *Int. J. Radiation Research*. 2020;18(4): 791-8.
- Seker U, Kavak D.E, Dokumaci F.Z, Kizildag S, Irtegun-Kandemir S. The nephroprotective effect of Quercetin in Cyclophosphamide-induced renal toxicity might be associated with MAPK/ERK and NF- κ B signal modulation activity. *Drug and Chemical Toxicology*. 2024;1-10.
- Sur E, Oznurlu Y, Ozaydin T. The determination of Ghrelin immunoreactivity in gastric mucosa of fundus during pregnancy in mice. *Int J Bio Res*. 2017;8(12):672-6.
- Lecarpentier E, Zsengellér ZK, Salahuddin S, Covarrubias AE, Lo A, Haddad B, et al. Total versus free placental growth factor levels in the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension*. 2020;76(3):875-83.
- Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: the angiogenic-placental syndrome. *Hypertension*. 2020;75(4):918-26.
- Huhn EA, Kreienbühl A, Hoffmann I, Schoetzau A, Lange S, Martinez de Tejada B, et al. Diagnostic accuracy of different

soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor cut-off values in the assessment of preterm and term preeclampsia: a gestational age matched case-control study. *Frontiers in medicine*. 2018;5:325.

21. Öztaş E, Özler S, Ergin M, Erel Ö, Güler B, Çağlar AT, et al. Decreased oxidative stress may contribute to the disease process in placenta accreta. *Turk J Med Sci*. 2017;47(4):1180-4.
22. Andraweera P, Dekker G, Roberts C. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Human reproduction update*. 2012;18(4):436-57.
23. Yamashita M, Kumasawa K, Nakamura H, Kimura T. Soluble FLT-1 rules placental destiny. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018;496(4):1243-9.
24. McMahon K, Karumanchi SA, Stillman IE, Cummings BSP, Patton D, Easterling T. Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(1):68.e1-4.
25. Lumbanraja S, Yaznil MZ, Siahaan AM, Bacin BEP. Placental Growth Factor-soluble FMS-like Tyrosine Kinase-1 Ratio in Placenta Accreta Spectrum Disorder: Case Control Study. *Open Access Macedonian J Med Sci*. 2022;10(B):848-52.
26. Seval Y, Korgun ET, Demir R. Hofbauer cells in early human placenta: possible implications in vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*. 2007;28(8-9):841-5.
27. Çiğercioğulları E, Filinte D, Toz E, Avci İ, Erdem B, Eminli İ, et al., The determination of normal percentages of syncytiotrophoblastic knots in various regions of placenta: where to count the syncytial knots. *Turk Patoloji Derg*. 2015; 31(1):1-8.
28. Özgökçe Ç, Öcal A, Ermiş İ.S. Expression of NF-κB and VEGF in normal placenta and placenta previa patients. *Advance in Clin. and Exp.Med*. 2023;32(3):297-306.

Sağlık Çalışanlarının Kolorektal Kansere Tarama Programına Yönelik Farkındalık ve Davranış Düzeyinin Değerlendirilmesi

Assessment of Awareness and Behaviors of Healthcare Professionals Regarding Colorectal Cancer Screening Program

Betül KESKİNKILIÇ YAĞIZ¹, Metin YALAZA²

¹Samsun Gazi Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Samsun, TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Kolorektal kanserin erken dönemde tespit edilmesi için ulusal kolorektal kanser tarama programları yürütülmektedir. Sağlık çalışanlarının tarama programlarına yönelik bilgi düzeyi toplumun programlara katılımını etkileyen önemli bir faktördür. Çalışmamızda hastanemizde çalışan hekim ve hekim dışı sağlık çalışanlarının kolorektal kanser tarama programına yönelik farkındalıkları ve davranış düzeyleri irdelenmiştir.

Materyal ve metod: Çalışmaya 366 sağlık çalışanı dahil edildi. "Kolorektal kanser tarama programına yönelik farkındalık ve davranış düzeyi" isimli anket uygulandı. Kolorektal kanser tarama programına yönelik bilgi düzeyleri, tarama testlerine katılım oranları, tarama programına yönelik doğru bilgiye sahip olma ve kolonoskopi yaptırmaya karar vermede etkili faktörler araştırıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ki kare testinden yararlanıldı.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 41,05±8,69, %82,2'si 50 yaş altı, %73,2'si kadın idi. GGK tarama sıklığını %20,2 ve kolonoskopi tarama sıklığını %7,1 katılımcı doğru cevapladı. Katılımcıların %12,8'inde aile hikayesinin olduğu ve 50 yaş üzerinde kolonoskopi yaptırmaya karar vermede etkili faktörler eğitim durumu ve meslek idi. Kolonoskopi yaptırmaya karar vermede etkili faktörler yüksek lisans mezunlarında ve aile hikayesi olanlarda daha yüksekti (p=0,027, p=0,002, p=0,003, p=0,003 sırasıyla)

Sonuç: Sağlık çalışanlarının ulusal kanser tarama programı hakkındaki bilgilerinin yetersiz ve katılım oranlarının düşük olduğu izlenmiştir. Eğitim düzeyinin artması ile tarama programına yönelik bilgi sahibi olma durumu ve taramaya katılım oranı artmaktadır. Yapılacak eğitim ve tanıtım faaliyetleri ile erken tanı için hastaların yönlendirilmesinde büyük önem taşıyan sağlık çalışanlarının farkındalığı artırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Tarama programı, Sağlık çalışanları, Kolonoskopi

Abstract

Background: National colorectal cancer screening programs are implemented to detect colorectal cancer at an early stage. The level of knowledge among healthcare professionals about these screening programs is a significant factor affecting the community for participation to these programs. In our study, we examined the awareness and behavioral levels of physicians and non-physician healthcare staff working at our hospital regarding colorectal cancer screening programs.

Materials and Methods: A total of 366 healthcare workers were included in the study. An evaluation survey titled 'Awareness and Behavioral Levels Regarding Colorectal Cancer Screening Programs' was administered. The study investigated the levels of knowledge about colorectal cancer screening programs, participation rates in screening tests, possession of accurate information about the screening program, and factors affecting the decision to undergo a colonoscopy. The chi-square test was used to examine the relationships between categorical variables.

Results: The average age of the participants was 41.05±8.69 years, with 82.2% being under the age of 50 and 73.2% being female. The participants who knew the correct FOBT and colonoscopy screening frequency were 20.2% and 7.1%, respectively. Among the participants, 12.8% had a family history of colorectal cancer, and the rate of undergoing a colonoscopy for over the age of 50 was 12.3%. The rate of undergoing a colonoscopy was higher among individuals aged 50 and above, physicians, those with a master's degree, and individuals with a family history of colorectal cancer (p=0.027, p=0.002, p=0.003, and p=0.003, respectively)

Conclusions: We found that healthcare professionals have inadequate knowledge about national cancer screening programs and participation rates were low. As the level of education increases, both the knowledge about screening programs and participation rates improve. Increasing awareness among healthcare professionals, who play a crucial role in guiding patients for early diagnosis, is essential through educational and promotional activities

Keywords: Colorectal cancer, Screening program, Healthcare professionals, Colonoscopy

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Betül KESKİNKILIÇ YAĞIZ
Samsun Gazi Devlet Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği, Yenidoğan Mh.
Aziziye Cad. No: 86, İlkadım/Samsun/TÜRKİYE

E-mail: betulkeskinkilic@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 30.08.2024

Kabul tarihi / Accepted: 11.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1540876

Giriş

Kolorektal kanser (KRK) dünya çapında en sık görülen üçüncü ve en ölümcül ikinci kanserdir (1). Ülkemizde kadınlar ve erkekler arasında üçüncü ve kanser kaynaklı ölümler arasında ise dördüncü sırada yer almaktadır (2). KRK'ye bağlı hastalık ve ölüm oranlarının azaltılmasında en yaygın kullanılan yaklaşım tarama programlarıdır.

Ülkemizde KRK'nin erken dönemde tespit edilmesi ve hastalık nedeniyle oluşan mortalite oranlarını azaltmak için ulusal hedefler kapsamında KRK tarama programları uygulanmaktadır. Ülkemizde kolorektal kanser tarama programına katılım oranı yaklaşık %30 iken programın olumlu sonuçlarına ulaşmak için gereken kapsama oranı %70'dir (3). Birçok hasta ve sağlık sistemi faktörü KRK taramasına katılımı etkilerken, başta hekimler olmak üzere sağlık çalışanlarının tutum ve davranışları bu konuda önemli bir rol oynamaktadır. Nitekim sağlık profesyonellerinin taramanın faydalarını vurgulayarak yaptığı öneriler kolonoskopi yaptırma oranlarının artmasına yol açmaktadır (4). Ayrıca, hekimin kendisi ile ilgili aldığı tarama kararı, hastalarının tarama yaptırmasını etkileyebilmektedir (5). Başarılı bir tarama programı için sağlık çalışanlarının kendilerinin tarama programlarına katılarak, hem topluma rol model olarak örnek olması hem de kendi sağlığına dikkat etmesi çok önemlidir. Hastaların tedavisi ve bakımı için öncelikle sağlık çalışanlarının sağlık durumlarının iyi olması gerekir. Bu nedenlerle, sağlık çalışanlarının KRK tarama programına yönelik farkındalık, bilgi, tutum ve davranışlar hastanemiz sağlık çalışanları üzerinden değerlendirildi.

Materyal ve Metod

Çalışmamız, sağlık çalışanlarının KRK programına yönelik bilgi düzeylerini, farkındalıklarını ve davranışlarını ölçmek amacıyla yapılmış kesitsel tipte bir araştırmadır. Çalışmaya 5 Ekim-5 Kasım 2023 tarihleri arasında Samsun Gazi Devlet Hastanesi'nde çalışan hekim ve hekim dışı (hemşire, sağlık memuru, sağlık teknisyeni ve tıbbi sekreter) sağlık çalışanları dahil edildi. Sağlık çalışanlarına anket çalışması ile ilgili bilgi verilerek katılım gönüllülük esası ile sağlandı. Ankete katılmayı kabul eden 369 sağlık çalışanından 3'ü inflamatuvar barsak hastalığı nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılara literatür ışığında yazarlar tarafından hazırlanan "Kolorektal kanser tarama programına yönelik farkındalık ve davranış düzeyi" isimli anket uygulandı. Anket, sosyodemografik bilgiler, KETEM'i (Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi) duyma durumu, kolorektal kanser tarama programına yönelik bilgi sahibi olma durumu, ileriye dönük tarama programına katılım düşüncesi ve kolorektal kanser tarama testlerini yaptırma durumunun sorgulandığı 22 sorudan oluştu. Son 4 soru sadece 50 yaş ve üzeri katılımcılara yöneltildi. Etik kurul onayı Samsun Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.10.2023 tarihli SÜ-KAEK-2023 18/1 protokol kodu ile alındı.

İstatistiksel yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics 26 programına aktararak tamamlanmıştır. Çalışma verileri kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) şeklinde verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ki kare testinden yararlanılmıştır. Anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Samsun Gazi Devlet Hastanesi sağlık çalışanları ($n=866$) oluşturmaktadır. Araştırmanın örnekleme, evren sayısı bilinen basit rastgele örneklem formülünden yararlanılarak 266 olarak bulunmuştur. Bu sayı örnekleme alınacak minimum kişi sayısını belirtmektedir.

Bulgular

Çalışma 366 sağlık çalışanı ile gerçekleştirildi. Katılımcıların yaş ortalaması $41,05 \pm 8,69$, %82,2'si 50 yaş altı, %73,2'si kadın idi. Sağlık çalışanlarının %64,2'sinde mesleki deneyim süresi 15 yılın üzerinde idi. Katılımcıların %8,4'ünün kolonoskopi yaptırdığı, %12,8'inde aile hikayesi bulunduğu görüldü (Tablo 1). Sağlık çalışanlarının %76'si kolorektal kanserin önlenilebilir bir hastalık olduğunu düşünüyordu. KETEM'i %98,6 katılımcı duyduğunu belirtti. KRK tarama programında kullanılan tetkiklerin sorulduğu çoktan seçmeli soruyu %33,3, tarama programının başlama yaşını %32 sağlık çalışanı doğru cevapladı. GGK tarama sıklığını %20,2 katılımcı 2 yıl olarak ve kolonoskopi tarama sıklığını %7,1 katılımcı 10 yıl olarak doğru cevapladı. "Tarama programına katılmayı düşünüyor musunuz?" sorusuna %40,2 evet cevabı verirken, %36,3'ü kararsız olduğunu belirtti. Kanser tarama hakkındaki bilgilerin %34,4 eğitim sürecinde, % 25,7 klinik çalışanlarından edinildiği belirtildi. 50 yaş ve üzeri 65 sağlık çalışanının yalnızca %12,3'ü KRK tarama programına katılarak kolonoskopi yaptırdığını belirtti. Taramaya katılmayan 50 yaş ve üzeri 57 sağlık çalışanının %59,6'si belirtilerinin olmadığını ve sağlıklı olduklarını düşünüyordu (Tablo 3).

Hekimlerde ve yüksek lisans mezunu olan sağlık çalışanlarında kolorektal kanserin önlenilebilir bir hastalık olduğunu düşünme, kolorektal kanser taramasında kullanılan tetkikleri, taramaya başlanma yaşını doğru bilme oranı diğer meslek ve eğitim gruplarına oranla yüksekti ($p < 0,05$). Yüksek lisans ve lisans mezunu katılımcıların taramanın amacını bilme oranı lise ve altı mezun olanlara göre daha yüksekti ($p=0,009$). Cinsiyet, mesleki deneyim süresi ve aile hikayesi varlığının kolorektal kanser ve tarama programına yönelik bilgi düzeyini etkilemediği görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 4). Kolonoskopi yaptırma oranı 50 yaş ve üzerinde, hekimlerde, yüksek lisans mezunlarında ve aile hikayesi olanlarda daha yüksekti ($p=0,027$, $p=0,002$, $p=0,003$, $p=0,003$ sırasıyla) (Tablo 5).

Tablo 1. Sosyo-demografik özellikler

		ortalama±SD	min-max
Yaş		41,05±8,6	21-69
		n	%
Yaş	<50	301	82,2
	50 ve üzeri	65	17,8
Cinsiyet	Kadın	268	73,2
	Erkek	98	26,8
Medeni durum	Evlü	285	77,9
	Bekar	81	22,1
Eğitim durumu	Lise ve altı	28	7,7
	Önlisans	60	16,3
	Lisans	199	54,4
	Yüksek lisans	79	21,6
Meslek	Hekim	62	16,9
	Hemşire veya sağlık memuru	217	59,4
	Sağlık teknisyeni	44	12,0
	Tıbbi sekreter	43	11,7
Mesleki deneyim	<5 yıl	37	10,1
	5-14 yıl	94	25,7
	15-24 yıl	119	32,5
	25 yıl ve üzeri	116	31,7
Aile hikayesi	Var	47	12,8
	Yok	319	87,2
Kolonoskopi yaptırmama durumu	Aile hikayesi olan, kolonoskopi yaptıran	10	2,7
	Aile hikayesi olan, kolonoskopi yaptırmayan	37	10,2
	Aile hikayesi olmayan, kolonoskopi yaptıran	21	5,7
	Aile hikayesi olmayan, kolonoskopi yaptırmayan	298	81,4

Tablo 2. Sağlık Çalışanlarının Kolorektal kanser, KETEM ve kolorektal kanser tarama programı ile ilgili genel bilgi düzeyi, tutum ve davranışları (n=366)

		n	%
Kolorektal kanserin önlenilebilir bir hastalık olduğunu düşünme	Evet	278	76,0
	Hayır	88	24,0
KETEM'i duyma durumu	Evet	361	98,6
	Hayır	5	1,4
Kolorektal kanser taramasında hangi tetkiklerin uygulandığı	USG+BT+kan tahlilleri	23	6,3
	GGK+kolonoskopi	122	33,3
	BT+ kolonoskopi	35	9,6
	Bilmiyorum	48	13,1
	Hepsi	138	37,7
Taramanın amacı	Kanseri erken dönemde yakalamak	273	74,6
	Kanserin yayılımını tespit etmek	5	1,4
	Kanser hastalarının tedavisini sağlamak	2	0,5
	Bilmiyorum	10	2,7
	Hepsi	76	20,8
KRK tarama programı hangi yaşta başlamakta	40 yaş	172	47,0
	50 yaş	117	32,0
	60 yaş	3	0,8
	Bilmiyorum	74	20,2
Tarama programı ile ilgili bilgi edinme durumu	Medya ve internet	73	19,9
	Eğitim sürecinde	126	34,4
	Klinik çalışanlarından	94	25,8
	Bilgim yok	73	19,9
Ailedeki bireyleri kanser tarama programına yönlendirme	Evet	272	74,3
	Hayır	40	10,9
	Yeterli bilgim yok	54	14,8
Kolorektal kanser taramasına katılmayı düşünme	Evet	147	40,2
	Hayır	86	23,5
	Kararsızım	133	36,3
Ülkemizde önerilen GGK taraması sıklığı	1 yılda	170	46,4
	2 yılda	74	20,2
	5 yılda	13	3,6
	Bilgim yok	109	29,8
Ülkemizde önerilen Kolonoskopi taraması sıklığı	3 yılda	144	39,3
	5 yılda	76	20,8
	10 yılda	26	7,1
	Bilgim yok	120	32,8

KETEM: Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi, USG: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, GGK: Gaitada Gizli Kan, KRK: Kolorektal Cancer

Tablo 3. 50 yaş ve üzeri katılımcıların tarama programına katılım durumu (n=65)

		n	%
KRK tarama programına katılma	Evet	8	12,3
	Hayır	57	87,7
GGK testi yaptıırma	Evet	5	7,7
	Hayır	60	92,3
Kolonoskopi yaptıırma	Evet	8	12,3
	Hayır	57	87,7
Tarama programına katılmama nedeni (n=57)	Herhangi bir belirtim yok, sağlıklı olduğumu düşünüyorum	34	59,6
	Ailemde kanser hikayesi yok	10	17,6
	Korkuyorum ve/veya utanıyorum	5	8,8
	Zaman bulamıyorum	8	14,0

KRK:Kolonorektal Cancer, GGK:Gaitada Gizli Kan

Tablo 4. Kolorektal kanser ve KRK tarama programına yönelik doğru bilgiye sahip olma durumunu etkileyen olası faktörler ve p değerleri

	Yaş	Cinsiyet	Medeni durum	Eğitim durumu	Meslek	Mesleki deneyim	Aile hikayesi
Kolorektal kanserin önlenabilir bir hastalık olduğunu düşünme	0,905	0,666	0,889	<0,001*	0,001*	0,095	0,116
KRK taramasında hangi tetkiklerin yapıldığını bilme	0,066	0,359	0,423	<0,001*	<0,001*	0,382	0,659
Taramanın amacını bilme	0,634	0,167	0,323	0,009*	0,475	0,050	0,273
KRK taramasının kaç yaşında başladığını bilme	0,515	0,052	0,293	<0,001*	<0,001*	0,331	0,178
GGK tarama sıklığını bilme	0,098	0,727	0,290	0,186	0,019*	0,616	0,845
Kolonoskopi tarama sıklığını bilme	0,793	0,163	0,712	0,567	0,165	0,837	0,554

Test:Ki kare testi, *:p<0,05, KRK:Kolonorektal Cancer, GGK:Gaitada Gizli Kan

Tablo 5. Kolonoskopi yaptıırma durumunu etkileyen faktörler

		Kolonoskopi yaptıran (n=31)		Kolonoskopi yaptırmayan (n=335)		p
		n	%	n	%	
Yaş	<50	21	67,7	280	83,6	0,027*
	50 ve üzeri	10a	32,3	55b	16,4	
Cinsiyet	Kadın	21	67,7	247	73,7	0,471
	Erkek	10	32,3	88	26,3	
Medeni durum	Evli	28	90,3	257	76,7	0,081
	Bekar	3	9,7	78	23,3	
Eğitim durumu	Lise ve altı	4	12,9	24	7,2	0,003*
	Önlisans	2	6,5	58	17,3	
	Lisans	11b	35,5	188a	56,1	
	Yüksek lisans	14a	45,2	65b	19,4	
Meslek	Hekim	13a	41,9	49b	14,6	0,002*
	Hemşire veya sağlık memuru	13b	41,9	204a	60,9	
	Sağlık teknisyeni	3	9,7	41	12,2	
	Tıbbi sekreter	2	6,5	41	12,2	
Mesleki deneyim	<5 yıl	4	12,9	33	9,9	0,134
	5-14 yıl	3	9,7	91	27,2	
	15-24 yıl	10	32,3	109	32,5	
	25 yıl ve üzeri	14	45,2	102	30,4	
Aile hikayesi	Var	10a	32,3	37b	11,0	0,003*
	Yok	21	67,7	298	89,0	
Kolorektal kanserin önlenabilir bir hastalık olduğunu düşünme	Evet	26	83,9	252	75,2	0,281
	Hayır	5	16,1	83	24,8	
Taramanın amacı	Doğru cevaplayan	25	80,6	248	74,0	0,418
	Yanlış cevaplayan	6	19,4	87	26,0	

a,b: Gruplar arasında farklılıkları gösterir (a: en büyük yüzde).Test:Ki kare testi, *:p<0,05

Tartışma

KRK, görülme sıklığı ve ölüm oranlarının yüksek olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. GLOBOCAN verilerinde 2020 yılında KRK, dünya çapında bildirilen yeni kanser vakalarının sayısında 1.931.590 vaka (%10) ile üçüncü, kanserle ilişkili ölümlerin sayısında ise 935.173 ölüm (%9,4) ile ikinci sırada yer almıştır (6). Tarama programlarının uygulanması, 50 yaşın üzerindeki hastalarda KRK'nin erken teşhisini artırmış ve

bu durumla ilişkili küresel yükü azaltmıştır (7,8). İnvaziv KRK, kansere bağlı ölümlerin potansiyel olarak önde gelen nedenlerinden biri olmasına rağmen, önlenabilir bir hastalık olarak kabul edilmektedir. KRK'nin uzun süreden beri polipoid bir öncülde geliştiği kabul edildiği için tarama programları bu anlamda çok önemlidir (9). KRK tarama programlarının yeterli düzeyde uygulanmasının KRK ile ilişkili mortaliteyi en az %50 oranında azaltabileceği belgelenmiştir (10).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2009 yılında KRK tarama programı oluşturulmuş olup, 2012 yılından itibaren program yürütülmektedir. Bu program, 50-70 yaş bireylere 2 yılda bir dışkıda gizli kan testi (GGK) ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılmasını içermektedir (11). Bu doğrultuda 2022 yılında 1,8 milyon kolorektal kanser taraması gerçekleştirilmiştir (12). Ülkemizde Kaya ve arkadaşları tarafından hekimlerin de dahil olduğu sağlık çalışanları ile yapılan bir çalışmada kolon kanserinin rutin tarama programlarında yer aldığı bilen sağlık çalışanlarının oranı %78,1 olarak bulunmuştur (13). Birinci basamak sağlık hizmetleri çalışanlarının Ulusal Kanser Tarama Standartları (UKTS) ile ilgili bilgi düzeylerine yönelik bir araştırmada birinci basamak sağlık çalışanlarının UKTS hakkındaki bilgi düzeyleri yeterli bulunmuştur (14). Bir başka çalışmada ise kadın sağlık çalışanlarının KRK'ya yönelik tarama davranışlarının sıklığı standartlara göre yetersiz bulunmuştur (15). Sağlık çalışanlarının bilgi ve farkındalıklarının toplum sağlığı üzerine doğrudan etkisi olduğundan çalışmamızda sağlık çalışanlarının KRK tarama programına yönelik bilgi, tutum ve davranışları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda sağlık çalışanlarının yaklaşık %60'i tarama programına katılma arzusu göstermemekteydi. Aile hikayesi olanların oranı %12,8 iken kolonoskopi yaptıranların oranı bu oranın da altındaydı (%8,4) (Tablo 1). Tarama programının hedefinde yer alan 50 yaş ve üzeri sağlık çalışanlarının sadece %12,3'ünün KRK tarama programına katıldığı tespit edildi (Tablo 3). Bu oran KRK tarama programında hedeflenen katılım oranından oldukça düşüktür. Etkin bir tarama programında, hedef nüfusun en az %70'ine ulaşılması amaçlanmaktadır. Çalışmamız Ağır ve ark.'nın sağlık çalışanlarının düzenli sağlık kontrolleri ve tarama testlerini yaptırmada yetersiz olduklarını saptadığı çalışma ile uyumludur (16). KRK tarama programına katılmayan 50 yaş ve üzeri sağlık çalışanlarının %59,6'si belirtilerinin olmadığını ve sağlıklı olduklarını düşünüyordu. Kolorektal kanserin önlenilebilir bir hastalık olması ve taramanın amacının erken tanıyı sağlamak olduğunun bilinmesi katılımcıların kolonoskopi yaptırmada durumunu etkilememiştir. Bu sonuç sağlık çalışanlarının kanser tarama programının temel mantığını idrak etmediklerini düşünmemize neden olmaktadır.

Hekim dışı sağlık çalışanları ile yapılan tek merkezli bir çalışmada KETEM'in bilinirlik düzeyi %95,5 olarak bulunmuştur (17). Çalışmamızda KETEM'i duyma durumu %98,6, kolorektal kanserin önlenilebilir bir hastalık olduğunu bilme durumu %76 idi. Bu sonuç KETEM'den haberdar ancak tam olarak ne yaptığı ile ilgili yeterli bilgisi olmayan %20'nin üzerinde sağlık çalışanı olduğunu göstermektedir. Sağlık çalışanlarının %24'ü kolorektal kanserin önlenilebilir bir hastalık olduğunu düşünmemekteydi. Katılımcıların çoğunun mesleki tecrübesi yeterli sayılabilecekken (15 yıl üzeri) tarama programı ile ilgili bilgileri temel eğitim sürecinde almamışlardı (Tablo 2). Bu da deneyim-egitim birlikteliğinin her zaman sağlanmadığını ve hizmet içi eğitimin eksikliğini ortaya çıkarmıştır. Hangi yaşta taramanın başladığı sorusuna sadece %32 katılımcı doğru cevabı verdi. %47'si taramanın başlama yaşını 40 olarak belirtti. Ta-

ramaya başlama yaşının yanlış bilinmesinin olası nedeni katılımcıların çoğunun (%73,2) kadın olması ve meme kanseri tarama yaşının iyi bilinmesi ile açıklanabilir. Bu da bize yürütülen kanser tarama programlarının aynı etkinlikte olmadığını düşündürmektedir.

Tarama programında kullanılan tetkiklerin sorulduğu çoktan seçmeli soruyu sadece %33,3, GGK tarama sıklığını %20,2 ve kolonoskopi tarama sıklığını %7,1 katılımcı doğru cevapladı. Katılımcıların çoğu GGK ve kolonoskopinin yapılma sıklığını tarama programında belirlenenden çok daha sık olarak düşünmektedir. Bu yanlış kabul tarama programına katılımın istenen düzeyde olmamasında etkili bir faktör olabilir. Tarama programının başlama yaşını, tetkikleri ve sıklığını doğru bilen 16 (%4,4) kişinin 11'inin genel cerrahi veya dahiliye branş hekimisi olduğu düşünüldüğünde hekimlerin de hizmetiçi eğitime dahil olması gerektiği ortadadır.

Cinsiyet, mesleki deneyim süresi ve aile hikayesi varlığının KRK ve tarama programına yönelik bilgi düzeyini etkilemediği görülmüştür. Eğitim düzeyinin artması ile birlikte sağlık çalışanlarında KRK'nin önlenilebilir bir hastalık olduğunu düşünme, KRK taramasında kullanılan tetkikleri, taramaya başlama yaşını doğru bilme oranlarını yükselmektedir. Kolonoskopi yaptırmada oranı 50 yaş ve üzerinde, hekimlerde, yüksek lisans mezunlarında ve aile hikayesi olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmaların da dahil edildiği bir sistematik derlemede tüm toplum dikkate alındığında cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum ve aile hikayesine sahip olma ve tarama yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmanın KRK taramasına katılımı etkileyen faktörler olduğu ifade edilmektedir (18). Sağlık çalışanları özelinde yaptığımız çalışmamızda ise aile hikayesi olan katılımcıların %78,7'sinin (37/47) kolonoskopi tarama programına katılmadığını tespit ettik (Tablo 1). Sağlık çalışanlarının hastaların tedavisi ve bakımı için sağlık durumlarının iyi olması gerekir (19,20). Bu nedenle toplum sağlığının korunmasında önemli bir rol oynayan sağlık çalışanlarının ulusal KRK tarama programı ile ilgili bilgi ve farkındalıklarının artırılması için çaba gösterilmelidir.

Çalışmamızın kesitsel bir anket çalışması olması, sonuçların bireylerin beyanı sonucunda elde edilmesi ve kanser taramasında KRK için hedef grup olan 50 yaş üstü katılımcı sayısının nispeten az olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, sağlık çalışanları toplumda kanser taramalarında önemli bir rol oynamaktadır ve bu konudaki farkındalık ve bilgi düzeylerinin araştırılması çalışmanın güçlü yönleri olarak görülebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda sağlık çalışanlarının ulusal kanser tarama programı hakkındaki bilgilerinin ve katılım oranlarının arzu edilen oranda olmadığını ortaya koymuştur. Yapılacak eğitim ve tanıtım faaliyetleri ile olumlu tutum ve davranışların elde edilmesi ve ülkemiz sağlık politikasının çok önemli bir bileşeni olan kanser tarama programının istenilen başarıya ulaşması hedeflenmelidir. Sağlık çalışanlarının bu konuda farkındalığa sahip olmaları, yeterli bilgi düzeylerinin bulunması, erken tanı için hastaları yönlendirmelerinde büyük önem taşımaktadır. Sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılması, toplum bilincini de artıracaktır.

Etik onam: Çalışmanın etik onamı Samsun Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.10.2023 tarihli SÜKA EK-2023 18/1 protokol numarası ile alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: B.K.Y, M.Y.

Literatür Tarama: B.K.Y, M.Y.

Tasarım: B.K.Y, M.Y.

Veri toplama: B.K.Y, M.Y.

Analiz ve yorum: B.K.Y, M.Y.

Makale yazımı: B.K.Y, M.Y.

Eleştirel incelenmesi: B.K.Y, M.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol.* 2021;14(10):101174.
2. World Health Organization. [homepage on the Internet]. International Agency for Research on Cancer, Turkey source: globocan 2020. [homepage on the Internet]. International Agency for Research on Cancer. [cited 22 July 2024]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/792-turkiye-fact-sheet.pdf>
3. T. C. Sağlık Bakanlığı. [homepage on the Internet]. Türkiye Kanser Kontrol Programı, 2021. [cited 12 May 2024]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Raporlar/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf
4. Ciucă A, Moldovan R, Pinte S, Dumitraşcu D, Băban A. Screeners vs. Non-screeners for Colorectal Cancer among People over 50 Years of Age: Factual and Psychological Discriminants. *J Gastrointest Liver Dis.* 2020;29(4):529–537.
5. Frank E, Dresner Y, Shani M, Vinker S. The association between physicians' and patients' preventive health practices. *CMAJ.* 2013;185:649–653.
6. Hyuna S, Jacques F, Rebecca LS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
7. Siegel RL, Miller KD, Sauer GA, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020;70:145–164.
8. Saraiva MR, Rosa I, Claro I. Early-onset colorectal cancer: A review of current knowledge. *World J. Gastroenterol.* 2023;29:1289–1303.
9. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primer* 2015;1:15065.
10. Desch CE, Benson 3rd AB, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8512–8519.
11. T. C. Sağlık Bakanlığı. [homepage on the Internet]. Kanser Taraması [cited 12 May 2024]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari.html>
12. T. C. Sağlık Bakanlığı. [homepage on the Internet]. Mart Ayı Kolorektal Kanser Farkındalık Ayı [cited 12 May 2024]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/mart-ay%C4%B1-kolorektal-kanser-fark%C4%B1ndal%C4%B1k-ay%C4%B1.html>
13. Kaya C, Ustu Y, Ozyoruk E, Aydemir O, Şimşek Ç, Şahin A.D. Knowledge, attitudes and behaviors of health workers about cancer screenings. *Ankara Medical Journal.* 2017;17:73-83.
14. Koruk İ, Gözükara F, Yiğitbay E, Keklik AZ. Şanlıurfa'da Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri Çalışanlarının Ulusal Kanser Tarama Standartları ile İlgili Bilgi Düzeyi. *Turkish Journal of Public Health.* 2015;13(2):127-36
15. Çakmak R, Güler G. Kadın Sağlık Çalışanlarında Kanser Tarama Davranışları, Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi. 2017;4:25-32
16. Ağırman E, Gençer MZ, Arica S. Sağlık çalışanlarının kanseri önlemeye yönelik bilgi, tutum ve davranışları. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi.* 2019;6(2):220-227.
17. İlhan Y, Balçık OY. Evaluation of knowledge, attitudes, and behaviors of non-physician healthcare professionals about breast cancer screening program. *Medicine Science.* 2023;12(2):527-31.
18. Aytepe UE, Dönmez E. Türkiye'de Kolorektal Kanser Tarama Davranışları, Etkileyen Faktörler ve Taramaya Katılmama Nedenleri: Sistemik Derleme. *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi.* 2022; 4(1):56-76.
19. Taekman JM. To take care of patients well, physicians must take care of themselves. *Acad Med.* 2017;92(4):427.
20. Tsang EW, Chan MC, Chan LH, Chan JP, Lee SL, Tsui MF. Role of health care professionals in cancer screening. *Hong Kong Med J.* 2020;26(6):546–8.

Is Adipofascial Flap Superior to Limberg Flap in Surgical Treatment of Pilonidal Sinus? A Prospective Randomized Clinical Study

Pilonidal Sinüs Cerrahi Tedavisinde Adipofasyal Flep Tekniği Limberg Flep Tekniğine Üstün müdür? Randomize Prospektif Çalışma

Umut TÜYSÜZ¹ , Orhan YALÇIN² 

¹Department of General Surgery, Şişli Etfal Hamidiye Training and Research Hospital, İstanbul, TÜRKİYE

²Department of General Surgery, Prof.Dr.Cemil Taşçıoğlu Training and Research Hospital, İstanbul, TÜRKİYE

Abstract

Background: Pilonidal sinus disease (PSD) encompasses inflammation localized to the intergluteal cleft, ranging from minor cyst to extensive sinus formation. The most important parameters in the treatment of the disease are early return to work, low recurrence rate, low postoperative pain, high comfort, low complication rate, and low cost. In the surgical treatment of pilonidal sinus disease, there are methods such as flap methods, primary closure, and unroofing and curettage.

Materials and Methods: This study was planned as a prospective randomized clinical trial with patients who were operated with the diagnosis of chronic pilonidal sinus. A total of 104 chronic pilonidal sinus patients were randomized into two groups. The first group underwent Limberg flap procedure for treatment. The second group underwent adipofascial flap procedure for treatment. The two groups were compared in terms of demographic characteristics, duration of surgery, early and late complications, recurrence, and follow-up time.

Results: The operation time was shorter in Group 2 than in Group 1. The difference was statistically significant. Wound dehiscence was significantly less common in Group 2. The aesthetic satisfaction was significantly higher in Group 2. Recurrence rates were not different between the Limberg and adipofascial groups (49/4 and 55/4, 8% and 7%, respectively).

Conclusions: Our study showed that the adipofascial flap can be easily applied in the surgical treatment of pilonidal sinus disease and has no difference from other flap methods. To minimize regret for surgical decisions, people with PSD need better information on the burden of wound care and the risks of recurrence associated with different surgical approaches.

Keywords: Pilonidal Sinus Disease, Limberg Flap, Adipofascial Flap

Öz

Amaç: Pilonidal sinüs hastalığı (PSH), küçük kistten yaygın sinüs formasyonuna uzanan aralıkta, intergluteal kıvrımda lokalize inflamasyonu kapsar. Hastalığın tedavisinde en önemli parametreler: işe erken dönüş, düşük tekrarlama oranı, düşük postoperatif ağrı, iyi konfor, düşük komplikasyon ve maliyet oranıdır. PSH'nin cerrahi tedavisinde; flep metodları, primer kapatma, unroofing ve küretaj vardır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma PSH tanısı ile opere edilen hastalar ile prospektif randomize kontrollü çalışma olarak planlandı. Toplam 104 kronik pilonidal sinüs hastası iki gruba randomize edildi. Birinci gruba tedavi için limberg flep rotasyon prosedürü uygulandı. İkinci gruba tedavi için adipofasyal flep rotasyon prosedürü uygulandı. İki grup; demografik karakteristikler, operasyon süresi, erken ve geç komplikasyonlar, rekürrens ve takip süresi açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Operasyon süresi grup 2'de grup 1'den daha kısa idi. Burada önemli istatistiksel fark vardı. Yara iyileşmesi grup 2'de önemli derecede daha az idi. Estetik memnuniyet grup 2'de önemli olarak daha yüksekti. Rekürrens oranları açısından iki grup arasında fark yoktu (49/4 ve 55/4, 8% ve 7% sırasıyla).

Sonuç: Bizim çalışmamız adipofasyal flep tekniğinin pilonidal sinüs hastalığının cerrahi tedavisinde daha kolay uygulanabilir olduğunu gösterdi. Aynı zamanda limberg flep metodundan farkı yoktu. Cerrahi karar vermede hayıflanmayı azaltmak için PSH olan hastalar için, farklı cerrahi yaklaşımlar ile ilişkili rekürrens riskleri ve yara bakım yükü hakkında daha iyi bilgi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Pilonidal Sinüs Hastalığı, Limberg Flep, Adipofasyal Flep

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Umut TÜYSÜZ

Department of General Surgery, Şişli Etfal Hamidiye Training and Research Hospital Kazım Karabekir Paşa, Bahçeköy Cd. 34453 Sarıyer/İstanbul

E-mail: umutuysuz@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 17.10.2024

Accepted / Kabul tarihi: 26.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1569104

The study was presented as an oral presentation at the 17th National Surgery Congress in 26-29 May 2010 in Ankara/Türkiye.

This research was produced from medical specialization thesis (ref no: 10677924/2009).

Introduction

Pilonidal sinus disease (PSD) encompasses inflammation localized to the intergluteal cleft, ranging from minor cyst to extensive sinus formation. It exerts its symptoms at an average age of 20 years and the incidence rate is 25/100,000 (1). PSD is a treatable disease that adversely affects a person's life and is common especially among young men (2). It is acquired secondary to hair follicles collecting debris that becomes embedded in the natal cleft and invades the skin, eventually forming the pathognomonic midline pits of PSD (3).

The most important parameters in the treatment of the disease are early return to work, low recurrence rate, low postoperative pain, high comfort, low complication rate, and low cost. It was reported that hair control and better hygiene in the congenital cleft area would reduce the need for surgery and thus lead to an early return to work (4). However, the disease is not rare, especially in young men, and may adversely affect the quality of life. The main principle in the treatment is to return the patient to normal life and working life as soon as possible and to reduce the possibility of recurrence as much as possible.

In the surgical treatment of pilonidal sinus disease, there are methods such as flap methods, primary closure, and unroofing and curettage (5). Chronic pilonidal sinus disease is defined as recurrent symptoms or persistence in the disease state observed for more than a few months without signs of spontaneous wound healing, and these patients are candidates for flap procedures (6,7). Flap techniques include Z-plasty, W-plasty, V-Y advancement flap, adipofascial flap, Limberg flap, Karydakias flap, gluteus maximus myocutaneous flap, and fasciocutaneous rotational flaps (8-10). Traditionally knowledge, gained in more than 20 years of use, posits that off-midline closures (such as Limberg or other flap procedures) have the lowest recurrence rates over time. We aimed to compare adipofascial and Limberg flap techniques in a randomized study.

Materials and Methods

This study was planned as a prospective randomized clinical trial with patients who were operated with the diagnosis of chronic pilonidal sinus in the surgical clinic of our hospital between 2006-2008. All patients who were operated during the study were given detailed information about the study before the operation and their written consent was obtained. For patients younger than 18 years of age, written consent was obtained from their parents. The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Recurrent cases, patients who had previously undergone any non-surgical treatment, patients presenting with acute abscess and complicated pilonidal sinus cases were excluded from the study. All primary pilonidal sinus patients within these 2 years were included in the study.

A total of 104 chronic pilonidal sinus patients were randomized into two groups. The first group included 49 patients and they underwent Limberg flap procedure for treatment. The second group included 55 patients who underwent adipofascial flap procedure for treatment. The two groups were compared in terms of demographic characteristics (age, sex), duration of surgery, early (seroma, wound dehiscence) and late complications (numbness, itching, and pain in the healing area), recurrence, and follow-up time.

Both flap-based Limberg and adipofascial approaches aim to achieve off-midline closure of the surgical defect to flatten the natal cleft. In both techniques, methylene blue injection in the pilonidal sinuses is used to guide the excision. The Limberg flap method was performed as described by Limberg et al. (10). In the adipofascial flap technique, a wedge incision was made to the skin in a way to include the sinus. The sinus was completely excised. In terms of the viability of the flap, the rectangular aspect ratio was kept below the 2:1 ratio. Proceeding between the intermediate fat layers of subcutaneous adipose tissue, the fascia of the gluteus maximus muscle was reached. The flap was separated from the muscle in a way to include the fascia. Then, both lateral edges of the flap were released. The flap was rotated upside down and the anterior face was placed at the base of the defect and the sacral fascia was fixed with sutures. The hospital stay was one day for all patients in both groups.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed with SPSS software (version 22.0). Variable distributions were evaluated using Wilcoxon WZ, Asymp. Sig. (two-tailed). The Mann-Whitney U test was used for the analyses of independent quantitative variables. For qualitative data, the chi-square test was used when appropriate. When the conditions for the chi-square test were not met, Fisher's test was used for the same purpose.

Results

Demographic and clinical-pathological features are shown in Table 1. There were 45 males and 4 females in Group 1. The age range was 19-39 years and the mean age was 25.3 years. Group 2 had 48 males and 7 females. The age range was 16-46 years and the mean age was 27.5 years.

There was no difference between the two groups in terms of age and sex. The duration of the complaint ranged from one month to four years (mean 24.5 months). While a single sinus orifice was detected in the midline in 45 cases (43.3%), two or more sinus orifices were detected in the midline in 59 cases (49.7%). The operation time was shorter in Group 2 than in Group 1. The difference was

statistically significant. While there was no significant difference between the groups in terms of seroma as a complication, wound dehiscence was significantly less common in Group 2. In terms of recurrence and aesthetic

satisfaction, aesthetic satisfaction was significantly higher in Group 2. Recurrence rates were not different between the Limberg and adipofascial groups (49/4 and 55/4, 8% and 7%, respectively).

Table 1. Demographics and Clinical-pathological characteristics

		Group 1			Group 2			p-value	Test type
		n	%	Median	n	%	Median		
Age				<u>25.3</u>			<u>27.5</u>	<u>0.100</u>	<u>M</u>
Sex	Female	4	8.00		7	13.00			
	Male	45	92.00		48	87.00		0.530	X ²
Sinus number	1	22	49.00		23	51.00			
	≥2	27	46.00		32	54.00		0.840	X ²
Operation Time (min)	60	26	53.00		23	47.00			
	60-90	40	72.00		15	28.00		0.044	X ²
Seroma (Postoperative)	no	32	71.10		42	76.30			
	yes	17	28.90		13	63.70		0.270	X ²
Pain (Postoperative)	no	45	91.80		52	94.50			
	yes	4	8.20		3	5.50		0.700	X ²
Wound dehiscence	no	44	89.80		55	100.00			
	yes	5	10.20		0	0.00		0.021	X ²
Aesthetic satisfaction	yes	40	81.60		53	96.30			
	no	9	18.40		2	3.70		0.023	X ²
Complication (early)	yes	17	34.60		14	25.50			
	no	32	65.40		41	74.50		0.390	X ²
Complication (late)	yes	6	12.30		3	5.40			
	no	43	87.70		52	94.60		0.310	X ²

M: Mann-whitney u test, X²: Chi-square test

Discussion

Many conservative and surgical methods have been described in the treatment of pilonidal sinus disease, but none of them has been able to eliminate the risk of recurrent disease (9,11). Despite the prevalence of the disease, there is no consensus on the type of intervention for optimal cure, and the use of numerous surgical approaches points to the lack of a reliable intervention (12). Even when the primary cause is eliminated, there are long-term difficulties with wound healing (13).

While still controversial, minimal approaches in the treatment of chronic pilonidal sinus disease are finding more adherents. Those who support minimal treatments without surgery point out that regardless of which treatment is applied, Pilonidal sinus disease usually regresses and disappears by the age of 40. The authors that support these methods advocate the transition from the concept of complete eradication of the disease, i.e. treatment by surgery and control, to clinical treatment.

The narrow groove, the moist environment, and the bacterial burden near the anus create unfavorable conditions for wound healing. Recurrences and advanced wounds that do not heal are difficult to treat and often need to be treated with extensive excision and flap methods. In conservative methods, since wound healing is completed in an average of 40-50 days, the return to working life is delayed. Curing rates were reported to be approximately

70% (14). In a study with 11 patients, Blumberg et al. reported that 7 of the patients treated with conservative methods had recurrence. Patients were followed up for periods ranging from seven weeks to six years, and recovery was achieved between 5 and 16 weeks (15).

This method of treatment has its drawbacks. When the factors considered as the etiology of pilonidal sinus disease are examined, the insufficiency of minimally invasive methods is clear. This is because the destruction of the cavity does not widen the gluteal cleft. In patients with a deep gluteal cleft, the probability of recurrence will be high, since the anatomy is preserved as it is. Recurrence rates after resection vary widely from 0 to 46% (16).

Treatment of pilonidal sinus disease should mainly aim the elimination of the three main causes whose etiology was described by Karydakis. Many conservative and surgical treatments have been planned for the treatment of this disease in the literature, but none of them have been able to eliminate the risk of recurrent disease. In one study, Limberg and Karydakis procedures did not show significant differences for wound healing, hematoma, recurrences, length of hospital stay and patient satisfaction. Here, a difference was observed for only the seroma and the duration of operation. Previous authors based the difference in operation time on the fact that the Karydakis flap does not require excessive mobilization and fixation

to the sacral fascia (17,18).

In our study, we also observed a difference between the two groups for the operation time in favor of the adipofascial flap. Although the adipofascial flap did not have extensive mobilization, it required fixation to the sacral fascia. While Arslan et al. reported a high difference between Limberg and Karydakis procedures for seroma formation (5 and 20%, respectively), there was no significant difference in the present study between adipofascial flap and Limberg flap for the seroma formation (23% and 34%, respectively) (19). However, the data abovementioned study on drain removal was not complete, which was confusing.

Limberg flap technique also has disadvantage. In a study with 63 patients, it was stated that 63% of patients were not satisfied with the cosmetic outcomes (20). In another study comparing Limberg flap and primary closure, it was found that Limberg flap had a lower recurrence rate compared to the primary repair (21). While studies reported varying recurrence rates of 0.8-2.7% for Limberg flap and 0-4.6% for Karydakis flap, complication rates (wound infection, wound dehiscence, hematoma, recurrence, length of hospital stay and patient satisfaction) were similar for both techniques (22). In another study, the rates of recurrence in Karydakis flap, endoscopic sinus treatment (EPSIT), and open excision were reported as 1.4, 5.0 and 4.5%, respectively. In another study which argued minimal invasive technical reported four patients experienced recurrence (11.1%) after EPSIT, while there were three recurrences (8.1%) after sinus laser therapy (SiLaT) (23).

Recurrence rates in the present study were consistent with previous publications (24). There were no differences between the Limberg and adipofascial groups (8% and 7%, respectively). Although the effect of routine drain use on recurrence is controversial, drains were used in all patients in our study. There were no differences between the two groups of the patients' hospital stay, but the operative time was found to be significantly shorter in the adipofascial group than in the group with Limberg flaps. In our study, which had a mean follow-up period of 25 months, late complications (numbness, pain, pruritus) were significantly less in the adipofascial flap group than in the Limberg group.

In our study, pain assessment was not performed through the pain scoring system. On the other hand, in most of the studies on minimally invasive applications with laser ablation, where pain was expected to be less, the reports were not uniform. Therefore, statistical analysis was not sufficient. Besides, the time of pain assessment was not specific in those studies (25). In contrast, the pain was moderate and short-lived in the present study. Again, compared to excisional procedures, deep tracts and abscesses are overlooked in laser ablation technique and adequate pathological specimens cannot be provided. In this case, though rare, malignant degeneration can be

overlooked.

The groups were compared in terms of aesthetic satisfaction, and it was found that satisfaction was significantly higher in the adipofascial flap group. Early complications were also compared between the groups, and while there was no significant difference in terms of seroma and infection, wound dehiscence was significantly less in the adipofascial flap group.

Conclusion

Traditionally, medicine and surgery have been based on conservative approaches. A recent therapy is adopted when it has proven its superiority compared to the existing "old" therapies in use. This has changed in recent years, and recent therapeutic approaches with allegedly better results have been introduced to the community earlier.

Pilonidal sinus disease is one of the most common and operated disease groups in surgical clinics. Although the treatment of this disease had a considerable variation, the preference for flap methods has been increasing. Our study showed that adipofascial flap, which can be easily applied in the surgical treatment of pilonidal sinus disease and has no difference from other flap methods, is a method that can be applied safely in the treatment of this disease. To minimize regret about surgical decisions, people with PSD need better information about the burden of wound care and the risks of recurrence associated with different surgical approaches.

Limitations of the Study

Relatively small number of patients, single-centered nature of the study, short follow-up period, and lack of data regarding the drain stay time were among the limitations of the study. Besides, the results were not stratified according to sex or disease severity.

Acknowledgements

Research data before 2020 was used and this is a study produced from master's/doctoral studies. The study was presented as an oral presentation at the national surgery congress in 2010.

Ethical Approval: *The present study was conducted in strict accordance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study was produced from thesis data published before 2020. This research was produced from master's/doctoral studies (ref no: 10677924/2009).*

Author Contributions:

Concept: U.T., O.Y.

Literature Review: U.T.

Design : U.T.

Data acquisition: U.T., O.Y.

Analysis and interpretation: U.T., O.Y.

Writing manuscript: U.T.

Critical revision of manuscript: U.T., O.Y.

Conflict of Interest: *The authors have no conflicts of interest to*

declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Lee PJ, Raniga S, Biyani DK, Watson AJ, Faragher IG, Frizelle FA. Sacrococcygeal pilonidal disease. *Colorectal Dis.* 2008;10(7):639-50.
- Kanat BH, Sözen S. Disease that should be remembered: Sacrococcygeal pilonidal sinus disease and short history. *World J Clin Cases.* 2015;3(10):876-9.
- Von LM, Stadie V, Ulrich J, Wolfgang CM, Johannes W. Morphology of pilonidal sinus disease: some evidence of its being a unilocalized type of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2011;223(4):349-55.
- Armstrong JH, Barcia PJ. Pilonidal sinus disease: the conservative approach. *Arch Surg.* 1994;129(9):914-8.
- McCaughan D, Sheard L, Cullum N, Dumville J, Chetter I. Nurse's and surgeon's views and experiences of surgical wounds healing by secondary intention: a qualitative study. *J Clin Nurs.* 2020;29(13-14):2557-71.
- Petersen S, Koch R, Stelzner S, Wendlandt TP, Ludwig K. Primary closure techniques in chronic pilonidal sinus: a survey of the results of different surgical approaches. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(11):1458-67.
- Søndenaa K, Andersen E, Nesvik I, Søreide JA. Patient characteristics and symptoms in chronic pilonidal sinus disease. *Int J Colorectal Dis.* 1995;10(1):39-42.
- Al-Qattan MM. De-epithelialized cross-finger flaps versus adipofascial turnover flaps for the reconstruction of small complex dorsal digital defects: a comparative analysis. *J Hand Surg Am.* 2005;30(3):549-57.
- Keighley MR. Pilonidal sinus in: Keighley MRB, Williams NS eds. *Surgery of the Anus, Rectum & Colon.* Second ed. London: WB Saunders Company, 1999;539-63.
- Boshnaq M, Phan YC, Martini I, Harilingam M, Akhtar M, Tsavellas G. Limberg flap in management of pilonidal sinus disease: systematic review and a local. *Acta Chir Belg.* 2018;118(2):78-84.
- Søndenaa K, Nesvik I, Andersen E, Søreide JA. Recurrent pilonidal sinus after excision with closed or open treatment: final result of a randomized trial. *Eur J Surg.* 1996;(162):237-40.
- Vartanian E, Daniel JG, Lee SW, Patel K. Pilonidal disease: classic and contemporary concepts for surgical management. *Ann Plast Surg.* 2018;81(6):e12-e19.
- Harries RL, Alqallaf A, Torkington J, Harding KG. Management of sacrococcygeal pilonidal sinus disease. *Int Wound J.* 2019;16(2):370-8.
- Cameron JL. *Current Surgical Therapy.* Sixth ed. Philadelphia: Mosby, 2001;298-303.
- Blumberg NA. Pilonidal sinus treated with phenol: an old problem revisited. *Surg Rounds.* 2001;(24):307-16.
- Can MF, Sevinc MM, Hancerliogullari O, Yılmaz M, Yağci G. Multicentre prospective randomized trial comparing modified Limberg flap transposition and Karydakias flap reconstruction in patients with sacrococcygeal pilonidal disease. *Am J Surg.* 2010;(200):318-27.
- Bessa SS. Comparison of short-term results between the modified Karydakias flap and the modified Limberg flap in the management of pilonidal sinus disease: a randomised controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(4):491-8.
- Arslan K, Kokcam S, Koksall H, Turan E, Atay A, Dogru O. Which flap method should be preferred for the treatment of pilonidal sinus? A prospective randomized study. *Tech Coloproctol.* 2014;(18):29-37.
- Hull TL, Wu J. Pilonidal disease. *Surg Clin North Am.* 2002;82(6):1169-85.
- Erdem E, Sungurtekin U, Nessar M. Are postoperative drains necessary with the Limberg flap for treatment of pilonidal sinus? *Dis Colon Rectum.* 1998;41(11):1427-31.
- Cihan A, Menten BB, Tatlicioglu E, Ozmen S, Leventoglu S, Ucan BH. Modified Limberg flap reconstruction compares favourably with primary repair for pilonidal sinus surgery. *ANZ J Surg.* 2004;74(4):238-42.
- Gavriilidis P, Bota E. Limberg flap versus Karydakias flap for treating pilonidal sinus disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2019;62(2):131-8.
- Ersavaş C, Erginel B, Yanar F, Azamat İF, Taşkesen F, Soysal FG. Endoscopic pilonidal sinus treatment (EPSIT) versus sinus laser therapy (SiLaT) for sacrococcygeal pilonidal sinus. *Wideochir Inne Tech.* 2023;18(1):144-8.
- Tien T, Athem R, Arulampalam T. Outcomes of endoscopic pilonidal sinus treatment (EPSIT): a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2018;22(5):325-31.
- Romic I, Augustin G, Bogdanic B, Bruketa T, Moric T. Laser treatment of pilonidal disease: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2022;37(2):723-32.

Localization of the Zygomaticotemporal Foramen on the Zygomatic Bone and Its Relationship with other Foramina

Foramen Zygomaticotemporale'nin Os Zygomaticum Üzerindeki Lokalizasyonu ve Diğer Foramenler ile İlişkisi

Gkionoul NTELI CHATZIOGLOU¹, Emine NAS², Osman COŞKUN², Ayşin KALE², Özcan GAYRETLİ²

¹Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Istanbul Health and Technology University, Istanbul, TÜRKİYE

²Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, TÜRKİYE

Abstract

Background: The zygomaticotemporal foramen (ZTF) is located in the temporal surface of the zygomatic bone. The zygomaticotemporal branch, a zygomatic nerve (V2) branch, passes through it and distributes in the forehead and temporal region. The aim of our study was to determine the frequency of ZTF and its connections with other foramina in the zygomatic bone.

Materials and Methods: A total of 171 unilateral zygomatic bones in the Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Istanbul University were included in our study. The number(s) of ZTF and its relationship with other foramina were determined. The distances between the ZTF and the marginal tubercle and frontozygomatic suture were measured.

Results: A total of 328 ZTFs were found in 171 zygomatic bones. In total, 95 of the 328 ZTFs were found to be connected to other foramina through a canal. The vertical distance between the ZTF and the marginal tubercle as well as the frontozygomatic suture were measured as mean 9.26±2.12mm and 21.78±2.48mm, respectively. The transverse distance from the ZTF and the marginal tubercle was measured as 5.46±1.56mm.

Conclusions: The ZTF is an important anatomical component with implications for interventions on the zygomatic bone. The incidence and location of the ZTF may differ between individuals and between one side of the same individual. It has provided plastic surgeons and anaesthetists with detailed anatomical findings for the protection of the zygomaticotemporal nerves passing through the relevant foramen and thus at risk of injury.

Keywords: Zygomaticotemporal foramen, Zygomatic bone, Marginal tubercle, Frontozygomatic suture

Öz

Amaç: Foramen zygomaticotemporale (FZT), os zygomaticum'un facies temporalis'inde yer alır. Nervus zygomaticus'un (V2) bir dalı olan ramus zygomaticotemporalis buradan geçerek alın ve temporal bölgede dağılır. Çalışmamızın amacı, FZT'nin sıklığını ve os zygomaticum'daki diğer foraminallerle olan bağlantılarını belirlemektir.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda tek taraflı 171 zygomatik kemik dahil edildi. FZT'nin sayısı ve diğer foraminaller ile ilişkisi belirlendi. FZT ile tuberculum marginale ve sutura frontozygomatica arasındaki mesafeler ölçüldü.

Bulgular: 171 zygomatik kemikte toplam 328 FZT bulundu. Toplam 328 FZT'nin 95'inin bir kanal aracılığıyla diğer foraminallerle bağlantısı tespit edildi. FZT ile tuberculum marginale ve sutura frontozygomatica arasındaki vertikal mesafe sırasıyla ortalama 9,26±2,12mm ve 21,78±2,48mm olarak ölçüldü. ZTF ile marjinal tüberkül arasındaki transvers mesafe 5,46±1,56mm olarak ölçüldü.

Sonuç: ZTF, zygomatik kemiğe yapılacak müdahaleler açısından önemli bir anatomik bileşendir. FZT'nin insidansı ve yeri bireyler arasında ve aynı bireyin bir tarafı arasında farklılık gösterebilir. Plastik cerrahlara ve anesteziistlere ilgili foramenlerden geçen ve bu nedenle yaralanma riski taşıyan nervus zygomaticotemporalis'in korunması için ayrıntılı anatomik bulgular sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Foramen zygomaticotemporale, Os zygomaticum, Tuberculum marginale, Sutura frontozygomatica

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Gkionoul NTELI CHATZIOGLOU
Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Istanbul Health and Technology University, İmrahor St., 34015 Beyoğlu/ Istanbul, TÜRKİYE

E-mail: gkionoul.chatzioglou@istun.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 25.07.2024

Accepted / Kabul tarihi: 13.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1521954

Introduction

The zygomatic bone is viscerocranium bone which articulates with the frontal bone, sphenoid bone, maxilla and temporal bone, respectively (1-3). It is known as the malar bone, has 4 processes and 3 surfaces. The surfaces are temporal, facial (malar) and orbital (1,2). Each surface has zygomaticotemporal (ZTF), zygomaticofacial (ZFF) and zygomatico-orbital (ZOF) foramina, which vary in number (1,3). The zygomatic foramina are located on each surface of the zygomatic bone and have been named according to their locations. The ZFF, ZOF and ZTF on the malar, orbital and temporal surfaces, respectively (4,5). On the other hand, the anatomical processes are described as frontal, orbital, maxillary and temporal. On the inner aspect of the orbital wall or frontal process, there is a tubercle called 'Whitnall tubercle' (5). On the lateral side of the frontal process, there is another tubercle called marginal tubercle where both of them are located just below the frontozygomatic suture. Although the marginal tubercle is a very small tubercle to which the temporalis muscle, one of the masticatory muscles, is attached, it is also an important landmark used in the detection of Whitnall's tubercle or in the detection of the injection site for blocking the zygomatic nerves. The marginal tubercle, also known as the zygomatic tubercle, is superficial and close to the skin (6,7), making it a safe landmark for interventions on the zygomaticotemporal branches in the treatment of temporal migraine (8,9).

Starting from the pterygopalatine fossa, the zygomatic nerve passes through the inferior orbital fissure and reaches the orbit. Here it divides into two branches, zygomaticotemporal and zygomaticofacial branches. The zygomaticotemporal branch passes through the ZTF on the temporal surface of the zygomatic bone, pierces the temporalis muscle and the fascia covering this muscle, and distributes in the skin of the forehead and temple (10). Therefore, damage to this nerve can cause paresthesia of these areas. In the case of a Gillies or Dingman reduction procedure for a zygomatic fracture, compression of the zygomaticotemporal branch causes protractive pain. The nerve is also vulnerable during endoscopic subperiosteal facelift interventions (1,11,12). Therefore, in our study, we measured and recorded the number and variations of the ZTF(s), the exit point which is the ZTF of the zygomatic nerve before its distribution in the temporal region, and its distance to the superficial located landmark, the marginal tubercle. We support that these data will be useful in planning the injection or surgical interventions for the zygomatic nerve.

Materials and Methods

Eighty-six right and 85 eighty-five left zygomatic bones of unknown gender and age were included (Figure 1).



Figure 1. Demonstration of the measured 171 zygomatic bones

First, the ZTF(s) on the temporal surface of the zygomatic bones were identified and recorded. Then, the connections of these foramen/foramina with the ZFF or ZOF were examined. For this purpose, a thin acupuncture needle (0.20x13mm) was used and the connected foramina were recorded by directing this needle through the ZTF (Figure 2).

In the second stage, morphometric measurements of our

study were performed. The morphometric measurements of the ZTF were as follows:

- The vertical distance between ZTF and marginal tubercle (Figure 3A)
- The vertical distance between ZTF and frontozygomatic suture (Figure 3B)
- The transverse distance between ZTF and marginal tubercle (Figure 3C)

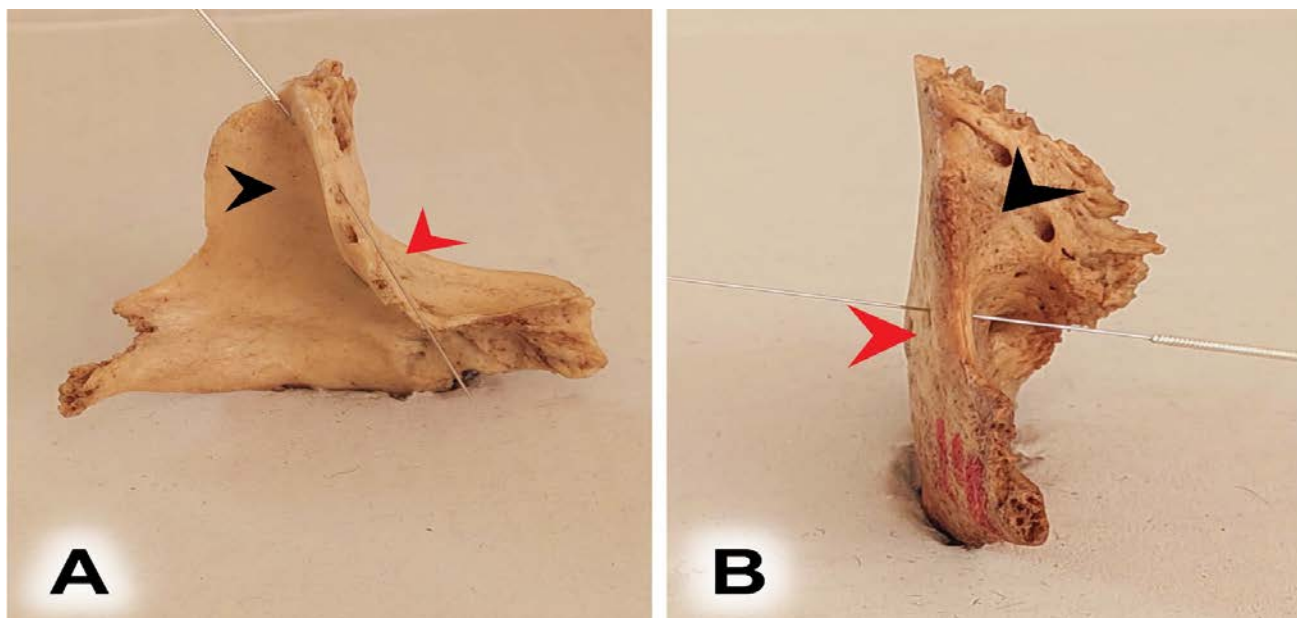


Figure 2. Demonstration of the connection between zygomaticotemporal and zygomatico-orbital foramen. **(A)** wire passed through the zygomaticotemporal foramen exiting the zygomatico-orbital foramen, orbital surface (red arrowhead), temporal surface (black arrowhead). **(B)** wire passed through the zygomaticotemporal foramen, exiting the zygomaticofacial foramen, facial/malar surface (red arrowhead), temporal surface (black arrowhead).

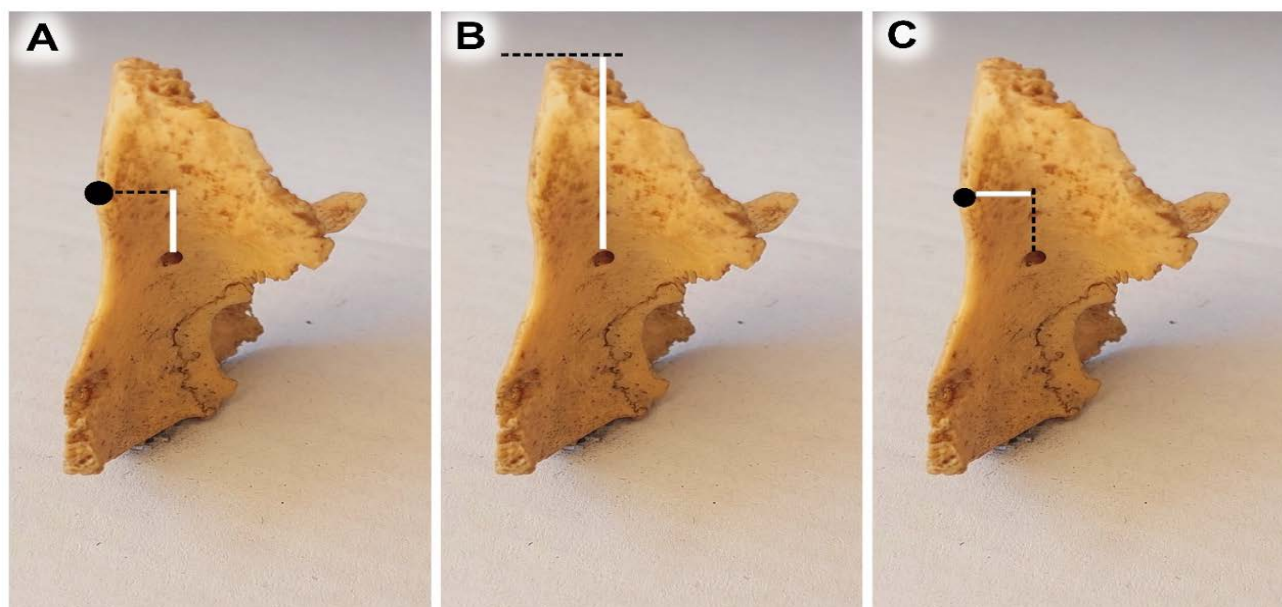


Figure 3. Morphometric measurements associated with zygomaticotemporal foramen. **(A)** Vertical distance between zygomaticotemporal foramen and marginal tubercle (white line), **(B)** Vertical distance between zygomaticotemporal foramen and frontozygomatic suture (white line), **(C)** Transverse distance between zygomaticotemporal foramen and marginal tubercle (white line)

In cases where more than one ZTF was seen on the temporal surface of the zygomatic bone, measurements were made considering the one with the largest foramen which was the 'main ZTF'. The morphometric and morphological evaluations of our study were performed by E.N. twice at 2-week intervals. The precision of morphometric measurements were tested by TEM (Technical Error of Measurement), rTEM (Relative Technical Error of Measurement) and R (Coefficient of Reliability) (Table 1). The TEM quantifies the error magnitude, similar to the standard deviation, but it considers both measurement values. The rTEM expresses the error size relative to the measurement size and is represented as a percentage.

Finally, the R is a reliability coefficient that reflects the proportional variation within an individual, independent of measurement error. Its value ranges from 0 (not reliable) to 1 (completely reliable) (Table 1).

The measurements were performed using a digital caliper (Mitutoyo Company, Kawasaki-shi, Kanagawa, Japan) with a precision of 0.01. Mean, standard deviation, minimum and maximum values were calculated using IBM SPSS 18.0 version statistical program. Since it was not unclear whether the bones used in our study were from the same individual or not, the averages obtained from morphometric measurements were correlated between the sides.

Table 1. Precision assessment of morphometric measurements related to the zygomaticotemporal foramen.

Parameters	TEM	rTEM (%)	R
The vertical distance between ZTF and marginal tubercle	0.42	1.31	0.98
The vertical distance between ZTF and frontozygomatic suture	0.34	2.11	0.99
The transverse distance between ZTF and marginal tubercle	0.56	1.09	0.97

ZTF: zygomaticotemporal foramen, TEM: Technical Error of Measurement, rTEM: Relative Technical Error of Measurement, R: Coefficient of Reliability

Results

A total of 328 (156 right; 172 left) ZTF ranging in number from 0 to 6 were found in 171 zygomatic bones, while no ZTF was found in 8 zygomatic bones (5 right; 3 left) (Figure 4).

The number of zygomaticotemporal foramen/foramina

on the left and the right side was given in Table 2. 171 zygomatic bones were analyzed whether the ZTF are connected with the ZOF or ZFF. In 68 of 171 bones, no connections were found. 3/171 bones had ZFF connections, 82/171 bones had ZOF connections and 10/171 bones had both ZOF and ZTF connections (Figure 5).

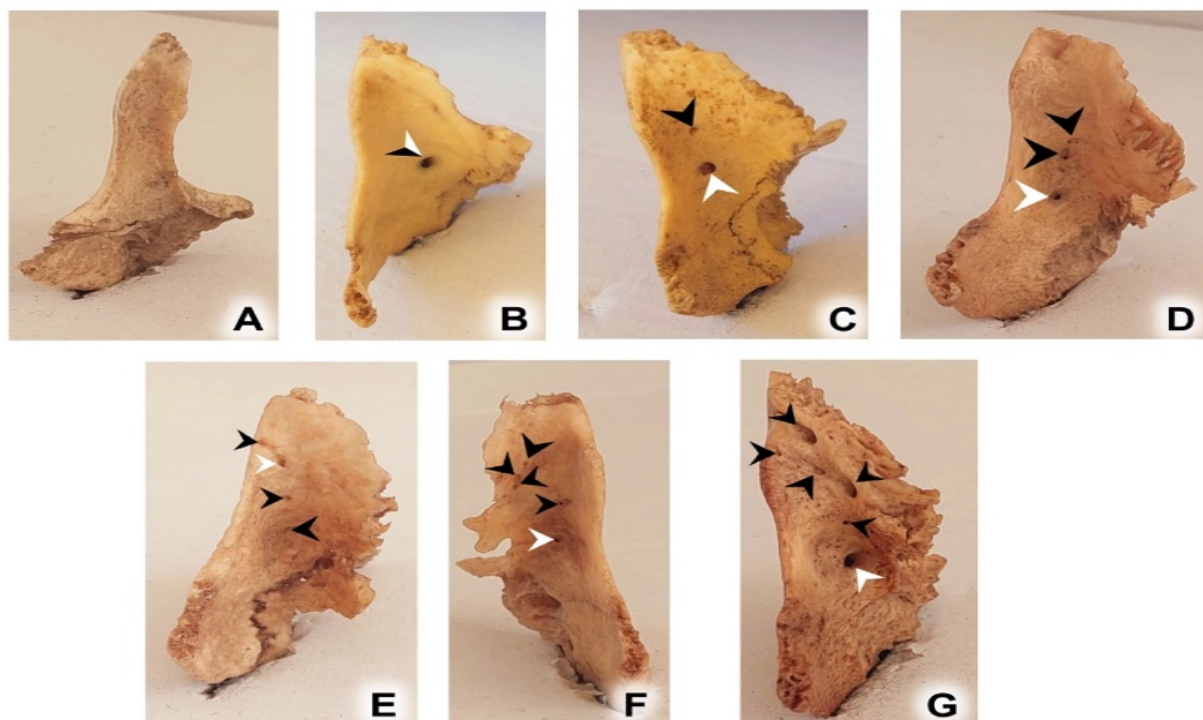


Figure 4. Incidence of zygomaticotemporal foramen in the temporal surface of the zygomatic bone. (A) Absent of zygomaticotemporal foramen, (B) Single zygomaticotemporal foramen, (C) Double zygomaticotemporal foramen (white arrowhead: the main foramen), (D) Three zygomaticotemporal foramen (white arrowhead: the main foramen), (E) Four zygomaticotemporal foramen (white arrowhead: the main foramen), (F) Five zygomaticotemporal foramen (white arrowhead: the main foramen), (G) Six zygomaticotemporal foramen (white arrowhead: the main foramen).

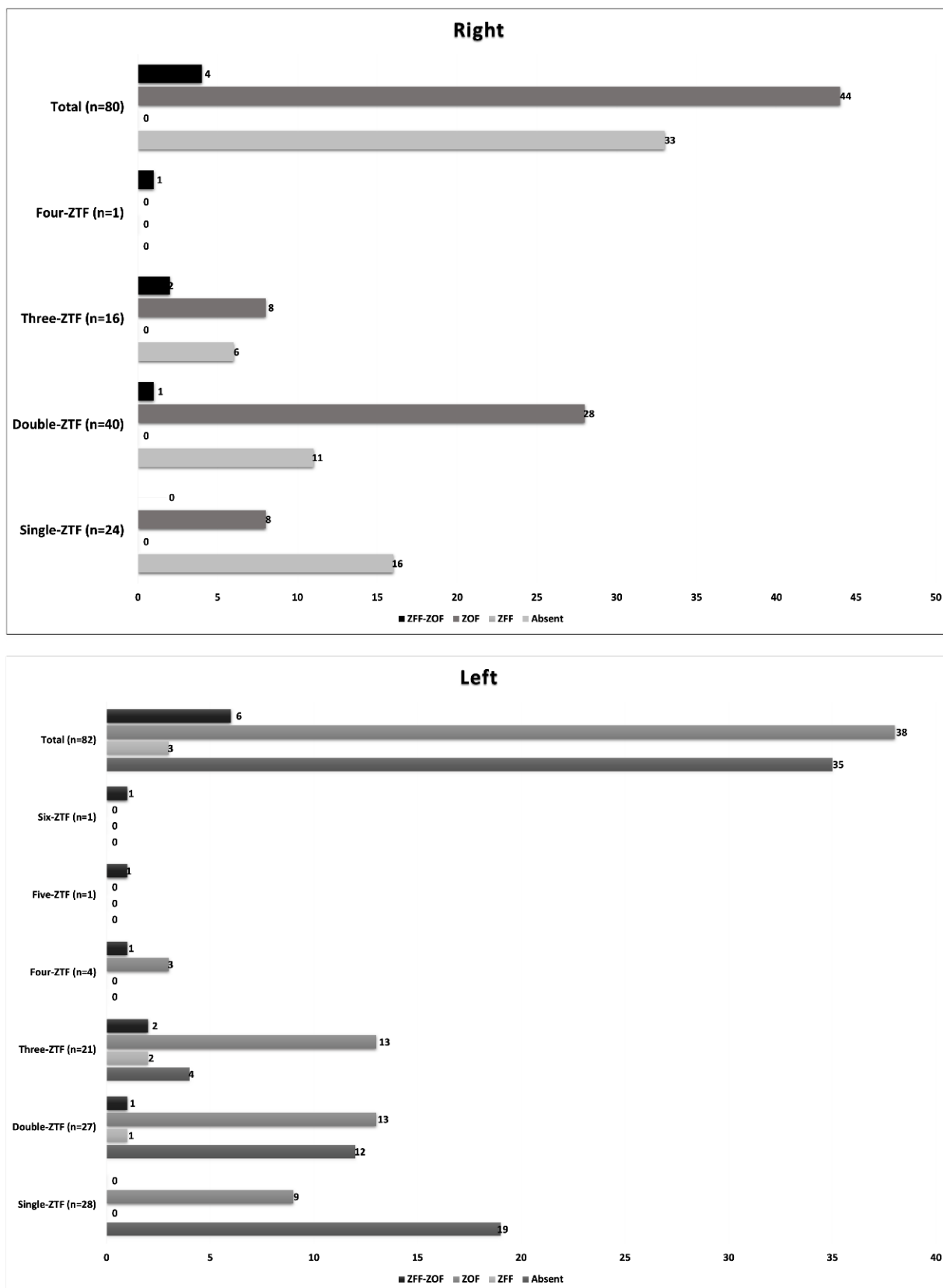


Figure 5. Prevalence of zygomaticotemporal foramen connection with zygomatico-orbital foramen, zygomaticofacial foramen or both foramina on the right and left sides. ZFF-ZOF: Connection between the zygomaticotemporal foramen and both zygomaticofacial and zygomatico-orbital foramina. ZOF: Connection between the zygomaticotemporal foramen and the zygomatico-orbital foramen. ZFF: Connection between the zygomaticotemporal foramen and the zygomaticofacial foramen. Absent: There is no connection between the zygomaticotemporal foramen.

When we examined the connection of ZTF with other foramina (ZOF and ZFF) according to the number of foramen/foramina, it was seen that 95 out of 328 ZTFs were connected and 233 foramina were not connected with ZOF or ZFF. Of the 95 connected foramina, 47 were seen on the left and 48 on the right side. After the ZTF were identified and their numbers and connections were recorded, the morphometric measurements were performed. The vertical distance between the main ZTF and the fron-

tozygomatic suture was found as mean of 21.78 ± 2.48 mm. We also examined the relationship of the ZTF with the marginal tubercle. According to the findings, the vertical and transverse distances of the main ZTF were found as mean of 9.26 ± 2.12 mm and 5.46 ± 1.56 mm, respectively. When the correlation of the reported three different distance measurements between the sides (right and left) was analysed, a statistically significant difference was observed ($p < 0.01$).

Table 2. The number of zygomatocotemporal foramen/foramina on the left and the right side

Number of ZTF	Right	Left
Absent-ZTF	5	3
Single-ZTF	24	28
Double-ZTF	40	27
Three-ZTF	16	21
Four-ZTF	1	4
Five-ZTF	0	1
Six-ZTF	0	1

Discussion

There are one to three ossification centres in the human zygomatic bone. These emerge about the ninth week of pregnancy and fuse around the 22nd week (13). The embryological genesis of the ZTF variants might be related to changes in its ossification centres, which could result in different numbers of foramina. Based on mandibular anatomical research, the authors hypothesized that the mental foramen is generated by bone addition proximal to the branching point, while supplementary mental foramina are formed by bone addition peripheral to the branching point (14,15). This method might be used to create several zygomatic foramina. If bone addition occurs around the zygomatocotemporal branch bundles before branching, only one ZOF is produced. If the bone addition happens after the branches have formed, it may generate an extra ZTF.

The frequency and location of the foramina of the zygomatic bone are important nonmetric traits in the anthropologic aspect that are often used as a marker in distinguishing populations and races (13). The morphological and regional anatomy, and variations of the ZFF, ZOF and ZTF have been investigated in several studies (16,17). The studies evaluated the transverse and vertical distances from the foramina to anatomical landmarks (16,17). The ZFF, ZOF, and ZTF varied from being absent to as many as four to five small openings and were classified into various types for single, double, triple, quadruple, and absent foramina, respectively (16-18). The relative frequency of each type of foramina varied between the ZFF, ZOF, and ZTF. Although the numbers of ZFF did not differ between male and females, relative incidences of ZFF were not uniform among geographical populations (18).

Kim et al (2013) reported that in 7 cadavers (14 sides) they examined, the frequency of ZTFs in the temporal surface of the zygomatic ranged between 1 and 4 and a total of 26 ZTFs were found (19). The frequency of absence of ZTF was recorded as zero. Lukas et al (2008) reported that ZTFs were

seen between 0 and 3 in 400 bones, and 300 ZTFs were found. They reported no ZTF in half of the bones examined (18). In our study, 171 zygomatic bones were examined and 328 ZTFs were found. The number of these foramina varied between 0-6 (Figure 4). Only 8 bones had no ZTF (Table 1). Unlike the literature, ZTFs with 5 and 6 foramina were found on the temporal surface of the zygomatic bone. In another study by Coutinho et al (2018), they examined the openings of the ZTF in 84 bones and classified them as circular (72 bones) and oval (12 bones) (20).

Although classical medical sources suggest that the zygomatic nerve passes through the inferior orbital fissure to reach the orbit, the zygomatic nerve does not always reach the orbit through the inferior orbital fissure (21). Approximately one-third of the zygomatocotemporal nerves travel posteriorly to the larger sphenoid wing. In the literature, various landmarks have been used to determine the location of the ZTF on the temporal and orbital surface and the distances between these landmarks have been measured. The zygomatocofrontal suture serves as a guideline for locating the zygomatocotemporal nerve. Injury to the zygomatocotemporal nerve causes paresthesia in its distribution area, and its entrapment causes protracting pain after manipulation of the orbital lateral wall or during a Gillies or Dingman zygomatic fracture reduction treatment (1,11,12). Coutinho et al (2018) used the zygomatic arch as a landmark as well as the frontozygomatic suture (20). These two landmarks can be used to detect the zygomatic nerve for the injection of botulinum toxin, especially for the treatment of chronic migraines (19). Hwang et al (2004) reported that the vulnerable point of the zygomatocotemporal nerve was approximately 11.29mm below the zygomatocofrontal suture and approximately 21.76mm from the superior border of the zygomatic arch (21). Patients with zygomatic fractures frequently experience paresthesia or prolonged pain around the zygomatocofrontal suture. The pain could be caused by zygomatocotemporal nerve damage

(11). The nerve runs just superficially on the deep layer of the deep temporal fascia and is vulnerable to zygoma fracture closure, lateral periorbital incision, or endoscopic subperiosteal facelift treatment (12). The safe distance beyond the zygomaticofrontal suture to avoid injury to the zygomaticotemporal nerve is 13.93 ± 2.81 mm. Therefore according to Hwang et al. (2004) the periorbital incision in the event of a zygomatic fracture, should be done with prudence (21).

Many studies evaluated the zygomaticotemporal nerve from the point where it exits the zygomatico-orbital foramen in the orbit (8,17,22,23,24,25). In the reported studies, the lateral and inferior orbital margin and the inferior orbital fissure were used as anatomical landmarks. Iwanaga et al (2016) reported that in 18 of 20 orbits, the ZTF was connected to the ZOF at a distance of 15.0 ± 4.0 mm from the inferior orbital margin and 6.0 ± 2.6 mm from the lateral orbital margin (15).

Although the number of bones used in our study was quite high compared to the literature, they did not belong to the same skull, which made it impossible to compare between the sides (right and left). Apart from this limitation, demographic information was missing with the bones, which prevented the investigation of the distribution of ZTF(s) according to age and gender. Another limitation of our study is that the ZTF assessment was only performed on dry bones. Therefore, although we obtained important information about the origin of the zygomatic nerve, we did not have information about the course and distribution of this nerve. For effective cosmetic surgeries and surgical interventions, the study emphasizes the necessity of recognizing the anatomical variability of the zygomaticotemporal foramen/foramina. Variations in the frequency and position of the ZTF(s) can have serious consequences for periorbital surgical operations. To avoid needless harm to the zygomaticotemporal nerve that leaves the corresponding foramina, surgeons and anesthesiologists must comprehend these variances. The investigations give essential information on the anatomical variances of these foramina as well as on the detection of their location, which may be used in surgical planning.

Ethical Approval: The study was approved by Ethical committee approval of our study was obtained from Ethical Committee of Istanbul University, Faculty of Medicine (Decision no: 358356, Date: 30.07.2021).

Author Contributions:

Concept: G.N.C.

Literature Review: G.N.C., O.C.

Design : G.N.C., E.N.

Data acquisition: G.N.C., E.N.

Analysis and interpretation: G.N.C., Ö.G.

Writing manuscript: G.N.C., E.N.

Critical revision of manuscript: G.N.C., A.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Standing, Susan, ed. Gray's Anatomy E-Book: Gray's Anatomy E-Book. Elsevier Health Sciences, 2021.
2. Standing S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, Collins P, Wigley C. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. American journal of neuroradiology. 2005;26(10), 2703.
3. Moore Keith L, and Arthur F Dalley. Clinically oriented anatomy. Wolters kluwer india Pvt Ltd, 2018.
4. Celik S, Kazak Z, Ozer MA, Govsa F. Navigational area of the cranio-orbital foramen and its significance in orbital surgery. Surg Radiol Anat. 2014;36:981-8.
5. Gayretli Ö, Nteli Chatzioglou G, Yilar K, Coşkun O, Özbilen KT, Kale A. Frequency Morphologic and Morphometric Properties and Osseous Relationships of Whitnall's Tubercle. J Craniofacial Surg. 2023;34(3):1093-6.
6. Pancake JP, Russell ML, Zdilla MJ. The Relationship between the Marginal Tubercle and the Sphenozygomatic Suture: Implications for Neurosurgery. FASEB J. 2018;32:639-4.
7. Silva J, Araya C, Pardo S, et al. Marginal Tubercle of Zygomatic Bone. Int J Morphol. 2020;38(1): 159-64.
8. Kim HJ, Paik DJ, Choi BY, Chung MS, Han SH, Hwang YI, et al. Measurements of the zygomatic bones and morphology of the zygomaticofacial and zygomaticotemporal foramina in Korean. Korean J Phys Anthropol. 1997;225-234.
9. Janis JE, Hatef DA, Thakar H, Reece EM, McCluskey PD, Schaub TA, et al. The zygomaticotemporal branch of the trigeminal nerve: Part II. Anatomical variations. Plast Reconstr Surg. 2010;126(2):435-42.
10. Totonchi A, Pashmini N, Guyuron B. The zygomaticotemporal branch of the trigeminal nerve: An anatomical study. Plastic and reconstructive surgery. 2005;115(1): 273-7.
11. Manson PN. Plastic surgery. In McCarthy JG, ed. Facial injuries. Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders.1990.
12. Ramirez OM, Pozner JN. Endoscopic-assisted wire removal and neurolysis. Ann Plast Surg. 1996;37(2):184-6.
13. Mangal A, Choudhry R, Tuli A, Choudhry S, Choudhry R, Khera V. Incidence and morphological study of zygomaticofacial and zygomatico-orbital foramina in dry adult human skulls: the non-metrical variants. Surg Radiol Anat. 2004;26: 96-9.
14. Iwanaga J, Saga T, Tabira Y, Nakamura M, Kitashima S, Watanabe K, et al. The clinical anatomy of accessory mental nerves and foramina. Clin Anat. 2015;28(7): 848-56.
15. Iwanaga J, Watanabe K, Saga T, Tabira Y, Kitashima S, Kuskawa J, et al. Accessory mental foramina and nerves: Application to periodontal, periapical, and implant surgery. Clin Anat. 2016;29(4): 493–501.
16. Nteli Chatzioglou G, Sağlam L, Çandır BN, Yiğit M, Gayretli Ö. Anatomical variations of the zygomaticofacial foramen and its related canal through the zygomatico-orbital and zygomaticotemporal foramina in dry human skulls. Surg Radiol Anat. 2024;46(1):33-40.
17. Nteli Chatzioglou G, Coşkun O, Ozturk A, Kale A, Gayretli O. The Incidence of the Zygomatico-orbital Foramen and the Importance of Its Location in Surgical Approaches. Medical Records. 2022;4(1):49-54.
18. Loukas M, Owens DG, Tubbs RS, Spentzouris G, Elochukwu A, Jordan R. Zygomaticofacial, zygomatico-orbital and zygomaticotemporal foramina: anatomical study. Anat Sci Int. 2008;83: 77-82.
19. Kim HS, Oh JH, Choi DY, Lee JG, Choi JH, Hu KS, et al. Three-

- dimensional courses of zygomaticofacial and zygomaticotemporal canals using micro-computed tomography in Korean. *J Craniofac Surg.* 2013;24(5): 1565-8.
20. Coutinho DCO, Martins-Júnior PA, Campos I, Custódio ALN, e Silva MRMA. Zygomaticofacial, zygomaticoorbital, and zygomaticotemporal foramina. *J Craniofac Surg.* 2018;29(6): 1583-7.
 21. Hwang K, Suh MS, Lee SI, Chung IH. Zygomaticotemporal nerve passage in the orbit and temporal area. *J Craniofac Surg.* 2004;15(2): 209-14.
 22. Ferro A, Basyuni S, Brassett C, Santhanam V. Study of anatomical variations of the zygomaticofacial foramen and calculation of reliable reference points for operation. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(10): 1035-41.
 23. Patel P, Belinsky I, Howard D, Palu RN. Location of the zygomatico-orbital foramen on the inferolateral orbital wall: clinical implications. *Orbit.* 2013;32(5): 275-7.
 24. Babacan S, Güner N, Çini NT, Kafa İM. Foramen zygomatico-orbitale, foramen zygomaticotemporale, foramen zygomaticofaciale insidansi ve foramen zygomaticofaciale için güvenli bölge tayini. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2018;15(3): 111-115.
 25. Kawata K, Ide Y, Sunohara M. Anatomical study of the zygomaticofacial foramen and zygomatic canals communicating with the zygomaticofacial foramen for zygomatic implant treatment: a cadaver study with micro-computed tomography analysis. *Anat Cell Biol.* 2024;57(2):204.

Habitual Abortus Hastalarının Kromozom Analizlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Chromosome Analysis of Habitual Abortion Patients Retrospective Evaluation

Nejmiye AKKUŞ¹ , Yelda DAĞCIOĞLU² , Pakize DÜZGÜN³ 

¹Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı, Tokat, TÜRKİYE

³Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hastanemize Habitual Abortus tanısı ile başvuran çiftlere uygun genetik danışmanlık verebilmek için hem majör kromozom anomalilerinin hem de polimorfizmlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmamıza tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle Tıbbi Genetik Polikliniğine başvuran toplam 491 kişi dâhil edildi. Tüm hastaların kromozom analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 491 hastanın 23'ünde (%4,6) bir kromozomal anomalisi tespit edilmiştir. 7 hastada perisentrik inversiyon, 5 hastada resiprokal traslokasyon, 5 kişide Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde artış, 1 hastada monozomi/trizomi, 1 hastada monozomi ve 3 hastada sayısal anomali tespit edildi. 468 hastanın kromozom analizi sonuçları normal olarak değerlendirildi.

Sonuç: Habitual abortus öyküsü olan çiftlerde, kromozom analizi sonuçları etiyolojik nedenin açıklanmasında önemlidir. Çalışmamız, kromozom anomalilerinin Habitual Abortus ile ilgili nedenleri belirlemeye yardımcı olabilir. Ayrıca, tedavi seçenekleri hakkında bilgi sahibi olmak, özellikle yardımcı üreme tekniklerine başvurmadan önce kromozom analizi önemine açıklık getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Habitual abortus, Tekrarlayan Gebelik Kaybı, Kromozom Anomalisi

Abstract

Background: The aim of this study was to retrospectively evaluate both major chromosomal abnormalities and polymorphisms in order to provide appropriate genetic counseling to couples admitted to our hospital with the diagnosis of Habitual Abortion.

Materials and Methods: A total of 491 patients who applied to the Medical Genetics Outpatient Clinic due to recurrent pregnancy loss were included in our study. Chromosome analysis results of all patients were evaluated retrospectively.

Results: In our study, 23 (4.6%) of a total of 491 individuals had polymorphism or one of the chromosomal abnormalities. Pericentric inversion was detected in 7 patients, reciprocal traslocation in 5 patients, increased heterochromatin region of Y chromosome in 5 patients, monosomy/trisomy in 1 patient, monosomy in 1 patient and numerical anomaly in 3 patients. The chromosome analysis results of the remaining 468 individuals were normal.

Conclusions: In our retrospective review of couples with a history of habitual abortion, we emphasize that chromosome analysis results are an important step to elucidate the etiology. Our study may help to identify the causes of chromosomal abnormalities related to Habitual Abortion. It also clarifies the importance of chromosomal analysis to be informed about treatment options, especially before resorting to assisted reproductive techniques.

Keywords: Habitual abortion, Recurrent pregnancy loss, Chromosomal abnormality

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Moleküler Biyolog Pakize DÜZGÜN
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi
Biyoloji Anabilim Dalı, Tokat, TÜRKİYE

E-mail: pakize.duzgun1418@gop.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 17.05.2024

Kabul tarihi / Accepted: 12.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1485813

Giriş

Abortus, gebeliklerde çok sık karşılaşılan durumlardan biridir. Bu ebeveynler için travmatik ve zorlayıcı bir deneyim olarak kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 'ne göre abortus; 20. gebelik haftasından önce, 500 gramın altındaki embriyo veya fetüs ve eklerinin bir kısmının ya da tamamının uterustan atılması şeklinde tanımlanmaktadır (1). Habitual Abortus (HA), 2 veya daha fazla düşük ile sonuçlanan gebelik kayıpları olarak adlandırılır. Tüm gebeliklerde %0,5-3 oranında görülmektedir (2). Bu durum, gebelik kayıplarının ardışık tekrarlarına sahip olan kadınlar için fiziksel ve duygusal bir yük taşırken, aynı zamanda tıbbi bir sorunu da işaret etmektedir.

HA etiyojisine bakıldığında çok sayıda etken söz konusudur. Bunlar; genetik, anatomik, endokrinolojik, enfeksiyöz, immünojenik sebepler olabilir.

HA olanlarda düşük materyalinde kromozomal anomali sıklığı yaklaşık %50-60 civarındadır (3). Dünya genelinde, kromozom anomalileri nedeniyle HA yaşayan çiftlerde oran %2-8 olarak tespit edilmiştir (4). Aynı zamanda %50-60 oranında kayıpla sonuçlanan gebeliklerde kromozomal anomalilerin olduğu da bildirilmiştir (4). Çiftlerdeki kromozomal anomalilerin tekrarlayan düşüklerde güçlü etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple, tekrarlayan gebelik kayıplarının genetik nedenini değerlendirmek için ebeveynlerin karyotip analizi yaptırması gerekmektedir (5). Kromozom anomalileri sayısal ve yapısal anomaliler olarak ikiye ayrılır. Sayısal anomaliler monozomi ve trizomi olarak, yapısal kromozom anomalileri ise delesyon, dublikasyon, translokasyonlar, inversiyonlar ve ring kromozom olarak bilinmektedir. HA yaşayan çiftlerde en çok gözlenen kromozom anomalileri %2-5'inde resiprokal translokasyonlar ve robertsonian translokasyonları bulunmuştur (6).

Bu çalışmada, hastanemize başvuran HA öyküsü bulunan ebeveynlerde kromozomal anomalilerin etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod

Çalışmayı oluşturan örnek grubu 2020-2023 tarihleri arasında

Tıbbi Genetik kliniğine tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü ile (2 veya üzeri meydana gelen gebelik kaybı olarak dikkate alındı) başvuran hastalardan oluşturuldu.

Çalışma grubunun demografik özellikleri ve karyotip analizleri retrospektif olarak taranmış olup kayıt altına alınmıştır.

Çalışmada hastalardan 1 tüp heparinli tüpe periferik kan alınmıştır. Karyotipleme için kısa süreli hücre kültürü, 72 saat 20 metafazda 400 GPL bantlama yapılmıştır. Örnek grubunu oluşturan tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Verilerin istatistiksel analizi SPSS PASW statistics 18.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Süreklilik gösteren verilerin tanımlayıcı sonuçları ortalama \pm SD şeklinde, kategorik verilerin tanımlayıcı sonuçları ise sayı ve yüzde oran (n %) olarak ifade edilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ancak, çalışmanın sınırlı örneklem büyüklüğü ve bazı anomalilerin nadir olması nedeniyle istatistiksel gücün sınırlı olduğu unutulmamalıdır.

Bulgular

Bu çalışmaya HA öyküsü ile gelen 271 (%55,2) kadın çalışma grubu ve 220 (%44,8) erkek hasta çalışma grubu dâhil edilmiştir. Çalışmamızda %55,2 oranında kadın %44,8 oranında erkek hasta grubu bulunmaktadır. Yaş aralığı 18-51 oranında değişmektedir.

İncelenen 468 bireyin normal karyotiplere sahip olduğu görülmektedir. Monozomi, trizomi (%0,4) ve kromozoma ekleme (%0,2) vakaları nadir görülmektedir. Resiprokal translokasyonlar (%1,0), sayısal kromozom anomalileri (%0,6), Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde artış (%1,0) ve perisentrik inversiyonlar (%1,4) dikkate değerdir. Çalışmamızda %44,8 oranında erkek hastadan %2,2 oranında kromozomal değişimler görülmüştür. Aynı zamanda çalışma grubumuza katılan %55,2 kadın hasta grubumuz restorspektif olarak tarandığında %2,4 oranında hem sayısal hem yapısal kromozom anomalileri karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Habitual Abortus Öyküsü Olan Olguların Kromozom Analiz Sonuçları

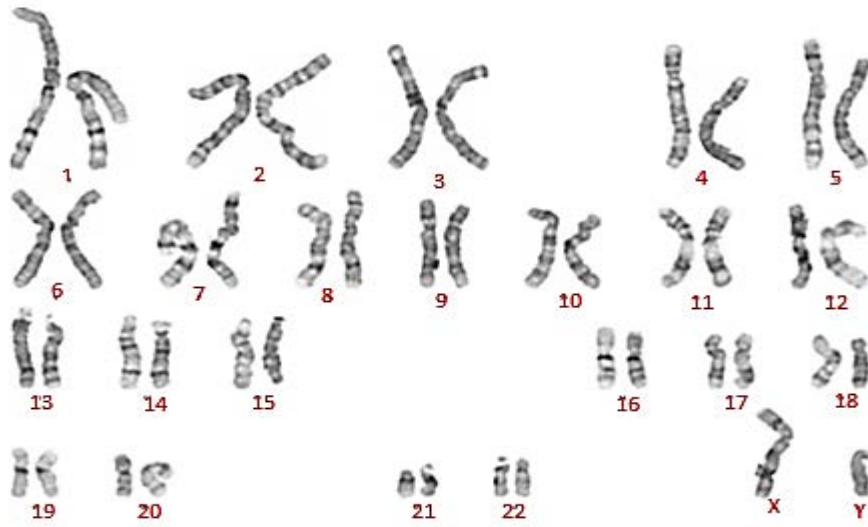
Kromozom Anomali ve Polimorfizm	Karyotip	Kişi Sayısı	Yüzde (%)
Normal	46,XX - 46,XY	467	97,2
Ekleme	46,XY,add(9)(q13)	1	0,2
Monozomi	45,X[3]/46,XX[47]	1	0,2
Monozomi/ Trizomi	45,X[4]/47,XXX[2]/46,XX[44]	1	0,2
Perisentrik inversiyon	46,XX,inv(11)(p11.2;q13.5)	1	0,2
Perisentrik inversiyon	46,XY,inv(2)(p11.2;q13)	1	0,2
Perisentrik inversiyon	46,XX,inv(8)(p23.3;q21.2)mat	1	0,2
Resiprokal translokasyon	46,XX,t(1;15)(q32;q15)	1	0,2
Resiprokal translokasyon	46,XY,t(7;10)(p22;q21.2)	1	0,2
Resiprokal translokasyon	46,XX,t(3;13)(q25;q12)	1	0,2
Resiprokal translokasyon	46,XX,t(1;8)(p13;p23)	1	0,2
Resiprokal translokasyon	46,XY t(3;6)(p13;p25)	1	0,2
Sayısal	47,XXX[2]/46,XX[48]	1	0,2
Sayısal	47,XXY[3]/46,XY[47]	1	0,2
Sayısal	47,XXX[2]/46,XX[47]	1	0,2
Total		481	100

Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde meydana gelen polimorfizmler erkek infertilitesinde araştırılan bir konudur. Çalışmamızda %1.0 oranıyla karşımıza çıkan kromozomal polimorfizm kısırılık ve düşükle sonuçlanan HA ile ilişkili olabilir (Şekil 1). Şekil 2'de kadın çalışma grubunda rastlanılan perisentrik inversiyon görülmektedir. Şekilde görülen perisentrik inversiyon %1.98'lik insidansı ile 9. Kromozomda çok sık görülen inversiyondur (7).

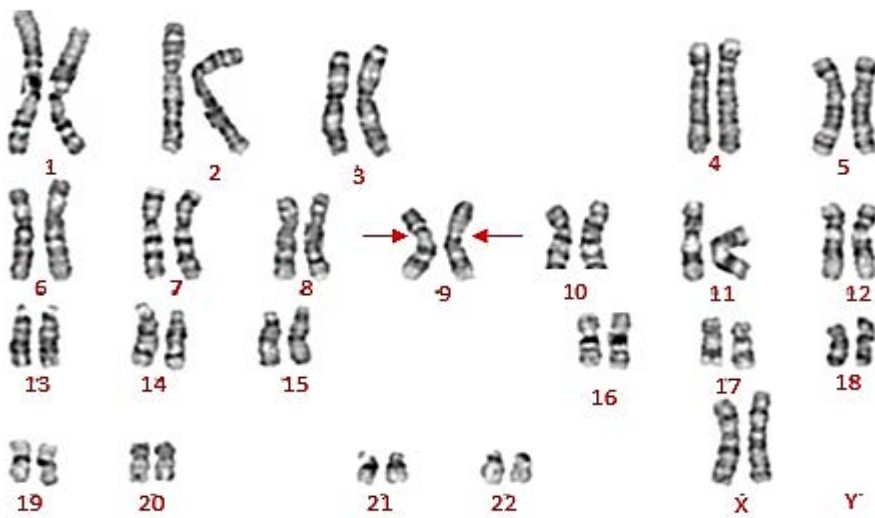
Toplam 492 hastadan oluşan çalışma grubumuzda 23 kişide (%4,6) eşlerden birinde kromozomal anomali saptanmıştır. %4 oranında iki düşük öyküsü olan HA tanısı almış olguların yaş ortalaması 32 bulunmuştur. %2,5 oranında üç düşük öyküsü olan olguların yaş ortalaması ise 31 olarak saptanmıştır. Bir olguda 15 düşük öyküsü olup yaşı 33 olarak saptanmıştır. Yaş ile sonuç arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (p değeri >0,05).

Tablo 2. Yaygın Polimorfizmler

Polimorfizmler	Karyotip	Kişi Sayısı	Yüzde (%)
Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde artış	46,XYqh+	5	1
Perisentrik inversiyon	46,XX,inv(9)(p11q13)	3	0,6
Perisentrik inversiyon	46,XY,inv(9)(p11q13)	1	0,2
	Total	9	1,8



Şekil 1. 46,XYqh+ genotipine sahip bireyde Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde gözlenen artış polimorfizm olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 2. 46,XX, inv(9)(p11q13) genotipine sahip bireyde 9 no'lu kromozomun p11q13 bölgesinde gözlenen perisentrik inversiyon.

Tartışma

Kromozom anomalileri HA olgularında önemli bir nedendir. Abortus, gebeliklerin yaklaşık %10 ila 15'inde meydana gelmektedir. Erken düşüklerde epidemiyolojik olarak açıklanan en sık neden, fetal kromozomal anormalliklerdir. 12 ila 22 hafta arasındaki düşükler gebelik sonuçlarının yaklaşık %4'ünü oluşturur ve bunların %4'ünden azında kromozomal hatalar görülür. Düşüklerin çoğunluğu kromozomal olarak normal ebeveynlerde meydana gelir. Abort öyküsü olan çiftlerin yalnızca %2-4'ünde partnerlerden birinde yapısal kromozom anomaliler tespit edilmiştir (8). Çalışmamızda %4,6 oranında kromozomal anomali saptanmıştır ve bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

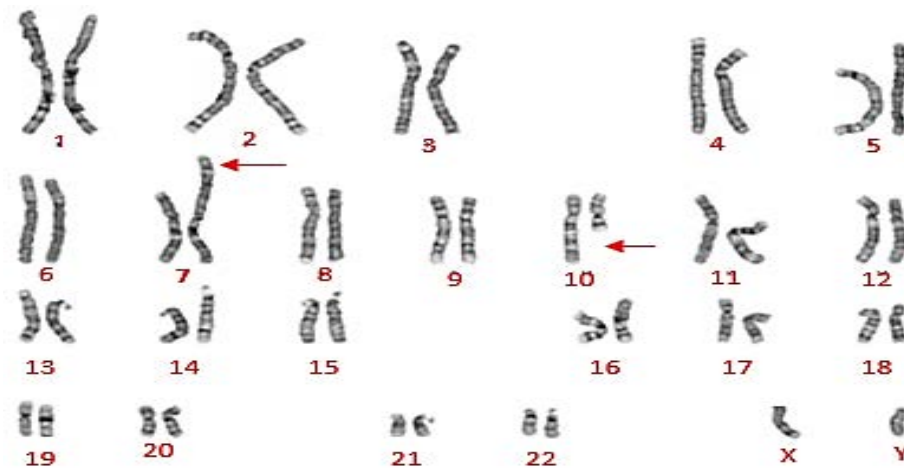
Kromozomal anormallikler yapısal ve sayısal anormallikleri içerir. Yapısal anormallikler spermatogeneze etki edebilir ve infertiliteye sebep olabilir.

Yapısal anomali olan inversiyonlar, erkeklerde infertiliteye sebep olduğu kanıtlanmıştır(9). Erkeklerde görülen Yqh+ polimorfizmi "Atlı ve ark." 'nın yapmış olduğu araştırmada Yqh+ için artmış heterokromatin bölgesinin üreme sürecinde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Y kromozomunda meydana gelen polimorfizmler hücre bölünmesi esnasında homolog kromozom eşleşmesinde hatalara neden olup hücre bölünmesi sırasında bozukluklara, embriyoda gelişim eksikliklerine, teratojenite bozukluklarına, ölü doğuma ve gebelik kayıplarına sebep olabilir (10). Bizim çalışmamızın sonuçlarında Y kromozomunun heterokromatin bölgesinde artış %1.0 oranı ile kendini göstermektedir (Tablo2). Y kromozomunda bulunan polimorfizmler hücre bölünmesi sırasında homolog kromozom eşleşmesinde engel oluşturabilir, bunun sonucu olarak hücre bölünmesi sırasında dengesizlik, embriyonik gelişim sıkıntıları, teratojenik bozukluklar, ölü doğum ve düşük gibi bozukluklara yol açabilir (11).

46,XX, inv(9)(p11q13) perisentrik inversiyonu polimorfizm olarak kategorize edilir ve 9. kromozomda p11q12 bölgelerinde gözlenen inversiyonlar sıklıkla gözlenmektedir (12). Bizim çalışmamızda 3 vakada rapor edilmiştir.

Hasta yaşları 30'lu olup 2 düşük yapmış hastalardır. 9. kromozomda sıklıkla karşımıza çıkan 46,XX, inv(9)(p11q13) polimorfizminin tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda çalışmamız sonucu 7 olgu ile en çok karşımıza çıkan yapısal anomali perisentrik inversiyonlardır (Tablo 2). Yqh+ ve inv9' daki değişimler polimorfizm olarak değerlendirilmektedir. Fakat HA etiolojisinde hala tartışma konusudur. Eşlerin her ikisinde de polimorfik bölge var ise anomali gamet oluşturma riski artmaktadır (16). Yapılan bir çalışmada Y kromozomunun uzun kolundaki heterokromatin bölge artışının (Yqh+) mitotik hatalara yol açabileceğini ve dolayısıyla ölü doğum veya abort olabileceğini göstermektedir (11).

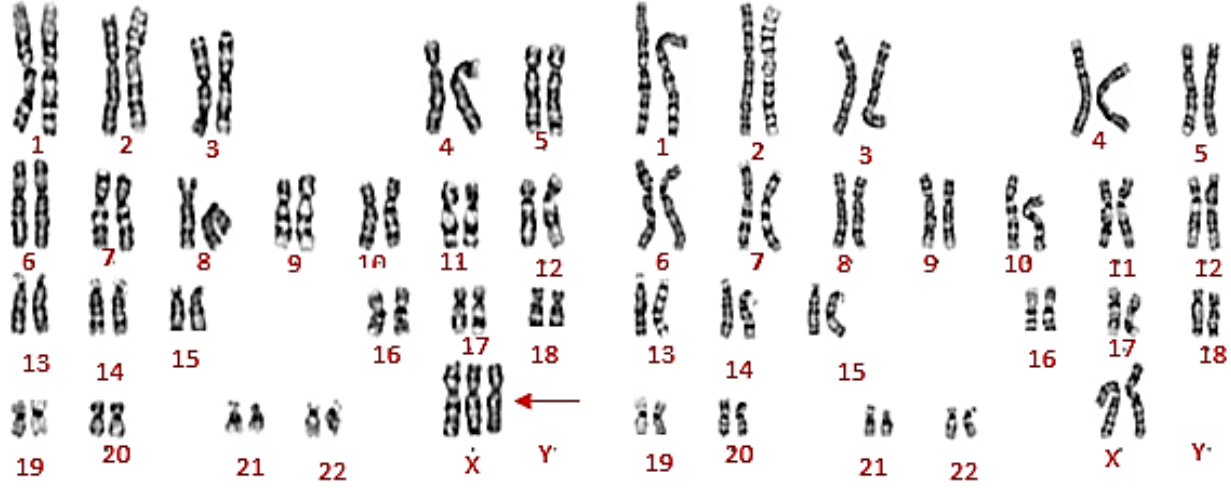
Çalışmamızda 5 farklı resiprokal translokasyon olgusu tespit edilmiştir. Şekil 3'de görülen 46,XY, t(7;10)(p22;q21.2) karyotip sonucunda resiprokal translokasyon olgusu görülmektedir. Dengeli olarak görülen resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireylerde genetik bilgi farklı olarak yeniden düzenlenmiş olsa da eksiksiz şekilde bulunmaktadır. Ancak, bu bireylerin önemli bir risk taşıdığı da unutulmamalıdır. Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcıları, kromozomların dengeli bir şekilde birbirine bağlandığı, ancak genel kromozom yapısının değişmediği durumdadırlar. Bu durum, normal görünen bireylerin bile dengesiz gametler üretme riskini artırır. Dolayısıyla, bu bireyler, hamilelik sırasında anormal kromozomlar içeren gametler üretme olasılığında artış yaşarlar (13). Bu olgulardan 46,XX, t(3;13)(q25;q12) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcılığına sahip olguda 15 düşük tespit edilmiştir. Bu olguya bakıldığında bazı dengeli resiprokal translokasyonların gebelik sürecinde masum olmadığını söyleyebiliriz. Yapılan çalışmalarda Dengeli translokasyon taşıyıcısı bireylerin %50 oranında dengesiz genetik materyal taşıyan gamet hücreleri meydana getirmeleri sebebiyle canlı doğumla sonuçlanmayan gebelik kayıplarına veya anomali fetuslara sahip olabilecekleri bilinmektedir ve aynı zamanda 1, 3, 7, 17, 19 ve 22 numaralı kromozomlarda gerçekleşen resiprokal translokasyonların embriyo kayıplarına sebep olduğu bildirilmiştir (14).



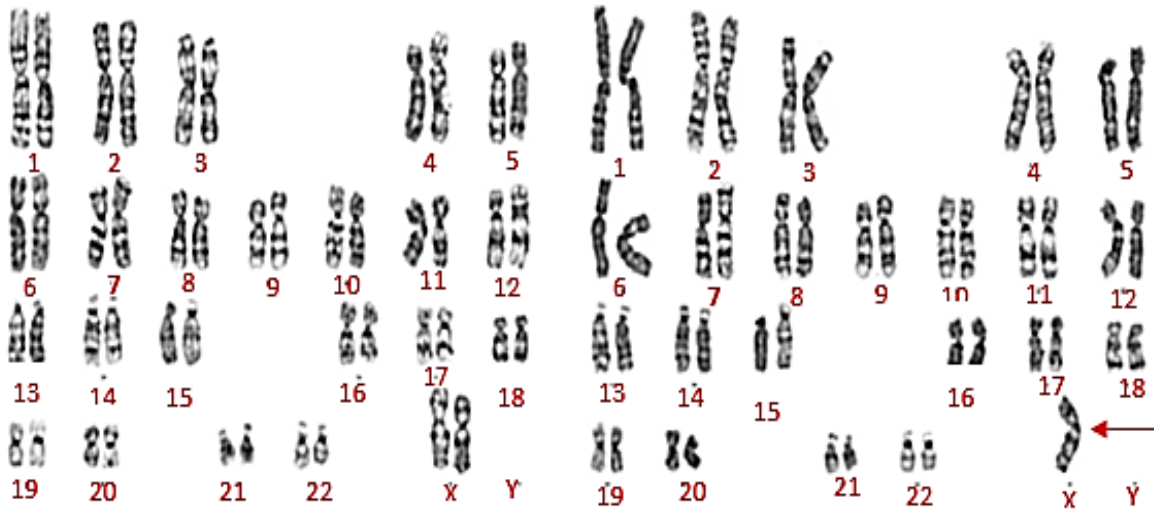
Şekil 3. 46,XY, t(7;10)(p22;q21.2) genotipe sahip bireyde e 7 v10 no'lu kromozomların p22 ile q21.2 bölgelerine ilişkin dengeli olarak görülen resiprokal translokasyon tespit edilmiştir.

Şekil 4’de karşımıza çıkan monozomi ve trizomi vakasında yapılan kromozom analizinde incelenen 4 metafazda X kromozomuna ait monozomi, 2 metafazda ise X kromozomuna ait trizomi tespit edilmiştir. Şekil 5’de ise 3 metafazda X kro-

mozomuna ait monozomi saptanmıştır. Karşımıza çıkan 2 olgunun 40 ve 41 yaşlarındadır. X kromozomu yokluğu, kadınlarda ileri yaş ile birlikte görülebilen bir durumdur (15). Bu hastalarda X kromozomu açısından FISH analizi ile araştırılması önerilir.



Şekil 4. 45,X[4]/47,XXX[2]/46,XX[44] genotipe sahip bireyde incelenen 4 metafazda X kromozomuna ait monozomi, metafazda ise X kromozomuna ait trizomi tespit edilmiştir.



Şekil 5. 45,X[3]/46,XX[47] 3 metafazda X kromozomuna ait monozomi tespit edilmiştir.

HA öyküsü olan bireyleri retrospektif olarak taradığımız çalışmamızda eşleri birlikte kromozom analizi açısından değerlendirme yaptık. Kromozom analizinin yanı sıra trombofil paneli etkisi’de bu konuda tartışma konusudur. ACOG verileri HA yaşayan kadınlarda trombofil panelini önermemektedir (17, 18). HA etiyojisine bakıldığında Trombofil paneli ile ilgili çalışmalarda bulunmaktadır. Elde edilen bazı çalışmalarda kalıtsal trombofililer sistemik trombozla olan ilişkileri kanıtlanmış olan bazı varyantların HA ile ilişkisinde araştırma konusu olmayı sürdürmektedir (1).

Bulgular, genetik çeşitliliğin varlığını ve kromozom anomallerinin genellikle nadir olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, genetik danışmanlık ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve nadir genetik bozukluklara sahip bireylerin daha iyi yönetilmesi için önemli bir temel oluşturabilir. Gelecekteki çalışmalar, bu bulguları doğrulamak ve genetik hastalıkların tanısı ve tedavisi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için geniş örneklem üzerinden değerlendirilmesi gerekmektedir.

Etik Onam: Çalışmamız 23.11.2023 tarihinde Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı No:83116987-800, Proje No: 23-KAEK-271).

Yazar Katkıları:

Konsept: N.A.

Literatür Tarama: P.D.

Tasarım: N.A.

Veri toplama: Y.D.

Analiz ve yorum: Y.D.

Makale yazımı: P.D.

Eleştirel incelenmesi: N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar Finansal Destek almadıklarını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

- Doğan M, Gezdirici A, Yavaş C, Eröz R. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Nedeniyle Çalışılan 306 Çiftin Kromozom Analizi ve Trombofil Parametrelerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. Sağlık Bilimlerinde Değer. 2022;12(2):280-5.
- Deniz R, Baykuş Y, Kavak EÇ. Approach to Recurrent Early Pregnancy Loss. Kafkas tıp bilimleri dergisi. July 2016;6(2):130-137.
- Bhattacharya S, Bhattacharya S. Effect of Miscarriage on Future Pregnancies. Women's Health. 2009;5(1):5-8.
- Pal AK, Ambulkar PS, Waghmare JE, Wankhede V, Shende MR, Tarnekar AM. Chromosomal Aberrations in Couples with Pregnancy Loss: A Retrospective Study. J Hum Reprod Sci. 2018 Jul-Sep;11(3):247-253.
- Ozawa N, Maruyama T, Nagashima T, Ono M, Arase T, Ishimoto H, Yoshimura Y. Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss. Fertil Steril. 2008 Oct;90(4):1301-4.
- Aksin Ş, Andan C. Tekrarlayan gebelik kayıplarının etiyolojik olarak incelenmesi. Van Tıp Dergisi 2017;24(4): 322-327.
- Tural Ş, Güneş S, Kara N, Koçak İ, Ökten G. Homolog kromozom çiftinin her ikisinde inv(9)(p11q13) kromozom yapısı görülen, 46,XX,inv(9)(p11q13) x2 karyotipine sahip, habituel abortuslu bir olgu. J Clin Obstet Gynecol. 2007;17(4):331-3.
- Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; 42: 11-25.
- Fan H, Liu Z, Zhan P, Jia G. Pericentric inversion of chromosome 6 and male fertility problems. Open Med (Wars). 2022 Jan 19;17(1):191-196.
- Atlı Ei, Mail Ç, Gurkan H, Yalçın-tepe S, Demir S, Atlı E. Y chromosome polymorphism in Turkish patients with reproductive problems: a genetic centre experience. Eur Res J. July 2023;9(4):725-729.
- Wang Y, Li G, Zuo MZ, Fang JH, Li HR, Quan DD, Huang L, Peng PP. Y chromosome polymorphisms may contribute to an increased risk of male-induced unexplained recurrent miscarriage. Biosci Rep. 2017;37(2)
- Yıldız SH, Şener YM, Akçalı N, Özdemir Erdoğan M, Yıldız M. Kromozom polimorfizmleri ile infertilite arasındaki ilişkinin analizi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2023;24(2):173-8.
- Akbaş E, Şenli H, Çayan S, Altıntaş ZM, Mamur BA, Çayan F, Türköz G, Erdoğan NE. Tekrarlayan düşük öykülü ailede dengeli resiprokal translokasyon olgusu: 46,XY,t(4;13)(q31.3;q33). J Clin Exp Invest. 2012;3(2):290-2.
- Arslan B, Sarı M, Kimyon AS, Aras N. 46,XY,t(10;17)(p13;q22) resiprokal translokasyon ve tekrarlayan gebelik kayıpları: Olgu sunumu. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2019;12(3):561-6.
- Balta B, Erdoğan M, Kiraz A, Yılmaz Z. The role of chromosome analysis in patients with recurrent pregnancy loss. Ahi Evran Medical Journal, 2021;5(1):8-12.
- Tural Ş, Güneş S, Kara N, Koçak İ, and Ökten, G. Homolog Kromozom Çiftinin Her İkisinde inv (9) (p11q13) Kromozom Yapısı Görülen, 46,XX,inv (9) (p11q13) x2 Karyotipine Sahip, Habituel Abortuslu Bir Olgu. J Clin Obstet Gynecol 17.4 (2007): 331-333.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012;98(5):1103-11. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.020.
- McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2012;24(3):229-34.

The Relationship Between Vitamin D and Left Ventricular Function in Thalassemia Major Patients

Talasemi Major Hastalarında D Vitamini ile Sol Ventrikül Fonksiyonu Arasındaki İlişki

Defne AY TUNCEL¹ , Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ¹ , Begül YAĞCI-KÜPELİ¹ 

¹Health Sciences University, Adana Faculty of Medicine, Adana City Training and Research Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Adana, TÜRKİYE

Abstract

Background: Our goal was to evaluate a correlation vitamin D levels(VDL) with left ventricular function (LVF) in Thalassemia Major (TM) patients.

Materials and Methods: Patients with TM who presented to the PHOC at Adana Faculty of Medicine, Health Sciences University, Adana City Training and Research Hospital(ACRTH) during June 1, 2022 and June 1, 2023, were eligible for the study. Routine investigations were performed, and data on 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels, ferritin values, Echocardiography (ECHO) Ejection Fraction (EF), and Fractional Shortening (FS) were obtained from patient records .

Results: The study included 89 patients of TM. The female ratio was 46.1% (n=41), while 53.9% were male (n=48). The cases ranged in age from one to twenty-four years, with a median of ten. Out of the cases, 84 were between the ages of 0 and 18 (94.4%), with 5 over the age of 18 (5.6%). The median ferritin level was 1497 µg/L (68-11354), VDL was 18 µg/L (3-52), EF was 66 (37-77), and FS was 36 (21-67). A significant inverse correlation was found in VDL with ferritin levels in TM patients. (p=0.026, r=-0.235).

No correlation was found between VDL, EF, and FS levels in TM patients (p=0.684, r_0.44; p=0.082, r=0.185).

Conclusions: An inverse relationship was observed between iron burden and VDL in patients diagnosed with TM. Although cardiac dysfunction is a consequence of iron accumulation, this study did not reveal significant cardiac impairment in patients with low VDL. Available data do not support the direct effects of this deficiency on cardiac systolic functions. These findings highlight the importance of monitoring vitamin D status and controlling iron load in Thalassemia major patients.

Keywords: 25(OH)D, Thalassemia Major, Ferritin

Öz

Amaç: Talasemi Major (TM) hastalarında D vitamini düzeylerinin (VDL) sol ventrikül fonksiyon (LVF) ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: 1 Haziran 2022 ve 1 Haziran 2023 tarihleri arasında Adana Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (AŞEAH) pediatrik hematoloji onkoloji kliniğine başvuran TM'li hastalar çalışmaya alınmıştır. Rutin tetkikleri yapılarak, 25-Hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri, ferritin değerleri, Ekokardiyografi (EKHO) Ejeksiyon Fraksiyonu (EF), Fraksiyonel Kısalma (FS) verileri hasta kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya 89 TM hastası dahil edildi. Kadın oranı %46,1 (n=41), %53,9'u erkek (n=48) idi. Vakaların yaşları bir ile yirmi dört yaş arasında değişiyordu ve ortalama on yaş idi. Vakaların 84'ü 0-18 yaş arasında (%94,4), 5'i (%5,6) 18 yaş üzerindediydi. Medyan ferritin düzeyi 1497 µg/L (68-11354), VDL 18 µg/L (3-52), EF 66 (37-77) ve FS 36 (21-67) olarak belirlendi. Anlamlı bir ters korelasyon TM hastalarında ferritin düzeyleri ile VDL bulundu. (p=0,026, r=-0,235).

TM hastalarında VDL, EF ve FS düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (p=0,684, r_0,44; p=0,082, r=0,185).

Sonuç: TM tanısı alan hastalarda demir yükü ile VDL arasında ters ilişki gözlemlendi. Kardiyak disfonksiyon demir birikiminin bir sonucu olmasına rağmen, bu çalışma düşük VDL'li hastalarda anlamlı kalp bozukluğunu ortaya koymamıştır. Mevcut veriler bu eksikliğin kardiyak sistolik fonksiyonlar üzerindeki doğrudan etkilerini desteklememektedir. Bu bulgular Talasemi Major hastalarında D vitamini durumunun izlenmesinin ve demir yükünün kontrol edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: 25(OH) vitamin D, Talasemi Major, Ferritin

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Defne AY TUNCEL

Health Sciences University, Adana Faculty of Medicine, Adana City Training and Research Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Adana, TÜRKİYE

E-mail: defneayinan@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 14.10.2024

Accepted / Kabul tarihi: 26.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1566315

The study was presented as an oral presentation at the 13th International Medical and Health Sciences Researches Congress in Istanbul on August 26-27, 2023.

Introduction

Thalassemia major (TM) is an inherited disease observed in beta-globin chains (1). The clinical manifestations of TM typically emerge between the ages of 6 to 24 months (2). Individuals with TM suffer from severe chronic hemolytic anemia, necessitating regular blood transfusions from early childhood (3-5). The life expectancy of TM patients has increased with transfusion and iron chelation therapy (6). Transfusion-related complications include iron overload, transfusion reactions, and infections (7). Accumulation of iron in the heart, lungs, and liver can lead to functional impairments (8). Inpatients receiving blood transfusions, heart failure due to myocardial iron overload can be observed in TM patients. (9, 10). It is believed that other factors may contribute to cardiac dysfunction caused by iron overload. Studies have reported that vitamin D levels (VDL) may be associated with left ventricular function (LVF) (11-13). We investigated the relationship between VDL and LVF in patients diagnosed with TM who have been followed up in our clinic.

Materials and Methods

Study Population

Patients with TM who presented to the thalassemia unit at Adana Faculty of Medicine, Health Sciences University, Adana City Training and Research Hospital during June 1, 2022 and June 1, 2023, were eligible for the study. Patients with incomplete hospital records, those without echocardiographic results, those who had not had their 25-Hydroxy vitamin D (25(OH)D) levels checked, and those aged 25 and up were excluded from the study.

Data Collection

Routine investigations were performed for all eligible patients, including the assessment of 25(OH)D levels, ferritin values, and echocardiographic (ECHO) measurements, which included Ejection Fraction (EF) and Fractional Shortening (FS). Data were recorded from patient records or the hospital's electronic medical records system.

Vitamin D Classification

VDL was classified as follows: 0-20 µg/L indicated a vitamin D deficiency, 20-30 µg/L indicated vitamin D insufficiency, and 30-100 µg/L indicated sufficiency. An adequate VDL can be achieved by following the reference guidelines (14-16).

Statistical Analysis

The statistical analysis for this study was conducted utilizing version 26 of 'Social Sciences package of statistical program' (NY, USA IBM Corp.). Descriptive statistics are used for patients' demographic data. Categorical measurements were presented in both number and percentage, while numerical measurements were represented as means and standard deviations. The normality of numerical measurements was determined using the Kolmogorov-Smirnov test.

In comparisons between two groups with non-normally distributed numerical measurements, the Mann-Whitney U test was used instead of the Independent Samples Student's t-test, which is used when two groups have normally distributed data. To assess the relationship between variables, correlation analysis was used. If the variables were normally distributed, Pearson correlation analysis was used; otherwise, Spearman correlation analysis was used. All tests used a p-value of ≤ 0.05 to indicate significance. In all analyses, p-values of 0.05 or lower were accepted.

Results

From June 1, 2022 to June 1, 2023, routine examinations of 25(OH)D levels, ferritin values, ECHO, EF, and FS data were scanned from the medical records or hospital system of 161 patients diagnosed with TM and followed up in the thalassemia unit. The study included 89 patients diagnosed with TM. Of the patients, 46.1% (n=41) were females and male was 53.9% (n=48). Patients ages are between 1 and 24, the mean ratio was 10. 84 of the cases (94.4%) was between 0 and 18 oldages, above 18 oldages of 5 (5.6%). Ferritin median range was 1497 µg/L (range 68–11354), the 25(OH)D value was 18 µg/L (range 3-52), the EF value was 66 (range 37–77), and the FS value was %36 (range 21–67). Vitamin D deficiency was detected in 49 patients (55.1%), vitamin D insufficiency in 28 patients (31.5%), and vitamin D sufficiency in 12 patients (13.5%). (Table 1) There was a significant inverse correlation found between VDL and ferritin levels in TM patients ($p=0.026$, $r=-0.235$). There was no correlation found between VDL and EF levels in TM patients ($p=0.684$, $r=0.44$). There was no correlation found between VDL and FS levels in TM patients ($p=0.082$, $r=0.185$).

Table 1. Patient clinical data distribution

Clinical data	Number of Patients (Percentage)
Total number of Patients	89 (100%)
Female	41 (46.1%)
Male	48 (53.9%)
Median Age	10
Age 0-18	84 (94.4%)
Age >18	5 (5.6%)
Vitamin D Deficiency	49 (55.1%)
Vitamin D Insufficiency	28 (31.5%)
Vitamin D Adequacy	12 (13.5%)

Discussion

TM is characterized by anemia that necessitates recurrent bloodcell (RBC) transfusions (17). Iron accumulates in the body due to recurrent blood transfusions (18). Cardiovascular diseases are frequently observed due to iron overload (19). In a study conducted by Meloni et al., myocardial

iron overload in TM patients was associated with ventricular dysfunction, myocardial fibrosis, and the risk of heart failure (20). Studies have reported that the VDL of TM patients who have received repeated blood transfusions are found to be low in approximately 90% of cases (21,22). According to their search by Santra et al., although TM patients do not exhibit low serum calcium levels, their VDL are reported to be lower than those of healthy individuals (23). Pishgahi et al. found that vitamin D deficiency in TM patients is associated with systolic dysfunction (24). In this research, there was no significant correlation found between VDL and EF values in TM patients ($p=0.684$, $r=0.44$). However, it was a significant inverse correlation between VDL and ferritin ratio in TM ($p=0.026$, $r=-0.235$). Similarly, there was no significant correlation between VDL and FS values in TM patients in our study ($p=0.082$, $r=0.185$). These findings underscore the complex interplay between iron overload, vitamin D deficiency, and cardiac function in TM patients. While vitamin D deficiency and iron overload are common in these individuals, no correlation was found between VDL and LVF in our study.

Vitamin D deficiency has been associated with negative effects on myocardial relaxation and diastolic functions, and some studies suggest it may contribute to myocardial hypertrophy and systolic dysfunction. However, a clinical study conducted on patients with thalassemia major found no significant correlation between vitamin D levels and systolic function parameters (EF: $p=0.684$, FS: $p=0.082$), and no notable cardiac impairment was observed in this group (25).

Conclusion

TM patients were found to exhibit an inverse relationship between iron overload and VDL. While cardiac dysfunction can be a consequence of iron accumulation, this study did not find significant cardiac problems in individuals with low VDL. This highlights the need for comprehensive management and monitoring to address the multifaceted health challenges faced by TM patients. More research is needed to improve heart function in individuals with TM.

Ethical Approval: It was approved by Ethics committee of Adana Faculty of Medicine, Health Sciences University, Adana City Training and Research Hospital on June 8, 2023, during the 128th meeting, decision number 2639

Author Contributions:

Concept: D.A.T.

Literature Review: Ş.Ç.K.

Design : D.A.T.

Data acquisition: Ş.Ç.K.

Analysis and interpretation: B.Y.K.

Writing manuscript: D.A.T.

Critical revision of manuscript: B.Y.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Pala M, Bhat KG, Manya S, Joseph N, Harish S. Vitamin D levels and left ventricular function in beta-thalassemia major with iron overload. *Eur J Pediatr.* 2023;182(4):1749-1754..
2. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 May 21;5:11.
3. Weatherall DJ. Phenotype—genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet.* 2001; 2(4): 245-255.
4. Gulbis B, Ferster A, Vertongen F, Fabiola DER, Bruxelles RDL. Hemoglobinopathies in Belgium. *Belgian Journal of Hematology.* 2010; 1(2):50-56
5. Kattamis A, Forni G L, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur J Haema.* 2020; 105(6): 692-703.
6. Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron chelation in thalassemia major. *Clinical therapeutics.* 2015; 37(12): 2866-2877.
7. Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia. *Clin Ther.* 2020;42(2):322-337.e2..
8. Shiae Ali, E Bakhshali, M A ShojaRazavi, S J Poorzand, H Layegh P. Cardiac MR images of thalassemia major patients with myocardial iron overload: a data note. *BMC Research Notes.*2021; 14:1-3.
9. Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology.* 2010;16(13): 1587.
10. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Midiri M, Missere M, Valeri G, Wood J C. Prediction of cardiac complications for thalassemia major in the widespread cardiac magnetic resonance era: a prospective multicentre study by a multi-parametric approach. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 2018; 19(3): 299-309.
11. Dejkhamron P, Wejaphikul K, Mahatumarat T, Silvilairat S, Charoenkwan P, Saekho S, Unachak K. Vitamin D deficiency and its relationship with cardiac iron and function in patients with transfusion-dependent thalassemia at Chiang Mai University Hospital. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2018;35(1):52-59.
12. Wood C. Cardiac complications in thalassemia major. *Hemoglobin.* 2009; 33(1): 81-86.
13. Ambarwati L, Rahayuningsih S E, Setiabudiawan B. Association between vitamin D levels and left ventricular function and NT-proBNP levels among thalassemia major children with iron overload. *Annals of Pediatric Cardiology.* 2016; 9(2):126.
14. Ergün T, Cansever M. Comparison of 25-OH vitamin D levels between children with upper and those with lower extremity fractures: A prospective case-control study. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica.*2022; 56(2):76.
15. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, Misiorowski W. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients.*2023; 15(3): 695.
16. Yeşiltepe-Mutlu G, Aksu E D, Bereket A, Hatun Ş. Vitamin D status across age groups in Turkey: Results of 108,742 samples from a single laboratory. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.*2020; 12(3): 248.
17. Zakaria N A, Bahar R, Abdullah W Z, Mohamed Yusoff A A, Shamsuddin S, Abdul Wahab R, Johan M F. Genetic Manipulation Strategies for β -Thalassemia: A Review. *Frontiers in*

- Pediatrics.2022; 920.
18. Mishra A K, Tiwari A. Iron overload in beta thalassaemia major and intermedia patients. *Maedica*. 2013; 8(4): 328.
 19. Matta B N, Musalla K M, Maakaron J E, Koussa S, Taher A T. A killer revealed: 10-year experience with beta-thalassemia intermedia. *Hematology*, 2014;19(4):196-198.
 20. Meloni A, Pistoia L, Gamberini M R, Cuccia L, Lisi R, Cecinati V, Cademartiri F. Multi-Parametric Cardiac Magnetic Resonance for Prediction of Heart Failure Death in Thalassemia Major. *Diagnostics*. 2023; 13(5): 890.
 21. Yu U, Chen L, Wang X, Zhang X, Li Y, Wen F, Liu S. Evaluation of the vitamin D and biomedical statuses of young children with β -thalassemia major at a single center in southern China. *BMC pediatrics*. 2019; 19(1): 1-8.
 22. Gaudio A, Morabito N, Catalano A, Rapisarda R, Xourafa A, Lasco, A. Pathogenesis of thalassemia major-associated osteoporosis: a review with insights from clinical experience. *Journal of clinical research in Pediatric Endocrinology*. 2019;11(2):110.
 23. Santra S, Sharma K, Dash I, Mondal S, Mondal H, Santra Sr S. Bone mineral density, serum calcium, and vitamin D levels in adult thalassemia major patients: experience from a single center in eastern India. *Cureus*.2022; 14(7):e26688.
 24. Pishgahi M, Niroomand M, Bozorgmehr R, Ghane-Fard S, Moosavi F, Tabary M, Khaheshi I. Association between Serum Vitamin D Level and Echocardiographic Abnormalities in Patients with Thalassemia Major. *Cardiovascular&Haematological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Cardiovascular&Hematological Disorders)*.2020; 20(3): 214-220.
 25. Kıdır V. D vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(3), 398-404.

Yoğun Bakım Ünitesindeki İleri Yaş COVID-19 Hastalarında Komorbiditelerin Sağkalım Üzerine Etkisi

The Effect of Comorbidities on Survival of COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit

Serkan UÇKUN¹, Hafize Füsün DEMİR¹, Fatih UĞÜN¹, Nazan KOCAOĞLU¹,
Özlem SAĞIR¹, Ahmet KÖROĞLU¹

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Balıkesir, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Vücudun tüm bölgelerini etkileyen Koronavirüs Hastalığı-2019, artmış mortalite ile ilişkilidir. Bu çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve yoğun bakıma alınmış yaşlı hastalarda sağkalımı etkileyen komorbiditelerin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Kasım 2020 ve Nisan 2022 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin izole yoğun bakım ünitesinde yatan 184 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yoğun bakımdan taburcu edilen hastalar grup 1, hayatını kaybedenler ise grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Grup 1'deki 57 hastanın ortalama yaşı 75'in altındaydı (74,07±6,86) ve grup 2'den farklıydı. Gruplar arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya diyabetes mellitus dağılımında anlamlı bir fark gözlenmedi. Ortalama ferritin, C-reaktif protein, D-dimer ve prokalsitonin düzeyleri grup 2'de grup 1'e göre anlamlı derecede yüksekti. Gruplar arasında fibrinojen düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. Grup 2'de ortalama lenfosit sayısı ve SARS-CoV-2'ye karşı aşılınmış hasta sayısı anlamlı derecede düşüktü.

Sonuç: Yaşın sağkalımın önemli bir belirleyicisi olduğu sonucuna vardık. Virüse karşı aşılınma taburcu olma olasılığını artıran önemli bir faktör olmakla birlikte, hastanede kalış süresinin uzaması durumunda etkisini kaybetmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, COVID-19, Komorbidite, SARS-CoV-2

Abstract

Background: Coronavirus Disease-2019, which affects all parts of the body, is associated with increased mortality. In this study, we aimed to investigate the comorbidities affecting survival in geriatric patients infected with SARS-CoV-2 and admitted to intensive care.

Materials and Methods: The medical records of 184 patients hospitalized in the isolated intensive care unit of the Balıkesir University Health Practice and Research Hospital between November 2020 and April 2022 were retrospectively examined. Patients discharged from the intensive care were classified into group 1 and those who died were classified into group 2. The mean age of the 57 patients in group 1 was under 75 years old (74.07±6.86) and was different from group 2.

Results: No significant differences in the distribution of chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, hypertension, or diabetes mellitus were observed between the groups. Mean ferritin, C-reactive protein, D-dimer, and procalcitonin levels were significantly higher in group 2 than in group 1. No significant differences in fibrinogen levels were observed between the groups. In Group 2, the mean lymphocyte count and number of patients vaccinated against SARS-CoV-2 were significantly lower.

Conclusions: We concluded that age is an important determinant of survival. Although vaccination against the virus is an important factor that increases the likelihood of discharge, it loses its effect if the hospital stay is prolonged.

Keywords: Intensive care, COVID-19, Comorbidity, SARS-CoV-2

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Serkan UÇKUN

Balıkesir Üniversitesi Hastanesi, Çağış Yerleşkesi Bigadiç Yolu Üzeri 17.Km Balıkesir, 10145, TÜRKİYE

E-mail: serkanuckun@outlook.com

Geliş tarihi / Received: 16.09.2024

Kabul tarihi / Accepted: 21.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1542267

Giriş

Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) vücudun tüm bölgelerini etkileyebilir (1), çoğunlukla asemptomatiktir veya hafif ila orta şiddette üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile kendini gösterir. Ancak hastalarda ciddi alt solunum yolu tutulumu da görülmektedir. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %17-%35'i hipoksemik solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi edilmektedir (2). Geriatrik yaş artmış mortalite ile ilişkilidir; 80 yaş üstü hastalarda mortalitenin dört kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kalp yetmezliği gibi komorbiditelerin COVID-19'lu yaşlı hastalarda yoğun bakım ünitesine yatış riskinde artış ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (4). Bu çalışmada COVID-19'a bağlı mortaliteyi, komorbiditelerin mortalite üzerindeki etkilerini ve SARS-CoV-2'ye karşı aşılamanın etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Kasım 2020 ve Nisan 2022 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi COVID-19 YBÜ'de yatan 65 yaş ve üstü 184 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (karar no. 2022/142; karar tarihi: 07.12.2022) etik onam alınmıştır.

COVID-19 sonrasında yoğun bakıma kabul edilen hastalarda ciddi solunum yolu enfeksiyonları (pnömoni), sepsis ve/veya ARDS gelişir. COVID-19 pnömonisi; solunum yolu enfeksiyonu belirtileri, yardımcı solunum kası kullanımı ve/veya oda havasında oksijen saturasyonu ≤ 90 (PaO₂/FIO₂ < 300) olan taşipneik ve/veya dispneik hastaları ifade eder. Kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri, COVID-19 pnömonisinde tanı değerini arttıran COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi (CORADS) sınıflandırması kullanılarak değerlendirilmiştir. Sepsis, COVID-19'un eşlik ettiği organ yetmezliği belirtileri (bilinç değişiklikleri, solunum güçlüğü, düşük oksijen saturasyonu, azalmış idrar çıkışı, artmış kreatinin, artmış kalp hızı, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler, düşük kan basıncı, koagülopati belirtileri, trombotopeni, asidoz, artmış laktat seviyeleri veya hiperbilirubinemi) olarak tanımlanmıştır. COVID-19'a bağlı akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), kalp yetmezliği bulguları (transtorasik ekokardiyoğrafide tanımlanan sol ventrikül disfonksiyonu) olmaksızın

göğüs radyografisinde bilateral multilobar buzlu cam yoğunluklarının eşlik ettiği yeni başlangıçlı (1 hafta içinde) akut ilerleyici solunum yetmezliği olarak tanımlanmıştır.

Hasta kayıtlarına hastanenin elektronik kayıt sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak erişildi. Eşlik eden hastalıklar; KOAH, koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM), laboratuvar değerleri (ferritin, C-reaktif protein, D-dimer, Fibrinojen, Lenfosit sayısı ve prokalsitonin), COVID-19 aşılama durumları ve 30 günlük mortalite kayıtlarına ulaşılmıştır. Prognostik beklentiler açısından başvuru sırasında sıralı organ yetmezliği değerlendirilmesi (SOFA) ve Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) skorları kullanılarak değerlendirilmiştir. On beş hasta veri eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakılmış ve 169 hasta dosyası değerlendirilmiştir. Yoğun bakımdan taburcu edilen hastalar (hayatta kalanlar) Grup 1, ölenler ise Grup 2 olarak sınıflandırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, ABD) paket programı kullanıldı. Veri analizi için, tanımlayıcı istatistiksel yöntemlere (ortalama ve standart sapma) ek olarak, değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk normallik testi kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili gruplarını karşılaştırmak için bağımsız t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili gruplarını karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ve niteliksel verileri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek için COX Regresyon analizi yapıldı. Aşının sağkalım üzerindeki etkisini belirlemek için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Sonuçlar p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda %66 mortalite gözlemlendi. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. Ancak Grup 2 (n:112) yaş ortalaması 78,5 iken, grup 1'in (n=57) ortalama yaşı 75 yaşın altındaydı. Grup 2 yoğun bakım ünitesinde ortalama kalış süresi 9 iken grup 1'in 5 gündü. Grup 2'de Grup 1'e kıyasla APACHE II ve SOFA skorları daha yüksek ve CORADS 4-5 olan hasta sayısı daha fazla idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (n:57)	Grup 2 (n:112)	p
Yaş (Yıl)	74,07±6,86	78,56±7,63	0,0001*
Erkek	30 (%52,63)	64 (%57,14)	0,577***
Yatış süresi (Gün)	5 (3-8)	9 (5,25-12,75)	0,0001**
APACHE II Skoru	13,74±4,3	16,02±5,81	0,01*
SOFA Skoru	3 (2-4)	4 (3-5)	0,0001**
CORADS 4-5	36 (%63,16)	97 (%86,61)	0,001***
KOAH	14 (%24,56)	21 (%18,75)	0,378***
KAH	23 (%40,35)	30 (%26,79)	0,072***
HT	39 (%68,42)	65 (%58,04)	0,190***
DM	21 (%36,84)	29 (%25,89)	0,140***
Ferritin	211 (75-402)	325 (191-612,25)	0,0001**
CRP	66,25 (23,15-150,25)	118 (54-173)	0,003**
D-Dimer	864,4 (297,5-2105,2)	1234 (595-2624,4)	0,026**
Fibrinojen	460 (329-597,5)	506 (390,5-622)	0,081**
Lenfosit sayısı	700 (400-850)	500 (300-700)	0,001**
Prokalsitonin	0,2 (0,1-0,75)	0,65 (0,2-2,51)	0,0001**
Aşılama durumu(+)	37 (%64,91)	53 (%47,32)	0,03***

APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, CORADS: COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, CRP: C-Reaktif Protein, *Bağımsız t testi, **Mann Whitney U testi, ***Ki Kare testi.

Her iki grupta da KOAH, KAH, HT ve DM komorbiditelerinin dağılımları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Laboratuvar değerleri incelendiğinde, Grup 2'de ortalama ferritin, C-reaktif protein (CRP), D-dimer ve prokalsitonin düzeyleri anlamlı derecede yüksekti. Fibrinojen değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Ortalama lenfosit sayısı ve daha önce SARS-CoV-2 aşısı olan hasta sayısı Grup 2'de Grup 1'e

göre düşüktü (Tablo 1). Kaplan-Meier Testi kullanılarak aşılanma durumuna göre grupların taburculuk süreleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 2).

Son olarak, COX Regresyon analizleri kullanılarak yaş, SOFA skoru ve ferritin düzeyinin sağkalım faktörleri olduğu belirlendi (Tablo 3).

Tablo 2. Kaplan Meier Test

	Aşı (-)	Aşı (+)	Tüm hasta grubu
5 Gün	0,842	0,886	0,837
10 Gün	0,713	0,719	0,697
28 Gün	0,585	0,536	0,534
Median±SE YBÜ yatış	10,47±0,83	12,01±0,87	11,27±0,61
%95 GA	8,84-12,10	10,30-13,71	10,08-12,46

LogRank:2,20 p=0,138

Tablo 3. COX Regresyon analizi

	B	p
Yaş	0,027	0,043
APACHE II	-0,040	0,113
SOFA	0,185	0,006
Ferritin	0,001	0,042
CRP	-0,001	0,670
D-dimer	0,001	0,150
Lenfosit sayısı	0,002	0,781
Prokalsitonin	0,024	0,492
Aşı (+)	-0,270	0,162

APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, CRP: C-Reaktif Protein.

Tartışma

Çalışmamızda; COVID-19 pnömonisi nedeniyle kritik bakım ihtiyacı olan ileri yaş hastalarda HT başta olmak üzere incelediğimiz komorbiditelerin sık olarak görüldüğü fakat taburculuğu etkilemediği, SARS CoV-2'ye karşı aşılamanın taburcu olma şansını artırdığı fakat uzun süreli hastane yatışı esnasında bu etkisini kaybettiği gözlenmiştir. Çalışmamız; ileri yaş grubunda COVID-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakım yatışı durumunda yapılan az sayıdaki çalışmadan biri olması, SARS-CoV-2'ye karşı aşılamanın ve komorbiditelerin sağkalıma olan etkisini göstermesi nedeniyle literatüre katkı sağlamaktadır. Çalışmamızla sağkalım faktörleri olarak; yaş, SOFA skoru ve ferritin seviyelerinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

Şubat ve Mayıs 2021 tarihleri arasında 60 yaş üstü 728 hastada (%60,7 erkek; ortalama yaş 68,0 ± 6,6 yıl) 30 günlük mortalite ve komorbiditelerle ilişkisini değerlendiren bir çalışmada mortalite oranı %38,6 olarak bulunmuştur. En yaygın komorbiditeler hipertansiyon (%21,1), diyabet (%16,2), orta-şiddetli böbrek hastalığı (%10,6), konjestif kalp yetmezliği (%9,2) ve serebrovasküler hastalık (%9,1) olmuştur (5). COVID-19 hastalarında, ileri yaş ve kronik böbrek yetmezliği ve hematolojik malignite gibi komorbiditelerin kritik hastalarda kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (6). Çalışmamızdaki yüksek mortalite oranı, COVID-19 tanısı almış ve yoğun bakım yatışı gereken kritik hastaları içermesinden kaynaklanmaktadır. Yoğun bakımda yatan geriatric hastalarda eşlik eden hastalık sayısı arttıkça, 30 günlük mortalite artmaktadır (5). Komorbiditeler, yoğun bakım yatışı kararı alma sürecini

etkilemekte, COVID-19 prognozunda belirleyici olmakta, sağkalım üzerine etki etmektedir. Çalışmamızda; HT, DM, KAH ve KOAH literatüre benzer şekilde yaygın olarak görülen komorbiditeler olarak saptanmıştır. Bununla birlikte HT, DM, KAH ve KOAH komorbiditeleri hayatta kalan ve ölen yaşlı COVID-19 hastaları arasında anlamlı farklılık oluşturmamıştır.

Altmış beş yaş ve üstü kesin COVID-19 tanısı almış inaktif aşıli olguların aşısızlara kıyasla morbidite ve mortalite oranlarında anlamlı farklılık bulunmaması sebebiyle, yaşlı popülasyonda inaktif aşının tercih edilmemesi önerilmektedir (7). Çalışmamızda aktif ya da inaktif aşı ayrımı yapılmamıştır. Aşıların sağladığı koruma her zaman mümkün olmayabilir, ileri yaş bireylerde yeterli düzeyde olmayabilir. Buna rağmen ileri yaşta yetişkinler için ciddi hastalık, hastaneye yatış ve komplikasyon riskini azaltma açısından faydalar sağlayabilir (8). Çalışmamız sonucunda da aşılanmış bireyler hayatta kalarak yoğun bakım taburculuğunda anlamlı bir fark oluşturmuştur.

Dünya geneline yayılan COVID-19 salgınının Avrupa'daki ilk COVID-19 hastası, Şubat 2020'de Kuzey İtalya'da atipik pnömoni vakası idi. Türkiye'de tespit edilen ilk vaka ise 11 Mart 2020 günü açıklandı. Agresif kontrol altına alma ve önleme çabalarına rağmen, toplam vaka sayısı yükselmeye devam etti. Mortalite yaşlı hastalar (yaşlı ve çok yaşlı) arasında en yüksekti (9) çalışmamızda da mortalite benzerdi ve çoğunluğu 75 yaş üstü hastalardan oluşmaktaydı.

SOFA skoru temel olarak sepsiste mortalite riski taşıyan hastaların belirlenmesini kolaylaştırmak için kullanılır. Yoğun bakım yatış süreleri uzadıkça enfeksiyona mağruziyet, organ yetmezliği ve sepsis olasılığı artmaktadır. Güncel yoğun bakım tedavi ve desteklerine rağmen ileri yaş hasta grubunda SOFA skorlarında tespit edilebilen, kısa sürede gelişebilen organ yetmezliği görülebilmektedir. Bu skorlama, YBÜ'deki COVID-19 hastalarında mortalite tahmin ettirici bir göstergedir (10). HT, DM, KAH ve KOAH gibi yaygın olarak görülen komorbiditeler, organ hasarı ve yetmezliği açısından bir kolaylaştırıcıdır. Çalışmamıza dahil edilen hasta gruplarında yüksek oranlarda bu komorbiditeler gözlenmiştir. Literatüre benzer şekilde SOFA skorunun sağkalım öngörüsünde bulunabilecek bir faktör olduğu belirlenmiştir.

Ferritin, hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan enflamasyon sırasında serumda yüksek seviyelerde tespit edilen bir akut faz reaktanıdır. Enflamatuvar süreçte artan ferritin, bakterileri demirden mahrum bırakır ve immün hücre fonksiyonunu koruyarak önemli bir konak savunma mekanizması oluşturur (11). Çalışmamızda, hayatta kalanlarda kan ferritin seviyesi ölenlere göre daha düşüktü ve bir sağkalım faktörü olarak belirlendi. SARS-CoV-2 hastaları, diğer yaygın solunum yolu viral ajanları ile enfekte olanlardan farklı olarak başvuru sırasında daha yüksek CRP değerlerine (>117 mg/L) sahiptir (12). Çalışmamızda, ölen hastalarda ortanca CRP düzeyi 118 mg/L idi ve bu değer hayatta kalanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Lenfosit sayısı düşük olan hastalarda mortalite oranı yüksektir (12,13). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da ölen hastalarda ortalama lenfosit sayısı 500/μL idi ve bu sayı hayatta kalanlara göre anlamlı derecede düşüktü. Prokalsitonin seviyeleri SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda tipik olarak düşüktür, ancak yüksek prokalsitonin seviyelerinin varlığı ikincil bir bakteriyel enfeksiyon şüphesini destekleyerek mevcut klinik tabloya katkıda bulunur (14). Şüpheli veya kanıtlanmış sekonder enfeksiyon varlığında antibiyoterapi ve antifungaller kullanılır (15). Çalışmamızda sekonder enfeksiyon varlığında uygun antibiyotik tedavisi kullanılmış ve prokalsitonin düzeyleri hayatta kalanlarda ölenlere göre daha düşük bulunmuştur.

Ribavirin, favipiravir ve remdesivir gibi viral replikasyonu önleyen RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri terapötik ajanlar olarak değerlendirilmiştir (16). Favipiravir hastalarda semptomların süresini azaltabilir; bu nedenle hekim uygun görürse uygulanabilir (17). Çalışmamızda uygun görülen yeni tanı COVID-19 hastaların tedavisinde favipiravir uygulanmıştır.

Viral enfeksiyon sonrası hastalık geliştiğinde, tedavi destekleyici ve semptomatiktir ve gerekirse oksijen tedavisi ve yapay solunum desteğini içerir (18). Tedavide hidrasyon ve beslenme sağlanır, hipoksemisi olan hastalarda nazal kanül, rezervuarlı maske, yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO) veya non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanır, semptomlar kontrol altına alınır. Mekanik ventilasyon (MV) veya ekstrakorporeal membran oksijen desteği gerekebilir. Derin hipoksemisi olan hastalar, özellikle yatar pozisyonda ARDS'si olanlar, yüzüstü (pron) pozisyona getirilerek düzeltilebilir atelektatik alanlar açılır ve reperfüzyon sağlanabilir. Literatüre göre, COVID-19'lu hastalarda klinisyenlerin supin pozisyon kullanımını artmıştır. İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, hastaların %76'sı pron pozisyon uygulandı, yüzüstü pozisyon ARDS yönetiminin önemli tedavi yöntemleri arasındadır (19,20). Çalışmamızda hipoksemisi olan hastaların tedavisinde nazal kanül, rezervuarlı maske, HFNO ve/veya NIMV ve MV kullanıldığını gözlemledik. Ayrıca hastalara pron pozisyon da uygulanmıştır.

Kortikosteroidler, oksijen gereksinimi artmış hastalarda kullanılan güçlü anti-enflamatuvar ajanlardır. Ayrıca hiperenflamatuvar süreçlerin önlenmesine de yardımcı olur. Çin'de COVID-19 tanısı konan 201 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, metilprednizolon kullanımı ARDS gelişen hastaların mortalitesini azaltmıştır (21). IL-6'ya karşı etkili monoklonal

antikorların kullanımı, sitokin fırtınası ve/veya ARDS gelişen ve steroid tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda faydalı olabilir. Tosilizumab birçok ülkenin tedavi kılavuzlarında yer almaktadır. Şiddetli enflamasyon (yüksek IL-6 düzeyleri ve/veya CRP, ferritin ve D-dimer düzeylerinde artış) olan kritik vakalarda tosilizumab tek veya iki doz olarak uygulanmaktadır. Bu çalışmada steroidler uygulanmıştır. Dört hastaya antisitokin tedavisi uygulanmış, bir hasta prosedürden sağ çıkmıştır.

Çalışmamızda, kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi raporları ve görüntülemeleri bir araya getirilmiş ve aynı gözlemci tarafından tekrar değerlendirilerek olası CORADS gözlemci farklılığı engellenmiştir. Literatürde, COVID-19 tedavisinde farklı tedavi protokolleri ile karşılaşmak mümkündür. Çalışmamız standardizasyon sağlanabilmesi açısından; gerekli görülen hastalarda favipiravir, steroid ve antibiyotik tedavileri uygulanan, yoğun bakım hidrasyon, antikoagülasyon ve beslenme tedavileri uygulanan ayrıca hipoksemi nedeniyle nazal kanül veya rezervuarlı maske ile oksijen, HFNO veya NIMV uygulamaları, gerektiğinde MV tedavisi gerçekleştirilen hastaları içermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif tek merkezli olması ve hastane veri tabanına kaydedilen verilere dayanmasıdır. Bulgularımızın prospektif ve çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bir diğer kısıtlılığımız; COVID-19 aşılama durumudur, hastaların aşılama durumuna ulaşılmış fakat aşı türlerine ulaşılmamış olmasıdır. Aşı türlerinin sağkalım üzerindeki olası etkilerinin farklı bir araştırma konusu olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak COVID-19 tanısı ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen ileri yaş hastalarda sağkalımın belirlenmesinde yaş, SOFA skoru ve ferritin düzeyinin önemli olduğu, virüse karşı aşılamanın taburcu olurken önemli olsa da, uzun süreli hastane yatışı esnasında bu etkisini kaybettiği görülmektedir.

Etik onam: Yerel klinik araştırma etik kurulundan alınmıştır (Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu / karar no. 2022/142; karar tarihi: 07.12.2022).

Yazar Katkıları:

Konsept: S.U., H.F.D., Ö.S.

Literatür Tarama: S.U., F.U., A.K.

Tasarım: S.U., N.K.

Veri toplama: S.U., H.F.D., F.U., N.K.

Analiz ve yorum: S.U., Ö.S., A.K.

Makale yazımı: S.U., H.F.D., F.U., N.K.

Eleştirel incelenmesi: S.U., Ö.S., A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.
Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.







Kaynaklar

1. Bösmüller H, Matter M, Fend F, Tzankov A. The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch* 2021;478(1):137-50.
2. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease

- Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69(15):458–64.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-1242.
 4. Alsaad S, Addweesh A, Beyari M, Alkhateb M, Alswat A, Alshabnan A, et al. Comorbidities associated with risk of ICU admission in elderly patients with COVID-19: Data from academic hospital in Saudi Arabia. *Medicine* 2022;101:39.
 5. Rehatta NM, Chandra S, Sari D, Lestari MI, Senapathi TGA, Nurdin H, et al. Comorbidities and COVID-19 status influence the survival rate of geriatric patients in intensive care units: a prospective cohort study from the Indonesian Society of Anesthesiology and Intensive Therapy. *BMC Geriatr.* 2022; 22:523.
 6. Girgin S, Aksun M, Tüzen AS, Şencan A, Şanlı O, Kırbaş G, et al. Effects of comorbidities associated with COVID-19 cases in Intensive Care Unit on mortality and disease progression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2023;27(8):3753-3765.
 7. Ersan G, Rollas K, Atalay S, Singil S, Mert K, Abakay H, ve ark. SARS-CoV-2 PCR Pozitifliği Nedeniyle Hastaneye Yatan 65 Yaş ve Üzeri Tam Doz İnaktif Aşılı ve Aşısız Olguların İrdelenmesi. *Klimik Dergisi* 2022; 35:64-7.
 8. Ciarambino T, Crispino P, Buono P, Giordano V, Trama U, Iodice V, et al. Efficacy and Safety of Vaccinations in Geriatric Patients: A Literature Review. *Vaccines (Basel).* 2023 Aug 24;11(9):1412.
 9. Landi F, Barillaro C, Bellieni A, Brandi V, Carfi A, Cipriani MA, et al. The Geriatrician: The Frontline Specialist in the Treatment of COVID-19 Patients. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2020;(7):937-938.
 10. Sungurtekin H, Sargın F, Kılınç M, Kahramanoğlu M, Akbulut M, Ayoğlu F, ve ark. APACHE-II, SOFA, ISARIC/WHO 4C Mortalite Skoru ve CO-RADS'nin Kritik Koronavirüs Hastalığı-2019 Hastalarının Mortalite Tahmininde Kullanımı. *J Turk Soc Intens Care* 2023;21(2):100-109
 11. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *International Immunology.* 2017;29(9):401-9.
 12. Kazan ED, Orhan S, Korkmaz D, Sarı A, Kazan S. The effect of lymphocyte blood levels on mortality of COVID-19 patients under intensive care unit follow-up. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2022;26(19):7290-7296.
 13. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology Letters* 2020;225:31-2.
 14. Varghese G, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham O. Clinical management of COVID-19. *Indian J Med Res* 2020;151(5):401-10.
 15. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-475.
 16. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kallil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: Final report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-1826.
 17. COVID-19 Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu. COVID-19'lu yetişkin hastalar için kılavuz. Ankara: Türkiye Sağlık Bakanlığı; Nisan 2022. [internet]: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>. Accessed: 07.01.2024.
 18. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New microbes new Infect.* 2020;35 100679.
 19. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 2020;46(12):2200-2211.
 20. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med* 2020; 46(12): 2385–2396.
 21. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–43.

Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Uygulamasında Anestezi Yönetimi ve Klinik Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Transcatheter Aortic Valve Implantation Retrospective Evaluation of Anesthesia Management and Clinical Results in Its Application

Veysi YAZAR¹ , Hakan KARDAŞ¹ , Mahmut Alp KARAHAN¹ , Ahmet KAYA¹ 
Mehmet Baki BİLSEL¹ , Ömer Faruk ÇİÇEK² 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Ciddi aort stenozu olan hastalarda, cerrahiye alternatif olarak son yıllarda Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) uygulaması ortaya çıkmış ve daha popüler hale gelmiştir. TAVİ işlemi için kullanılacak anestezi tekniği (genel anestezi veya sedasyon) konusunda fikir birliği mevcut değildir ve tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada hastanemizde TAVİ uygulanan hastalardaki perioperatif anestezi deneyimlerimizi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya 2020-2023 yılları arasında hastanemizde TAVİ işlemi uygulanan 36 hasta dahil edildi. Anestezi yönetim verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, yandaş hastalıkları, ekokardiyografik parametreler, anestezi yöntemi, kullanılan anestetik ilaçlar, ameliyat süresi, koroner yığın bakım ünitesinde yatış süresi, hastanede kalış süresi, perioperatif komplikasyonlar ve mortalite gibi verileri kaydedildi. Hastalar işlem sırasında verilen anestezi türüne göre genel anestezi ve sedasyon olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 6'sı genel anestezi (% 16,64) ve 30'u (% 83,3) sedasyon uygulanan 36 hasta dahil edildi. İşlem süresi açısından karşılaştırdığımızda sedasyon yapılan hastalarda (59,12±15,33 dk)işlem süresi genel anestezi yapılan hastalara (79,56±21,58 dk) göre daha kısaydı (p=0,001). Anestezi süresi de işlem süresine paralellik göstermiştir. Diğer parametreler her iki grupta da anlamlı bir fark göstermemiştir.

Sonuç: TAVİ'yi sedasyon veya genel anestezi altında gerçekleştirme kararı, uygulamayı standardize edecek iyi kalitede randomize veriler mevcut oluncaya kadar, Kalp Ekibinin deneyimi ve yerel hastane politikası tarafından belirlenebileceği ve sedasyon uygulamasının TAVİ işlemi sırasında güvenle uygulanabildiği kanaatineyiz.

Anahtar Kelimeler: Transkateter aort kapak implantasyonu, Sedasyon, Genel anestezi

Abstract

Background: In patients with severe aortic stenosis, the practice of Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has emerged and become more popular in recent years as an alternative to surgery. There is no consensus on the anesthesia technique (general anesthesia or sedation) to be used for the TAVI procedure, and discussions are ongoing. In this study, we aimed to evaluate our perioperative anesthesia experience in patients who underwent TAVI in our hospital.

Materials and Methods: The anesthesia management data of 36 patients who underwent TAVI procedure in our hospital between 2020-2023 were retrospectively examined in the study. Demographic data of the patients, characteristics such as concomitant diseases, echo cardiographic parameters, anesthesia method, anesthetic drugs used, duration of surgery, duration of hospitalization in the cardiac intensive care unit (ICU), total duration of hospitalization, perioperative complications and mortality were recorded for all patients. Patients were divided into GA and sedation according to the type of anesthesia given during each procedure.

Results: 36 patients, 6 of whom underwent general anesthesia (16.64%) and 30 of whom underwent sedation (83.3%), were included in the study. When we compared in terms of procedure time, it was shorter in sedated patients (59.12±15.33 min) than in General Anesthesia patients (79.56±21.58 min) (p=0.001). The duration of anesthesia also paralleled the duration of the procedure. Other parameters did not show a significant difference in both groups.

Conclusions: We believe that the decision to perform TAVI under sedation or general anesthesia can be determined by the experience of the Cardiac Team and local hospital policy until good quality randomized data are available to standardize the application, and sedation can be safely performed during the TAVI procedure.

Keywords: Transcatheter aortic valve implantation, Sedation, General anesthesia

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Veysi YAZAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: yazar_2202@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 20.08.2024

Kabul tarihi / Accepted: 27.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1535530

Giriş

Aort darlığı ileri yaşlarda görülen yaygın, yüksek mortalite'ye sahip kapak hastalığıdır. Ciddi aort darlığı olan semptomatik hastalarda kapak replasmanı gerekir. Bu hastalarda cerrahi aort kapak replasmanı ameliyata uygun hastalarda altın standart tedavi olarak uzun süre uygulanmıştır. Ancak hastaların önemli bir kısmı yüksek perioperatif mortalite riski taşır veya ameliyatı reddeder. Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ), son yıllarda cerrahi aort kapak replasmanına alternatif bir seçenek olarak ortaya çıkmış ve ciddi aort darlığı olan, ameliyat edilemeyen veya yüksek cerrahi risk altındaki hastalar için popüler bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (1, 2).

TAVİ işlemi için anestezi yöntemi olarak genel anestezi (GA) veya sedasyon uygulaması tercih edilebilir. TAVİ işlemi sırasında hareketsiz bir ortam oluşturması veya işlem sırasında transözefageal ekokardiyografi (TÖE) yapılmasını kolaylaştırması gibi avantajlarından dolayı tipik olarak genel anestezi altında endotrakeal entübasyonla gerçekleştirilir. Diğer tarafta bu hastalarda genel anestezi uygulamasına bağlı hemodinamik instabilite, ventilasyon güçlüğü, entübasyona bağlı güçlükler gibi sorunlar ile karşılaşılabilir (3, 4).

Ancak TAVİ prosedürleri için GA veya Sedasyon uygulamaları arasındaki en uygun karar konusunda henüz bir anlaşmaya varılmış değil. Girişimsel kardiyoloji gelişmeye devam ettikçe TAVİ prosedürleri sırasında anestezi yaklaşımını optimize edilmesi aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir (5).

Bu çalışmada Hastanemizde TAVİ uygulanan hastalardaki perioperatif anestezi deneyimimizi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HRÜ/23.15.21 nolu ve 21.08.2023 tarihli onay alındıktan sonra, çalışmaya 2020-2023 yılları arasında hastanemizde perkütan TAVİ işlemi uygulanan hastaların anestezi yönetim verilerinin retrospektif olarak incelenmesi yapıldı. Çalışmaya 36 hasta dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri, GA veya sedasyon altında TAVİ uygulanan veya sedasyon'dan GA'ya geçiş yapan 18 yaş üstü hastalar; Hariç tutma kriterleri ise 18 yaşın altındaki hastalar ve verileri eksik olan hastalar olarak tanımlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, yandaş hastalıkları gibi özellikleri ile ekokardiyografik parametreler, anestezi yöntemi, kullanılan anestezi ilaçları, ameliyat süresi, kalp yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış süresi, toplam yatış süresi, perioperatif komplikasyonlar ve mortalite gibi veriler tüm hastalar için kaydedildi. Hastalar her işlem sırasında verilen anestezi türüne göre GA ve sedasyon olarak ayrıldı.

Preoperatif anestezi hazırlığı ve monitörizasyon

TAVİ işlemine alınacak hastalar kalp cerrahisi, kardiyolog ve anestezi uzmanından oluşan konsey tarafından değerlendirildi. Aort darlığının ciddiyeti transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi. Şiddetli aort darlığı, aort kapak alanının

<1 cm² olması, tepe aort jet hızının ≥ 4 m.s⁻¹ olması ve ortalama aort kapak eğiminin ≥ 40 mmHg olması olarak tanımlandı. Anestezi öncesi muayenede hastaların ayrıntılı öyküsü, yandaş hastalıkları, fizik muayenesi, laboratuvar muayenesi, konsültasyon sonuçları, ASA, EURO ve STS skor (kardiyak cerrahi düşünülen hastalar için mortalite tahmin puanlama sistemi) sonuçları değerlendirildi. Geleneksel cerrahi aort kapak replasmanı için yüksek risk kriterleri; lojistik EuroScore ≥ 20 ve/veya STS öngörülmüş mortalite riski ≥ 8 , porselen aort, geçirilmiş kalp ameliyatı, geçirilmiş göğüs radyasyonu, şiddetli obstrüktif akciğer hastalığı ve kırılabilirlik olarak kabul edildi. Kan ve kan ürünleri hazırlıkları yapıldı.

Anestezi yönetimi ve TAVİ işlemi

İşlemler hastanemizin anjiyografi ünitesinde steril şartlarda ve floroskopi altında gerçekleştirildi. Planlanan anestezi tekniğinin yanı sıra GA için gerekli ekipman ve ilaçlar da mevcuttu. Tüm hastalar rutin elektrokardiyografi (EKG), noninvasif kan basıncı (NIBP) ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ile izlendi. 16G ve 18G iğnelerle intravenöz periferik venöz kanülasyon yapıldıktan sonra iki venöz erişim yolu oluşturularak uygun kristalloid solüsyon infüzyonlarına başlandı. Tüm hastalara işlem öncesi midazolam (0,01-0,02 mg/kg) verildi. Femoral arter kılıfı yan portu yerleştirildikten sonra invazif arteriyel kan basıncı da izlendi.

Genel anestezi uygulanan hastalarda yerleştirilen intravenöz (IV) kateterden IV anestezi intravenöz 1-2 mcg/kg fentanil, 1-2 mg/kg propofol ve 0,6 mg/kg rokuronyum uygulandı. Dräger Primus Anestezi Cihazı (Dräger AG, Lübeck, Germany) aracılığıyla GA'nın idamesi %50 oksijen-hava karışımı içerisinde %2 sevofluran ile sağlandı.

Sedasyon uygulanan hastalarda ise sırasıyla midazolam (1-3 mg IV bolus), fentanil(1-2mcg/kg), ketamin (1 mg/kg) veya propofol (1-2 mg/kg) eklendi.

Sistolik arter basıncı < 90 mmHg olduğunda tek bir 5 mg intravenöz efedrin hidroklorür bolus ile tedavi edildi. Çoklu boluslara ihtiyaç duyulduğunda sürekli norepinefrin infüzyonuna başlandı. Bispektral indeks ve/veya serebral oksijen doyumluğu standartlaştırılmadı ve bunlar anestezi uzmanının tercihiyle göre kullanıldı.

GA alan hastalardan hemodinamisi stabil olan ve solunum çabası yeterli olan hastalar işlem odasında ekstübe edildi. Ameliyat sırasında komplikasyon gelişmeyen hastalarda suggedeks (IV, 2-4 mg/kg,) ameliyatın sonunda kalan kas gevşemesini tersine çevirmek için uygulandı.

Bu kriterleri karşılamadığı için ekstübe edilemeyen hastalar entübe olarak koroner yoğun bakım ünitesine devredildi. İşlem sonrası GA ve sedasyon uygulanan tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesine nakledildi.

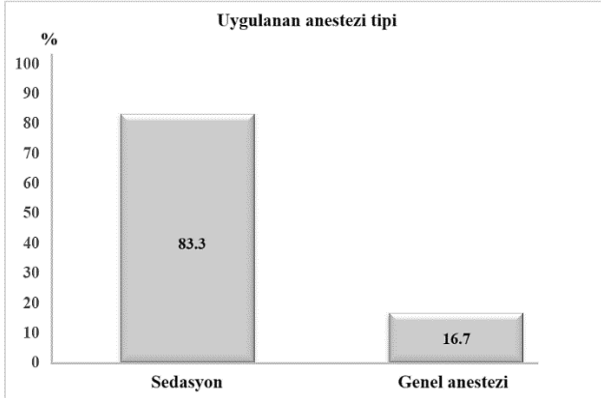
İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Packagefor Social Sciences yazılımı (SPSS 22.0, Chicago, ABD) kullanılarak yapıldı.

cak. Nicel veriler ortalama±standart sapma olarak, kategorik veriler ise sayı veya yüzde olarak gösterilecek. Gruplar arasındaki farklar, değişkenler için Ki-kare testleri ve süreklilik için Student t testi kullanılarak değerlendirilecek. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek.

Bulgular

Hastaların 6'sı GA (% 16,64) ve 30'u (% 83,3) sedasyon uygulanan toplam 36 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması $75,9 \pm 7,1$ yıl olup 19 u kadın (%51,3) ve 17'si erkek (%48,7) idi (Tablo 1).



Şekil 1. Anestezi yönetimi

Tablo 1. Hastaların işlem öncesi genel karakteristik özellikleri

Değişkenler	n = 36
Yaş, yıl	75,9 ± 7,1
Cinsiyet, erkek	17 (47,2)
ASA skoru	
3	19 (52,8)
4	17 (47,2)
Euroscore	22,0 ± 2,0
STS skor	10,4 ± 2,0
EF (%)	48,6 ± 9,4
Hipertansiyon (%)	24 (66,7)
DM (%)	12 (33,3)
KAH öyküsü (%)	22 (61,1)
CABG öyküsü (%)	3 (8,3)
KOAH öyküsü (%)	15 (41,7)
KKY öyküsü (%)	9 (25)
KBY öyküsü (%)	3 (8,3)
SVH öyküsü (%)	1 (2,8)

ASA: American Society of Anesthesiologists; STS: Society of Thoracic Surgeons; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; DM: Diabetes Mellitus; KAH: Koroner arter hastalığı; CABG: Koroner arter bypass grefti; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KKY: konjesif kalp yetmezliği; SVH: serebrovasküler hastalık

DM, KAH, KKY, SVH, KOAH ve KBY'yi içeren gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Vakaların euroscore ortalaması $22,0 \pm 2,0$, STS skor ortalaması ise $10,4 \pm 2,0$ olarak tespit edildi. İki grubun bu skorlar açısından karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 1, Tablo 3). İşlem süresi açısından karşılaştırdığımız zaman ise sedasyon yapılan hastalarda ($59,12 \pm 15,33$ dk) GA yapılan hastalara ($79,56 \pm 21,58$ dk) göre daha kısaydı ($p = 0,001$). Anestezi süresi de işlem süresine paralellik göstermiştir. GA yapılan hastalarda ($96,48 \pm 27,53$ dk) sedasyon yapılanlara ($68,13 \pm 17,49$ dk) göre daha uzun sürdü ($p = 0,001$). Her iki grupta da yoğun bakım ve toplam hastanede kalış süresi açısından istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Hastaların 30 günlük mortalite %5,5 idi ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,310$). Hiçbir hastamızda acil cerrahi tedavi gerektiren aort diseksiyonu gerçekleşmemiştir. Her iki grubun İnotrop gerekliliği, Kalıcı pil gereksinimi, postoperatif ABY ve eritrosit ihtiyacı açısından karşılaştırdığımızda sedasyon grubunda sayısal olarak daha sık gözlenmesi de istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3). GA yapılan hastalarda propofol, fentanil ve rokuronyum kullanılırken sedasyon grubunda ise propofol, fentanil, ketamin ve midazolam kullanıldı. En sık kullanılan anestezi ajanı tüm hastalarda kullanılan midazolamdı. Sedasyon indüksiyonu için tercih edilen ilaçlar şunlardır: fentanil, %88,8 (n=32); propofol, %83,3 (n=30) ve ketamin, %61,1 (n=22). Hastaların tamamında intravenöz sıvı infüzyonunun idamesinde dengeli kristalloid solüsyonlar tercih edildi. Sıvı ile volüm resüsitasyonunun yanı sıra yeterli koroner perfüzyonu sağlamak için protez yerleşimi öncesinde ve hızlı ventriküler pacing sonrasında hemodinamik bozulma gösteren hastaların % 27,7'sinde efedrin, % 16,6'sında dopamin infüzyonu ve % 22,2'inde norepinefrin infüzyonu uygulandı ve koroner perfüzyon basıncı düzeltildi. Transfemoral yaklaşımla 36 hastanın 33'ünde (%91,67) başarılı TAVİ işlemi gerçekleştirildi. İki hastada mortalite, bir hastada kalıcı pil gereksinimi başarısız implantasyon olarak değerlendirildi.

Tablo 2. Perioperatif ve post operatif özellikler

Değişkenler	n = 36
Uygulanan anestezi tipi	
Genel anestezi	6 (16,7)
Sedasyon	30 (83,3)
Yoğun bakım kalış süresi (gün)	1 (1-2)
Hastane yatış süresi (gün)	3 (3-4)
İnotrop gerekliliği (%)	8 (22,2)
Kalıcı pil gereksinimi	1 (2,8)
Post op. ABY (%)	2 (5,6)
Eritrosit ihtiyacı (%)	13 (26,1)
Post op. SVH(%)	0 (0)
Hastane içi ölüm (%)	2 (5,6)

ABY: akut böbrek yetmezliği; SVH: serebrovasküler hastalık

Tablo 3. Sedasyon ve genel anestezi uygulanan hastaların karşılaştırılması

	Sedasyon (n = 30)	Genel anestezi (n = 6)	P
Yaş, yıl	75,5 ± 6,5	78,2 ± 9,9	0,406
Cinsiyet, erkek	15 (50)	2 (33,3)	0,662
ASA skoru			
3	14 (46,7)	5 (83,3)	0,182
4	16 (53,3)	1 (16,7)	
Euroscore	21,8 ± 1,9	22,7 ± 2,3	0,354
STS skor	10,3 ± 1,9	10,8 ± 2,2	0,529
EF (%)	48,5 ± 10,2	49,2 ± 3,8	0,876
Hipertansiyon (%)	21 (70)	3 (50)	0,378
DM (%)	10 (33,3)	2 (33,3)	1,000
KAH öyküsü (%)	20 (66,7)	2 (33,3)	0,181
CABG öyküsü (%)	2 (6,7)	1 (16,7)	0,431
KOAH öyküsü (%)	13 (43,3)	2 (33,3)	1,000
KKY öyküsü (%)	9 (30)	0 (0)	0,303
KBY öyküsü (%)	2 (6,7)	1 (16,7)	0,431
Pre op. SVH öyküsü (%)	1 (3,3)	0 (0)	1,000
YB kalış süresi (gün)	1 (1-2)	1 (1-1,3)	0,250
Hastane yatış süresi (gün)	3,5 (3-4)	3 (2,5-3,8)	0,268
İnotrop gerekliliği (%)	7 (23,3)	1 (16,7)	1,000
Kalıcı pil gereksinimi	1 (3,3)	0 (0)	1,000
Post op. ABY (%)	2 (6,7)	0 (0)	1,000
Eritrosit ihtiyacı (%)	10 (33,3)	3 (50)	0,645
Hastane içi ölüm (%)	1 (3,3)	1 (16,7)	0,310
Ameliyat Süresi	59,12±15,33	79,56±21,58	0,001
Anestezi Süresi	68,13±17,49	96,48±27,53	0,001

ASA: American Society of Anesthesiologists; STS: Society of Thoracic Surgeons; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; DM: Diabetes Mellitus; KAH: Koroner arter hastalığı; CABG: Koroner arter bypass greft; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KKY: konjesif kalp yetmezliği; SVH: serebrovasküler hastalık; KBY: kronik böbrek yetmezliği; YB: yoğun bakım

Tartışma

Aort darlığı 65 yaş üstü yetişkinlerin %2'sinden fazlasında mevcut olup, dünyada sık görülen kalp kapak hastalığıdır. Aort sklerozu kardiyovasküler mortalitede %50'lik bir artışla ilişkilidir ve bu nedenle aort kapak hastalığının yönetiminin optimize edilmesi kardiyovasküler alan için bir öncelik olarak kabul edilmektedir. Açık kalp cerrahisi yüzyılın büyük bir bölümünde önemli kapak hastalıkları olan hastalar için mevcut tek seçenek olmuştur. Kardiyopulmoner bypass'ın kullanılmaya başlanmasından sonra prosedürler büyük ölçüde gelişmiştir, ancak cerrahi kapak replasmanı her zaman ölüm riski taşımıştır. Bu risk, böbrek yetmezliği veya vasküler hastalık gibi komorbiditeleri olan ve birçoğunda kalsifik aort stenozu bulunan hastalarda daha yüksektir. Sonuç olarak, 2003 Avrupa Kalp Araştırması, ciddi kapak hastalığı olan hastaların %30'undan fazlasının, öncelikle komorbiditeler nedeniyle müdahale almadığını ortaya koymuştur. AlainCribier 2002 yılında sağ femoral venden antegrad yaklaşımla ilk transkateter aort kapak replasmanını (TAVİ) gerçekleştirdiğinde önemli bir gelişme kaydedilmiştir. Bu ilk prosedür pulmoner emboli, alt ekstremitte iskemisi ve ardından ölüm gibi ciddi kardiyak olmayan komplikasyonlarla sonuçlandı, ancak son yirmi yılda popülaritesi hızla arttı. TAVİ 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde cerrahi

aort kapak replasmanından daha sık uygulanmıştır. Son yıllarda, kapak içinde kapak TAVİ teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde TAVİ'nin klinik kullanım alanları genişlemiş ve yeniden cerrahiye uygulanabilir bir alternatif haline gelmiştir.

Başka bir kapak prosedürüne ihtiyaç duyan hastalar genellikle daha yüksek cerrahi risklerle ilişkilendirilir ve yapıksıklıklar nedeniyle daha ileri cerrahi için uygun olmayabilir, bu da kapak içinde kapak TAVİ gibi alternatiflerin önemini vurgular. Günümüzde TAVİ hastalarının cerrahi replasman için uygun olmadığı durumlarda uygulanabilir bir alternatif olarak hizmet veren yerleşik bir prosedür haline gelmiştir ve daha az invaziv olması nedeniyle bazen daha düşük cerrahi riski olan hastalar için tercih edilmektedir (6).

Tarihsel olarak, TAVİ programlarının başlangıcında çoğu kalp merkezinde tercih edilen teknik genel anestezi olmuştur. Bu, işlem içi ekip tartışmalarını, transözofageal ekokardiyografi (TEE) kılavuzluğunu ve hasta stabilitesini kolaylaştırdı, ancak işlem sürelerini uzattı. Bununla birlikte, daha fazla ekip deneyimi, daha küçük uygulama sistemleri, cihaz tasarımındaki ilerlemeler ve kapak konumlandırmasını yönlendirmek için TEE'ye daha az güvenilmesiyle, daha az invaziv anestezi tekniklerine doğru bir kayma gözlenmiştir. Bilinçli sedasyonun, işlem sürelerinin kısalması, vazopressör

desteğine olan ihtiyacın azalması ve hastanede kalış süresinin kısalması gibi popülaritesini artıran bir dizi avantajı son çalışmalarla vurgulanmıştır (7).

Yaygın kullanılan bir yöntem ve etkileyici sayıda tedavi edilen hastaya rağmen, TAVİ'nin anestezi yönetimi konusunda hala bir fikir birliği mevcut değildir. TAVİ işleminin GA altında mı yoksa sedasyon altında mı gerçekleştirileceği kararına yol gösteren kanıtlar, randomize olmayan çalışmalar ve kayıt verileriyle sınırlıdır. Genel anestezi ve sedasyonun her ikisi de, TAVİ uygulanan şiddetli aort stenozu olan hastaların tedavisinde benzer kısa ve uzun vadeli mortalite sonuçlarıyla birlikte başarıyla kullanılmıştır. Bununla birlikte, anestezi rejiminin kendisi karmaşık hastalar için karmaşık bir prosedürün sadece bir parçası olmaya devam etmektedir. Ayrıca, bu çalışmaların heterojen doğası, kesin sonuçlara varılmasının önünde ek bir engeldir (8).

Yammamoto ve ark. 2013 yılında sedasyon prosedürü ile GA'nın TAVİ vakalarındaki etkilerini karşılaştırmışlar. Toplam 174 hasta 44 ü TAVİ-GA 130'u TAVİ-S olacak şekilde ayrılmış. TAVİ sırasında sedasyondan GA'ya dönüşüm olarak tanımlanan "sedasyon başarısızlığının" görülme sıklığı ve nedenleri de değerlendirilmiş. İşlem başarısı ve 30 günlük mortalite oranları 2 grup arasında farklı değildi (sırasıyla %93,3'e karşı %95,3, $p = 0,60$; %6,7'ye karşı %7,8, $p = 0,55$). Yoğun bakım ünitesinde kalış ve hastanede kalış süresi GA grubunda sedasyon grubuna göre daha uzundu (sırasıyla $3,9 \pm 2,2$ vs $3,3 \pm 1,5$ gün, $p = 0,044$; ve $12,2 \pm 8,3$ vs $8,1 \pm 6,5$ gün, $p = 0,001$). Sedasyon başarısızlığı 6 hastada (%4,6) meydana geldi ve nedenleri çok faktörlüydü: 2'sinde kalp tamponadı, 2'sinde kalp durması, 1'inde miyokard enfarktüsü ve 1'inde inmeydi. Sedasyon altındaki hastada transfemoral TAVİ çoğu hastada erken iyileşme avantajıyla başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilir, ancak TAVİ işleminin perioperatif riskleri de göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamışlardır(9). Bu çalışmanın yapıldığı yıl baz alındığında TAVİ vakaları GA altında ağırlıklı olarak yapıldığından sedasyon başarısızlığı sayıca fazla olma ihtimalinden söz edebiliriz. Bizim çalışmamızda sedasyondan genel anesteziye dönüş olmadı. Benzer sonuçlarımız olsa da hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda bir fark yoktu.

Butala ve arkadaşları 559 merkezden TAVİ prosedürü uygulanan 120,080 hasta üzerinde bir çalışma yürütmüş ve çalışma sırasında sedasyon kullanan merkezlerin oranının %50'den %76'ya yükseldiğini bildirmiştir. Çalışmada, sedasyon uygulanan hastalarda hastane içi mortalite oranının GA uygulananlara göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (%1,1'e karşı %1,3; düzeltilmiş RD: %0,2; %95 CI: %0,4-0,0; $p=0,010$). Çalışmada ayrıca, sedasyon uygulanan hastaların hastanede kalış süresinin önemli ölçüde daha kısa olduğu belirtilmiştir (düzeltilmiş fark: 0,7 gün; %95 GA: 0,8-0,7 gün; $p < 0,001$) (10).

Husser ve arkadaşları tarafından 16,543 hastayla yapılan çalışmada ise sedasyonun GA'ya kıyasla daha düşük otuz günlük mortalite oranına sahip olduğu bulunmuştur (%3,5'e karşı %4,9; tehlike oranı (HR): 0,72; %95 CI: 0,60-0,86; ve p

$<0,001$). Ancak, iki grup arasında bir yıllık mortalite (%16,5'e karşı %16,9; HR: 0,93; %95 CI: 0,85-1,02; $p=0,140$) veya nörolojik işlev bozukluğu (%2,8'e karşı %2,9; $p=0,76$) açısından fark yoktu. Ayrıca, sedasyonun ≤ 1 gün olan vakaların daha yüksek bir oranı (%38'e karşı %34, $p=0,003$) ve ≥ 4 gün olan vakaların daha düşük bir oranı (%19'a karşı %22; $p=0,001$) ile anlamlı derecede daha kısa hastane kalışları ve daha kısa YBÜ kalışları ile sonuçlanmıştır (11). Çalışmamızın bulguları ile karşılaştırdığımızda her iki grubumuzda 30 günlük mortalite üzerine üstünlükleri olmadığı gibi hastane ve ybü kalış süremiz bu çalışmanın tersi olarak benzerdi.

Ülkemizde yapılan bir retrospektif çalışmada TAVİ Uygulanan Yüksek Riskli 49 hastada genel anestezi ile lokal anesteziye eşlik eden sedasyon uygulaması karşılaştırılmış. İki grup demografik özellikler açısından birbirine benzerdi. Total kolloid tüketimi GA grubunda anlamlı derecede daha yüksek ($p<0,001$). GA grubunda kapak implantasyonu sonrası kalp atım hızları anlamlı olarak düşük ($p<0,001$). Ortalama arter basınçları benzer olarak bulunmuş. GA grubunda kapak implantasyonu öncesi ve sonrası periferik oksijen saturasyonu anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş. Sedasyon grubunda anestezi ve işlem süreleri anlamlı olarak kısaymış ($p<0,001$). Sonuç olarak, sınırlı uyuşturma ile sedasyon uygulamasının TAVİ işlemlerinde güvenle kullanılabilirliği bildirmişler (12).

SOLVE-TAVİ çalışması, TAVİ geçiren aort stenozu olan 447 hastanın Sedasyon ile GA'yı karşılaştırdığı çok merkezli, 2x2 faktöriyel, randomize bir çalışmadır. % 49,6 oranında sedasyon, %50,4 oranında ise GA vakalı bulunmaktaymış. Bireysel bileşenlere ilişkin olay oranları şu şekildedir: tüm nedenlere bağlı ölüm oranı, %3,2'ye karşılık %2,3; felç, %2,4'e karşı %2,8 miyokard enfarktüsü, %0,5'e karşı %0,0, antibiyotik gerektiren enfeksiyon %21,1'e karşı %22,0 akut böbrek hasarı, %9,0'a karşı %9,2 S'de GA'ya kıyasla (%62,8) inotrop veya vazopressörlere daha az ihtiyaç duyulmuş. Bu bulgular ile TAVİ uygulanan şiddetli aort darlığı olan yüksek ila orta riskli hastaların tedavisinde her iki anestezi stratejisinin de klinik uygulamada kullanılabilirliğini göstermişler. Sonuç olarak, hasta faktörleri ve tercihlerinin yanı sıra merkez ve operatörün deneyimi, optimal anestezi tipine ilişkin karar vermede önemli bir rol oynamalı sonucuna varmışlar (13).

Çalışmamızda çeşitli sınırlamalar mevcuttur. İlk olarak, çalışmamız retrospektif olup anestezi ve hastane kayıtlarının veri analizine dayanıyordu. İkincisi, tüm hastalar tek merkezdendi ve örneklem büyüklüğü nispeten küçüktü. Üçüncüsü, Bispektral indeks ve/veya serebral oksijen saturasyonu gibi sedasyonda kullanılan monitörizasyonlar standardize edilmemiş olup anestezistin tercihinine göre kullanılmıştır.

Sonuç olarak; Sedasyon uygulamasının TAVİ işlemi sırasında sırasında güvenle uygulanabilirliği kanaatiniz. Uygulanacak anestezi yönetimi hastanın mevcut ek hastalıkları, ekibi deneyimine göre karar verilmeli. Her iki yöntem için de yakın hemodinami takibi, ekipman hazırlığı yapılmalı, intraoperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonları tanımalı

ve buna hazırlıklı olmalıyız TAVİ'yi bilinçli sedasyon veya genel anestezi altında gerçekleştirme kararı, uygulamayı standardize edecek iyi kalitede randomize veriler mevcut oluncaya kadar, sonuçta kalp ekibinin deneyimi ve yerel hastane politikası tarafından belirlenebilir.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HRÜ/23.15.21 nolu ve 21.08.2023 tarihli onay alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: V.Y., M.A.K., A.K.

Literatür Tarama: V.Y., H.K., A.K.

Tasarım: V.Y., A.K., M.B.B.

Veri toplama: M.A.K., Ö.F.Ç., H.K.

Analiz ve yorum: V.Y., M.B.B.

Makale yazımı: A.K., Ö.F.Ç., H.K.

Eleştirel incelenmesi: M.A.K., A.K., Ö.F.Ç., V.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.







Kaynaklar

1. İzgi M, Halis A, Şener YZ, Şahiner L, Kaya EB, Aytemir K, et al. Evaluation of Anaesthetic Approaches in Transcatheter Aortic Valve Implantation Procedures. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2023;51(5):427-433.
2. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014; 370: 1790-1798.
3. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second generation current third-generation self expanding Core Valve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. J Am Coll Cardiol 2007; 50(1): 69-76.
4. Villablanca PA, Mohanane D, Nikolic K, Bangalore S, Slovit DP, Mathew V, et al. Comparison of local versus general anesthesia in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;91(2):330-342
5. Jaffar-Karballai M, Al-Tawil M, Roy S, Kayali F, Vankad M, Shazly A, et al. Local versus General Anaesthesia for Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): A Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis of Randomised and Propensity-Score Matched Studies. Curr Probl Cardiol. 2024;49(3):102360.
6. Srinivasan A, Wong F, Wang B. Transcatheter aortic valve replacement: Past, present, and future. Clin Cardiol. 2024 Jan;47(1):e24209.
7. Luzzi C, Orlov D, Foley K, Horlick E, Osten M, Cusimano RJ, Djaiani G. Choice of anesthesia technique is associated with earlier hospital discharge and reduced costs after transcatheter transfemoral aortic valve implantation. J Thorac Dis. 2024 Mar 29;16(3):1836-1842.
8. Covello RD, Landoni G, Michev I, Bignami E, Ruggeri L, Maisano F, et al. Percutaneous aortic valve implantation: the anesthesiologist perspective. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth. 2009;1(2):28-38.
9. Yamamoto M, Meguro K, Mouillet G, Bergoend E, Monin JL,

10. Lim P, et al. Effect of local anesthetic management with conscious sedation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol 2013; 111(1):94-9.
10. Butala NM, Chung M, Secemsky EA, Manandhar P, Marquis-Gravel G, Kosinski AS, et al. Conscious sedation versus general anesthesia for transcatheter aortic valve replacement: variation in practice and outcomes. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(11):1277-1287.
11. Husser O, Fujita B, Hengstenberg C, Frerker C, Beckmann A, Möllmann H, et al. Conscious sedation versus general anesthesia in transcatheter aortic valve replacement: the German aortic valve registry. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(6):567-578.
12. Akbaş S, Özkan AS. General anesthesia versus local anesthesia plus sedation in high risk patients underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI) A retrospective chorot study. GKDA Derg. 2019;25(1):43-51
13. Thiele H, Kurz T, Feistritz HJ, Stachel G, Hartung P, Lurz P, et al. SOLVE-TAVI Investigators. General Versus Local Anesthesia With Conscious Sedation in Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Randomized SOLVE-TAVI Trial. Circulation. 2020;142(15):1437-1447

Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu Uygulamasında Anestezi Yönetimi ve Klinik Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Anaesthesia Management and Clinical Outcomes in Transcatheter Aortic Valve Implantation

Veysi YAZAR¹ , Hakan KARDAŞ¹ , Mahmut Alp KARAHAN¹ , Ahmet KAYA¹ 
Mehmet Baki BİLSEL¹ , Ömer Faruk ÇİÇEK² 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Ciddi aort stenozu olan hastalarda, cerrahiye alternatif olarak son yıllarda Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu (TAVİ) uygulaması ortaya çıkmış ve daha popüler hale gelmiştir. TAVİ işlemi için kullanılacak anestezi tekniği (genel anestezi veya sedasyon) konusunda fikir birliği mevcut değildir ve tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada hastanemizde TAVİ uygulanan hastalardaki perioperatif anestezi deneyimlerimizi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya 2020-2023 yılları arasında hastanemizde TAVİ işlemi uygulanan 36 hasta dahil edildi. Anestezi yönetim verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, yandaş hastalıkları, ekokardiyografik parametreler, anestezi yöntemi, kullanılan anestetik ilaçlar, ameliyat süresi, koroner yığın bakım ünitesinde yatış süresi, hastanede kalış süresi, perioperatif komplikasyonlar ve mortalite gibi verileri kaydedildi. Hastalar işlem sırasında verilen anestezi türüne göre genel anestezi ve sedasyon olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 6'sı genel anestezi (% 16,64) ve 30'u (% 83,3) sedasyon uygulanan 36 hasta dahil edildi. İşlem süresi açısından karşılaştığımızda sedasyon yapılan hastalarda (59,12±15,33 dk)işlem süresi genel anestezi yapılan hastalara (79,56±21,58 dk) göre daha kısaydı (p=0,001). Anestezi süresi de işlem süresine paralellik göstermiştir. Diğer parametreler her iki grupta da anlamlı bir fark göstermemiştir.

Sonuç: TAVİ'yi sedasyon veya genel anestezi altında gerçekleştirme kararı, uygulamayı standardize edecek iyi kalitede randomize veriler mevcut oluncaya kadar, Kalp Ekibinin deneyimi ve yerel hastane politikası tarafından belirlenebileceği ve sedasyon uygulamasının TAVİ işlemi sırasında güvenle uygulanabildiği kanaatineyiz.

Anahtar Kelimeler: Transkateter aort kapak implantasyonu, Sedasyon, Genel anestezi

Abstract

Background: In patients with severe aortic stenosis, the practice of Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has emerged and become more popular in recent years as an alternative to surgery. There is no consensus on the anesthesia technique (general anesthesia or sedation) to be used for the TAVI procedure, and discussions are ongoing. In this study, we aimed to evaluate our perioperative anesthesia experience in patients who underwent TAVI in our hospital.

Materials and Methods: The anesthesia management data of 36 patients who underwent TAVI procedure in our hospital between 2020-2023 were retrospectively examined in the study. Demographic data of the patients, characteristics such as concomitant diseases, echo cardiographic parameters, anesthesia method, anesthetic drugs used, duration of surgery, duration of hospitalization in the cardiac intensive care unit (ICU), total duration of hospitalization, perioperative complications and mortality were recorded for all patients. Patients were divided into GA and sedation according to the type of anesthesia given during each procedure.

Results: 36 patients, 6 of whom underwent general anesthesia (16.64%) and 30 of whom underwent sedation (83.3%), were included in the study. When we compared in terms of procedure time, it was shorter in sedated patients (59.12±15.33 min) than in General Anesthesia patients (79.56±21.58 min) (p=0.001). The duration of anesthesia also paralleled the duration of the procedure. Other parameters did not show a significant difference in both groups.

Conclusions: We believe that the decision to perform TAVI under sedation or general anesthesia can be determined by the experience of the Cardiac Team and local hospital policy until good quality randomized data are available to standardize the application, and sedation can be safely performed during the TAVI procedure.

Keywords: Transcatheter aortic valve implantation, Sedation, General anesthesia

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Veysi YAZAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: yazar_2202@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 20.08.2024

Kabul tarihi / Accepted: 27.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1535530

Giriş

Aort darlığı ileri yaşlarda görülen yaygın, yüksek mortalite'ye sahip kapak hastalığıdır. Ciddi aort darlığı olan semptomatik hastalarda kapak replasmanı gerekir. Bu hastalarda cerrahi aort kapak replasmanı ameliyata uygun hastalarda altın standart tedavi olarak uzun süre uygulanmıştır. Ancak hastaların önemli bir kısmı yüksek perioperatif mortalite riski taşır veya ameliyatı reddeder. Transkateter aort kapak implantasyonu (TAVİ), son yıllarda cerrahi aort kapak replasmanına alternatif bir seçenek olarak ortaya çıkmış ve ciddi aort darlığı olan, ameliyat edilemeyen veya yüksek cerrahi risk altındaki hastalar için popüler bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (1, 2).

TAVİ işlemi için anestezi yöntemi olarak genel anestezi (GA) veya sedasyon uygulaması tercih edilebilir. TAVİ işlemi sırasında hareketsiz bir ortam oluşturması veya işlem sırasında transözefageal ekokardiyografi (TÖE) yapılmasını kolaylaştırması gibi avantajlarından dolayı tipik olarak genel anestezi altında endotrakeal entübasyonla gerçekleştirilir. Diğer tarafta bu hastalarda genel anestezi uygulamasına bağlı hemodinamik instabilite, ventilasyon güçlüğü, entübasyona bağlı güçlükler gibi sorunlar ile karşılaşılabilir (3, 4).

Ancak TAVİ prosedürleri için GA veya Sedasyon uygulamaları arasındaki en uygun karar konusunda henüz bir anlaşmaya varılmış değil. Girişimsel kardiyoloji gelişmeye devam ettikçe TAVİ prosedürleri sırasında anestezi yaklaşımını optimize edilmesi aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir (5).

Bu çalışmada Hastanemizde TAVİ uygulanan hastalardaki perioperatif anestezi deneyimimizi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HRÜ/23.15.21 nolu ve 21.08.2023 tarihli onay alındıktan sonra, çalışmaya 2020-2023 yılları arasında hastanemizde perkütan TAVİ işlemi uygulanan hastaların anestezi yönetim verilerinin retrospektif olarak incelenmesi yapıldı. Çalışmaya 36 hasta dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri, GA veya sedasyon altında TAVİ uygulanan veya sedasyon'dan GA'ya geçiş yapan 18 yaş üstü hastalar; Hariç tutma kriterleri ise 18 yaşın altındaki hastalar ve verileri eksik olan hastalar olarak tanımlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet, yandaş hastalıkları gibi özellikleri ile ekokardiyografik parametreler, anestezi yöntemi, kullanılan anestezi ilaçları, ameliyat süresi, kalp yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış süresi, toplam yatış süresi, perioperatif komplikasyonlar ve mortalite gibi veriler tüm hastalar için kaydedildi. Hastalar her işlem sırasında verilen anestezi türüne göre GA ve sedasyon olarak ayrıldı.

Preoperatif anestezi hazırlığı ve monitörizasyon

TAVİ işlemine alınacak hastalar kalp cerrahisi, kardiyolog ve anestezi uzmanından oluşan konsey tarafından değerlendirildi. Aort darlığının ciddiyeti transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi. Şiddetli aort darlığı, aort kapak alanının

<1 cm² olması, tepe aort jet hızının ≥ 4 m.s⁻¹ olması ve ortalama aort kapak eğiminin ≥ 40 mmHg olması olarak tanımlandı. Anestezi öncesi muayenede hastaların ayrıntılı öyküsü, yandaş hastalıkları, fizik muayenesi, laboratuvar muayenesi, konsültasyon sonuçları, ASA, EURO ve STS skor (kardiyak cerrahi düşünülen hastalar için mortalite tahmin puanlama sistemi) sonuçları değerlendirildi. Geleneksel cerrahi aort kapak replasmanı için yüksek risk kriterleri; lojistik EuroScore ≥ 20 ve/veya STS öngörülmüş mortalite riski ≥ 8 , porselen aort, geçirilmiş kalp ameliyatı, geçirilmiş göğüs radyasyonu, şiddetli obstrüktif akciğer hastalığı ve kırılabilirlik olarak kabul edildi. Kan ve kan ürünleri hazırlıkları yapıldı.

Anestezi yönetimi ve TAVİ işlemi

İşlemler hastanemizin anjiyografi ünitesinde steril şartlarda ve floroskopi altında gerçekleştirildi. Planlanan anestezi tekniğinin yanı sıra GA için gerekli ekipman ve ilaçlar da mevcuttu. Tüm hastalar rutin elektrokardiyografi (EKG), noninvasif kan basıncı (NIBP) ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ile izlendi. 16G ve 18G iğnelerle intravenöz periferik venöz kanülasyon yapıldıktan sonra iki venöz erişim yolu oluşturularak uygun kristalloid solüsyon infüzyonlarına başlandı. Tüm hastalara işlem öncesi midazolam (0,01-0,02 mg/kg) verildi. Femoral arter kılıfı yan portu yerleştirildikten sonra invazif arteriyel kan basıncı da izlendi.

Genel anestezi uygulanan hastalarda yerleştirilen intravenöz (IV) kateterden IV anestezi intravenöz 1-2 mcg/kg fentanil, 1-2 mg/kg propofol ve 0,6 mg/kg rokuronyum uygulandı. Dräger Primus Anestezi Cihazı (Dräger AG, Lübeck, Germany) aracılığıyla GA'nın idamesi %50 oksijen-hava karışımı içerisinde %2 sevofluran ile sağlandı.

Sedasyon uygulanan hastalarda ise sırasıyla midazolam (1-3 mg IV bolus), fentanil(1-2mcg/kg), ketamin (1 mg/kg) veya propofol (1-2 mg/kg) eklendi.

Sistolik arter basıncı < 90 mmHg olduğunda tek bir 5 mg intravenöz efedrin hidroklorür bolus ile tedavi edildi. Çoklu boluslara ihtiyaç duyulduğunda sürekli norepinefrin infüzyonuna başlandı. Bispektral indeks ve/veya serebral oksijen doyumluğu standartlaştırılmadı ve bunlar anestezi uzmanının tercihi göre kullanıldı.

GA alan hastalardan hemodinamisi stabil olan ve solunum çabası yeterli olan hastalar işlem odasında ekstübe edildi. Ameliyat sırasında komplikasyon gelişmeyen hastalarda suggedeks (IV, 2-4 mg/kg,) ameliyatın sonunda kalan kas gevşemesini tersine çevirmek için uygulandı.

Bu kriterleri karşılamadığı için ekstübe edilemeyen hastalar entübe olarak koroner yoğun bakım ünitesine devredildi. İşlem sonrası GA ve sedasyon uygulanan tüm hastalar koroner yoğun bakım ünitesine nakledildi.

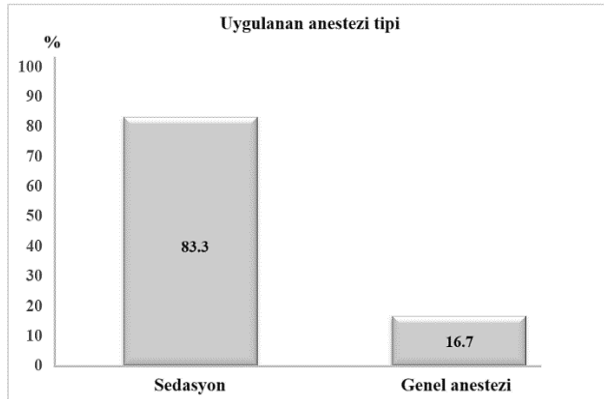
İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Packagefor Social Sciences yazılımı (SPSS 22.0, Chicago, ABD) kullanılarak yapıldı.

cak. Nicel veriler ortalama±standart sapma olarak, kategorik veriler ise sayı veya yüzde olarak gösterilecek. Gruplar arasındaki farklar, değişkenler için Ki-kare testleri ve süreklilik için Student t testi kullanılarak değerlendirilecek. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek.

Bulgular

Hastaların 6'sı GA (% 16,64) ve 30'u (% 83,3) sedasyon uygulanan toplam 36 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması $75,9 \pm 7,1$ yıl olup 19 u kadın (%51,3) ve 17'si erkek (%48,7) idi (Tablo 1).



Şekil 1. Anestezi yönetimi

Tablo 1. Hastaların işlem öncesi genel karakteristik özellikleri

Değişkenler	n = 36
Yaş, yıl	75,9 ± 7,1
Cinsiyet, erkek	17 (47,2)
ASA skoru	
3	19 (52,8)
4	17 (47,2)
Euroscore	22,0 ± 2,0
STS skor	10,4 ± 2,0
EF (%)	48,6 ± 9,4
Hipertansiyon (%)	24 (66,7)
DM (%)	12 (33,3)
KAH öyküsü (%)	22 (61,1)
CABG öyküsü (%)	3 (8,3)
KOAH öyküsü (%)	15 (41,7)
KKY öyküsü (%)	9 (25)
KBY öyküsü (%)	3 (8,3)
SVH öyküsü (%)	1 (2,8)

ASA: American Society of Anesthesiologists; STS: Society of Thoracic Surgeons; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; DM: Diabetes Mellitus; KAH: Koroner arter hastalığı; CABG: Koroner arter bypass grefti; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KKY: konjesif kalp yetmezliği; SVH: serebrovasküler hastalık

DM, KAH, KKY, SVH, KOAH ve KBY'yi içeren gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Vakaların euroscore ortalaması $22,0 \pm 2,0$, STS skor ortalaması ise $10,4 \pm 2,0$ olarak tespit edildi. İki grubun bu skorlar açısından karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 1, Tablo 3). İşlem süresi açısından karşılaştırdığımız zaman ise sedasyon yapılan hastalarda ($59,12 \pm 15,33$ dk) GA yapılan hastalara ($79,56 \pm 21,58$ dk) göre daha kısaydı ($p = 0,001$). Anestezi süresi de işlem süresine paralellik göstermiştir. GA yapılan hastalarda ($96,48 \pm 27,53$ dk) sedasyon yapılanlara ($68,13 \pm 17,49$ dk) göre daha uzun sürdü ($p = 0,001$). Her iki grupta da yoğun bakım ve toplam hastanede kalış süresi açısından istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Hastaların 30 günlük mortalite %5,5 idi ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,310$). Hiçbir hastamızda acil cerrahi tedavi gerektiren aort diseksiyonu gerçekleşmemiştir. Her iki grubun İnotrop gerekliliği, Kalıcı pil gereksinimi, postoperatif ABY ve eritrosit ihtiyacı açısından karşılaştırdığımızda sedasyon grubunda sayısal olarak daha sık gözlenmesi de istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3). GA yapılan hastalarda propofol, fentanil ve rokuronyum kullanılırken sedasyon grubunda ise propofol, fentanil, ketamin ve midazolam kullanıldı. En sık kullanılan anestetik ajan tüm hastalarda kullanılan midazolamdı. Sedasyon indüksiyonu için tercih edilen ilaçlar şunlardır: fentanil, %88,8 (n=32); propofol, %83,3 (n=30) ve ketamin, %61,1 (n=22). Hastaların tamamında intravenöz sıvı infüzyonunun idamesinde dengeli kristalloid solüsyonlar tercih edildi. Sıvı ile volüm resüsitasyonunun yanı sıra yeterli koroner perfüzyonu sağlamak için protez yerleşimi öncesinde ve hızlı ventriküler pacing sonrasında hemodinamik bozulma gösteren hastaların % 27,7'sinde efedrin, % 16,6'sında dopamin infüzyonu ve % 22,2'inde norepinefrin infüzyonu uygulandı ve koroner perfüzyon basıncı düzeltildi. Transfemoral yaklaşımla 36 hastanın 33'ünde (%91,67) başarılı TAVİ işlemi gerçekleştirildi. İki hastada mortalite, bir hastada kalıcı pil gereksinimi başarısız implantasyon olarak değerlendirildi.

Tablo 2. Perioperatif ve post operatif özellikler

Değişkenler	n = 36
Uygulanan anestezi tipi	
Genel anestezi	6 (16,7)
Sedasyon	30 (83,3)
Yoğun bakım kalış süresi (gün)	1 (1-2)
Hastane yatış süresi (gün)	3 (3-4)
İnotrop gerekliliği (%)	8 (22,2)
Kalıcı pil gereksinimi	1 (2,8)
Post op. ABY (%)	2 (5,6)
Eritrosit ihtiyacı (%)	13 (26,1)
Post op. SVH (%)	0 (0)
Hastane içi ölüm (%)	2 (5,6)

ABY: akut böbrek yetmezliği; SVH: serebrovasküler hastalık

Tablo 3. Sedasyon ve genel anestezi uygulanan hastaların karşılaştırılması

	Sedasyon (n = 30)	Genel anestezi (n = 6)	P
Yaş, yıl	75,5 ± 6,5	78,2 ± 9,9	0,406
Cinsiyet, erkek	15 (50)	2 (33,3)	0,662
ASA skoru			
3	14 (46,7)	5 (83,3)	0,182
4	16 (53,3)	1 (16,7)	
Euroscore	21,8 ± 1,9	22,7 ± 2,3	0,354
STS skor	10,3 ± 1,9	10,8 ± 2,2	0,529
EF (%)	48,5 ± 10,2	49,2 ± 3,8	0,876
Hipertansiyon (%)	21 (70)	3 (50)	0,378
DM (%)	10 (33,3)	2 (33,3)	1,000
KAH öyküsü (%)	20 (66,7)	2 (33,3)	0,181
CABG öyküsü (%)	2 (6,7)	1 (16,7)	0,431
KOAH öyküsü (%)	13 (43,3)	2 (33,3)	1,000
KKY öyküsü (%)	9 (30)	0 (0)	0,303
KBY öyküsü (%)	2 (6,7)	1 (16,7)	0,431
Pre op. SVH öyküsü (%)	1 (3,3)	0 (0)	1,000
YB kalış süresi (gün)	1 (1-2)	1 (1-1,3)	0,250
Hastane yatış süresi (gün)	3,5 (3-4)	3 (2,5-3,8)	0,268
İnotrop gerekliliği (%)	7 (23,3)	1 (16,7)	1,000
Kalıcı pil gereksinimi	1 (3,3)	0 (0)	1,000
Post op. ABY (%)	2 (6,7)	0 (0)	1,000
Eritrosit ihtiyacı (%)	10 (33,3)	3 (50)	0,645
Hastane içi ölüm (%)	1 (3,3)	1 (16,7)	0,310
Ameliyat Süresi	59,12±15,33	79,56±21,58	0,001
Anestezi Süresi	68,13±17,49	96,48±27,53	0,001

ASA: American Society of Anesthesiologists; STS: Society of Thoracic Surgeons; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; DM: Diabetes Mellitus; KAH: Koroner arter hastalığı; CABG: Koroner arter bypass greft; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; KKY: konjesif kalp yetmezliği; SVH: serebrovasküler hastalık; KBY: kronik böbrek yetmezliği; YB: yoğun bakım

Tartışma

Aort darlığı 65 yaş üstü yetişkinlerin %2'sinden fazlasında mevcut olup, dünyada sık görülen kalp kapak hastalığıdır. Aort sklerozu kardiyovasküler mortalitede %50'lik bir artışla ilişkilidir ve bu nedenle aort kapak hastalığının yönetiminin optimize edilmesi kardiyovasküler alan için bir öncelik olarak kabul edilmektedir. Açık kalp cerrahisi yüzyılın büyük bir bölümünde önemli kapak hastalıkları olan hastalar için mevcut tek seçenek olmuştur. Kardiyopulmoner bypass'ın kullanılmaya başlanmasından sonra prosedürler büyük ölçüde gelişmiştir, ancak cerrahi kapak replasmanı her zaman ölüm riski taşımıştır. Bu risk, böbrek yetmezliği veya vasküler hastalık gibi komorbiditeleri olan ve birçoğunda kalsifik aort stenozu bulunan hastalarda daha yüksektir. Sonuç olarak, 2003 Avrupa Kalp Araştırması, ciddi kapak hastalığı olan hastaların %30'undan fazlasının, öncelikle komorbiditeler nedeniyle müdahale almadığını ortaya koymuştur. AlainCribier 2002 yılında sağ femoral venden antegrad yaklaşımla ilk transkateter aort kapak replasmanını (TAVİ) gerçekleştirdiğinde önemli bir gelişme kaydedilmiştir. Bu ilk prosedür pulmoner emboli, alt ekstremitte iskemisi ve ardından ölüm gibi ciddi kardiyak olmayan komplikasyonlarla sonuçlandı, ancak son yirmi yılda popülaritesi hızla arttı. TAVİ 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde cerrahi

aort kapak replasmanından daha sık uygulanmıştır. Son yıllarda, kapak içinde kapak TAVİ teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde TAVİ'nin klinik kullanım alanları genişlemiş ve yeniden cerrahiye uygulanabilir bir alternatif haline gelmiştir.

Başka bir kapak prosedürüne ihtiyaç duyan hastalar genellikle daha yüksek cerrahi risklerle ilişkilendirilir ve yapıksıklıklar nedeniyle daha ileri cerrahi için uygun olmayabilir, bu da kapak içinde kapak TAVİ gibi alternatiflerin önemini vurgular. Günümüzde TAVİ hastalarının cerrahi replasman için uygun olmadığı durumlarda uygulanabilir bir alternatif olarak hizmet veren yerleşik bir prosedür haline gelmiştir ve daha az invaziv olması nedeniyle bazen daha düşük cerrahi riski olan hastalar için tercih edilmektedir (6).

Tarihsel olarak, TAVİ programlarının başlangıcında çoğu kalp merkezinde tercih edilen teknik genel anestezi olmuştur. Bu, işlem içi ekip tartışmalarını, transözofageal ekokardiyografi (TEE) kılavuzluğunu ve hasta stabilitesini kolaylaştırdı, ancak işlem sürelerini uzattı. Bununla birlikte, daha fazla ekip deneyimi, daha küçük uygulama sistemleri, cihaz tasarımındaki ilerlemeler ve kapak konumlandırmasını yönlendirmek için TEE'ye daha az güvenilmesiyle, daha az invaziv anestezi tekniklerine doğru bir kayma gözlenmiştir. Bilinçli sedasyonun, işlem sürelerinin kısalması, vazopressör

desteğine olan ihtiyacın azalması ve hastanede kalış süresinin kısalması gibi popülaritesini artıran bir dizi avantajı son çalışmalarla vurgulanmıştır (7).

Yaygın kullanılan bir yöntem ve etkileyici sayıda tedavi edilen hastaya rağmen, TAVİ'nin anestezi yönetimi konusunda hala bir fikir birliği mevcut değildir. TAVİ işleminin GA altında mı yoksa sedasyon altında mı gerçekleştirileceği kararına yol gösteren kanıtlar, randomize olmayan çalışmalar ve kayıt verileriyle sınırlıdır. Genel anestezi ve sedasyonun her ikisi de, TAVİ uygulanan şiddetli aort stenozu olan hastaların tedavisinde benzer kısa ve uzun vadeli mortalite sonuçlarıyla birlikte başarıyla kullanılmıştır. Bununla birlikte, anestezi rejiminin kendisi karmaşık hastalar için karmaşık bir prosedürün sadece bir parçası olmaya devam etmektedir. Ayrıca, bu çalışmaların heterojen doğası, kesin sonuçlara varılmasının önünde ek bir engeldir (8).

Yammamoto ve ark. 2013 yılında sedasyon prosedürü ile GA'nın TAVİ vakalarındaki etkilerini karşılaştırmışlar. Toplam 174 hasta 44 ü TAVİ-GA 130'u TAVİ-S olacak şekilde ayrılmış. TAVİ sırasında sedasyondan GA'ya dönüşüm olarak tanımlanan "sedasyon başarısızlığının" görülme sıklığı ve nedenleri de değerlendirilmiş. İşlem başarısı ve 30 günlük mortalite oranları 2 grup arasında farklı değildi (sırasıyla %93,3'e karşı %95,3, $p = 0,60$; %6,7'ye karşı %7,8, $p = 0,55$). Yoğun bakım ünitesinde kalış ve hastanede kalış süresi GA grubunda sedasyon grubuna göre daha uzundu (sırasıyla $3,9 \pm 2,2$ vs $3,3 \pm 1,5$ gün, $p = 0,044$; ve $12,2 \pm 8,3$ vs $8,1 \pm 6,5$ gün, $p = 0,001$). Sedasyon başarısızlığı 6 hastada (%4,6) meydana geldi ve nedenleri çok faktörlüydü: 2'sinde kalp tamponadı, 2'sinde kalp durması, 1'inde miyokard enfarktüsü ve 1'inde inmeydi. Sedasyon altındaki hastada transfemoral TAVİ çoğu hastada erken iyileşme avantajıyla başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilir, ancak TAVİ işleminin perioperatif riskleri de göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamışlardır(9). Bu çalışmanın yapıldığı yıl baz alındığında TAVİ vakaları GA altında ağırlıklı olarak yapıldığından sedasyon başarısızlığı sayıca fazla olma ihtimalinden söz edebiliriz. Bizim çalışmamızda sedasyondan genel anesteziye dönüş olmadı. Benzer sonuçlarımız olsa da hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda bir fark yoktu.

Butala ve arkadaşları 559 merkezden TAVİ prosedürü uygulanan 120,080 hasta üzerinde bir çalışma yürütmüş ve çalışma sırasında sedasyon kullanan merkezlerin oranının %50'den %76'ya yükseldiğini bildirmiştir. Çalışmada, sedasyon uygulanan hastalarda hastane içi mortalite oranının GA uygulananlara göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (%1,1'e karşı %1,3; düzeltilmiş RD: %0,2; %95 CI: %0,4-0,0; $p=0,010$). Çalışmada ayrıca, sedasyon uygulanan hastaların hastanede kalış süresinin önemli ölçüde daha kısa olduğu belirtilmiştir (düzeltilmiş fark: 0,7 gün; %95 GA: 0,8-0,7 gün; $p < 0,001$) (10).

Husser ve arkadaşları tarafından 16,543 hastayla yapılan çalışmada ise sedasyonun GA'ya kıyasla daha düşük otuz günlük mortalite oranına sahip olduğu bulunmuştur (%3,5'e karşı %4,9; tehlike oranı (HR): 0,72; %95 CI: 0,60-0,86; ve p

$<0,001$). Ancak, iki grup arasında bir yıllık mortalite (%16,5'e karşı %16,9; HR: 0,93; %95 CI: 0,85-1,02; $p=0,140$) veya nörolojik işlev bozukluğu (%2,8'e karşı %2,9; $p=0,76$) açısından fark yoktu. Ayrıca, sedasyonun ≤ 1 gün olan vakaların daha yüksek bir oranı (%38'e karşı %34, $p=0,003$) ve ≥ 4 gün olan vakaların daha düşük bir oranı (%19'a karşı %22; $p=0,001$) ile anlamlı derecede daha kısa hastane kalışları ve daha kısa YBÜ kalışları ile sonuçlanmıştır (11). Çalışmamızın bulguları ile karşılaştırdığımızda her iki grubumuzda 30 günlük mortalite üzerine üstünlükleri olmadığı gibi hastane ve ybü kalış süremiz bu çalışmanın tersi olarak benzerdi.

Ülkemizde yapılan bir retrospektif çalışmada TAVİ Uygulanan Yüksek Riskli 49 hastada genel anestezi ile lokal anesteziye eşlik eden sedasyon uygulaması karşılaştırılmış. İki grup demografik özellikler açısından birbirine benzerdi. Total kolloid tüketimi GA grubunda anlamlı derecede daha yüksek ($p<0,001$). GA grubunda kapak implantasyonu sonrası kalp atım hızları anlamlı olarak düşük ($p<0,001$). Ortalama arter basınçları benzer olarak bulunmuş. GA grubunda kapak implantasyonu öncesi ve sonrası periferik oksijen saturasyonu anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş. Sedasyon grubunda anestezi ve işlem süreleri anlamlı olarak kısaymış ($p<0,001$). Sonuç olarak, sınırlı uyuşturma ile sedasyon uygulamasının TAVİ işlemlerinde güvenle kullanılabilirliği bildirmişler (12).

SOLVE-TAVİ çalışması, TAVİ geçiren aort stenozu olan 447 hastanın Sedasyon ile GA'yı karşılaştırdığı çok merkezli, 2x2 faktöriyel, randomize bir çalışmadır. % 49,6 oranında sedasyon, %50,4 oranında ise GA vakalı bulunmaktaymış. Bireysel bileşenlere ilişkin olay oranları şu şekildedir: tüm nedenlere bağlı ölüm oranı, %3,2'ye karşılık %2,3; felç, %2,4'e karşı %2,8 miyokard enfarktüsü, %0,5'e karşı %0,0, antibiyotik gerektiren enfeksiyon %21,1'e karşı %22,0 akut böbrek hasarı, %9,0'a karşı %9,2 S'de GA'ya kıyasla (%62,8) inotrop veya vazopressörlere daha az ihtiyaç duyulmuş. Bu bulgular ile TAVİ uygulanan şiddetli aort darlığı olan yüksek ila orta riskli hastaların tedavisinde her iki anestezi stratejisinin de klinik uygulamada kullanılabilirliğini göstermişler. Sonuç olarak, hasta faktörleri ve tercihlerinin yanı sıra merkez ve operatörün deneyimi, optimal anestezi tipine ilişkin karar vermede önemli bir rol oynamalı sonucuna varmışlar (13).

Çalışmamızda çeşitli sınırlamalar mevcuttur. İlk olarak, çalışmamız retrospektif olup anestezi ve hastane kayıtlarının veri analizine dayanıyordu. İkincisi, tüm hastalar tek merkezdendi ve örneklem büyüklüğü nispeten küçüktü. Üçüncüsü, Bispektral indeks ve/veya serebral oksijen saturasyonu gibi sedasyonda kullanılan monitörizasyonlar standardize edilmemiş olup anestezistin tercihinine göre kullanılmıştır.

Sonuç olarak; Sedasyon uygulamasının TAVİ işlemi sırasında sırasında güvenle uygulanabilirliği kanaatiniz. Uygulanacak anestezi yönetimi hastanın mevcut ek hastalıkları, ekibi deneyimine göre karar verilmeli. Her iki yöntem için de yakın hemodinami takibi, ekipman hazırlığı yapılmalı, intraoperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonları tanımlı

ve buna hazırlıklı olmalıyız TAVİ'yi bilinçli sedasyon veya genel anestezi altında gerçekleştirme kararı, uygulamayı standardize edecek iyi kalitede randomize veriler mevcut oluncaya kadar, sonuçta kalp ekibinin deneyimi ve yerel hastane politikası tarafından belirlenebilir.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HRÜ/23.15.21 nolu ve 21.08.2023 tarihli onay alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: V.Y., M.A.K., A.K.

Literatür Tarama: V.Y., H.K., A.K.

Tasarım: V.Y., A.K., M.B.B.

Veri toplama: M.A.K., Ö.F.Ç., H.K.

Analiz ve yorum: V.Y., M.B.B.

Makale yazımı: A.K., Ö.F.Ç., H.K.

Eleştirel incelenmesi: M.A.K., A.K., Ö.F.Ç., V.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. İzgi M, Halis A, Şener YZ, Şahiner L, Kaya EB, Aytemir K, et al. Evaluation of Anaesthetic Approaches in Transcatheter Aortic Valve Implantation Procedures. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2023;51(5):427-433.
2. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ et al. Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 2014; 370: 1790-1798.
3. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second generation current third-generation self expanding Core Valve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. J Am Coll Cardiol 2007; 50(1): 69-76.
4. Villablanca PA, Mohanane D, Nikolic K, Bangalore S, Slovit DP, Mathew V, et al. Comparison of local versus general anesthesia in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;91(2):330-342
5. Jaffar-Karballai M, Al-Tawil M, Roy S, Kayali F, Vankad M, Shazly A, et al. Local versus General Anaesthesia for Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): A Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis of Randomised and Propensity-Score Matched Studies. Curr Probl Cardiol. 2024;49(3):102360.
6. Srinivasan A, Wong F, Wang B. Transcatheter aortic valve replacement: Past, present, and future. Clin Cardiol. 2024 Jan;47(1):e24209.
7. Luzzi C, Orlov D, Foley K, Horlick E, Osten M, Cusimano RJ, Djaiani G. Choice of anesthesia technique is associated with earlier hospital discharge and reduced costs after transcatheter transfemoral aortic valve implantation. J Thorac Dis. 2024 Mar 29;16(3):1836-1842.
8. Covello RD, Landoni G, Michev I, Bignami E, Ruggeri L, Maisano F, et al. Percutaneous aortic valve implantation: the anesthesiologist perspective. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth. 2009;1(2):28-38.
9. Yamamoto M, Meguro K, Mouillet G, Bergoend E, Monin JL, Lim P, et al. Effect of local anesthetic management with conscious sedation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol 2013; 111(1):94-9.
10. Butala NM, Chung M, Secemsky EA, Manandhar P, Marquis-Gravel G, Kosinski AS, et al. Conscious sedation versus general anesthesia for transcatheter aortic valve replacement: variation in practice and outcomes. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(11):1277-1287.
11. Husser O, Fujita B, Hengstenberg C, Frerker C, Beckmann A, Möllmann H, et al. Conscious sedation versus general anesthesia in transcatheter aortic valve replacement: the German aortic valve registry. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(6):567-578.
12. Akbaş S, Özkan AS. General anesthesia versus local anesthesia plus sedation in high risk patients underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI) A retrospective chorot study. GKDA Derg. 2019;25(1):43-51
13. Thiele H, Kurz T, Feistritz HJ, Stachel G, Hartung P, Lurz P, et al. SOLVE-TAVI Investigators. General Versus Local Anesthesia With Conscious Sedation in Transcatheter Aortic Valve Implantation: The Randomized SOLVE-TAVI Trial. Circulation. 2020;142(15):1437-1447

Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şiddet İçerikli SABİM Başvurularının İncelenmesi

Examination of SABİM Applications with Violence Against Health Workers

Mehmet Sait DEĞER¹ , Mehmet Akif SEZEROL² , Muhammed ATAK³ , Yusuf TAŞÇI⁴ 

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Çorum, TÜRKİYE

²Sultanbeyli İlçe Sağlık Müdürü, İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

⁴Üsküdar İlçe Sağlık Müdürü, İstanbul, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Sağlıkta şiddet ile mücadelede sağlık tesislerine başvuranların şikayet ve taleplerini değerlendirmek önemlidir. Bu çalışmada İstanbul'un Üsküdar ve Sultanbeyli İlçe Sağlık Müdürlüklerine 2019 ile 2022 yılları arasında iletilen SABİM (Sağlık Bakanlığı İletişim Merkezi) başvurularının incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Tanımlayıcı tipteki araştırmada Sağlık Bakanlığı tarafından Üsküdar ve Sultanbeyli İlçe Sağlık Müdürlüğü'ne bildirim yapılan SABİM başvuruları değerlendirilmiştir. 1 Ocak 2019 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Üsküdar ve Sultanbeyli ilçelerinde sağlık tesislerine başvuran ve hizmet sürecinden memnun kalmayan vatandaşların şiddet ifadesi içeren 560 SABİM başvurusu çeşitli temalar başlığında değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular: Araştırma sonucunda en çok başvuru kamu sağlık tesisleriyle ilgili gerçekleşmiştir (%82,5). Başvuru yapanların %76,80'i erkeklerden oluşmakta ve %57,67'si Üsküdar'da ikamet etmektedir. SABİM başvurusu yapanların %45,71'i başvuruyu kendisi için %34,10'u eşi ve çocukları için yapmıştır. Hem kamu hem de özel sağlık tesislerinde en çok başvurular sırasıyla iletişim ve hizmet sorunu temalarında gerçekleşmiştir. En çok SABİM şikayeti hekimlerle ilgili gerçekleşmiştir. Kamu ve özel sağlık tesisleri, şikayet temaları vatandaşların ikamet yerleri ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: Şiddet ifadesi içeren SABİM başvuruları, sağlık çalışanlarının tutum ve davranışlarını büyük ölçüde kapsayan iletişim boyutuyla ve hizmet alım süreciyle ilgili olmuştur. Toplumun sağlık okuryazarlık düzeyinin geliştirilmesine ve sağlık çalışanlarının iletişim becerilerinin geliştirilmesine yönelik müdahaleler sağlıkta şiddetin önlenmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: İletişim, SABİM, Sağlık, Sağlık çalışanı, Şiddet

Abstract

Background: In addressing the issue of violence in healthcare, it is essential to assess the grievances and requests of individuals who utilise healthcare facilities. This study aimed to examine the SABİM (Call Center of the Ministry of Health of Türkiye) applications submitted to the Uskudar and Sultanbeyli District Health Directorates in Istanbul between 2019 and 2022.

Materials and Methods: This descriptive study evaluated SABİM applications reported by the Ministry of Health to the Uskudar and Sultanbeyli district health directorates. Between 1 January 2019 and 31 December 2022, 560 SABİM applications from citizens who applied to health facilities in Uskudar and Sultanbeyli districts between 1 January 2019 and 31 December 2022 and were dissatisfied with the service process, including violence, were evaluated under different themes.

Results: The research findings indicated that the majority of applications were submitted to public health institutions (82.5%). The majority of applicants (76.80%) were male, while 57.67% of them resided in Uskudar. Of those who submitted applications to SABİM, 45.71% did so on their own behalf, while 34.10% applied on behalf of their spouses and children. The most prevalent issues encountered in both public and private healthcare facilities were communication and service-related problems. The majority of grievances submitted to the SABİM authority pertained to medical practitioners. Themes of complaints in public and private healthcare facilities were found to be associated with the place of residence of citizens, with a statistically significant correlation ($p < 0.05$).

Conclusions: Violence-related complaints in the SABİM were related to the communication dimension, which largely covers the attitudes and behaviours of health care professionals and the service procurement process. Interventions aimed at improving the health literacy of the community and the communication skills of health professionals can contribute to the prevention of health-related violence.

Keywords: Communication, SABİM, Health, Health Worker, Violence

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet Sait DEĞER

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Ulukavak, Çiftlik Çayırı Cd. 45 A, 19040 Merkez/Çorum, TÜRKİYE

E-mail: mehmentsaitdeger@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 03.11.2024

Kabul tarihi / Accepted: 11.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1578388

Giriş

Dünya’da nüfus artışı, yaşam süresinin uzaması, iklim değişikliği, sağlık problemlerinin niteliklerinin ve sayılarını değişmesi insanların sağlık hizmetleri talebini arttırmaktadır (1). Bunun yanında sağlık insan gücünün yetersizliği, sağlık tesislerinin kapasite farklılığı ve çeşitliliği ve sağlık harcamaları vatandaşların sağlık hizmetlerine erişimini ve sağlık hizmetlerinden faydalanmalarını zorlaştırmaktadır (2). Diğer taraftan teknolojik gelişmeler, sosyoekonomik değişimler, rekabet koşulları ve bireysel beklentiler sağlık hizmetlerinde kalite olgusu üzerinden bireylerin beklentilerini arttırmıştır (3). Modern sağlık tesisleri, nitelikli insan kaynağı ve teknoloji kullanımı ile katılımcı ve hasta-vatandaş odaklı bir yaklaşımla kaliteli bakım hizmeti sunmayı amaçlar (4). Sağlık hizmetlerinin etkin bir şekilde sunumu ve sağlık hizmet sunucuları ile vatandaşların memnun olması için yönetim bakışıyla verilmesi önem arz etmektedir. Sağlık hizmetlerinde; ulaşılabilirlik, bakım kalitesi, iletişim, motive olmuş yeterli sağlık personeli, ekip çalışması, maliyet, sağlık tesislerinin teknik kapasiteleri ve yeniliğe açık olma gibi faktörler memnuniyet ile ilişkilidir(3,5). Sağlık hizmetlerinde beklentileri karşılanmayan veya hizmetten memnun olmayan kişiler geniş bir yelpazede tepkiler verebilmektedirler. Bu tepkiler sağlık otoritelerine yazılı veya sözlü bildirim şeklinde olabildiği gibi hizmet alımı sırasında sözel veya fiziki şiddet şeklinde de olabilmektedir (6,7).

Sağlıkta şiddet; küresel ölçekte tüm sağlık çalışanlarının karşılaştığı önemli mesleki tehlikelerden biridir (8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlıkta şiddet, sağlık hizmeti sunucularına yönelik fiziksel saldırı, tehdit, sözlü hakaret ve psikolojik baskı gibi davranışlar olarak tanımlamaktadır (9). Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) iş yerinde şiddet, çalışanların fiziksel, duygusal veya psikolojik bütünlüğüne zarar veren her türlü davranış olarak tanımlamaktadır. Sağlık sektörü ise iş yeri şiddeti açısından en riskli alanlardan biri olarak kabul edilir (10). Başka bir tanımlamada sağlıkta şiddet, hasta veya hasta yakınları tarafından gerçekleştirilen ve sağlık çalışanının iyilik hali için risk oluşturan sözel, fiziksel, davranışsal veya cinsel saldırı olarak ifade edilmektedir (11). Sağlıkta şiddet eylemlerinin sağlık çalışanlarının bedensel ve psikososyal iyilik hali üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir. Şiddete maruz kalan sağlık çalışanlarında huzursuzluk, anksiyete, depresyon, mesleki tatminsizlik, tükenmişlik, azalan verimlilik, düşük sağlık ve yaşam algısı gibi çok sayıda sonuç ortaya çıkabilmektedir (6,12,13)

Sağlık sektöründeki iş yükü artışı, zorlu çalışma şartları ve ekonomik koşullar, iş stresi, kötü iletişim koşulları ve sosyal belirsizlikler sağlıkta şiddet etkilemektedir. Sağlıkta şiddet oransal olarak tüm işyerlerinde meydana gelen şiddet olaylarının yaklaşık %25’i kadardır (10).

Sağlıkta şiddetin, sağlık çalışanlarının %95’ini etkilediği tahmin edilmektedir (14). İki farklı meta-analizde, sağlık çalışanlarına yönelik şiddetin genel yaygınlığı %61,9-%62,4 tespit edilmiştir (9,15). Başka bir çalışmada katılımcıların %20,9’u fiziksel saldırıya uğradığı, %32,3’ü silahla saldırıya

uğradığı ve katılımcıların %75,6’sının hasta veya hasta yakınları tarafından sözlü tacize veya zorbalığa uğradığını bildirilmiştir (16). Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet Türkiye’de de önemli bir problemdir. Bir araştırmada, tüm sağlık personellerinin %44,7’sinin her yıl şiddete maruz kaldığı belirtilmiştir. Dünyada sıklıkla hemşireler en çok şiddete maruz kalırken Türkiye’de en sık hekimler şiddete maruz kalmaktadır (7). İşyeri şiddeti, sağlık çalışanlarını diğer mesleklerden daha yüksek oranda etkileyen küresel bir sosyal sorun haline gelmiştir. Sağlık tesislerinde şiddet, sağlık çalışanlarının fiziksel ve ruhsal sağlığını olumsuz etkilemekle birlikte toplum düzeyinde şiddet olaylarının sıklığını ve ekonomik yükü artırır (9,17). Ayrıca sağlık çalışanlarında, iş kazası veya hastalık izni nedeniyle devamsızlık, mesleki tükenmişlik, iş tatmininin azalması gibi iş kalitesini ve maliyetleri etkileyen boyutlarıyla sağlık hizmetleri ve tesisleri üzerinde kritik sonuçlara yol açmaktadır (9,18). Yapılan bir meta-analizde, sağlık kurumlarında şiddetle ilişkili risk faktörleri; bireysel (hastalık, ağrı, korku, stres-kaygı, psikiyatrik bozukluk, madde kullanımı), kurumsal/organizasyonel (yetersiz iletişim, uzun bekleme süreleri, yetersiz personel, iş yükü yoğunluğu) ve toplumsal (saygı eksikliği, sosyal ve kültürel normlar) olarak kategorize edilmiştir (19).

Sağlık tesislerinde şiddet ve ilişkili faktörlerinin belirlenmesi sağlık hizmetlerinde kalite ve verimlilik açısından önemlidir (20). Ayrıca sağlık çalışanlarının bedensel ve psikososyal iyilik hallerinin, iş performanslarının ve memnuniyetlerinin sağlanmasıyla birlikte vatandaşların sağlık hizmetlerinden memnuniyet düzeyinin artırılması için sağlıkta şiddet başvurularının değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu şekilde sağlık hizmetlerindeki yapısal ve organizasyonel eksiklikler tespit edilip ortadan kaldırılabilir, mevcut sağlık sistemin geliştirilmesi ve sağlık kurumlarının yapılarının güçlendirilmesi olanaklı hale gelebilir. Ayrıca bireysel ve toplumsal risk faktörlerine yönelik müdahale planlamaları yapılarak uygulamaya konabilir. Nihayetinde sağlık çalışanlarının ve vatandaşların sağlık hizmetlerinden memnun oldukları kaliteli ve sürekli bir sağlık hizmeti sunumu olanaklı hale gelir. Bu çalışmada; İstanbul’un iki ilçesinde 2019-2022 yılları arasındaki SABİM başvurularının değerlendirilmesi ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma retrospektif veri analizi ile yapılan tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışma kapsamında 2019, 2020, 2021 ve 2022 yıllarında SABİM’e yapılan şiddet (taciz, tehdit, fiziksel saldırı, hakaret) içerikli beyan bulunan İstanbul’un Üsküdar ve Sultanbeyli İlçe Sağlık Müdürlüklerine bildirilen başvurular incelenmiştir. Araştırmaya konu olan SABİM (Sağlık Bakanlığı İletişim Merkezi) başvuruları sağlık hizmeti almak üzere sağlık tesislerine başvuran hasta veya hasta yakınlarının şiddet ifadesi/beyanı içeren şikayetlerinden oluşmaktadır. SABİM’e başvuran kişinin, yaşı, cinsiyeti, ikamet yeri, başvuru kimin için yaptığı, şiddet teması, başvuruya konu kişi-

nin ise ünvanı, görev yeri ve beyaz kod başvuru durumu değerlendirilmiştir.

Üsküdar, 517.348 nüfus (2022) ile İstanbul'un sosyoekonomik düzey en yüksek olan ilçelerinden biridir. Üsküdar ilçe sınırları içerisinde iki üniversite hastanesi, dört eğitim ve araştırma hastanesi, bir devlet hastanesi, dokuz özel hastane, çok sayıda tıp merkezi ve özel poliklinik ve ağız diş sağlığı merkezi bulunmaktadır (21,22). Üsküdar, İstanbul'un sağlık tesisi sayısı ve niteliği açısından en yoğun ilçelerinden biri olma özelliğine sahiptir. Sultanbeyli, 360.702 nüfus (2022) ile İstanbul'un sosyoekonomik düzey en düşük olan ilçelerinden biridir. Sultanbeyli sınırları içerisinde bir devlet hastanesi, iki özel hastane ve çeşitli özel tıp merkezi, poliklinik ve ağız diş sağlığı merkezleri mevcuttur. Sultanbeyli ilçesinde kamu veya özel sağlık tesisi sayısı ve niteliği Üsküdar ve İstanbul'un diğer merkezi ilçelerine göre azdır (22).

Sağlık Bakanlığı İletişim Merkezi (SABİM), sağlık hizmeti sunucuları, kullanıcıları ile yöneticileri arasında etkili bir iletişim kurmak amacıyla oluşturulmuş bir sistemdir. 2004 yılında hizmet vermeye başlayan SABİM, vatandaşların ve sağlık çalışanlarının sağlık sisteminin işleyişi veya sağlık hizmetlerinin sunumuyla ilgili yaşadıkları sorunları, talepleri, önerileri ve eleştirileri iletebileceği bir platform olarak düzenlenmiştir. SABİM, Telefon, faks, posta, e-posta, sosyal medya veya canlı destek hattı aracılığıyla Sağlık Bakanlığı ile iletişime geçen vatandaşlara ilgili mevzuat çerçevesinde doğru bilgilendirme yapan ve çözüm sağlayan en hızlı ve kolay iletişim kanalıdır. Ayrıca, sağlık çalışanlarına yönelik fiziksel saldırı, tehdit ve hakaret içerikli bildirimlerle ilgilenmektedir. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet başvurularını hızlı ve etkin yönetmek ve olası şiddet olaylarının önüne geçmek için SABİM bünyesinde "Şifa Veren Ele Vefa" ekibi çalışmaktadır. Bu ekip, söz konusu şiddet başvurularını değerlendirip şiddetin türüne ve niteliğine göre kolluk kuvvetleri, sağlık tesisi yöneticileri ve Çalışan Hakları ve Güvenliği Birimi ile gereğinin yapılması için iletişime geçmektedir. Sağlıkta şiddet olayları İl Sağlık Müdürlüklerine bildirilmekte ve İl Sağlık Müdürlükleri ilgili başvuru ve beyanlar doğrultusunda İlçe Sağlık Müdürlüğü ve sağlık tesislerini bildirerek gerekli güvenlik önlemlerinin alınmasını sağlamaktadır. Bunun yanında SABİM, olası sağlıkta şiddet olaylarının önüne geçilmesi için gerekli yasal ve organizasyonel düzenlemelerin yapılmasını sağlamaktadır (8,23).

Araştırma kapsamında Üsküdar ve Sultanbeyli İlçe Sağlık Müdürlüklerine bildiri yapılan SABİM başvurularından şiddet (taciz, tehdit, fiziksel saldırı, hakaret, küfür) içeriği olan başvurular ele alınmıştır. Şiddet ifadesi içeren başvuruların içeriği iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Araştırmacılar değerlendirmelerini literatürdeki benzer çalışmalara dayanarak başvuru içeriklerini çeşitli başlıklarda kategorize ettikleri temalar doğrultusunda gerçekleştirmişlerdir. Daha sonra her iki araştırmacının değerlendirmeleri diğer bir araştırmacı tarafından değerlendirilmiş ve başvuru içeriklerine göre temaların son hali belirlenmiştir. Değerlendirme; literatürde daha önceden yapılmış benzer

çalışmalar göz önünde bulundurularak tematik olarak gerçekleştirilmiştir (4,5,24,25). Başvuru içerikleri kamu ve özel sektör ana başlıklarında; iletişim sorunu, hizmet sorunu, uygunsuz hizmet talebi, filyasyon ve ücret konularındaki ana temalar doğrultusunda kategorize edilerek yapılmıştır. İletişim temasında; iletişim kusurları, yanlış/yetersiz bilgilendirme, hasta-personel diyalogu, uygunsuz söz-tavir-eylem ve tepkiler alt başlıklarına yer verilmiştir. Hizmet sorunu temasında; sağlık hizmeti alımı sırasında uygun/yeterli olmayan organizasyonel veya yönetsel süreçler, mesai saatine uymama, aile hekiminin yerinde olmaması, vekil aile hekiminin evlilik-ehliyet raporu yazamaması, randevusuz hasta bakmama, tetkik ve tahlil yaptırmama gibi alt başlıklar bulunmaktadır. Uygunsuz hizmet talebi temasında; hasta olmadığı halde rapor, eşi- çocuğu ve annesi-babası adına ilaç yazdırma talepleri gibi alt başlıklara yer verilmiştir. Filyasyon temasında; COVID-19 pandemisi döneminde ilçe sağlık müdürlükleri ile filyasyon ekiplerinin yeterli bilgilendirme yapmaması, test yaptırmama, test sonucu öğrenmede zorluk, ilaç temini ve karantina süreçlerine ilişkin durumlar bulunmaktadır. Ücret temasında ise; özel sağlık tesislerinin ücret konusunda bilgilendirme eksikliği, sağlık hizmetine ilişkin ücret talepleri gibi alt başlıklara yer verilmiştir.

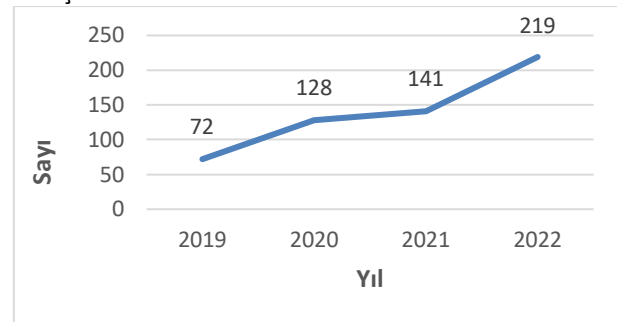
İstatistiksel analiz ve Etik Onay

Veriler SPSS 26 ile analiz edilmiş Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ve medyan (min-max) olarak kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare Testi ile karşılaştırılmış ve anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir. Araştırma için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13.10.2022 tarih ve 869 sayılı karar ile izin alınmıştır. Ayrıca çalışma için İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü'nden araştırma izni 24.02.2023 tarih ve 210027020 sayılı yazısı ile alınmıştır.

Bulgular

SABİM başvuruları, 2019 ile 2022 yılları arasında her yıl önceki yıldan daha fazla gerçekleşmiştir. Yıllara göre başvuru sayıları Şekil 1'de gösterilmiştir.

SABİM'e başvuranların %76,80'i erkek, %57,67'si Üsküdar'da ikamet etmekte ve SABİM'e başvuranların %45,71'i kendisi, %34,10'u eşi ve çocukları için başvuruda bulunmuştur. SABİM'e başvuranların cinsiyete, ikamet yerine ve başvuruyu kimin için yaptıklarına dair bilgiler Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Yıllara göre başvuru sayıları

En çok SABİM başvurusu 31-40 yaş grubunda gerçekleşmiştir. Başvuruların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir.

SABİM başvurularının %82,50’si kamu sektöründe ve hem kamuda hem de özel sektörde en çok başvuru iletişim teması kapsamında gerçekleşmiştir. Başvuruların sektöre ve temaya göre dağılımı Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 1. Sosyodemografik özellikler ve SABİM başvurusuna ait bilgiler

Yaş	Ort ± SS	Medyan (min-Max)
	40,56 ± 9,90	40 (19-75)
Cinsiyet	Sayı	%
Kadın	130	23,20
Erkek	430	76,80
İkamet Yeri		
Sultanbeyli	182	32,50
Üsküdar	323	57,67
Diğer	55	9,82
Başvuru Kimin Adına yapılmış		
Akraba (kardeş, yeğen, amca, yenge vs)	40	7,14
Ebeveyn (anne, baba ve anne-babanın ebeveynleri)	73	13,03
Çekirdek aile (eş ve çocuk-lar)	191	34,10
Kendisi	256	45,71
Beyaz Kod var mı?		
Evet	63	11,3
Hayır	497	88,7
Kişi özür diledi mi?		
Evet	60	10,7
Hayır	500	89,3

Tablo 2. Yaş grubu ve cinsiyete göre dağılım

Yaş Grup	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
18-30 Yaş	21	16,2	70	16,3	91	16,3
31-40 Yaş	46	35,4	147	34,2	193	34,5
41-50 Yaş	48	36,9	141	32,8	189	33,8
50 Yaş üstü	15	11,5	72	16,7	87	15,5
Toplam	130	100	430	100	560	100

Tablo 3. Şikâyetlerin sektöre ve temaya göre dağılımı

Sektör	Şiddet Nedeni (Tema)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kamu	İletişim	191	34,10
	Hizmet sorunu	124	22,14
	Uygunsuz hizmet talebi	99	17,67
	Filyasyon	48	8,57
	Toplam (Kamu)	462	82,50
Özel	İletişim	39	6,96
	Hizmet sorunu	35	6,25
	Ücret	24	4,28
	Toplam (Özel)	98	17,50
	Toplam (Kamu + Özel)	560	100

SABİM’e en çok aile hekimleri ile ilgili başvuru oluşturulmuştur. SABİM’e şikâyet konusu olan sağlık çalışanlarının unvanlarına göre dağılımı Tablo 4’te gösterilmiştir.

Kamu ve özel sektöre göre ikamet yerleri incelendiğinde; Üsküdar ilçesinde özel sektöre ait başvuruların, Sultanbeyli ilçesinde ise kamuya ait başvuruların daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine kamu ve özel sektöre göre başvurunun kimin adına yapıldığı incelendiğinde; kamuda kendisi ve çekirdek ailesi için başvurular fazla iken, özeld ebeveyn ve akrabaları için başvuruların daha fazla olduğu görülmüştür. Beyaz kod verilme oranı kamuda özel sektöre göre daha fazladır. Sektöre göre SABİM başvurularının sosyodemografik özelliklerle ilişkisi Tablo 5’te gösterilmiştir.

İkamet yerine göre şiddet temaları incelendiğinde; hizmet sorunu temasında başvuruların Sultanbeyli ilçesinde diğer

ikamet yerinden fazla olduğu görülmüşken; uygunsuz hizmet talebi temasında Sultanbeyli ilçesindeki başvuruların Üsküdar ilçesinden fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca; özel hizmet sorunu ve özel iletişim temalarındaki başvuruların Üsküdar ilçesinde daha fazla olduğu görülmüştür. İkamet yeri ile temaların ilişkisi Tablo 6’da gösterilmiştir.

Şiddet temalarına göre ikamet yerleri incelendiğinde; Üsküdar ilçesinde hizmet sorunu ve ücret teması ile başvuruların, uygunsuz talebe göre yüksek olduğu görülmüşken; iletişim problemi ile diğer şiddet temaları arasında fark görülmemiştir. Ayrıca; Sultanbeyli ilçesinde uygunsuz talep ile başvuruların, ücret temasına göre yüksek olduğu görülmüşken; iletişim problemi ve hizmet sorunu ile diğer şiddet temaları arasında fark görülmemiştir. Temalar ile sosyodemografik özellikler ilişkisi Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Tehdit/Şiddet İfadesi Kullanılan Personelin Unvana göre dağılımı

Unvan	Sayı (n)	Yüzde (%)
Aile Hekimi	367	65,53
Aile Sağlığı Çalışanı	19	3,39
ASM Diğer Personel	6	1,07
Kamu Hastanesi Hekim-Yönetim	9	1,60
Eczane (eczacı, çalışan)	5	0,90
Filyasyon (hekim ve diğer personeller, İSM)	50	8,92
Özel Sağlık Tesisi Hekim	77	13,75
Özel Sağlık Tesisi (ilgili kişi ifadesi-kurum)	21	3,75
Diğer (112, KKM, 182, Hasta Nakil)	5	0,90
	560	100

KKM: Komuta Kontrol Merkezi

Tablo 5. Sektöre göre bazı değişkenlerin dağılımı ve ilişkisi

Yaş Grup	Kamu n(%)	Özel n(%)	X ²	p
18-30 Yaş	76 (16,5) _a	15 (15,3) _a		
31-40 Yaş	162 (35,1) _a	31 (31,6) _a		
41-50 Yaş	150 (32,5) _a	39 (39,8) _a	2,022	0,568
50 Yaş üstü	74 (16,0) _a	13 (13,3) _a		
Cinsiyet				
Kadın	105 (77,3) _a	25 (74,5) _a	0,351	0,553
Erkek	357 (22,7) _a	73 (25,5) _a		
İkamet Yeri				
Üsküdar	249(53,9) _a	74 (75,5) _b		
Sultanbeyli	175 (37,9) _a	7 (7,1) _b	36,899	<0,001
Diğer	38 (8,2) _a	17 (17,3) _b		
Başvuru kim adına yapılmış				
Akraba	24 (5,2) _a	16 (16,3) _b		
Çekirdek Aile	148 (32,0) _a	43 (43,9) _b	40,313	<0,001
Ebeveyn	53 (11,5) _a	20 (20,4) _b		
Kendisi	237 (51,3) _a	19 (19,4) _b		
Beyaz Kod				
Evet	59 (12,8) _a	4 (4,1) _b	6,114	0,013
Hayır	403 (87,2) _a	94 (95,9) _a		
Toplam	462 (100)	98 (100)		560

^{a,b}: Aralarında anlamlı farklılık bulunan grupların ifadeleri, X²: Ki-Kare Değeri, p: Anlamlılık Düzeyi, n: Frekans**Tablo 6.** Şiddet nedenine göre ilçelerin durumları

Şiddet Nedeni (Tema)	Üsküdar n	Sultanbeyli n	Diğer n	X ²	p
Filyasyon	34 (%10,5) _a	11 (%6,0) _a	3 (%5,5) _a		
Hizmet sorunu	67 (%20,7) _{a,b}	51 (%28,0) _b	6 (%10,9) _a		
İletişim	105 (%32,5) _a	68 (%37,4) _a	18 (%32,7) _a	53,259	<0,001
Uygunsuz hizmet talebi	43 (%13,3) _a	45 (%24,7) _b	11 (%20,0) _{a,b}		
Özel-Hizmet sorunu	25 (%7,7) _a	2 (%1,1) _b	8 (%14,5) _a		
Özel-İletişim	30 (%9,3) _a	2 (%1,1) _b	7 (%12,7) _a		
Özel-Ücret	19 (%5,9) _a	3 (%1,6) _a	2 (%3,6) _a		
Toplam	323 (%100)	182 (%100)	55 (%100)		560

^{a,b}: Aralarında anlamlı farklılık bulunan grupların ifadeleri, X²: Ki-Kare Değeri, p: Anlamlılık Düzeyi, n: Frekans**Tablo 7.** Temalar (kamu+özel sektör birlikte) ile sosyodemografik özelliklerin ilişkisi

Yaş Grubu	Hizmet Sorunu		İletişim		Uygunsuz Talep		Ücret		X ²	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
18-30 Yaş	29	(%14,0)	40	(%17,4)	19	(%19,2)	3	(%12,5)		
31-40 Yaş	75	(%36,2)	84	(%36,5)	28	(%28,3)	6	(%25,0)		
41-50 Yaş	68	(%32,9)	76	(%33,0)	34	(%34,3)	11	(%45,8)	6,519	0,687
50 Yaş üstü	35	(%16,9)	30	(%13,0)	18	(%18,2)	4	(%16,7)		
Cinsiyet										
Kadın	166	(%80,2)	176	(%76,5)	73	(%73,7)	15	(%62,5)	4,621	0,202
Erkek	41	(%19,8)	54	(%23,5)	26	(%26,3)	9	(%37,5)		
İkamet Yeri										
Üsküdar	126	(%60,9) _a	135	(%58,7) _{a,b}	43	(%43,4) _b	19	(%79,2) _a		
Sultanbeyli	64	(%30,9) _{a,b}	70	(%30,4) _{a,b}	45	(%45,5) _a	3	(%12,5) _b	15,362	0,018
Diğer	17	(%8,2) _a	25	(%10,9) _a	11	(%11,1) _a	2	(%8,3) _a		
	207		230		99		24		560	

^{a,b}: Aralarında anlamlı farklılık bulunan grupların ifadeleri, X²: Ki-Kare Değeri, p: Anlamlılık Düzeyi, n: Frekans

Tartışma

Sağlık hizmetlerinin etkili ve verimli sunumuna engel teşkil eden çeşitli sorunlar bulunmaktadır. Bu sorunlardan bir tanesi de sağlıkta şiddet konusudur. Sağlıkta şiddetin önlenmesi için gerekli düzeltici ve önleyici mekanizmaları hayata geçirmek hem sağlık hizmet kalitesini hem de hasta memnuniyetini artırır. Bu nedenle sağlık hizmetleri sunumunda ortaya çıkan sağlıkta şiddete ilişkin problemlerin nedenlerinin tespit edilmesi ve çözüm önerilerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Bu çalışmada, Üsküdar ve Sultanbeyli İlçe Sağlık Müdürlüklerine tehdit/şiddet içeriği olan SABİM başvuruları retrospektif olarak değerlendirilmiş ve ilişkili faktörler belirlenmeye çalışılmıştır.

Araştırmamızda şiddet içerikli SABİM şikayetleri 2019 yılından 2022 yılına kadar giderek artış göstermiştir. Bu duruma COVID-19 döneminde vatandaşların sağlık durumları konusunda daha hassas davranmaya başlamaları ve sağlık kurumlarına başvuru sayılarının artmasıyla da ilintili olabilir. Nitekim Türkiye’de kişi başı hekime başvuru sayısı 2019 yılında 9,8 iken 2022 yılında 10 olarak gerçekleşmiştir (24).

Çalışmamızdaki şiddet içerikli SABİM başvurularının %76,80’i erkekler tarafından gerçekleştirilmiştir. Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalarda kadınların kimisinde ise erkeklerin daha fazla başvuru yaptıkları gösterilmiştir (5,25,26). Araştırma sonuçlarının farklılığı çalışmaların kapsamından (tek sağlık tesisi, tek il/ilçe, çok merkezli, farklı bölümler) kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca araştırmamızdaki SABİM başvuruları şiddet beyanı içeren başvurulardan oluşması, erkeklerin ülkemizdeki toplumsal/ailesel rolü ile ilişkili olabilir. Diğer taraftan ele aldığımız SABİM başvurularının %45,71’i kendisi için %34,10’u ise eşi ve çocukları için başvuruda bulunmuştur. Bireylerin kendileri ve yakın çevreleri için tepki vermelerinin doğal uzantısı olarak çalışmamızın bu sonuçları olağan olarak değerlendirilebilir. Nitekim ülkemizde yapılan çalışmalarda da sıklıkla (%53,88-%54,50) bireylerin kendileri için SABİM başvurusu yaptıkları görülmüştür (25,27).

Şiddet içerikli SABİM başvurusu yapan grupta yaş ortalaması 40,6 tespit edilmiş olup Türkiye’de yapılan çeşitli (sağlık tesisi bazlı) SABİM çalışmalarına (30,9-39,4) göre nispeten yüksek çıkmıştır (28,29). Kadınlarda en çok başvuru sırasıyla 41-50 yaş grubu (%36,9) ve 31-40 yaş grubunda (%35,4) gerçekleşmişken erkeklerde ise en çok başvuru sırasıyla 31-40 yaş grubu (%34,2) ve 41-50 yaş grubunda (%32,4) gerçekleşmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (30,31). Toplumun demografik ve sosyokültürel yapısının benzer olması bireylerin tepki düzeyinin ve sıklığının benzer olmasını da etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda şiddet içerikli SABİM başvurusu yapanların %57,67’si Üsküdar’da, %32,50’si Sultanbeyli’de ikamet etmektedir. Bu durum Üsküdar’da nitelikli (üniversite ve eğitim araştırma hastanesi) kamu ve özel sağlık tesisinin fazla olması, ilçenin merkezi konumu itibarı ile diğer bölgelerden de vatandaşların Üsküdar’daki sağlık tesislerine ulaşımının

kolay olması bu sağlık tesislerine başvuruların fazla olması ilintili olabilir (22). Sağlık tesislerine başvuru sayısının fazla olması haliyle SABİM başvuru sayısının da fazla olmasına yol açabilir.

Şiddet içerikli SABİM başvuruları sonucu sağlık çalışanlarının %11,3’ü tarafından beyaz kod verilmiş ve SABİM başvurusu sonrası vatandaşların %10,2’si sağlık çalışanlarından özür dilemiştir. Beyaz kod sonrası İl Sağlık Müdürlüğü aracılığıyla hukuki süreç de başlayabileceği için başvuru sahipleri adli soruşturmadan kaçınmak için veya aşırı tepki verdiklerini düşündükleri için özür dilemiş olabilirler (32). Diğer taraftan çoğunluğu oluşturan %90’lık kesim gerçekten haklı olduğunu düşündüğü için beyaz kod sonrası bile özür dilememiş olabilir.

Şiddet içerikli SABİM başvurularının %82,50’si kamu sektöründe gerçekleşmiştir. Ülkemizde başta aile sağlığı merkezleri olmak üzere devlet hastaneleri gibi kamu sağlık tesislerinin hem yaygın hem de ücretsiz oluşu bireylerin sağlık tesisi tercihini etkilemekte ve kolay bir şekilde ulaşmalarına olanak sağlamaktadır. Özel sağlık tesislerinde sağlık hizmetlerinin acil haller dışında ücretli oluşu özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan vatandaşların bu sağlık tesislerini tercih etmektен kaçınmasına yol açmaktadır. Diğer taraftan kamu sağlık tesislerine başvuru sayısının çok olması, sağlık personeli sayısının eksikliği, bekleme sürelerinin uzaması gibi faktörler kamu sağlık tesislerine başvuranların beklentilerinin daha az karşılanmasına yol açmaktadır. Bu durum bireylerin sağlık hizmetlerinden memnuniyet düzeyini ve SABİM başvurusu yapma durumlarını etkilemektedir. Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (5,30,33). Hem kamu hem de özel sağlık tesislerinde en sık şikâyet konu olan sağlık çalışanı grubu hekimlerdir. Çalışmamızda kamuda en çok aile hekimleri ile ilgili şiddet içerikli SABİM (%65,53) başvurular gözlemlenmiştir. Ülkemizdeki sağlık hizmetlerinin işleyişinde aile hekimliği birimleri kolay ulaşılabilir olmaları ve sağlık hizmetlerinin ilk başvuru noktası olmaları nedeniyle sıklıkla başvuru yapılan sağlık tesisleridir. Ayrıca sağlık sistemimizin işleyişinde vatandaşlar genellikle hekimlerle muhatap oldukları ve onlarla iletişime geçtikleri için herhangi bir problemle karşılaştıkları zaman da tepkilerini hekimlere kolaylıkla yöneltebiliyorlar. Sağlıkta şiddetle ilgili yapılan çalışmalarda Türkiye’de en çok şikâyetin hekimlerle ilgili olduğu, Dünya’da ise en çok şikâyetin hemşirelerle ilgili olduğu gösterilmiştir (30,34-37). Sağlık hizmetleri sunumu açısından organizasyonun iyi planlanması, sağlık çalışanları arasında işbirliği ve eşgüdümle hizmetlerin yürütülmesi vatandaşlara sunulacak sağlık hizmetlerinin etkili ve verimli sunumunu sağlayacağı gibi vatandaşlara yönelik sağlık okuryazarlığı programları hizmet taleplerinin yasal ve etik çerçevede sürdürülebilmesine olanak sağlayabilir ve sağlıkta şiddet olaylarının daha az görülmesine katkı sunabilir.

Araştırmamız kapsamında hem kamuda hem de özel sektörde en çok şiddet içerikli başvuru iletişim teması (kamu: %41,34, özel sektör: %39,79) kapsamında gerçekleşmiştir.

Daha sonra kamuda sırasıyla hizmet sorunu (%26,83), uygunsuz hizmet talebi (%21,42), özel sektörde ise hizmet sorunu (%35,71) ve ücret (%24,48) şeklinde gerçekleşmiştir. Başvuru beyanları incelendiğinde sağlık hizmeti sunumu sırasında vatandaş ile sağlık çalışanları arasında yeterli düzeyde sağlıklı bir iletişim kurulup sürdürülemediğini düşündürmektedir. Nitekim araştırmamızda her beş SABİM başvurusundan ikisinin iletişim kaynaklı olması bunun göstergesi niteliğindedir. Sağlık hizmeti almak üzere sağlık tesislerine başvuran vatandaşlar sağlık çalışanlarının hal ve hareketleri ile tutum ve davranışlarını da sağlık hizmetinin bir parçası olarak değerlendirmektedirler. Hizmet alım sürecindeki tüm olumsuz tutum ve hareketler bireylerini hizmet algısını ve memnuniyetini doğrudan etkilemektedir. Oysaki tüm hizmet sektörlerinde olduğu gibi sağlık hizmetlerinde de vatandaşlar; doğru bilgiyi zaman kaybetmeden alma, rahat iletişim kurabilme, önemsenme, ilgi ve saygı görme, mahremiyetine önem gösterilme ve kaliteli hizmet alma beklentisi içerisindeydiler (38). Bunun yanında vatandaşların uygun olmayan hizmet talepleri ile tutum ve davranışları da sağlık çalışanları ile yeterli ve sağlıklı bir iletişim zemini oluşturmalarını engelleyebilir. Bu nedenle sağlık hizmeti sunumu sırasında vatandaşların taleplerinin karşılanabilmesi için asgari iletişim koşullarının sağlanması ve karşılıklı saygı çerçevesinde bu iletişimin sürdürülmesi esastır. İletişim sorunlarının giderilmesi için topluma yönelik sağlık okuryazarlığı çalışmalarının erken çocukluktan itibaren verilmesi ve sağlık çalışanlarına iletişim eğitimlerinin verilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca çağın gereklerine göre e-sağlık uygulamalarının kullanımının yaygınlaştırılması ve belli sağlık hizmetlerinin bu yöntemlerle (tele tıp) gerçekleştirilmesi iletişim kaynaklı sorunların yaşanmasını azaltabilir (39). Sağlık hizmetlerinin sadece bilimsel bilgi ile değil insancıl bir yaklaşımla sergilenmesi sağlık hizmetlerinde kalite gelişimine katkı sunabilir (35).

Hizmet sorunu bağlamında tıbbi tedavi ve bakım hizmetleri, idari ve yönetsel süreçlerin vatandaşların beklenti ve ihtiyaçlarına cevap vermemesi yine önemli şikâyet başlıklarından birini oluşturmuştur. Çalışmamızda vatandaşların hizmet başvurusu sırasında karşılaştıkları hizmet sorunları (hekimin yerinde olmaması, mesai saatlerine uymama, randevusuz hasta bakmama) vatandaşların memnuniyetini azaltmış ve bu durum karşısında tepkisine yol açmış olabilir. Bunun yanında özellikle aile sağlığı merkezlerinde kendisi, eşi, çocuğu için ilaç yazdırmak veya direkt istirahat raporu istemek gibi uygunsuz hizmet talepleri de toplumumuzda azımsanmayacak düzeydedir. Hekimlik pratiğimizle de tecrübe ettiğimiz, ülkemizin kamu hizmetleri (okul, işyeri vb) işleyişinde özel durumları için saatlik izin veya mazeret izni talep eden vatandaşlara gerekli kolaylığı sağla(ya)mayan yöneticilerin vatandaşları sağlık tesislerine yönlendirmeleri ve toplumumuzun sosyokültürel dinamiğinde hasta değilken bile istirahat raporu talep etmenin olağan bir durum gibi algılanması bu durumların sık yaşanmasına neden olmuş olabilir. Özel sağlık tesislerinde ücret(lendirme) ile ilgili sorunlar, sağlık hizmeti sunucuları tarafından başvuru esnasında

sağlık hizmeti ihtiyacını öngörememeleri veya ilk başvuru anında özel sağlık kuruluşlarının vatandaşları eksik bilgilendirmeleri kaynaklı olabilir. Hem ulusal hem de uluslararası alanda yapılan meta-analizlerde ve çalışmalarda sağlık hizmetleriyle ilgili şikâyetlerde iletişim, hizmet sorunu ve ücretlendirme başlıklarının ön planda olduğu gösterilmiştir (5,34,38, 40,41). Özel sektörde ücret konusunda sağlık kuruluşlarının başvuru esnasında vatandaşlara gerekli bilgilendirmeyi yapması ve vatandaşların sağlık hizmetlerinin ücreti konusunda bilgiyi talep etmesi bu konudaki sorunların ortaya çıkmasını azaltabilir.

Üsküdar'da ve Sultanbeyli'de kamu ve özel sektörler arasında şiddet içerikli SABİM başvurularında gözlemlenen anlamlı farklılık ($p<0,01$) kamu sağlık tesisleri sayısının daha fazla ve daha yaygın olması ile vatandaşlar tarafından daha fazla tercih ediliyor olmalarıyla ilgili olabilir. Ayrıca vatandaşların kamu sağlık tesislerinde şikâyetlerini veya taleplerini iletebilecekleri mekanizmaları daha iyi biliyor olmalarıyla da ilişkili olabilir.

Araştırmamızda sağlık tesislerinin ikamet yerine göre şiddet içerikli SABİM başvurularında; kamu ve özel hizmet sorunu, özel iletişim ve uygunsuz hizmet talebi temalarında anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ($p<0,001$). Genel olarak kamu sağlık tesislerinin başta aile sağlığı merkezleri olarak ilk tercih ediliyor olmaları, özel sağlık tesislerine göre daha yaygın ve ulaşılabilir olmaları farklı eğitim ve sosyoekonomik düzeydeki vatandaşların beklentilerinin farklılaşmasına ve artmasına yol açmış olabilir. Bu durum da iş yükü ve hasta yoğunluğu fazla olan sağlık tesisleri varlığı ve personel yetersizliği faktörleri ile bağlantılı olabilir. Sultanbeyli, Üsküdar'a göre sosyoekonomik düzeyi daha düşük olan nüfusa sahiptir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan vatandaşların sağlık hizmetlerine erişimi ve kullanımı görece daha zor, sağlık hizmet talepleri çeşitlilik arz edebilir. Sağlık hizmetine sürecindeki zorluklar ve sorunlar bireylerin şikâyetlerinin nispeten artmasına yol açmış olabilir. Sağlık tesislerindeki aşırı kalabalık alanların varlığı, uzun bekleme süreleri, saygı görememe, bilgi(lendirme) eksikliği, dil bariyeri ve kültür farklılıkları vatandaşların şiddete eğilimleri için risk faktörleri olarak sıralanabilir (37,42-44). O nedenle sağlık hizmetlerinde vatandaş ve sağlık personeli memnuniyeti için sağlık personellerinin hizmet verilen bölgenin demografik ve sosyokültürel özelliklerini bilmesi ve ona göre iletişim konusunda geliştirilmeleri, sağlık tesislerinde stresle başa çıkma mekanizmalarının oluşturulması sağlık yöneticileri için kullanılacak müdahale biçimlerine örnek verilebilir. Diğer taraftan hem kamuda hem de özel sektörde iletişim ve hizmet sunumu ile ilgili şiddet içerikli şikâyetlerin sağlık kurumları yöneticileri tarafından elen alınmaları ve nedenlerinin tespiti yönelik saha araştırmalarının yapılması sorunların tespiti ve çözümünü konusunda faydalı olacaktır.

Sağlıkta şiddet olaylarının çoğunluğu sözel şiddet şeklinde meydana gelmektedir. Araştırmamıza konu şikâyetlerin tamamı sözlü/beyana dair şiddet ifadeleri içermektedir. Türkiye'de ve Dünya'da yapılan çeşitli meta-analizlerde sağlıkta şiddet olaylarının daha yüksek oranda (%61,2-%57,6-

%75,6) sözel şiddet şeklinde meydana geldiğini göstermiştir (15,16,45). Sözel şiddet ile ilgili gerekli kurumsal ve bireysel tedbirlerin alınması önemlidir. Nitekim gerekli tedbirlerin alınmasıyla hem olası daha büyük şiddet eylemlerinin önüne geçilmiş olur hem de vatandaş ve sağlık çalışanının memnuniyeti artırılabilir.

Araştırmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Araştırmaya konu şiddet içerikli SABİM başvurularındaki ifadeler yazarlar tarafından değerlendirilip şikayet başlıkları temalar şeklinde kategorize edilmiştir. Gerçekleşmiş SABİM şikayetlerinin değerlendirilmesi ile bu araştırmanın sağlıkta şiddetin önlenmesine yönelik nedenlerin ortaya konması açısından literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Araştırmamız SABİM üzerinden Üsküdar ve Sultanbeyli İlçe Sağlık Müdürlüklerine bildirim yapılan ve sadece şiddet beyanı içeren başvurulardan oluşmaktadır. Şiddet içeriklerini değerlendiren ülkemizdeki başlıca araştırmalardan biri olabilecektir. Fakat araştırma niteliği tanımlayıcı olduğu ve SABİM sistemi üzerinden sadece yaş, cinsiyet, ikamet yeri gibi sınırlı sayıda sosyodemografik özelliklere ulaşılabildiğinden detaylı analizler ve nedensel ilişkiler değerlendirilememiştir. Ayrıca araştırmaya konu başvurular sadece vatandaşların şiddet içerikli şikayet beyanından oluştuğu için sağlık hizmetlerindeki işleyiş hakkında sadece vatandaş gözüyle bir değerlendirmeye olanak sağlamaktadır.

Sonuç

Araştırmamızda SABİM başvurularının büyük bir çoğunluğu kamu sektörüyle ilgili gerçekleşmiştir. Şikayetler en çok hekimlerle özellikle de aile hekimleri ile ilgili oluşturulmuştur. Kamuda ve özel sektörde en sık iletişim, hizmet sorunu başlıklarında şikayetler gerçekleşmiştir. Şiddet içerikli SABİM başvuruları, ikamet yeri ve başvurunun kimin adına yapıldığı durumundan etkilenmiştir.

Sağlık hizmetlerinde sıklıkla şikâyet konusu olan başta iletişim ve hizmet sorunu gibi sağlıkta şiddete yol açan risk faktörlerinin ve şikâyetlere sebep olan asıl nedenlerin belirlenmesi için araştırma ilimizde daha fazla sayıda ilçenin dahil edileceği saha araştırmalarının yapılması sorunların çözümlüne katkı sağlayacaktır.

Hem araştırma bölgemiz gibi kalabalık nüfusa sahip illerde hem de tüm Türkiye’de kamu sağlık tesislerinde toplumun ihtiyaçlarına cevap verecek düzeyde nitelikli sağlık personellerinin istihdam edilmesi, hizmet sunumu sırasında gerekli olan eşgüdüm ve koordinasyonun sağlanması vatandaşların ihtiyaç duydukları hizmeti daha etkin ve hızlı almalarını kolaylaştıracaktır. Kamuda çalışan sağlık meslek mensuplarına iletişim ve stresle başa çıkma becerilerini geliştirecek fırsatların sunulması, şiddete maruz kalmalarını önleyecek yasal ve politik düzenlemelerin yapılması ve kurumsal destek mekanizmalarının oluşturulması sağlık çalışanlarında hem toplum hem de kurum düzeyinde güven duygusunun gelişmesine yardımcı olacaktır.

Toplumda sağlık okuryazarlığını geliştirecek faaliyetlerinin

okul öncesi dönemden başlayarak tüm yaş gruplarına yönelik sunulması vatandaşların sağlık hizmetlerine ve sağlık çalışanlarına hak ettikleri saygı ve özeni göstermelerini sağlayacaktır.

Etik onam: Araştırma için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 13.10.2022 tarih ve 869 sayılı karar ile izin alınmıştır. Ayrıca çalışma için İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü’nden araştırma izni 24.02.2023 tarih ve 210027020 sayılı yazısı ile alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.A.S., M.A., Y.T.

Literatür Tarama: M.S.D., M.A.S., M.A., Y.T.

Tasarım: M.S.D., M.A.S., M.A., Y.T.

Veri toplama: M.A.S.; M.A., Y.T.

Analiz ve yorum: M.S.D., M.A.S., M.A.

Makale yazımı: M.S.D., M.A.S., M.A.

Eleştirel incelenmesi: M.S.D., M.A.S. M.A, Y.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Horay Z. Ekonomik Kalkınma Sürecinde, Türkiye’de Sağlık Sektörü ve Harcamaları. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Kültür Üniversitesi, 2022.
2. Yıldız B. Sağlık Hizmetlerinin sunumu, kullanımı ve finansmanı. Sağlık işletmelerinde finansal performans. 1. Baskı, Hyperlink Yay, İstanbul, 2020:26-30.
3. Değer MS, İşsever H. Service Quality and Related Factors in Primary Health Care Services: A Cross-Sectional Study. Healthcare. 2024;12(10):965.
4. Yanık A, Arslan FN. Hasta Hakları İhlali Durumunda Yapılan Şikâyet Başvurularının Analizi. Türkiye Klinikleri J Med Ethics. 2020;28(3):403-14.
5. Yıldırım RF, Kumru S. Hasta Şikâyetleri ve Tatmininin Sağlık Bakanlığı İletişim Merkezine Yapılan Başvurular ile Değerlendirilmesi: İstanbul-Kadıköy Örneği. Eurasian Journal of Health Technology Assessment. 2021; 5(2):124-137.
6. Liang Y, Wang H, Tao X. Quality of life of young clinical doctors in public hospitals in China’s developed cities as measured by the Nottingham Health Profile (NHP). International journal for equity in health. 2015;14:1-12.
7. Bayram B, Çetin M, Oray NÇ, Can İÖ. Workplace violence against physicians in Turkey’s emergency departments: a cross-sectional survey. BMJ open. 2017;7(6):e013568.
8. Aslan ÖD, Bucak AA. SABİM başvuruları. Int J Environ Res Public Health. 2020;6(8):44-5.
9. Mento C, Silvestri MC, Bruno A, Muscatello MRA, Cedro C, Pandolfo G, Zoccali RA. Workplace violence against healthcare professionals: A systematic review. Aggression and violent behavior. 2020;51:101381.
10. Lim MC, Jeffree MS, Saupin SS, Giloi N, Lukman, KA. Workplace violence in healthcare settings: the risk factors, implications and collaborative preventive measures. Annals of Medicine and Surgery. 2022;78:103727.
11. Bıçkıcı F. Sağlık çalışanlarına yönelik şiddet ve neden olan faktörler: Bir devlet hastanesi örneği. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi. 2013;5(1):43-56.

12. de Looft P, Nijman H, Didden R, Embregts P. Burnout symptoms in forensic psychiatric nurses and their associations with personality, emotional intelligence and client aggression: A cross-sectional study. *Journal of psychiatric and mental health nursing*. 2018;25(8):506-516.
13. Mutlu HH, Mutlu HH, Ankaralı, H. Hasta Şikâyetlerinin Defansif Tıp Uygulamalarına Etkisi: İkincil Mağdur Aile Hekimleri mi?. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*. 2019;24(3):237-243.
14. Spelten E, van Vuuren J, O'Meara P. et al. Workplace violence against emergency health care workers: What Strategies do Workers use?. *BMC Emerg Med*. 2022;22(1): 78.
15. Lu L, Dong M, Wang SB, Zhang L, Ng CH, Ungvari GS, Xiang YT. Prevalence of workplace violence against health-care professionals in China: a comprehensive meta-analysis of observational surveys. *Trauma, Violence, & Abuse*. 2020;21(3):498-509.
16. Alshahrani M, Alfaisal R, Alshahrani K, Alotaibi L, Alghoraibi H, Alghamdi E, Aljumaan M. Incidence and prevalence of violence toward health care workers in emergency departments: a multicenter cross-sectional survey. *International journal of emergency medicine*. 2021;14:1-8.
17. Hu Y, Luo Q, Li R, Zhang M, Wang Y, Su P, Huang Y. Anti-violence measures developed by ILO and WHO: Analysis of the prevalence of workplace violence and the effects of implementation in a general hospital in China. *Frontiers in public health*. 2022;10:1049832
18. Mete B, Değer M, Pehlivan E. Doktorlarda mesleki tükenmişlik sendromuna çalışma yaşam kalitesinin etkisi. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*. 2020; 25(2):94-101.
19. Lyver B, Gorla J, Schulz-Quach C. et al. Identifying quality indicators to measure workplace violence in healthcare settings: a rapid review. *BMC Emerg Med*. 2024;24: 29. <https://doi.org/10.1186/s12873-024-00943-w>.
20. Seçtim H. Sağlıkta Dönüşüm Programı Üzerine Bir Değerlendirme. *Management and Political Sciences Review*. 2019;1(1):117-133.
21. <https://www.uskudar.bel.tr/tr/main/erehber/hastaneler/35> (Erişim Tarihi: 03.08.2024).
22. <https://shgmozelhasdb.saglik.gov.tr/TR-53567/ozel-hastane-listesi-faal.html> (Erişim Tarihi:03.08.2024).
23. Alay D, Tüfekci N. Pandemi Süreci Ve Sonrasında Sağlık Bakanlığı Dijital Uygulamaları. *SDÜ Sağlık Yönetimi Dergisi*. 2023;5(2):73-87.
24. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/48054/0/siy202205042024pdf.pdf> (Erişim Tarihi:03.08.2024).
25. Yaman Z, Kavuncu B. Özel Hastanelere Yapılan Çevrimiçi Şikâyetlerin İçerik Analizi İle İncelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*. 2020;21(2):282-297.
26. Öztaş BE, Dirican O, Tengilimoğlu D. Sağlık İşletmelerinde Hasta Şikâyetlerinin Değerlendirilmesi. *Al Farabi Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi*. 2019;4(4):108-119.
27. Mutlu H. Covid-19 Salgını Süresince Hasta ve Yakınlarının şikâyetlerindeki Değişikliklerin Retrospektif Analizi. Yüksek Master's thesis, Bursa Uludağ University, Turkey, 2021.
28. Amarat M, Güneş D. Hizmet deneyimi sonucu olumsuz hasta davranışlarında algılanan kurumsal itibarın aracı rolü. *Karmanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Dergisi*. 2023;25(44):348-363.
29. Can Ç, Sarhan A, Güllüpinar B, Koran S, Bülbül E, Ünlüer EE. Rashomon Effect of the COVID-19 Pandemic on Doctor-Patient Communication in Emergency Departments. *International Medical Journal*. 2023;30(3):151-154.
30. Hoşgör H, Cengiz E. Sağlık Hizmetlerinden Şikâyetçi Olan Bireylerin Genel Profili Ve Şikâyet Nedenleri: Türkiye Merkezli Bir Sistemik Derleme. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2020;23(1):191-217.
31. Yazıcıoğlu B, Yardan ED. Evaluation of the applications to the patient rights unit. *Black Sea Journal of Health Science*. 2021;4(3):246-251.
32. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/439/0/hybupdf.pdf> (Erişim Tarihi:22.10.2024).
33. Çelik GO, Arabacı LB, Ejder BG. Sağlık Bakım Uygulamalarında Tıbbi Hata Şikâyet Olgularının İncelenmesi: Retrospektif Bir Çalışma. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 38(2):109-117.
34. Karaduman ME, Hocaoğlu A, Sabak M, Zengin S. (2023). Analysis of The Complaints of The Patients and Their Relatives to Healthcare Professionals. *Journal of Contemporary Medicine*. 2023;13(1):72-77.
35. Wei H, Ming Y, Cheng H, Bian H, Ming J, Wei TL. A mixed method analysis of patients' complaints: Underpinnings of theory-guided strategies to improve quality of care. *international journal of nursing sciences*. 2018;5(4):377-382.
36. Kaya E, Tanır F. Acil Servis Hekimlerinin Şiddet ve Adli Olaylara Maruziyet Durumlarının İncelenmesi. *Adli Tıp Bülteni*. 2020;25(3):191-197.
37. Can A, Ayvaz B, Müslümanoğlu MH. Bir Genel Sekreterliğe Bağlı Hastaneler İle İlgili Hasta Şikâyet Sistemlerinin Değerlendirilmesi. *Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi*. 2015;(6):44-53.
38. Yalçınkaya D, Güçlü A. Hastanelerde Hasta Şikâyetlerinin Değerlendirilmesi: Bir Vakıf Üniversite Hastanesi Örneği. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2023;26(1):65-84.
39. Yıldırım A. Kamu Yönetiminde Sağlık Politikalarındaki Dönüşüm: E-Sağlık Uygulamaları. *Kuram ve Uygulamada Sosyal Bilimler Dergisi*. 2022;6(2):125-140.
40. Çınar C, Erbay E, Çeliker G, Yıldırım AS. Evaluation of Online Patient Complaints Regarding City Hospitals in Türkiye During the COVID-19 Pandemic: A Content Analysis Study. *Patient Experience Journal*. 2024;11(1):121-130.
41. Reader TW, Gillespie A, Roberts J. Patient complaints in healthcare systems: a systematic review and coding taxonomy. *BMJ Quality & Safety*. 2014;23:678-689.
42. Stathopoulou HG. Violence And Aggression Towards Health Care Professionals. *Health science journal*. 2007; (2):1-7.
43. Berlanda S, Pedrazza M, Fraizzoli M, de Cordova F. Addressing risks of violence against healthcare staff in emergency departments: the effects of job satisfaction and attachment style. *BioMed research international*. 2019(1):5430870.
44. Zainal N, Rasdi I, Saliluddin SM. The Risk Factors of Workplace Violence among Healthcare Workers in Public Hospital. *Malaysian Journal of Medicine & Health Sciences*. 2018, 14(SP2):120-27.
45. Liu J, Gan Y, Jiang H, et al. Prevalence of workplace violence against healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*. 2019;76:927-937

A New Method And An Algorithm For Non-Deflating Foley Catheter Balloons

İndirilemeyen Foley Kateter Balonları İçin Yeni Bir Yöntem ve Algoritma

Hakan TÜRK¹, Erkan ARSLAN², Sıtkı ÜN³, Mustafa KARABIÇAK⁴, Arda TONGAL²

¹Department of Urology, Private Öztan Hospital, Uşak, TÜRKİYE

²Department of Urology, Uşak University, Faculty of Medicine, Uşak, TÜRKİYE

³Department of Urology, Pamukkale University, Faculty of Medicine, Denizli, TÜRKİYE

⁴Department of Urology, Batman Training and Research Hospital, Batman, TÜRKİYE

Abstract

Background: In rare cases, the catheter balloon cannot be deflated during catheter removal or replacement. In this study, we aimed to create a treatment algorithm for patients whose catheter balloon could not be deflated and to evaluate the effectiveness of a newly applied method.

Materials and Methods: 55 male patients who applied to our clinic between January 2020 and July 2023 because the foley catheter could not be removed were evaluated. The methods applied in line with the algorithm we applied in our clinic were evaluated in terms of complications. However, a new method that has not been described before in the literature was evaluated in terms of complications and effectiveness

Results: A total of 55 patients were included in the study. The average age of the patients was 73.8 years. The average foley catheter stay was 14.9±8 days. When we examine the reasons for patients' catheterization; A catheter was placed in 5 patients, due to neurogenic bladder, 30 patients due to immobility, and 10 patients due to inability to urinate due to bladder outlet obstruction. All patients were successfully treated with the algorithm we applied.

Conclusions: In rare cases, failure to deflate the foley catheter balloon is a very disturbing situation for patients. However, complications, mostly minor, may occur during treatment. We think that this method and algorithm we have described is a method that can be used safely like other methods.

Keywords: Catheter, Balloon, Algorithm

Öz

Amaç: Nadir durumlarda, foley kateter çıkarma veya değiştirme sırasında foley kateter balonu indirilemez. Bu çalışmada, foley kateter balonu indirilemeyen hastalar için bir tedavi algoritması oluşturmayı ve yeni uygulanan bir yöntemin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak 2020 ile Temmuz 2023 arasında kliniğimize foley kateterin çıkarılmaması nedeniyle başvuran 55 erkek hasta değerlendirildi. Kliniğimizde uyguladığımız algoritma doğrultusunda uygulanan yöntemler komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Ancak, literatürde daha önce tanımlanmamış yeni bir yöntem de komplikasyonlar ve etkinlik açısından değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 73,8 yıl olarak bulundu. Ortalama foley kateter kalış süresi 14,9±8 gündü. Hastaların kateterizasyon nedenlerine baktığımızda; 5 hastaya nörojenik mesane, 30 hastaya hareket kısıtlılığı ve 10 hastaya mesane çıkım obstrüksiyonu nedeniyle idrar yapamama sebebiyle kateter takılmıştı. Tüm hastalar, uyguladığımız algoritma ile başarıyla tedavi edildi.

Sonuç: Nadir durumlarda foley kateter balonunun söndürülememesi, hastalar için oldukça rahatsız edici bir durumdur. Ancak, tedavi sırasında çoğunlukla hafif olan bazı komplikasyonlar meydana gelebilir. Tanımladığımız bu yöntem ve algoritmanın, diğer yöntemler gibi güvenle kullanılacak bir yöntem olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Foley kateter, Balon, Algoritma

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Hakan TÜRK

Department of Urology, Private Öztan Hospital, Uşak, TÜRKİYE

E-mail: hkntrk000@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 30.10.2024

Accepted / Kabul tarihi: 27.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1574370

Introduction

Foley catheter placement is used for follow-up of intake output chart, treatment of acute retention, hematuria monitoring in patients with macroscopic hematuria, and drainage in immobile patients. However, when they remain in place for 30 days or more, complications such as urinary tract infection, calcification of the catheter, bladder stone formation, failure to deflate the foley catheter balloon, encrustation, obstruction of the foley catheter, and urethral stenosis often occur (1,2). These complications are more common in long-term foley catheter use, but can also be seen in short-term foley catheter use. The most important reason for this is the faulty valve system of the foley catheter balloon. In rare cases, the foley catheter balloon cannot be deflated during foley catheter removal or replacement, and urology consultation is required.

Various techniques have been described in the literature regarding the failure to deflate the foley catheter balloon. Popping the balloon by over-inflating it, deflating the balloon by cutting the distal part of the balloon channel, lowering the balloon from the balloon channel using chemicals such as ether and chloroform, and deflating the balloon by sending a guide wire through the balloon channel are some of the reported techniques (3-6). Direct bursting of the balloon via transrectal or suprapubic route with a needle is among other methods (7,8). Popping the balloon under direct vision using cystoscopy is also among the reported methods (9). The primary aim is to keep patient comfort at the highest level while removing the catheter without leaving any pieces behind.

In this study, we aimed to evaluate the methods used in the treatment of patients whose foley catheter balloon could not be deflated and to evaluate the effectiveness of the treatment algorithm we applied in our clinic.

Materials and Methods

The data of 55 male patients who applied to our clinic between January 2020 and July 2023, because the catheter could not be removed were evaluated retrospectively.

The patients' ages, reasons for catheterization, complications, visual pain score (VPS) and length of stay with the catheter were recorded. Catheters whose balloon could not be deflated were treated within the framework of the algorithm used in our clinic and our own method (Figure 1).

The new method we defined: The bladder was inflated with 200 cc of SF, then the balloon was inflated with 30 cc of air, allowing the balloon to approach the anterior bladder wall with the effect of the air in the bladder, and it was easily popped with a dental needle using USG. In this process, the reason why the balloon is not inflated until it is popped with air is that as the volume of the balloon increases, the probability of balloon fragments forming increases, resulting in bladder pain due to stretching. Therefore, in this method we have described, the balloon is inflated with a maximum of 30 cc of air and the possibility of balloon fragments is reduced. No fragments were formed in any of the 35 patients to whom this method was applied.

The catheter balloons of patients whose catheter balloons were removed were carefully evaluated for residual balloon fragments. Cystoscopy was performed in 3 of the 11 patients whose balloon was burst by inflating the balloon with water, which was the first method, and in 1 of the patients, whose balloon was burst by the fifth method, TRUS, in whom residual fragment was suspected. Before applying TRUS method, the patient was administered a single dose of second generation cephalosporin. Residual fragment was removed. Other patients were not considered to have residual fragments. Complications seen in patients to whom these methods were applied are summarized in Table 1.

Statistical Analysis

For statistical evaluation study data from IBM's SPSS Statistics 22 (IBM SPSS) program was used. As descriptive statistical methods; Mean, standard deviation and frequency were used. Since there was no control group, comparative analysis was not performed.

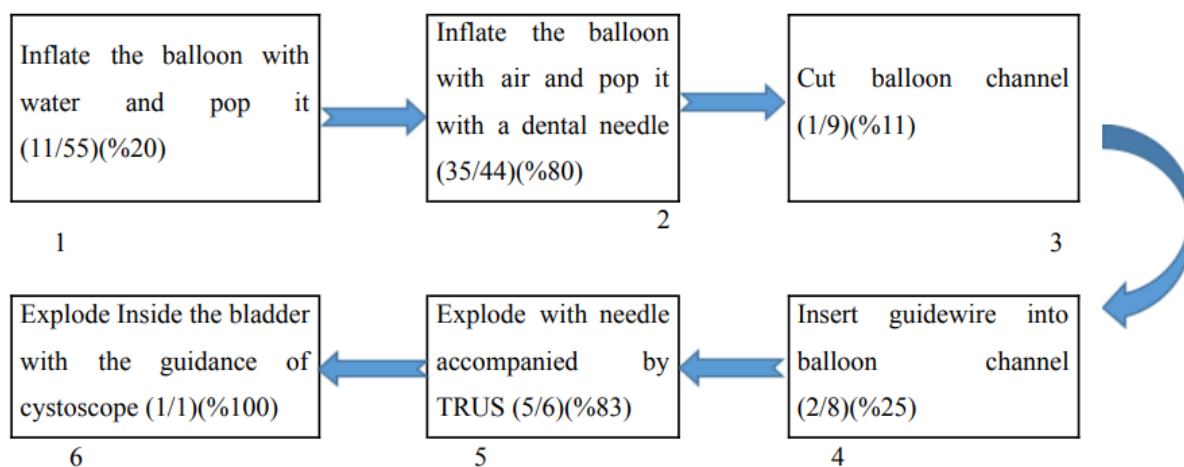


Figure 1: Treatment algorithm and success rates in catheters whose balloon cannot be deflated

Table 1. Complication Rates According to the Method Applied

Method	Pain (VAS scor)	Hematüria	Rectal bleeding	Residue Fragman	Fever
Inflate the balloon with water and pop it (11 patients)	4	1	0	3	0
Inflate the balloon with air and pop it with a dental needle (35 patients)	3	1	0	0	0
Cut balloon channel (1 patient)	1	0	0	0	0
Insert guidewire into balloon channel (2 patients)	1	0	0	0	0
Explosion with needle accompanied by TRUS (5 patients)	6	2	2	1	1
Explode in the bladder with the guidance of cystoscope (1 patient)	4	1	0	0	0
Total		5	2	4	1

Results

A total of 55 patients were included in the study. All Foley catheters that were used in patients and could not be removed were latex. The average age of the patients was 73.8 years. The average catheter stay was 14.9±8 days.

When we examine the reasons for patients' catheterization; A catheter was placed in 5 patients, due to neurogenic bladder, 30 patients due to immobility, and 10 patients due to inability to urinate due to bladder outlet obstruction (BOO) (Table 2).

Table 2. Reasons for catheter insertion

	Total
Tracking of Intake and Output	5
Neurogenic Bladder	10
Immobile Patient	30
Bladder Outflow Obstruction	10
Total	55

In all of these patients, the method of popping the balloon by inflating it with water was first tried, and it was successful in 11 (20%) patients. In these patients, the VPS score was seen as 4, and in 3 patients, cystoscopy was performed and residual fragments were removed due to suspicion of residual fragments. In the other 44 patients, the second step was taken because the balloon could not be inflated. 35 (80%) of the remaining 44 patients were successfully treated with our newly described method. In patients where this method was used, VPS was 3 and only one patient had minimal hematuria that did not require treatment. In 9 patients in whom air did not pass through the catheter balloon channel, the third step in the algorithm was started. In this step, the valve of the balloon channel is cut and an attempt is made to eliminate any obstruction due to the valve. This step was successful in only 1 of 9 patients (11%). In the fourth step, the hard part of the sensor guide is sent through the balloon channel, which is cut, and possible encrustation is attempted to be opened within the balloon channel. This method was successful in 2 of 8 patients (25%). No complications were observed in any patient with this method and VPS was found to be 1. In the next stage, the patient is guided by transrectal

ultrasound and a prostate biopsy kit is used to pass the Chiba needle through the prostate and target the balloon in the bladder. This method was successful in 5 of 6 patients (83%). The average VAS in patients using this method was 6. In addition, hematuria was observed in two patients, rectal bleeding was observed in 2 patients, and high fever above 38° was observed in one patient after the procedure. In a patient in whom all these methods failed, the catheter was pushed into the bladder using a cystoscope under spinal anesthesia and the balloon was burst with a laser. In this method, the patient's VPS score was 4 after the procedure and temporary hematuria was observed.

Discussion

Foley catheter is used in patients for many purposes in daily practice. Approximately 15-20% of hospitalized patients have a foley catheter inserted (10). One of the rare complications of foley catheter insertion, in addition to complications such as infection, hematuria, urethral stricture and urethral injury, is the inability to remove the catheter as a result of the balloon not being deflated. Since patients are consulted to urologists after various unsuccessful manipulations to remove the catheters, some simple methods to deflate the balloon cannot be applied (11). Therefore, the need to create such an algorithm arose. One of the reasons why the balloon cannot be deflated may be due to faulty manufacturing of the valve mechanism in the inflation channel. Another reason is the isotonic inflation of the balloon and the obstruction of the canal as a result of the crystallization of this fluid (12).

Popping the catheter balloon by inflating it with water is another simple method. First of all, the bladder is filled with 200 cc of water to minimize bladder trauma. The catheter balloon is inflated with water until it bursts, usually 10 to 15 times its capacity (13). The main complications of this technique are bladder rupture and residual fragment formation. If a residual fragment is suspected, the residual fragment should be removed with a cystoscope and foreign body forceps (14). In this study, it is included as the method that should be applied in the first step of our algorithm. Additionally, this method was successful in 11 (20%) of the 55 patients to whom we applied it. In 3 of the patients, cystoscopy was performed due to suspicion of residual fragments and residual

fragments were removed. Additionally, the VPS score in patients due to balloon inflation was 4. In this method, if the balloon channel is obstructed due to encrustation, the method fails because there will be no water passage.

The biggest advantage of the radiological methods used to lower the catheter balloon is that it bursts the catheter balloon under direct vision. The most commonly used method for this purpose is USG. Popping the catheter balloon with a 22 G needle through the suprapubic route using USG is one of the frequently used methods (15, 16). However, the disadvantage of this method is that the balloon is deep and it is difficult to pop it due to the movement of the balloon when popping it with a needle. When studies in the literature are examined, the catheters of the patients were removed successfully and no complications were reported (2,17). This method is modified and the balloon is inflated with 30 cc of air and the bladder is inflated with 200 cc of sf. The balloon containing air approaches the anterior bladder wall with the buoyant force of the water and can be easily popped with a dental needle under USG guidance. Additionally, since the balloon is not inflated too much, the possibility of residual fragments is reduced. In this study, this method was successful in 35 (80%) of 44 patients.

The VPS score of our patients was 3, and minimal bleeding hematuria that did not require any treatment was observed in 1 patient. No residual fragments occurred in any of our patients. For these reasons, we include this new method in the second step of our algorithm. When we compared the method we described with other methods in the literature in terms of complications and success, we saw that the new method we used was safe and gave successful results.

When we examine the catheter balloon deflation methods in the literature, cutting the inflation port distally is one of the simplest methods. By cutting the inflation port distally, the fluid inside the balloon is drained and the catheter is removed. If the obstruction is more proximal, this method will fail (13). In our study, this method was used in 9 patients and was successful in 1 patient. In our algorithm, this method is in the third step. Because after the balloon channel is cut, inflation with water or air becomes difficult. Therefore, other methods should be tried without cutting the balloon channel.

In a series of 11 patients, Bui et al. used a hydrophilic guidewire to deflate the catheter balloon. They resolved the obstruction by sending a hydrophilic guide wire through the catheter balloon channel and allowed the water in the balloon to drain (18,19). The disadvantage of this method is the possibility of damaging the bladder since the hard side of the guidewire is used (18,19). In our study, the catheter was removed using this method in 2 of 8 patients (25%), and no complications were observed in any of the patients. The VAS score was 1 in these patients.

Among the methods using USG, transrectal USG (TRUS) and catheter balloon descent method have also been used. In a study, the catheter balloon was burst using TRUS and an 18 G trucut needle, and no complications were observed in any

patient (8). However, some potential complications are possible in the application of this method. Serious side effects such as intestinal injury and acute prostatitis may occur (20). In addition, compared to other methods, it is quite uncomfortable in terms of patient comfort. In our study, this method was successful in 5 of 6 patients (83%). It was observed that the VPS score in these patients was 6, higher than all other methods. Temporary hematuria occurred in 2 patients, transient rectal bleeding in 2 patients, residual balloon fragment in 1 patient, and high fever due to acute prostatitis in 1 patient.

If all these methods are ineffective, the last method is to cut the catheter as proximally as possible, enter it with a cystoscope under spinal or general anesthesia, and burst the balloon with laser or foreign body forceps (9). Although the application of anesthesia in this method is seen as a disadvantage of the procedure, it is very effective in terms of evaluating residual fragments and patient comfort. This method is applied in the last step of our algorithm. In this study, this method was applied to only 1 patient where all other methods failed, and it was successful. A transient hematuria was observed in this patient and the VPS score was 4.

Study Limitations

The fact that the study is retrospective is a shortcoming of our study. We think that our study is valuable because a new method was used in our study and this method gave similar results to other methods in the literature. In addition, we think that our study is valuable in terms of the number of patients and the limited number of patients in the literature on the subject. Thus, the fact that it has introduced an algorithm for catheters whose balloons cannot be deflated also makes our study valuable.

Conclusion

Although the failure to deflate the catheter balloon is not common, it is a situation that disturbs patients greatly. However, complications, mostly minor, may occur during treatment. We think that this method we have described is an effective and safe method to use, like other methods described in the literature.

Ethical Approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of Uşak University (Approval date and number: 2023/246-246).

Author Contributions:

Concept: H.T., E.A.

Literature Review: H.T., E.A., M.K., A.T.

Design : H.T., E.A., M.K., S.Ü.

Data acquisition: H.T., E.A., S.Ü., A.T.

Analysis and interpretation: H.T., E.A., S.Ü., M.K., A.T.

Writing manuscript: H.T., S.Ü.

Critical revision of manuscript: H.T., E.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.



Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Ndirangu K, Ngugi M. Problems of indwelling Foley catheters. *East Afr Med J.* 1994;71(2):132-4.
2. Godwin RJ, Lloyd SN. The non-deflating Foley catheter. *Br J Clin Pract.* 1990;44(11):438-40.
3. Chin PL, Singh RK, and Athey G: Removal of retained urinary catheters. *Br J Urol.* 1984;56:185-7.
4. Sood SC, and Sahota H: Removing obstructed balloon catheter. *BMJ* 1972;4:735.
5. Browning GP, Barr L, and Horsburgh AG: Management of obstructed balloon catheters. *BMJ.* 1984;289:89-91.
6. Hessel JM: Removal of Foley catheter when balloon does not deflate (letter). *Urology.* 1983;22:219.
7. Moskovich R: Suprapubic puncture for non-deflating urethral balloon catheters: a safe method of deflation. *J R Coll Surg Edinb.* 1984;29:181-3.
8. Collins GN: Catheter balloon rupture using transrectal ultrasound. *J Urol.* 1993;149:91.
9. Saxena A, Khanna S, and Vohra BK: Endoscopic management of undeflatable Foley catheter balloon. *Br J Urol.* 1992;69:217-218.
10. Williams JC, Doebler RW, Curtis MR, Richardson JR. Deflation techniques for faulty Foley catheter balloons: presentation of a cystoscopic technique. *Tech Urol* 1996;2:174-7.
11. Daneshmand S, Youssefzadeh D, Skinner EC. Review of techniques to remove a Foley catheter when the balloon does not deflate. *Urology.* 2002 Jan;59(1):127-9.
12. Robert J. Hamilton, Michael A. S. Jewett, and Antonio Finelli. An efficient solution to the retained foley catheter. *Urology.* 2006;68:1109-11.
13. Khan SA, Landes F, Paola AS, Ferrarotto L. Emergency management of the nondeflating Foley catheter balloon. *Am J Emerg Med.* 1991;9(3):260-3.
14. Murphy GF, Wood DP. The use of mineral oil to manage the non-deflating Foley catheter. *J Urol.* 1993;149:89-90.
15. Moffat LE, Teo C, Dawson I. Ultrasound in management of un-deflatable Foley catheter balloon. *Urology* 1985;26:79.
16. Kleeman FJ. Technique for removal of Foley catheter when balloon does not deflate. *Urology* 1983;21:416.
17. Carr LK. An alternative to manage a nondeflating Foley catheter in women. *J Urol.* 1995;153:716-7.
18. Gülmez I, Ekmekcioglu O, Karacagil M. A comparison of various methods to burst Foley catheter balloons and the risk of free-fragment formation. *Br J Urol* 1996;77:716-8.
19. Bui HT, Agarwal D, Clarke A. An easy method of deflating a blocked Foley balloon. *Austr New Zeal J Surg.* 2002;72(11):843.
20. Utlu A, Guclu Utlu S, Aksakalli T, Cinislioglu AE, Demirdogen SO, Karabulut I. Undeflatable Transurethral Catheter Balloons Management. *Grand J Urol* 2023;3(3):80-4.

Synergistic Effect of Aerobic Exercise Intensity and Creatine Monohydrate Supplementation on Energy Metabolism Biomarkers in Mice Cardiac Ventricular Muscle Tissue

Aerobik Egzersiz Yoğunluğunun ve Kreatin Monohidrat Takviyesinin Fare Kardiyak Ventrikül Kas Dokusunda Enerji Metabolizması Biyobelirteçleri Üzerindeki Sinerjitik Etkisi

Hakim ÇELİK¹ , Abdullah TAŞKIN² 

¹Department of Physiology, Faculty of Medicine, Harran University, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Harran University, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: To investigate the combined effects of creatine monohydrate (CrM) supplementation and different intensities of aerobic exercise on key biomarkers of energy metabolism in cardiac ventricular muscle tissue of mice.

Materials and Methods: Forty-two male BALB/c mice were randomly assigned to six groups (n=7 per group): control (C), CrM supplementation without exercise (C+CrM), low-intensity exercise (LIE), LIE with CrM supplementation (LIE+CrM), high-intensity exercise (HIE), and HIE with CrM supplementation (HIE+CrM). Over eight weeks, exercise groups underwent treadmill training five days per week, while CrM groups received a diet enriched with 4% CrM. Key biomarkers—myocyte enhancer factor 2A (MEF2A), monocarboxylate transporter 1 (MCT1), pyruvate dehydrogenase (PDH), peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α), and mitochondrial transcription factor A (TFAM)—were quantified in cardiac ventricular muscle tissue using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: The LIE+CrM group showed significant upregulation of MEF2A compared to the C+CrM group (p<0.05). PDH levels were significantly higher in both the LIE+CrM and HIE+CrM groups compared to the C and C+CrM groups (p<0.05). PGC-1 α levels were highest in the LIE+CrM group, approaching statistical significance (p = 0.051). TFAM expression was significantly elevated in the LIE+CrM group compared to the LIE, HIE, and C+CrM groups (p<0.05). MCT1 levels exhibited a non-significant trend toward increase in the LIE+CrM group.

Conclusions: CrM supplementation combined with low-intensity aerobic exercise significantly enhances key biomarkers associated with mitochondrial biogenesis and energy metabolism in cardiac ventricular muscle tissue. These findings suggest a synergistic effect that could optimize cardiac energy metabolism and improve cardiovascular health.

Keywords: Creatine monohydrate; Aerobic exercise intensity; Cardiac energy metabolism; Mitochondrial biogenesis

Öz

Amaç: Kreatin monohidrat (CrM) takviyesinin ve farklı yoğunluktaki aerobik egzersizin farelerin kardiyak ventrikül kas dokusundaki enerji metabolizmasının temel biyobelirteçleri üzerindeki kombine etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Kırk iki erkek BALB/c faresi rastgele altı gruba ayrıldı (grup başına n=7): kontrol (C), CrM takviyesi (C+CrM), düşük yoğunluklu egzersiz (LIE), CrM takviyesiyle LIE (LIE+CrM), yüksek yoğunluklu egzersiz (HIE) ve CrM takviyesiyle HIE (HIE+CrM). Sekiz hafta boyunca, egzersiz grupları haftada beş gün koşu bandında egzersiz uygulanırken, CrM grupları %4 CrM ile zenginleştirilmiş bir diyet aldı. Anahtar biyobelirteçler; miyosit güçlendirici faktör 2A (MEF2A), monokarboksilat taşıyıcı 1 (MCT1), pirüvat dehidrogenaz (PDH), peroksisom proliferatör aktive reseptör gama koaktivatör 1-alfa (PGC-1 α) ve mitokondriyal transkripsiyon faktörü A (TFAM) ELISA testleri kullanılarak kardiyak ventrikül kas dokusunda kantifize edildi.

Bulgular: LIE+CrM grubu, C+CrM grubuna kıyasla MEF2A'da önemli bir artış gösterdi (p<0,05). PDH seviyeleri, hem LIE+CrM hem de HIE+CrM gruplarında, C ve C+CrM gruplarına kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (p<0,05). PGC-1 α seviyeleri, LIE+CrM grubunda en yüksek ve istatistiksel anlamlılığa yaklaşıyordu (p=0,051). TFAM ekspresyonu, LIE+CrM grubunda, LIE, HIE ve C+CrM gruplarına kıyasla önemli ölçüde yüksekti (p<0,05). MCT1 seviyeleri, LIE+CrM grubunda anlamlı olmayan bir artış eğilimi gösterdi.

Sonuç: Düşük yoğunluklu aerobik egzersizle birleştirilen CrM takviyesi, kardiyak ventrikül kas dokusunda mitokondriyal biyogenez ve enerji metabolizmasıyla ilişkili temel biyobelirteçleri önemli ölçüde artırır. Bu bulgular, kardiyak enerji metabolizmasını optimize edebilecek ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirebilecek sinerjik bir etkiye işaret ediyor.

Anahtar kelimeler: Kreatin monohidrat; Aerobik egzersiz yoğunluğu; Kardiyak enerji metabolizması; Mitokondriyal biyogenez

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Hakim ÇELİK

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Harran University, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: hakimcell@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 25.10.2024

Accepted / Kabul tarihi: 03.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1573754

Introduction

The intricate balance of energy metabolism in cardiac tissue is fundamental to maintaining cardiovascular health, as the heart requires a continuous supply of adenosine triphosphate (ATP) to support contraction and other metabolic processes. Mitochondria, the primary site of ATP production, play a crucial role in this process, and dysfunctions in mitochondrial energy metabolism have been implicated in the pathogenesis of numerous cardiovascular diseases, including heart failure and ischemia-reperfusion injury (1–3). Optimizing mitochondrial function through lifestyle and pharmacological interventions has emerged as a promising strategy to prevent or delay the progression of cardiac pathologies (2,4).

Aerobic exercise is widely recognized as one of the most effective non-pharmacological interventions to enhance mitochondrial biogenesis, oxidative phosphorylation, and energy metabolism in cardiac tissue (5–7). Recent advances in exercise physiology suggest that the benefits of aerobic exercise on mitochondrial function may be further enhanced when combined with creatine monohydrate (CrM) supplementation (8,9). This combination has shown potential for improving both ATP availability and overall mitochondrial efficiency; however, its impact on the energy metabolism of cardiac muscle under varying exercise intensities remains underexplored.

Creatine monohydrate is well-known for its role in increasing phosphocreatine stores in skeletal muscle, thereby enhancing ATP resynthesis during high-intensity exercise (10). Creatine monohydrate is well-known for its role in increasing phosphocreatine stores in skeletal muscle, thereby enhancing ATP resynthesis during high-intensity exercise (9,11). Studies have demonstrated that CrM supplementation can enhance the efficiency of mitochondrial ATP production through the phosphocreatine system under conditions of increased energy demand (12). Additionally, CrM may enhance oxidative capacity by upregulating key markers of mitochondrial biogenesis and function, including peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha (PGC-1 α) and mitochondrial transcription factor A (TFAM), both critical for mitochondrial DNA replication and energy production in cardiac muscle (8,9). These findings suggest that CrM could serve as a valuable adjunct to aerobic exercise for improving cardiac energy metabolism, though its effects across different exercise intensities warrant further investigation.

Aerobic exercise induces a range of beneficial adaptations in cardiac muscle, primarily through the upregulation of key regulatory proteins involved in mitochondrial function (13). Myocyte enhancer factor 2A (MEF2A) and monocarboxylate transporter 1 (MCT1) are essential for maintaining cellular energy homeostasis and supporting the metabolic shifts required during exercise. MEF2A plays a critical role in exercise-induced mitochondrial biogenesis (14), while MCT1 facilitates the transport of lactate and

pyruvate, which are integral to maintaining metabolic balance during prolonged aerobic exercise (15). Exercise-induced upregulation of these markers has been associated with improved mitochondrial function and energy metabolism in cardiac tissue (14–16). Recent studies have emphasized the importance of mitochondrial adaptation in response to aerobic exercise for enhancing cardiovascular outcomes, particularly in preventing heart failure and improving cardiac performance in athletes (17).

Despite accumulating evidence supporting the benefits of aerobic exercise and CrM supplementation as independent interventions, their combined effects on cardiac mitochondrial function remain largely unexplored. Given CrM's potential to synergistically amplify the mitochondrial adaptations induced by aerobic exercise, this study aims to investigate the effects of varying intensities of aerobic exercise combined with CrM supplementation on key biomarkers of energy metabolism in cardiac ventricular muscle tissue. The primary focus will be on the expression of MEF2A, MCT1, pyruvate dehydrogenase (PDH), PGC-1 α , and TFAM—all critical regulators of mitochondrial biogenesis and energy metabolism. By elucidating the molecular mechanisms underlying the combined impact of aerobic exercise and CrM supplementation, this study seeks to contribute novel insights into optimizing cardiac function and endurance, particularly in populations at risk for cardiovascular diseases or those aiming to enhance athletic performance.

Materials and Methods

Ethical Approval

The experimental protocol was reviewed and approved by the Harran University Animal Experiments Local Ethics Committee (Approval No.: 2024/005, Decision No.: 01-11). All procedures conformed to the ethical standards outlined in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. The research was conducted at the Harran University Animal Experimentation and Research Center, where all animals were housed under controlled conditions.

Experimental Animals and Housing Conditions

Forty-two male BALB/c mice, aged 8–10 weeks and weighing 20–30 g, were used in this study. Male mice were selected to minimize hormonal fluctuations, particularly estrogen effects, which could influence physiological responses to exercise and creatine monohydrate (CrM) supplementation. The animals were housed in transparent polycarbonate cages, with seven mice per cage, allowing for continuous observation. Standard environmental conditions were maintained: a 12-hour light/dark cycle, temperature of 22 ± 1 °C, and relative humidity of 50–60%. Mice had ad libitum access to standard rodent chow and water. Body weights were recorded weekly to monitor health status and growth. Daily inspections of food and water were conducted to ensure animal welfare and promptly address any potential health concerns.

Study Design

The mice were randomly assigned to six experimental groups (n=7 per group), each subjected to a distinct combination of dietary intervention and exercise intensity over an 8-week period. The experimental groups included: a control group receiving a standard diet without exercise (C Group), a control group receiving CrM supplementation without exercise (C+CrM Group), a low-intensity exercise group on a standard diet (LIE Group), a low-intensity exercise group receiving CrM supplementation (LIE+CrM Group), a high-intensity exercise group on a standard diet (HIE Group), and a high-intensity exercise group receiving CrM supplementation (HIE+CrM Group). This randomized controlled design aimed to examine the individual and combined effects of CrM supplementation and varying exercise intensities on energy metabolism in cardiac ventricular muscle tissue.

Creatine Monohydrate Supplementation

CrM was incorporated into the diets of the designated groups at a concentration of 4% w/w, following established protocols in the literature(8,18). The CrM-enriched feed was obtained from a commercial supplier to ensure consistency in dosing and quality control throughout the 8-week intervention. Groups not receiving CrM supplementation (C, LIE, and HIE) were provided with standard rodent chow under identical conditions.

Exercise Protocol

The exercise regimen was conducted using a specialized small-animal treadmill (Ugo Basile, Italy) equipped with adjustable settings for speed, duration, and incline. Exercise sessions were carried out five days per week (Monday to Friday) between 09:00 and 13:00 to control for diurnal variations that could impact physiological responses.

All exercise groups underwent a one-week familiarization phase, running at 4 m/min for 5 minutes per day at a 0° incline to minimize stress associated with treadmill use. Following acclimation, exercise intensity was progressively increased based on group assignment:

Low-Intensity Exercise (LIE) Groups: Mice ran at a consistent speed of 8 m/min for 30 minutes daily at a 0° incline throughout the 8-week period.

High-Intensity Exercise (HIE) Groups: Mice followed a progressive intensity protocol:

Week 1: 8 m/min for 10 minutes

Week 2: 12 m/min for 20 minutes

Week 3: 18 m/min for 30 minutes

Week 4: 21 m/min for 30 minutes

Weeks 5–8: 24 m/min for 30 minutes

All exercise was performed at a 0° incline. Non-exercise groups were placed in the exercise environment for the same duration as the exercise groups to control for environmental variables such as noise and movement, accounting for any potential stress or influences on experimental outcomes (19,20). This exercise protocol is outlined in Figure 1.

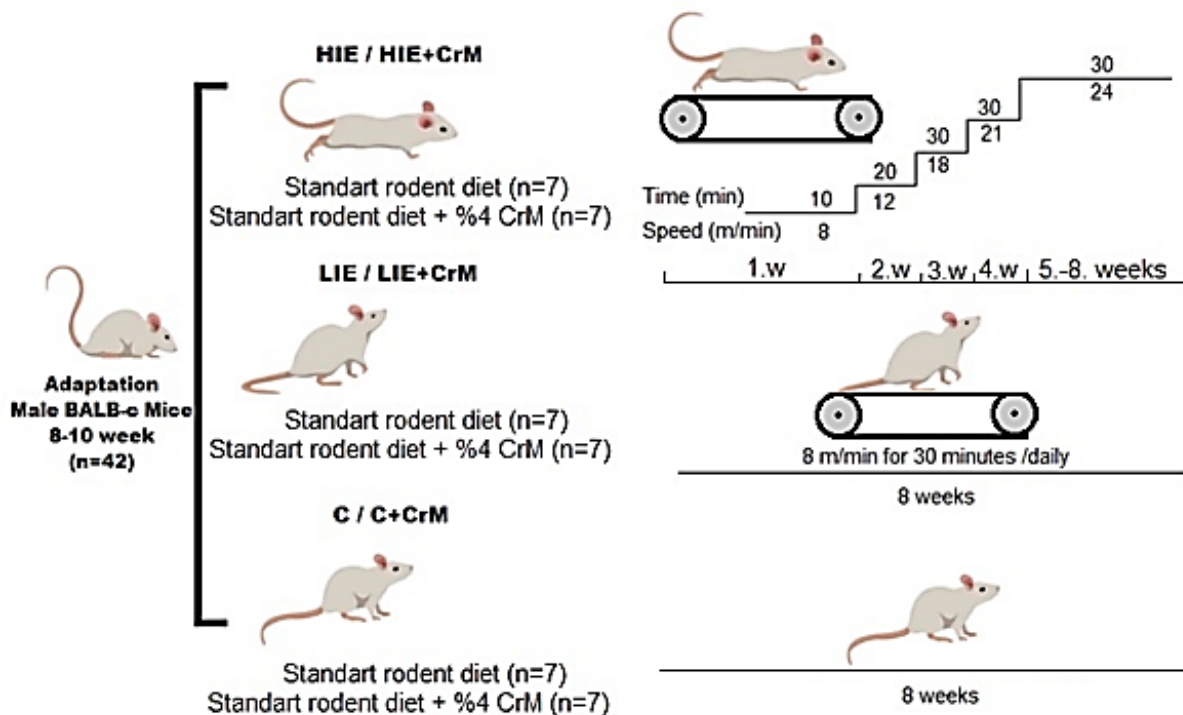


Figure 1. Exercise protocol. C: Control; C+CrM: Control + Creatine Monohydrate; LIE: Low-Intensity Exercise; LIE+CrM: Low-Intensity Exercise + Creatine Monohydrate; HIE: High-Intensity Exercise; HIE+CrM: High-Intensity Exercise + Creatine Monohydrate.

Tissue Collection and Homogenization

Forty-eight hours after the final exercise session, to avoid capturing acute exercise-induced effects, all animals were anesthetized via intraperitoneal injection of ketamine (100 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg). Left ventricular muscle tissue was immediately excised, flash-frozen in liquid nitrogen, and stored at -86°C until analysis.

On the day of analysis, cardiac tissue samples were homogenized at a concentration of 10% (w/v) in 0.1 M phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4) using a bead homogenizer (Retsch MM 400, Germany). Homogenates were centrifuged at 10,000 rpm for 5 minutes at 4°C , and the supernatant was collected for biomarker measurements. Protein concentrations in the supernatants were determined using the μDrop Plate method (Varioskan™ LUX, Thermo Fisher Scientific), with results expressed in mg/mL.

Measurement of Energy Metabolism Biomarkers

Key biomarkers related to mitochondrial function and energy metabolism were quantified in cardiac ventricular muscle tissue using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (FineTest, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., China). The biomarkers analyzed included:

Myocyte Enhancer Factor 2A (MEF2A) (Catalog No.: EM7629): A transcription factor regulating muscle differentiation and mitochondrial adaptation to exercise.

Monocarboxylate Transporter 1 (MCT1) (Catalog No.: EM0793): Essential for lactate and pyruvate transport during exercise.

Pyruvate Dehydrogenase Complex (PDH) (Catalog No.: EM1274): Facilitates the conversion of pyruvate to acetyl-CoA in the tricarboxylic acid cycle.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Co-activator 1-Alpha (PGC-1 α) (Catalog No.: EM0534): A key regulator of mitochondrial biogenesis and oxidative metabolism.

Mitochondrial Transcription Factor A (TFAM) (Catalog No.: EM2518): Responsible for mitochondrial DNA replication and transcription.

All assays were performed according to the manufacturer's protocols. Results were normalized to protein concentration and expressed as pg/mg protein or ng/mg protein in the supernatants.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Data were tested for normality using the Shapiro-Wilk test; all variables were normally distributed ($p > 0.05$). One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare groups, followed by Tukey's honestly significant difference (HSD) post hoc test for pairwise comparisons. Data are presented as mean \pm standard deviation (SD). A significance level of $\alpha = 0.05$ was set for all statistical tests.

Results

The study assessed the effects of creatine monohydrate (CrM) supplementation combined with different intensities of aerobic exercise—low-intensity exercise (LIE) and high-intensity exercise (HIE)—on key biomarkers of energy metabolism in cardiac ventricular muscle tissue. Significant alterations were observed across the experimental groups, providing insights into the molecular mechanisms modulated by CrM and exercise intensity (Table 1).

Table 1. Comparison of Energy Metabolism Biomarkers in Cardiac Ventricular Muscle Tissue Among Control, Exercise, and Creatine Monohydrate Supplementation Groups

	GROUPS						
	C	C+CrM	LIE	LIE+CrM	HIE	HIE+CrM	<i>p</i>
MEF2A (pg/mg protein)	31.28 \pm 4.05	29.63 \pm 3.79	31.63 \pm 8.19	41.93 \pm 9.60 ^{β}	36.13 \pm 3.85	37.54 \pm 11.36	0.033
MCT1 (ng/mg protein)	50.37 \pm 6.17	46.56 \pm 7.43	42.58 \pm 11.08	57.50 \pm 10.89	50.55 \pm 11.53	51.75 \pm 13.57	0.177
PDH (ng/mg protein)	50.08 \pm 5.87	47.65 \pm 7.32	56.38 \pm 14.01	73.14 \pm 11.92 ^{α, β}	59.35 \pm 16.70	73.89 \pm 18.69 ^{$\#$}	0.001
PGC-1 α (ng/mg protein)	40.97 \pm 5.03	38.98 \pm 2.42	43.44 \pm 15.21	56.92 \pm 14.10	44.14 \pm 7.86	50.05 \pm 12.11	0.051
TFAM (pg/mg protein)	27.45 \pm 2.87	23.01 \pm 3.25	22.27 \pm 5.68	30.86 \pm 5.96 ^{β, ϵ, δ}	22.50 \pm 3.99	25.66 \pm 5.82	0.010

C: Control; C+CrM: Control + Creatine Monohydrate; LIE: Low-Intensity Exercise; LIE+CrM: Low-Intensity Exercise + Creatine Monohydrate; HIE: High-Intensity Exercise; HIE+CrM: High-Intensity Exercise + Creatine Monohydrate. α : Statistically significant difference between LIE+CrM and C; β : Statistically significant difference between LIE+CrM and C+CrM; $\#$: Statistically significant difference between HIE+CrM and C; ϵ : Statistically significant difference between HIE+CrM and C+CrM; δ : Statistically significant difference between LIE+CrM and LIE; δ : Statistically significant difference between LIE+CrM and HIE.

MEF2A, a transcription factor essential for muscle differentiation and exercise-induced gene expression, showed a statistically significant difference among the groups ($p = 0.033$). MEF2A levels were significantly higher in the LIE+CrM group compared to the C+CrM group ($p < 0.05$), indicating that CrM supplementation combined with low-intensity exercise enhances MEF2A expression more effectively than CrM supplementation alone. In contrast, MCT1, responsible for lactate transport and a key player in cellular

energy metabolism, did not show statistically significant variations across the groups ($p = 0.177$), although elevated levels were noted in the LIE+CrM group. PDH, a pivotal enzyme in the mitochondrial conversion of pyruvate to acetyl-CoA, displayed highly significant differences between groups ($p = 0.001$), with PDH levels in both the LIE+CrM and HIE+CrM groups being markedly higher compared to the C and C+CrM groups ($p < 0.05$). This suggests that CrM supplementation combined with aerobic exercise, regardless of intensity, significantly upregulates PDH activity in cardiac

tissue. PGC-1 α , a central regulator of mitochondrial biogenesis and oxidative metabolism, demonstrated a trend toward significant intergroup variation ($p = 0.051$). The highest PGC-1 α levels were observed in the LIE+CrM group compared to all other groups, implying a synergistic effect of CrM supplementation and low-intensity exercise on mitochondrial biogenesis. TFAM, essential for mitochondrial DNA replication and transcription, showed significant differences among the groups ($p = 0.010$). The LIE+CrM group exhibited significantly elevated TFAM levels compared to the LIE, HIE, and C+CrM groups ($p < 0.05$). This indicates that the combination of CrM supplementation with low-intensity exercise enhances mitochondrial transcriptional activity more effectively than either intervention alone or high-intensity exercise with CrM.

However, when the control group and the C+CrM group were compared, regardless of exercise; MEF2A, MCT1, PDH, PGC-1 α and TFAM levels were found to be decreased in the C+CrM group. This decrease was not statistically significant ($p > 0.05$). In addition, the change between the control group (C) and the LIE and HIE groups was also examined. While the MEF2A level was similar in the control and LIE groups, it was found to be increased in the HIE group. It was found that the MCT1 level decreased in the LIE group compared to the control group and increased in the HIE group. The differences between the groups were not statistically significant. PDH and PGC-1 α levels increased in the LIE and HIE groups according to the intensity of exercise compared to the control group. In contrast, TFAM levels decreased with exercise. The differences in the control, LIE and HIE groups were not significant.

Discussion

This preclinical study investigated the combined effects of CrM supplementation and varying intensities of aerobic exercise on energy metabolism biomarkers in murine cardiac ventricular muscle tissue. The findings indicate that CrM supplementation, particularly when coupled with LIE, significantly enhances mitochondrial biogenesis, oxidative phosphorylation, and glucose metabolism. The most pronounced metabolic improvements were observed in the LIE+CrM group, suggesting a synergistic effect between CrM and low-intensity exercise. The most pronounced metabolic improvements were observed in the LIE+CrM group, suggesting a synergistic effect between CrM and low-intensity exercise.

A pivotal finding of this study was the significant upregulation of MEF2A in the LIE+CrM group compared to control and CrM-only groups. MEF2A is integral to muscle differentiation, mitochondrial biogenesis, and metabolic adaptation to exercise(16,21). The elevated MEF2A expression aligns with previous research indicating its role as a key mediator of exercise-induced mitochondrial adaptations in cardiac muscle tissue (21,22). The enhancement of MEF2A activity suggests that CrM supplementation, when com-

ined with low-intensity aerobic exercise, may promote mitochondrial biogenesis and improve oxidative capacity. This effect is likely facilitated by increased ATP production via the phosphocreatine pathway, supporting improved mitochondrial function observed in the LIE+CrM group.

While monocarboxylate transporter 1 (MCT1) expression did not reach statistical significance between groups, a trend toward increased levels in the LIE+CrM group was noted. MCT1 facilitates lactate and pyruvate transport, playing a crucial role in lactate metabolism during exercise (23)(15). The observed trend is consistent with literature suggesting that CrM supplementation can enhance metabolic efficiency by improving lactate transport and utilization in oxidative pathways (10). Although not definitive, these findings imply that CrM may optimize lactate clearance and utilization during low-intensity exercise, warranting further investigation.

PDH, a key enzyme regulating the conversion of pyruvate to acetyl-CoA in the tricarboxylic acid cycle(24), was significantly elevated in both the LIE+CrM and HIE+CrM groups. This increase suggests that CrM enhances oxidative metabolism by promoting efficient pyruvate utilization, critical for ATP production during sustained aerobic exercise (25). These findings corroborate previous studies demonstrating CrM's ability to enhance mitochondrial respiration and support oxidative metabolism under exercise conditions (8). The significant upregulation of PDH in CrM-supplemented groups reinforces CrM's capacity to optimize glucose metabolism in cardiac muscle tissue, irrespective of exercise intensity.

The significant elevation of PGC-1 α in the LIE+CrM group underscores the potential of CrM to enhance mitochondrial biogenesis. PGC-1 α is a master regulator of mitochondrial biogenesis and oxidative metabolism (6). Its upregulation in response to CrM supplementation, particularly when combined with low-intensity exercise, suggests that CrM enhances mitochondrial biogenesis, improving the capacity of cardiac muscle tissue to generate ATP through oxidative phosphorylation (8,26). This finding aligns with previous research demonstrating that PGC-1 α activation is essential for increasing mitochondrial density and improving mitochondrial function during aerobic exercise (7). The elevated levels of PGC-1 α in the LIE+CrM group suggest that CrM supplementation may amplify the effects of low-intensity aerobic exercise by promoting greater mitochondrial biogenesis and enhancing overall energy metabolism in cardiac tissue.

Similarly, TFAM levels were significantly elevated in the LIE+CrM group. TFAM is essential for mitochondrial DNA replication and transcription, crucial for maintaining mitochondrial function and energy production (26). The increased TFAM expression indicates that CrM supplementation enhances mitochondrial adaptability and energy efficiency during prolonged exercise (4). These results align with previous findings that CrM enhances mitochondrial biogenesis and function in high-energy-demand tissues like

cardiac muscle (4,8,9). The upregulation of TFAM further highlights CrM's potential to improve cardiovascular health by bolstering mitochondrial function during aerobic exercise.

Depending on its intensity, duration and type, exercise increases metabolic processes and oxygen consumption, resulting in the formation of more free radicals. In addition, the mitochondrial respiratory chain also contributes significantly to this process (8). The reason why the biomarkers measured in our study were higher in the low-intensity exercise group than in the high-intensity exercise group could be due to increased oxidative stress related to the intensity of the exercise. In addition, the fact that the aerobic mechanism is more sustainable in low-intensity exercise and, as can be seen from our results, mitochondrial biogenesis is more active in the low-intensity exercise group can be shown among these reasons.

Limitations

A primary limitation of this study is the use of a murine model, which may not fully replicate human cardiac physiology and responses to CrM supplementation. Additionally, the study focused exclusively on male mice to minimize hormonal variability, thereby limiting the generalizability of the findings across sexes. The lack of gender-specific analysis precludes understanding potential sex-based metabolic differences in response to CrM and exercise intensity. Furthermore, the study did not assess long-term effects of CrM supplementation, leaving the sustained impact on energy metabolism and cardiovascular function unexplored. Future research should incorporate long-term studies and include both sexes to enhance the applicability of the findings to human populations.

Conclusion

This study demonstrates that CrM supplementation combined with low-intensity aerobic exercise significantly enhances key biomarkers of mitochondrial biogenesis, oxidative metabolism, and energy production in cardiac ventricular muscle tissue. The upregulation of MEF2A, PDH, PGC-1 α , and TFAM in the LIE+CrM group indicates that CrM plays a crucial role in optimizing mitochondrial function and energy metabolism. These findings have important implications for athletes and individuals with cardiovascular risk, suggesting that CrM supplementation could improve performance and cardiovascular health by enhancing mitochondrial efficiency. Future studies should investigate the long-term effects of CrM supplementation and explore its potential therapeutic applications in cardiovascular and metabolic disorders.

Ethical Approval: The experimental protocol was reviewed and approved by the Harran University Animal Experiments Local Ethics Committee (Approval No.: 2024/005, Decision No.: 01-11). All procedures conformed to the ethical standards outlined in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. The research

was conducted at the Harran University Animal Experimentation and Research Center, where all animals were housed under controlled conditions.

Author Contributions:

Concept: H.Ç., A.T.

Literature Review: H.Ç.

Design : H.Ç., A.T.

Data acquisition: H.Ç., A.T.

Analysis and interpretation: H.Ç., A.T.

Writing manuscript: H.Ç.

Critical revision of manuscript: H.Ç., A.T.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Tuomainen T, Tavi P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure. *Experimental Cell Research*. 2017;360(1):12-18.
2. Siasos G, Tsigkou V, Kosmopoulos M, Theodosiadis D, Si-mantiris S, Tagkou NM, et al. Mitochondria and cardiovascular diseases—from pathophysiology to treatment. *Ann Transl Med*. 2018;6(12):256.
3. Kuznetsov A V., Javadov S, Margreiter R, Grimm M, Hagenbuchner J, Ausserlechner MJ. The role of mitochondria in the mechanisms of cardiac ischemia-reperfusion injury. *Antioxidants*. 2019;8(10):454.
4. Kunkel GH, Chaturvedi P, Tyagi SC. Mitochondrial pathways to cardiac recovery: TFAM. *Heart Fail Rev*. 2016;21(5):499-517.
5. Lim AY, Chen YC, Hsu CC, Fu TC, Wang JS. The Effects of Exercise Training on Mitochondrial Function in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:12559.
6. Smiles WJ, Camera DM. More than mitochondrial biogenesis: Alternative roles of PGC-1 α in exercise adaptation. *Journal of Physiology*. 2015;593(9):2115-2117.
7. Li L, Mühlfeld C, Niemann B, Pan R, Li R, Hilfiker-Kleiner D, et al. Mitochondrial biogenesis and PGC-1 α deacetylation by chronic treadmill exercise: Differential response in cardiac and skeletal muscle. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(6):1221-1234.
8. Taskin S, Çelik H, Demiryurek S, Turedi S, Taskin A. Effects of different-intensity exercise and creatine supplementation on mitochondrial biogenesis and redox status in mice. *Iran J Basic Med Sci*. 2022;26(8):1009-1015.
9. Gowayed M, Mahmoud S, El-Sayed Y, Abu-Samra N, Kamel M. Enhanced mitochondrial biogenesis is associated with the ameliorative action of creatine supplementation in rat soleus and cardiac muscles. *Exp Ther Med*. 2020;19(1):384-392.
10. Casey A, Greenhaff PL. Does dietary creatine supplementation play a role in skeletal muscle metabolism and performance? In: *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(2):607S-617S.
11. Marshall RP, Droste JN, Giessing J, Kreider RB. Role of Creatine Supplementation in Conditions Involving Mitochondrial Dysfunction: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(3):529.
12. Boyadjiev N, Popov D, Delchev S. Exercise performance and muscle contractile properties after creatine monohydrate supplementation in aerobic-anaerobic training rats. *J*

- Sports Sci Med. 2007;6(4).
13. Gu C, Yan J, Zhao L, Wu G, Wang YL. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Aerobic Exercise in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021; 13(8):788505.
 14. Benite-Ribeiro SA, Barbosa HC, Ramadan W, dos Santos JM. Exercise-mediated increase in PGC1 α and MEF2 expression in type 2 diabetes mellitus. *Gene Rep*. 2023;31:101758.
 15. Bonen A. The expression of lactate transporters (MCT1 and MCT4) in heart and muscle. *Eur J Appl Physiol*. 2001;86(1):6-11.
 16. Kim Y, Phan D, Van Rooij E, Wang DZ, McAnally J, Qi X, et al. The MEF2D transcription factor mediates stress-dependent cardiac remodeling in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(1):124-132.
 17. Seo DY, Kwak HB, Kim AH, Park SH, Heo JW, Kim HK, et al. Cardiac adaptation to exercise training in health and disease. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2020;472(2):155-168.
 18. Leem YH, Kato M, Chang H. Regular exercise and creatine supplementation prevent chronic mild stress-induced decrease in hippocampal neurogenesis via Wnt/GSK3 β / β -catenin pathway. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2018;22(2):1-6.
 19. Chen X, Li L, Guo J, Zhang L, Yuan Y, Chen B, et al. Treadmill running exercise prevents senile osteoporosis and upregulates the Wnt signaling pathway in SAMP6 mice. *Oncotarget*. 2016;7(44): 71072-71086.
 20. Kayacan Y, Çetinkaya A, Yazar H, Makaracı Y. Oxidative stress response to different exercise intensity with an automated assay: thiol/disulphide homeostasis. *Arch Physiol Biochem*. 2021;127(6):504-508.
 21. Piantadosi CA, Suliman HB. Redox regulation of mitochondrial biogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2012;53(11):2043-2053.
 22. Carrillo ED, Hernández DI, Clara MV, Lezama I, García MC, Sánchez JA. Exercise increases MEF2A abundance in rat cardiac muscle by downregulating microRNA-223-5p. *Sci Rep*. 2023;13(1): 14481.
 23. Halestrap AP. The monocarboxylate transporter family-Structure and functional characterization. *IUBMB Life*. 2012;64(1):1-9.
 24. Sun W, Liu Q, Leng J, Zheng Y, Li J. The role of Pyruvate Dehydrogenase Complex in cardiovascular diseases. *Life Sciences*. 2015;121:97-103.
 25. Park JM, Harrison CE, Ma J, Chen J, Ratnakar J, Zun Z, et al. Hyperpolarized ¹³C mr spectroscopy depicts in vivo effect of exercise on pyruvate metabolism in human skeletal muscle. *Radiology*. 2021;300(3):626-632.
 26. Jun L, Knight E, Broderick TL, Al-Nakkash L, Tobin B, Geetha T, et al. Moderate-Intensity Exercise Enhances Mitochondrial Biogenesis Markers in the Skeletal Muscle of a Mouse Model Affected by Diet-Induced Obesity. *Nutrients*. 2024;16(12):1836.

N-Asetilsistein Tedavisinin Bronşektazi Hastalarında 8-OHDG, İmmünoglobulinler, CRP, Prokalsitonin, Prolidaz ve Oksidatif Stres Düzeylerine Etkisi

Effects of N-Acetylcysteine Therapy on 8-OHDG, Immunoglobulins, CRP, Procalcitonin, Prolidase and Oxidative Stress Levels in Bronchiectasis Patients

Nihayet BAYRAKTAR¹ , Kudret BADEM¹ , Hamdiye TURAN² , Mehmet BAYRAKTAR³ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Harran Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bronşektazi giderek daha fazla tanınan ve bronşların kalıcı ve geri dönüşümsüz genişlemesi olarak tanımlanan bir hastalıktır. Akciğerin hava yollarının aşırı mukus birikmesine yol açtığı, akciğerlerin enfeksiyona karşı daha savunmasız olduğu uzun vadeli bir durumdur. Çalışmamızda N-asetilsistein (NAC) kullanan ve kullanmayan bronşektazi hastalarında 8-hidroksi deoksi guanozin (8-OHDG), C-Reaktif Protein (CRP), immünoglobulinler (IgA, IgG, IgM), prokalsitonin, prolidaz enzimi ve oksidatif stres belirteçlerinin serum düzeylerinin bronşektazi hastalarının tanı ve takibinde yararlı olup olmayacağını incelemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Bronşektazi hastalarından NAC kullanan 30 hasta, NAC kullanmayan 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu olarak seçildi. Analiz sonucunda 8-OHDG, Prolidaz, seviyeleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. TAS, TOS, OSI düzeyleri spektrofotometrik Rel Assay marka ticari kitleler kullanılarak ölçüldü. IgA, IgM ve IgG Siemens markalı Advie center cihazında, prokalsitonin ve CRP Atellica CH cihazında çalışıldı. Elde edilen verileri SPSS 22.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Bu çalışmada N-Asetilsistein tedavisi alan ve almayan bronşektazili hasta gruplarında 8-OHDG, prolidaz, TOS, OSI, IgG ve IgA düzeylerinin daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca toplam antioksidanın diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü. IgG solunum yollarının konak savunma sisteminin önemli bir bileşeni olarak kabul edilirken, yüksek IgA düzeylerinin enfeksiyon riskinin azalmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda bu biyobelirteçlerin NAC tedavisi almayan bronşektazili hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). TAS düzeylerindeki azalma bronşektazi varlığında antioksidan savunmanın zayıfladığını göstermektedir.

Sonuç: Bu çalışmada NAC kullanmayan bronşektazili hastalarda 8-OHDG, prolidaz, TOS, OSI, IgG ve IgA değerlerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. TAS bronşektazi varlığında toplam antioksidan düzeyinin azaldığını göstermektedir. IgG, solunum yolunun konak savunma sisteminin önemli bir bileşenidir. IgA düzeyi enfeksiyon riski daha fazladır. Çalışmamızda NAC kullanmayan bronşektazi hastalarında 8-OHDG, prolidaz, TOS, OSI, IgG ve IgA değerleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. TAS bronşektazi varlığında total antioksidan seviyesinin azaldığını göstermektedir. Analiz sonucunda 8-OHDG, TOS, OSI, Prolidaz, IgA, prokalsitonin ve CRP seviyeleri NAC kullanmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). IgM seviyesi ise NAC kullanmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$). Çalışma, NAC'ın incelenen değişkenleri önemli ölçüde etkilediğini gösterdi. Bu biyobelirteçlerin tanı ve takip parametrelerinin önemli bir bileşeni olabileceği ve tedaviye katkı sağlayacağını ümit ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Bronşektazi, N-Asetilsistein, 8-OHDG, Prolidaz

Abstract

Background: Bronchiectasis is defined as the permanent and irreversible dilatation of the bronchi. It is a long-term condition in which the lung airways are excessively mucus-filled, making the lungs more vulnerable to infection. In our study, we aimed to investigate whether the serum levels of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHDG), C-Reactive Protein (CRP), antibodies (IgA, IgG, IgM), procalcitonin, prolidase enzyme and oxidative stress markers would be useful in the diagnosis and follow-up of bronchiectasis patients having taken N-acetylcysteine (NAC).

Materials and Methods: The study included 30 bronchiectasis patients taking NAC therapy, 30 ones without NAC therapy and 30 healthy control groups. Their serum 8-OHDG, Prolidase levels were studied by ELISA method. Serum antioxidants levels such as TAS, TOS, OSI were also measured using spectrophotometric method using Rel Assay brand commercial kit. Serum antibodies (IgA, IgM and IgG) were studied on the Siemens brand Advie center device, and procalcitonin and CRP were determined by the Atellica CH device. Statistical analysis of the obtained data was performed using the SPSS 23.0 (SPSS® for Windows Chicago, IL, USA) package program.

Results: In this study, it was found that 8-OHDG, prolidase, TOS, OSI, IgG and IgA levels were higher in bronchiectasis patients groups with and without N-Acetylcysteine therapy. In addition, it was observed that total antioxidant compared to other groups. While IgG is considered an important component of the host defense system of the respiratory tract, it has been thought that high IgA levels may be associated with decreased risk of infection. In our study, it was observed that these biomarkers were significantly higher in bronchiectasis patients who did not get NAC therapy compared to other groups ($p<0.001$). The decrease in TAS levels indicates that antioxidant defense is weakened in the presence of bronchiectasis.

Conclusions: In this study, 8-OHDG, prolidase, TOS, OSI, IgG and IgA values were found to be higher in bronchiectasis patients who did not use NAC compared to other groups. TAS shows that the total antioxidant level decreases in the presence of bronchiectasis.

As a result of the analysis, 8-OHDG, TOS, OSI, Prolidase, IgA, procalcitonin and CRP levels were found to be statistically significantly higher compared to the groups not using NAC ($p<0.001$). IgM level was found to be statistically significantly lower compared to the groups not using NAC ($p<0.001$). The study showed that NAC significantly affected the variables studied. We hope that these biomarkers can be an important component of diagnostic and follow-up parameters and contribute to treatment.

Keywords: Bronchiectasis, N-Acetylcysteine, 8-OHDG, Prolidase

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Mehmet BAYRAKTAR
Harran Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: mrtmehmet@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 22.08.2024

Kabul tarihi / Accepted: 15.11.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1537146

Çalışma 33. Uluslararası Biyokimya Kongresi, 26/11/2022 İzmir'de poster bildirisi olarak sunulmuştur. Çalışma lisansüstü tezden üretilmiştir (2022 tarihli ve Ulusal Tez Merkezi tez numarası 717562).

Giriş

Bronşektazi, solunum yollarının genişleyemediği ve gevşeyip yara izi oluşturduğu ve böylece yaptıkları mukusu temizleme yeteneğini kaybettiği bir durumdur. Tedaviyi ve prognozu etkileyen birkaç olası nedenden kaynaklanabilir. Bronşektazi genellikle tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu ve kronik mukopürülan balgam üretimi ile kendini gösterir. Karakteristik özellikler, anormal şekilde genişlemiş kalın duvarlı bronşların iltihaplanması ve bakteriler tarafından kolonize edilmesidir. Semptomlar kronik öksürük, mukopürülan balgam üretimi, hemoptizi, nefes darlığı ve yorgunluğu içerir. Bronşektazi, her yaştan insanı etkileyen, kadınlarda ve 60 yaş üstü kişilerde daha sık görülür ve görülme sıklığı giderek artmaktadır (1). Bronşektazinin altında yatan neden dünyanın bölgelerine göre büyük farklılıklar gösterebilir. Bronşektazi tanısı klinik olarak konulur ve toraksın yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (YRBT) ile doğrulanır. İlerleyici akciğer hasarı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonun ve kötü düzenlenmiş bir inflamatuvar yanıtın 'kısır döngüsünden' kaynaklanır. Hastalık sürecinin iki aşaması var gibi görünüyor, hastalığı başlatan ilk saldırı ve ardından tekrarlayan enfeksiyon ve ilerleyici akciğer hasarını kapsayan devam eden inflamatuvar süreç. Doğuştan ve kazanılmış bağışıklıktaki anormallikler her iki aşamada da bronşektaziye zemin hazırlayabilir. Bakteriyolojik olarak en yaygın etkenler arasında *Pseudomonas spp*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* yer alır (2,3). Hastalığı doğrulamak için altın standart, göğsün yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi taramasıdır. Volümetrik bilgisayarlı tomografi daha iyi duyarlılığa sahiptir ancak daha yüksek radyasyon dozları içerebilir. Tipik olarak, yüksek uzamsal frekanslı yeniden yapılandırma algoritması kullanılarak elde edilen ince kesitli (<1 mm) dilimler kullanılmalıdır (4,5). Akut bronşektazi alevlenmelerinin en önemli olan nedeni mukosilyerklirensin bozulmasıyla takiben oluşan bakteriyel kolonizasyonu ve tekrarlayan enfeksiyonlardır. Bunun sonucunda hastaların hastaneye yatış sayı ve süreleri de artmaktadır (6). Oksidatif (OS), hücrelerde ve dokularda oksijen reaktif türlerinin (ROS) üretimi ve birikmesi ile biyolojik bir sistemin bu reaktif ürünleri detoksifiye etme yeteneği arasındaki dengesizliğin neden olduğu bir olgudur. Bu dengesizlik ve aşırı ROS üretiminin hücre fizyolojisi için olumsuz sonuçlara neden olur (7). OS ayrıca lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar veren yüksek hücre içi ROS seviyelerini ifade eder. Bunun yanında 8-hidroksideoksiguanozin, DNA'nın oksidatif hasarı için bir biyobelirteç olarak kabul edilir (6). İmmün yetmezliği olan hastalarda yüksek serum IgG düzeyi, akciğer tutulumunu iyileştirdiğini göstermiştir (8) İmmün yetmezliği olan hastalarda sinopulmoner enfeksiyonların sıklığını ve bu enfeksiyonlar sonucunda solunum yollarında meydana gelen patolojik değişiklikleri değerlendirmek için yapılan bir çalışmada IgG 800 mg/dL üzerinde olan olgularda anlamlı olmamakla birlikte bronşektazi oranı daha düşük bulunmuştur.

Bunun hasta sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmüştür (8-10). CRP ve toplam beyaz hücre sayısı gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin yükselmesinin, Bir akut faz proteini olan CRP, inflamasyonun bir belirteci olarak akciğer tarafından üretilir ve çeşitli hastalıklarda inflamasyonun varlığını ve şiddetini değerlendirmek için bir teşhis aracı olarak kullanılır. CRP 'nin toplam beyaz kan hücre sayısı gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin yükselmesi, hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (9,10). Prokalsitonin (PCT), hiperkalsemiye yanıt olarak salgılanan hipokalsemik etkili bir hormon olan kalsitoninin öncüsüdür ve sağlıklı bireylerde prokalsitonin kalsitonin geni (CALC-I) tarafından sentezlenir. Prokalsitoninin bronşektazide bir biyobelirteç olarak kullanımı, az sayıda çalışma katılımcısı ile sınırlandırılmıştır. Bu çalışmalar, stabil ve stabil olmayan bronşektazili hastalarda serum prokalsitonin ilişkisini araştırmıştır. Bronşektazili hastaların çoğunda serum prokalsitonini düşük bulundu ve CRP gibi diğer sistemik inflamatuvar belirteçlerle korele değildi (11,12). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından esansiyel ilaç olarak kabul edilen NAC, mukus viskozitesini azaltmak için mukus proteinlerinin disülfid bağlarını hidrolize eden ve böylece temizlenmesini kolaylaştıran yaygın bir mukolitik ilaçtır. NAC'nin faydalı etkileri sadece mukolitik etkisinden değil, aynı zamanda antioksidan ve antibakteriyel potansiyellerinden de kaynaklanabilir (13). NAC bronşektazili hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak klinik etkinliği ve güvenliği iyi incelenmemiştir ve yeterli kanıt yoktur (14). Çalışmamızda NAC kullanan bronşektazi hasta serumlarındaki 8-OHdG, CRP, Ig, prolidaz, prokalsitonin aktivitesi ve OS belirteçlerin değerleri ve bu belirteçlerin tanı ve tedavide önemini inceledik. Çalışma bronşektazi hastalarda NAC'nin etkililiği ve güvenliğine ilişkin kanıt katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Materyal ve Metod

Hasta Gurubu

Çalışmamızda göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran bronşektazi hastaları NAC kullanmayanlar, kullananlar ve kontrol grubu ((bronşektazi ve KOAH hastalığı olmayan ve herhangi bir kronik hastalığı ve enfeksiyonu olmayan seçildi) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. NAC kullanan hasta grubumuz (NAC günlük 900-1200 mg/gün) 30 hastanın 22'si kadın, 8'i erkek, yaş ortalaması 43±20 yıl idi. NAC kullanmayan (bronşektazi hastası olup sekresyonu olmayan hasta grubu) 30 hastanın 22'si kadın, 8'i erkek, yaş ortalaması 43±20 yıl ve 30 kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerin 18'i kadın, 12'si erkek yaş ortalaması 40±24 yıl. Toplam 90 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (04.01.2021; E-76244175-050.04.04-4578). Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Kullanılan Yöntemler

Toplam antioksidan durumu (TAS), spektrofotometrik Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. TAS sonuçları Trolox Eşdeğeri/L olarak ifade edildi. Oksidatif stresin bir göstergesi olan OSI, toplam oksidan seviyesinin toplam antioksidan seviyesine oranı olarak ifade edildi. Örneklerin OSI hesaplanırken TAS seviyeleri 10 ile çarpılarak TOS seviyeleri ve birimleri eşitlendi. Sonuçlar Keyfi Birimler (AU) olarak ifade edildi (15). Bioassay Teknoloji Laboratuvarı (BT Lab) markalı kit 8-Hidroksi deoksiguanozin Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi (Katalog no: EA0048Hu) kullanılarak incelendi. İnsan Xaa-Pro Dipeptidaz/Prolidaz ELISA yöntemi, Bioassay Teknoloji Laboratuvarı (BT Lab) markalı kütle (Katalog no: E3408Hu) ile incelendi.

Çalışmamızda etik kurulu'nun tarih 04.01.2021; sayı E-76244175-050.04.04-4578) ile onayı alınmıştır. Çalışma kapsamında klinikte yapılan çalışmanın içeriği, kimlere uygulandığı ve hizmet ettiği amacı hakkında ve çalışma sonucunda ne olabileceği konusunda bilgi verildikten sonra, gönüllük esasına dayalı olarak çalışmaya dâhil edilen bütün olgulara (çalışma ve kontrol grubu) gönüllü olur formu imzalatılıp veriler toplanmıştır.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23,0 programı yardımıyla yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikler ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma değerler kullanıldı. İki gruptan fazla grup arasında normal dağılmayan (parametrik olmayan) değişkenlerin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki anlamlı farklılığın nedeni araştırılırken Bonferroni kullanıldı. Spearman korelasyon testi ölçüm verileri birbirleriyle karşılaştırmalı olarak kullanılmıştır. *P* değeri 0,05'in altında olan vakalar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak kabul edildi. Testler üç kez tekrarlandı.

Çalışmaya alınan 90 kişinin tanımlayıcı istatistikleri incelendiğinde prolidaz, CRP, 8-OHdG değerlerinin her bir grupta birbirinden anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Prokalsitonin, NAC kullanmayan hastalarda NAC alan hastalar ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede bulunmuştur ($p < 0,001$). TAS, NAC alan hastalarda NAC kullanmayan hastalar ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Total oksidan seviye (TOS), IgA ve IgG değerleri NAC kullanmayan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değeri, sağlıklı bireylerde diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 1).

Bulgular

Çalışmaya alınan 90 kişinin tanımlayıcı istatistikleri incelendiğinde prolidaz, CRP, 8-OHdG değerlerinin her bir grupta birbirinden anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Prokalsitonin, NAC kullanmayan hastalarda NAC alan hastalar ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede bulunmuştur ($p < 0,001$). TAS, NAC alan hastalarda NAC kullanmayan hastalar ve sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Total oksidan seviye (TOS), IgA ve IgG değerleri NAC kullanmayan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değeri, sağlıklı bireylerde diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Bronşektazi hastalarının NAC Kullanmayan, NAC Kullanan ve Kontrol gruplarının bazı Biyokimyasal Parametrelerinin karşılaştırılması

	NAC kullanmayan grup Ort. ± SD	NAC kullanan grup Ort. ± SD	Kontrol grup Ort. ± SD	<i>p</i> Value
Prolidaz (ng/ml)	41,55±11,25	15,92 ±4,16	9,14 ±2,34	<0,001
CRP (mg/dl)	1,91± 67,1	0,58 ±0,11	0,28 ±0,11	<0,001
Prokalsitonin (ng/ml)	27,26 ±7,63	13,59 ±4,05	1,57 ±0,98	<0,001
8-OHdG (ng/ml)	14,25 ±3,19	7,96±1,20	4,47 ±0,95	<0,001
TAS (mmol /L)	1,84 ±1,2	1,57 ±0,30	2,18 ±1,11	<0,001
TOS (mmol /L)	6,62 ±1,34	4,97 ±1,28	3,02 ±1,31	<0,001
OSİ (mmol /L)	0,56 ±0,13	0,32 ±0,18	0,14 ±0,11	<0,001
IgA (g/L)	7,51 ±1,01	4,17 ±0,96	1,94 ±0,77	<0,001
IgM (g/L)	0,81 ±0,54	2,15 ±0,41	2,81 ±0,63	<0,001
IgG (g/L)	14,80 ±1,92	6,35 ±1,39	6,92 ±1,36	<0,001

NAC:N-asetilsistein;8-OHdG:8-hidroksi deoksi guanozin, CRP: C-Reaktif Protein; TAS: Totalantioksidan Kaapsite; TOS: Total oksidatif stres; OSİ: Oksidatif stres indeksi

Parantez içersindeki () değerler, *p*-değerini göstermektedir.

Değişkenler arasındaki ilişkiler NAC kullanan hastalarda, IgA ile 8-OHdG arasında negatif yönlü orta düzeyde ve prokalsitonin ile IgM arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki bulunurken; OSİ ile TOS arasında pozitif yönlü güçlü düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 2). NAC kullanmayan hastalarda ise TAS ile TOS arasında ve TOS

ile OSİ arasin dapoitif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 3).

Sağlıklı bireylerde, TAS ile CRP arasında pozitif yönlü, prolidaz ile IgA ve IgM arasında pozitif yönlü, TAS ile OSİ arasında negatif yönlü ve orta düzeyde ilişkiler bulunmuştur (Tablo 4). Çalışmamızda, tüm değişkenlerin birbiriyle anlamlı ilişkilere sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 2. NAC kullanan hastalarda değişkenlerin değerlendirilmesi

	8-OHdG (ng/ml)	Prolidaz (ng/ml)	TAS (mmol /L)	TOS (mmol /L)	OSİ (mmol /L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)	CRP (mg/dl)	Prokalsitonin (ng/ml)
8-OHdOG (ng/ml)	1,000 (0,470)	0,137 (0,470)	0,036 (0,850)	0,144 (0,446)	0,081 (0,669)	0,368 (0,046)	0,444 (0,014)	0,030 (0,877)	0,328 (0,077)	0,381 (0,038)
Prolidaz (ng/ml)	0,137 (0,470)	1,000 (0,470)	0,232 (0,216)	0,145 (0,444)	0,150 (0,090)	0,145 (0,445)	0,121 (0,524)	0,290 (0,120)	0,235 (0,211)	0,367 (0,046)
TAS (mmol Trolox Eq/L)	0,036 (0,850)	0,232 (0,216)	1,000 (0,794)	0,050 (0,794)	0,602 (0,000)	0,104 (0,584)	0,157 (0,407)	0,080 (0,675)	0,142 (0,454)	0,033 (0,863)
TOS (mmol Trolox Eq/L)	0,144 (0,446)	0,145 (0,444)	0,050 (0,794)	1,000 (0,794)	0,730 (0,000)	0,041 (0,829)	0,252 (0,179)	0,065 (0,732)	0,272 (0,146)	0,054 (0,777)
OSİ (arbitrary unit)	0,081 (0,669)	0,315 (0,090)	0,602 (0,000)	0,730 (0,000)	1,000 (0,000)	0,058 (0,760)	0,048 (0,803)	0,046 (0,810)	0,067 (0,725)	0,017 (0,929)
IgA (g/L)	0,368 (0,046)	0,145 (0,445)	0,104 (0,584)	0,041 (0,829)	0,058 (0,760)	1,00 (0,061)	0,346 (0,325)	0,186 (0,325)	0,210 (0,265)	0,258 (0,169)
IgM (g/L)	0,444 (0,014)	0,121 (0,524)	0,157 (0,407)	0,252 (0,179)	0,048 (0,803)	0,346 (0,061)	1,000 (0,268)	0,209 (0,268)	0,207 (0,272)	0,047 (0,805)
IgG (g/L)	0,030 (0,877)	0,290 (0,120)	0,080 (0,675)	0,065 (0,732)	0,046 (0,810)	0,186 (0,325)	0,209 (0,268)	1,000 (0,268)	0,013 (0,945)	0,253 (0,178)
CRP (mg/dl)	0,328 (0,077)	0,235 (0,211)	0,142 (0,454)	0,272 (0,146)	0,067 (0,725)	0,210 (0,265)	0,207 (0,272)	0,013 (0,945)	1,000 (0,945)	0,311 (0,094)
Prokalsitonin (ng/ml)	0,381 (0,038)	0,367 (0,046)	0,033 (0,863)	0,054 (0,777)	0,017 (0,929)	0,258 (0,169)	0,047 (0,805)	0,253 (0,178)	0,311 (0,094)	1,000 (0,094)

NAC:N-asetilsistein;8-OHdG:8-hidroksi deoksi guanozin, CRP: C-Reaktif Protein; TAS: Totalantioksidank Kaapsite; TOS: Total oksidatif stres; OSİ: Oksidatif stres indeksi

Parantez içersindeki () değerler, p-değerini göstermektedir.

Tablo 3. N-asetilsistein kullanmayan hastalarda değişkenlerin değerlendirilmesi

	8-OHdG (ng/ml)	Prolidaz (ng/ml)	TAS (mmol /L)	TOS (mmol /L)	OSİ (mmol /L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)	CRP (mg/dl)	Prokalsitonin (ng/ml)
8-OHdOG (ng/ml)	1,000 (0,125)	0,286 (0,125)	0,092 (0,629)	0,017 (0,927)	0,117 (0,537)	0,140 (0,461)	0,041 (0,828)	0,010 (0,959)	0,004 (0,985)	0,070 (0,713)
Prolidaz (ng/ml)	0,286 (0,125)	1,000 (0,125)	0,157 (0,407)	0,145 (0,445)	0,158 (0,406)	0,012 (0,948)	0,139 (0,463)	0,181 (0,339)	0,333 (0,072)	0,167 (0,378)
TAS (mmol Trolox Eq/L)	0,092 (0,629)	0,157 (0,407)	1,000 (0,794)	0,586 (0,001)	0,233 (0,215)	0,010 (0,957)	0,024 (0,898)	0,089 (0,640)	0,216 (0,251)	0,281 (0,133)
TOS (mmol Trolox Eq/L)	0,017 (0,927)	0,145 (0,445)	0,586 (0,001)	1,000 (0,794)	0,552 (0,002)	0,107 (0,574)	0,081 (0,670)	0,083 (0,662)	0,266 (0,155)	0,433 (0,017)
OSİ (arbitrary unit)	0,117 (0,537)	0,158 (0,406)	0,233 (0,215)	0,552 (0,002)	1,000 (0,000)	0,071 (0,708)	0,016 (0,934)	0,089 (0,642)	0,159 (0,403)	0,217 (0,249)
IgA (g/L)	0,40 (0,461)	0,012 (0,948)	0,010 (0,957)	0,107 (0,574)	0,071 (0,708)	1,000 (0,435)	0,148 (0,454)	0,142 (0,454)	0,110 (0,562)	0,097 (0,612)
IgM (g/L)	0,041 (0,828)	0,139 (0,463)	0,024 (0,898)	0,081 (0,670)	0,016 (0,934)	0,148 (0,435)	1,000 (0,221)	0,230 (0,221)	0,488 (0,006)	0,351 (0,058)
IgG (g/L)	0,010 (0,959)	0,181 (0,339)	0,089 (0,640)	0,083 (0,662)	0,089 (0,642)	0,142 (0,454)	0,230 (0,221)	1,000 (0,221)	0,116 (0,542)	0,089 (0,640)
CRP (mg/dl)	0,004 (0,985)	0,333 (0,072)	0,216 (0,251)	0,266 (0,155)	0,159 (0,403)	0,110 (0,562)	0,488 (0,006)	0,116 (0,542)	1,000 (0,542)	0,591 (0,001)
Prokalsitonin (ng/ml)	0,070 (0,713)	0,167 (0,378)	0,281 (0,133)	0,433 (0,017)	0,217 (0,249)	0,097 (0,612)	0,351 (0,058)	0,089 (0,640)	0,591 (0,001)	1,000 (0,001)

NAC:N-asetilsistein;8-OHdG:8-hidroksi deoksi guanozin, CRP: C-Reaktif Protein; TAS: Totalantioksidank Kaapsite;TOS: Total oksidatif stres; OSİ: Oksidatif stres indeksi. Parantez içersindeki () değerler, p-değerini göstermektedir

Tablo 4. Sağlıklı bireylerde değişkenlerin değerlendirilmesi

	8-OHdG (ng/ml)	Prolidaz (ng/ml)	TAS (mmol /L)	TOS (mmol /L)	OSİ (mmol /L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgG (g/L)	CRP (mg/dl)	Procalcitonin (ng/ml)
8-OHdG (ng/ml)	1,000 (0,372)	0,169 (0,372)	0,285 (0,127)	0,034 (0,860)	0,158 (0,406)	0,063 (0,742)	0,048 (0,800)	-0,153 (0,418)	-0,217 (0,250)	0,009 (0,961)
Prolidase (ng/ml)	0,169 (0,372)	1,000 (0,372)	0,057 (0,764)	0,105 (0,579)	0,185 (0,328)	0,549 (0,002)	0,468 (0,009)	0,351 (0,057)	-0,262 (0,162)	-0,026 (0,891)
TAS (mmol Trolox Eq/L)	0,285 (0,127)	0,057 (0,764)	1,000 (0,127)	0,213 (0,259)	0,470 (0,009)	0,119 (0,533)	0,257 (0,170)	0,038 (0,842)	0,397 (0,030)	0,162 (0,391)
TOS (mmol Tro- lox Eq/L)	0,034 (0,860)	0,105 (0,579)	0,213 (0,259)	1,000 (0,860)	0,736 (0,000)	0,162 (0,394)	0,099 (0,603)	-0,157 (0,407)	0,071 (0,709)	0,178 (0,345)
OSI (arbitrary unit)	0,158 (0,406)	0,185 (0,328)	0,470 (0,009)	0,736 (0,000)	0,000 (0,000)	0,055 (0,773)	-0,341 (0,065)	-0,186 (0,326)	-0,180 (0,340)	0,079 (0,680)
IgA (g/L)	0,063 (0,742)	0,549 (0,002)	0,119 (0,533)	0,162 (0,394)	0,055 (0,773)	1,000 (0,773)	0,177 (0,348)	-0,099 (0,604)	-0,098 (0,608)	-0,091 (0,633)
IgM (g/L)	0,048 (0,800)	0,468 (0,009)	0,257 (0,170)	0,099 (0,603)	0,341 (0,065)	0,177 (0,348)	1,000 (0,348)	0,104 (0,586)	0,212 (0,260)	0,079 (0,676)
IgG (g/L)	0,153 (0,418)	0,351 (0,057)	0,038 (0,842)	0,157 (0,407)	0,186 (0,326)	0,099 (0,604)	0,104 (0,586)	1,000 (0,586)	-0,050 (0,792)	0,029 (0,880)
CRP (mg/dl)	0,217 (0,250)	0,262 (0,162)	0,397 (0,030)	0,071 (0,709)	0,180 (0,340)	0,098 (0,608)	0,212 (0,260)	-0,050 (0,792)	1,000 (0,792)	-0,068 (0,719)
Procalcitonin (ng/ml)	0,009 (0,961)	0,026 (0,891)	0,162 (0,391)	0,178 (0,345)	0,079 (0,680)	0,091 (0,633)	0,079 (0,676)	0,029 (0,880)	-0,068 (0,719)	1,000 (0,719)

NAC: N-asetilsistein; 8-OHdG: 8-hidroksi deoksi guanozin, CRP: C-Reaktif Protein; TAS: Total antioksidan kapasite; TOS: Total oksidatif stres; OSİ: Oksidatif stres indeksi

Parantez içerisindeki () değerler, p-değerini göstermektedir.

Tartışma

Bronşektazi, bronş ve bronşiyollerin kalıcı dilatasyonu ile karakterize kronik süpüratif bir akciğer hastalığıdır. Bronşektazi nedeniyle hastaneye başvuru sayısı artmaktadır. Patofizyolojik olarak, mukus salgılayan bezlerin hipertrofisi, hava yoluna aşırı mukus salgılanmasına yol açar. Bronşektazili hastalarda mukosilyer sistemin normal klerensi tehlikeye girerek hava yolunda mukus birikmesine neden olur. Hava yolunda aşırı mukus salgılanması ve tutulması, bronşektazili hastalarda kronik öksürük ve sürekli balgam atmaya neden olur (16). Enflamatuar reaksiyonlar, bronşların yaralanması ve distorsiyonu, mukus retansiyonu ve solunum yolu enfeksiyonu veya bakteriyel kolonizasyon, bronşektazi patogenezinin altında yatan "kısır döngü" nün dört ana bileşen idi (17). Mukoaktif ilaçlar yaygın olarak mukus hipersekresyonu hastalıklarında hava yolunu temizlemek için kullanılır (18). Hipertonik salin, manitol ve erdosteine gibi mukoaktif ajanlar, bronşektazi için tedavi sonuçlarını büyük ölçüde iyileştirmiştir. Kısa süreli erdosteine rejimi artı rutin göğüs fizyoterapisinin stabil bronşektazili hastalarda mukus hipersekresyonunu azalttığı bulunmuştur (19). Başka bir klinik çalışma, 12 hafta boyunca kuru toz mannitol inhalasyonunun bronşektazi hastalarında balgam miktarını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (20). Ne yazık ki, bu denemeler küçük örneklem büyüklükleri ve kısa tedavi süreleri ile sınırlıydı. Mukolitiklerin bronşektazi için etkinliğine ilişkin sistematik bir inceleme, bronşektazi için mukoaktif

ajanların rutin kullanımını destekleyen kanıt düzeyinin düşük olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, NAC'ın antiinflamatuar ve antioksidan aktiviteye sahip olduğunu bulmuşlardır (21,22,23). Ayrıca, NAC lipopolisakaritin zararlı etkilerine karşı koruyucu bir etki göstermiştir (24,25). Ek olarak, plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada, 1 yıl süresine yüksek dozda oral NAC (1200 mg/gün) alevlenme oranını önemli ölçüde azalttığını ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir. Ek olarak, bronşektazi tedavisine ilişkin İspanyol kılavuzları, bronşektazi ve KOAH'lı hastalar için NAC kullanımının düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir. Oliveria ve ark. yetişkin bronşektazi hastalarının oksidatif stres indekslerini biyobelirteçlerinin önemli ölçüde yükseldiğini bulmuştur (26) bu da oksidatif stresin bronşektazi hastalarında önemli bir rol oynadığını düşündürür. Bu nedenle antiinflamatuar özelliklere sahip ajan olan NAC, bronşektazi tedavisinde etkili olabilir. Sonuçlarımız, N-asetilsistein grubu ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($p < 0.001$; Tablo 1). N-asetilsistein kullanımına ilişkin diğer klinik çalışmalara benzer şekilde, çalışmamız da uzun N-asetilsistein tedavisinin güvenli olduğunu bulmuştur. OS, astım, KOAH ve kistik fibroz gibi diğer kronik enflamatuar akciğer hastalıklarının patogenezinde de önemli bir rol oynar.

Bronşektazili bireylerin plazmalarında ve ekshale edilen nefes kondensatlarında bazı ROS artmış seviyelerini sergilediğini göstermiştir. Bu nedenle, artmış OS oranları, bronşektazili erişkin hastalarda kronik inflamatuvar sendromu ile ilişkili olabilir (27). Çalışmamızda NAC kullanmayan hastalarda OSI ölçümü (0.56 ± 0.13) diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$; Tablo 1). Bu bize NAC kullanımının antioksidan ve antiinflamatuvar aktivite göstererek oksidatif stresi azaltabileceğini düşündürmektedir. Reaktif oksijen türleri tarafından DNA'daki deoksiguanozinden üretilen oksitlenmiş bir guanin formu olan 8-OHdG, ilk olarak 1984 yılında Kasai ve arkadaşları tarafından rapor edildi. 8-OHdG seviyesi, oksidatif DNA hasarını tahmin etmek için kullanılabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkta 8-OHdG seviyesinin arttığı gösterilmiştir (28). Sonuçlarımız, 8-OHdG seviyeleri N-asetilsistein grubu ile kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($p < 0.001$; Tablo1). Çalışmamızda NAG kullanmayan bronşektazili hastalarında 8-OHdG'nin yüksek olması, bronşektazide 8-OHdG'nin yükselebileceğinin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. CRP, karaciğerde üretilen ve kan dolaşımına salınan bir proteindir. Herhangi bir iltihaplanma veya enfeksiyon sonrası CRP seviyeleri yükselmeye başlar. Bronşektazili hastalarda serum inflamatuvar hücreler ile CRP ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, CRP değeri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (28). Çalışmamızda NAC kullanmayan hastalarda CRP değeri diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$; Tablo1). Ayrıca kontrol grubundaki klinik değişkenler arasındaki ilişkiler TAS ile CRP arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ilişkiler bulundu. Prolidaz veya prolin dipeptidaz, kollajen metabolizmasında prolin ve hidrokspirolin içeren imino dipeptidlerin hidrolizinden sorumlu bir enzimdir. Bronşiyal astımı olan erişkinlerden alınan kan serumunda prolidaz düzeyi arttığı görülmüştür (30). Çalışmamızda prolidaz enzim aktivitesi ilaç kullanmayan bronşektazili hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu. En düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı fark kontrol grubunda gözlemlendi ($p < 0.001$; Tablo1). Bronşiyazis, akciğerlerde fibroze neden olan kronik bir akciğer hastalığıdır. Bronşiyazideki prolidaz aktivitesinin klinik önemi henüz açıklanamamıştır ve daha fazla çalışma gerektirmektedir. Kollajen dönüşümüyle ilişkili olabilir.

Bronşektazili hastalığında prolidaz enzim aktivitesinin arttığını ve ilaç kullanımı ile bu değerlerin azalabileceğini düşündürmektedir. (31,32) Bu bulgu, serum prolidaz aktivitesinin izlenmesinin hastalığın tedavisinin takibinde yararlı bir araç olabileceğini düşünmektedir.

Çalışmanın Sınırlılıkları

8-OHdG üretimindeki değişiklikleri ve oksidatif ve stres seviyeleri üzerindeki etkisini ölçmek için daha hassas testler ve daha fazla sayıda hasta çalışması gerekebilir. Bu nedenle, bronşektazili gibi kompleks hastalıkların yönetiminde oksidatif stres ve inflamasyon gibi temel biyolojik mekanizmaları

hedefleyerek tedavi etkinliğini kanıtlamak için ihtiyaç duyulan sağlam veriler, klinik pratikte önemli bir referans noktası oluşturacaktır.

Sonuç

Çalışmamızda 8-OHdG, TOS, IgA, CRP ve IgG değerleri NAG kullanmayan bronşektazili hastalarında diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu çalışmanın bronşektazili tanı ve tedavisine ışık tutması ve katkı sağlaması ümidliye klinikte ana tedaviye ek olarak kullanılabilirliği söylenebilir.

Etik onam: Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 21/01/29; tarih:4.01.2021).

Yazar Katkıları:

Konsept: N.B., K.B., H.T.

Literatür Tarama: N.B., K.B., H.T., M.B.

Tasarım: N.B., K.B.

Veri toplama: N.B., K.B.

Analiz ve yorum: N.B., K.B., H.T., M.B.

Makale yazımı: N.B., K.B., H.T., M.B.

Eleştirel incelenmesi: N.B., K.B., H.T., M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.


Kaynaklar

1. Mac Aogáin M, Chotirmall SH. Bronchiectasis and cough: An old relationship in need of renewed attention. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2019;57:101812. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101812.
2. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *The Lancet*. 2018; 392: (10150), 880–90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31767-7.
3. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018; 22;18(1):83. doi: 10.1186/s12890-018-0638-0.
4. Zhu T, Gu H, Vinturache A, Ding G, Lu M. Bronchiectasis with secondary pulmonary infection in a child: A case report. *Medicine*. 2020, 99 (39), e22475. doi: 10.1097/MD.00000000000022475
5. Metersky ML. The Initial Evaluation of Adults with Bronchiectasis. *Clinics in Chest Medicine*. 2012, , 33(2):219-31. doi: 10.1016/j.ccm.2012.03.004.
6. Rademacher J, WT. Bronchiectasis-Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(48): 809–15. doi: 10.3238/arztebl.2011.0809.
7. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*. 2014; 224 164–75. doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016.
8. Ballow M. Practical aspects of immunoglobulin replacement. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 119(4):299-303. doi: 10.1016/j.anaai.2017.07.020.
9. Cohen R, SM. Diagnosis and Evaluation of Bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2022; 43(1):7-22. doi: 10.1016/j.ccm.2021.11.001.
10. Moutachakir M, Hanchi AL, Baraou A, Boukhira A, Chellak S.

- Caractéristiques immunoanalytiques de la protéine C-réactive et de la protéine C-réactive ultrasensible. *Annales de Biologie Clinique*. 2017;75 (2), 225–29. doi: 10.1684/abc.2017.1232.
11. Namiduru ES. Prolidase. *Bratislava Medical Journal*. 2016; 117 (8), 480–5. doi:10.4149/BLL-2016-093.
 12. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? *Critical Care Clinics*. 2020;36 (1), 23–40. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.003.
 13. Ooi SL, Green R, Pak SC. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *Bio-Med Research International*. 2018;(6):1-8 doi: 10.1155/2018/2469486.
 14. Luo A, Liu X, Hu Q, Yang M, Jiang H, Liu W. Efficacy of N-acetylcysteine on idiopathic or postinfective non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2022; 12(3): e053625. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053625.
 15. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*. 2005; 38 (12), 1103–11. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
 16. Qi Q, Ailiyaer Y, Liu R, Zhang Y, Li C, Liu M, et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): A randomized controlled trial. *Respir Res*. 2019; 11;20(1):73. doi: 10.1186/s12931-019-1042-x.
 17. Inchingolo R, Pierandrei C, Montemurro G, Smargiassi A, Lohmeyer FM, Rizzi A. Antimicrobial resistance in common respiratory pathogens of chronic bronchiectasis patients: A literature review. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(3): 326. doi: 10.3390/antibiotics10030326.
 18. Guan W-jie Huang Y, Chen C-lan, Chen R- chang, Zhong N-shan. Macrolides, mucoactive drugs and adherence for the management of bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018; 51: 1701987. doi: 10.1183/13993003.01987-2017.
 19. Crisafulli E, Coletti O, Costi S, Zanasi E, Lorenzi C, Lucic S, et al.. Effectiveness of Erdosteine in Elderly Patients with Bronchiectasis and Hypersecretion: A 15-Day, Prospective, Parallel, Open-Label, Pilot Study. *Clin Ther*. 2007; 29(9):2001-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.09.003.
 20. Bilton D, Daviskas E, Anderson SD, Kolbe J, King G, Stirling RG, et al. Phase 3 randomized study of the efficacy and safety of inhaled dry powder mannitol for the symptomatic treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2013; 144 (1), 215–25.
 21. Moitra S. N-acetylcysteine (NAC) in COPD: Benefits often lost in trials. *QJM*. 2019; 1;112(5):387-8. doi: 10.1093/qjmed/hcy166.
 22. Calzetta L, Rogliani P, Facciolo F, Rinaldi B, Cazzola M, Matera MG. N-Acetylcysteine protects human bronchi by modulating the release of neurokinin A in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Biomed Pharmacother*. 2018; 103:1-8. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.011
 23. Santus P, Signorello JC, Danzo F, Lazzaroni G, Saad M, Radovanovic D. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Properties of N-Acetylcysteine: A Fresh Perspective. *J Clin Med*. 2024 Jul 15;13(14):4127. doi: 10.3390/jcm13144127
 24. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): A randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):187-94. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
 25. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018; 54(2):88-98. doi: 10.1016/j.arbres.2017.07.016.
 26. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clinical Nutrition*. 2013; 32 (1), 112–7. doi: 10.1016/j.clnu.2012.06.002.
 27. de Camargo AA, de Castro RAS, Vieira RP, Oliveira-Júnior MC, de Araujo AA, De Angelis K, et al. Systemic inflammation and oxidative stress in adults with bronchiectasis: Association with clinical and functional features. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021; 16:76:e2474. doi: 10.6061/clinics/2021/e2474.
 28. Liu X, Deng K, Chen S, Zhang Y, Yao J, Weng X, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative stress in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019; 49(1), 93–100. doi: 10.3906/sag-1807-106.
 29. Coban H, Gungen AC. Is There a Correlation between New Scoring Systems and Systemic Inflammation in Stable Bronchiectasis? *Can Respir J*. 2017; 9874068. doi: 10.1155/2017/9874068.
 30. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoon M, Shaghghi M, Modaresi M, Azizi G, et al. Infectious and noninfectious pulmonary complications in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27 (4), 213–24. doi: 10.18176/jiaci.0166.
 31. Magdalena Misiura, Wojciech Milytk. Current Understanding of the Emerging Role of Prolidase in Cellular Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(16): 5906.
 32. Eni-Aganga I, Lanaghan ZM, Balasubramaniam M, Dash C, Pandhare J. **PROLIDASE: A Review from Discovery to its Role in Health and Disease**. *Front Mol Biosci*. 2021;8:723003. doi: 10.3389/fmolb.2021.723003. eCollection 2021.

Hemşirelerin Afet Tehdidi İçin Psikolojik Hazırlık Durumları, Sosyal Destek Algıları ve Etkileyen Faktörler

Psychological Preparedness of Nurses for Disaster Threat, Perception of Social Support and Influencing Factors

Suzan HAVLİOĞLU¹ , Fatma ERSİN¹ , Sibel CEYLAN GÜR² 

¹Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²İl Sağlık Müdürlüğü, Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Bu çalışma hemşirelerin afet tehdidi için psikolojik hazırlık durumları, sosyal destek algıları ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve metod: Tanımlayıcı tipte olan çalışma Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 10 Temmuz – 10 Ağustos 2024 tarihleri arasında yapılmıştır. Örneklem 311 hemşireden oluşmuştur. Verilerin toplanmasında tanıtıcı bilgi formu, Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği ve Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği kullanılmıştır. Çalışmada verileri analiz etmek için bağımsız gruplarda t testi, tek yönlü varyans analizi ve pearson korelasyon analizi uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan hemşirelerin Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği puan ortalamaları 65.52 ± 9.72 , dış durumsal çevre bilgisi ve yönetimi alt boyutu puan ortalamaları 27.89 ± 4.76 , kişinin duygusal ve psikolojik tepkisinin yönetimi alt boyutu puan ortalamaları 28.03 ± 4.79 , kişinin sosyal çevresinin yönetimi alt boyutu puan ortalamaları 9.59 ± 1.69 'dur. Hemşirelerin Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği Puan Ortalamaları 55.66 ± 21.67 , sosyal destek ölçeği aile alt boyutu puan ortalamaları 18.35 ± 7.57 , arkadaş alt boyutu puan ortalamaları 18.48 ± 7.38 , özel bir insan alt boyutu puan ortalamaları 18.85 ± 7.63 'dür

Sonuç: Bu çalışmada hemşirelerin evde afet hazırlık planlarının olmasının, afet ile ilgili eğitim almalarının afet tehdidi için psikolojik hazırlık ölçeği ve çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği puan ortalamalarını etkilediği saptanmıştır. Ayrıca medeni durumun ve çalışılan pozisyonun da çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği puan ortalamalarını etkilediği görülmektedir. Hemşireler afetle mücadele konusunda düzenli aralıklarla eğitimler almalıdır. Çünkü bu eğitimlerin hemşirelerin afet durumunda üstlendikleri rol ve sorumluluklara yönelik hazırlıklara katkısı olacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Afet; Psikolojik Hazırlık; Sosyal Destek; Hemşireler

Abstract

Background: This study was conducted to determine the psychological preparedness of nurses for disaster threat, their perceptions of social support and the factors influencing them.

Materials and Methods: The descriptive study was conducted in Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital between 10 July and 10 August 2024. The sample consisted of 311 nurses. Descriptive information form, Psychological Preparedness for Disaster Threat Scale and Multidimensional Perceived Social Support Scale were used to collect the data. Independent simple t-test, one-way analysis test and Pearson correlation analysis were used to analyse the data.

Results: The mean scores of the nurses participating in the study were 65.52 ± 9.72 on the Psychological Preparedness for Disaster Threat Scale, 27.89 ± 4.76 on the External Situational Environment Knowledge and Management subscale, 28.03 ± 4.79 on the Management of the Person's Emotional and Psychological Response subscale, and 9.59 ± 1.69 on the Management of the Person's Social Environment subscale. The nurses' mean scores on the Multidimensional Perceived Social Support Scale were 55.66 ± 21.67 , the mean scores on the family sub-dimension of the social support scale were 18.35 ± 7.57 , the mean scores on the friend sub-dimension were 18.48 ± 7.38 , and the mean scores on the special person sub-dimension were 18.85 ± 7.63 .

Conclusions: In this study, it was found that having disaster preparedness plans at home and receiving disaster-related training affected the mean scores of the psychological preparedness scale for disaster threat and the multidimensional perceived social support scale. Marital status and employment status were also found to affect mean scores on the multidimensional perceived social support scale. Nurses should receive regular disaster preparedness training. This is because it is predicted that these trainings will help prepare nurses for their roles and responsibilities in the event of a disaster.

Keywords: Disaster; Psychological Preparedness; Social Support; Nurses

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Suzan HAVLİOĞLU

Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: suzahaavlioglu@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 30.09.2024

Kabul tarihi / Accepted: 11.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1558326

Giriş

Dünyada afetlerin artması sosyal ve ekonomik yönden birçok kayıplara neden olmaktadır. Bu durum yeni afet yönetim stratejilerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (1,2). Afetleri önlemek çok mümkün olmasa da afete hazırlıklı olarak afetin neden olabileceği yıkıcı etkiler azaltılabilir (3). Afete hazırlık etkili bir şekilde gerçekleştirilirse risk ve zarar minimum düzeye indirilebilir, toplum direnci arttırılabilir (4). Afete hazırlığın içinde; afetin neden olacağı etkiler hakkında bilgiye sahip olmak, afet olduğunda neler yapılması gerektiğini bilmek, planlar yapmak ve bu planları uygulamak yer almaktadır (5).

Genellikle afet hazırlığında fiziksel ve maddi hazırlıklar kadar psikolojik ve zihinsel hazırlıkta oldukça önemlidir (6,7). Felaketler karşısında psikolojik hazırlık, hanelerin felaket olaylarına karşı fiziksel veya maddi olarak hazırlanmasına yönelik geleneksel yaklaşımların yanı sıra toplumsal afet hazırlığının hayati bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (8). Bireyleri felaketlerin etkisine psikolojik olarak hazırlamak, hane sahiplerini afet yaşamaya bağlı oluşan travmadan kaynaklanabilecek zararlı psikolojik sıkıntılardan ve uzun vadeli ruh sağlığı sorunlarından korur. Böylece afetlerin olumsuz zihinsel etkilerini azaltmaya yardımcı olur (7).

Afet durumlarında bireyler için önemli faktörlerden bir tanesi de sosyal destektir. Sosyal destek afet durumunda bireylerin dayanıklılığını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen bir faktördür (9). Sosyal destek yolu ile bireyler afet sonrası psikolojik yardım almayı ve sorunları nasıl çözeceklerini öğrenirler. Aynı zamanda afet sonrası stresten korunmayı da sağlar (10,11).

Literatürde hemşirelerin afet tehdidi için psikolojik hazırlık düzeyine yönelik bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Sağlık çalışanlarında ve hemşirelerde yapılan çalışmalarda yaşın, eğitim durumunun, medeni durumun, mesleki deneyimin, ekonomik durumun algılanan sosyal desteği etkilemediği görülmüştür (12-15). Ancak farklı örneklem gruplarında yapılan çalışmalarda yaşın, aile tipinin (16), eğitim durumunun, çalışma durumunun, sosyal güvencenin, gelir durumu algısının (17) sosyal destek algısını etkilediği saptanmıştır.

Sonuç olarak afetlere hazırlıkta sosyo-psikolojik alanda boşluklar olduğu literatürde ifade edilmektedir (18). Bu nedenle belirli toplumlardaki bireylerin, bu toplumlara en çok etkileme olasılığı olan afet türlerine karşı psikolojik hazırlıklarının belirlenmesine yönelik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (19). Bunun yanında afet sonrası hemşirelerin algıladıkları sosyal destek algı düzeylerini araştıran çalışmalar sınırlı düzeydedir (12,13). Bu nedenle bu çalışmanın afet sonrası dönemde hemşirelerin afet tehdidi için psikolojik hazırlık durumunu ve algıladıkları sosyal desteği göstermesi açısından önemli olduğu ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu çalışma hemşirelerin afet tehdidi için psikolojik hazırlık durumları, sosyal destek algıları ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışma tanımlayıcı tiptedir. Çalışma Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 10 Temmuz – 10 Ağus-

tos 2024 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın evrenini hastanede çalışan 840 hemşire, örnekleme ise çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 311 hemşire oluşturmuştur.

Veri Toplama Araçları

Verilerin toplanmasında tanıtıcı bilgi formu, Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği ve Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği kullanılmıştır.

Tanıtıcı Bilgi Formu

Sosyo-demografik Bilgi Formu; Literatür taranarak tarafımızdan oluşturulan bilgi formunda yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, çocuk sahibi olma durumu, çalışma süresi, hastanedeki pozisyonu, herhangi bir afet yaşama durumu, afette yakınına kaybetme durumu, evde afet hazırlık planı yapma, afete ilgili eğitim alma, afete ilgili herhangi bir kuruluşa görev alma, kuruluş adını içeren 15 sorudan oluşmuştur (12,13,19).

Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği;

Zulch ve arkadaşları tarafından geliştirilen (20,21), Türkdoğan ve Görgün tarafından 2023 yılında ülkemizde geçerlik güvenirliği yapılan ölçekte 21 madde yer almaktadır. Ölçek toplumların afet tehditlerine yönelik psikolojik hazırlık düzeylerinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Tüm maddeler 1–4 arasında puanlanmaktadır. Maddeler, üç alt ölçeğin her biri için ayrı ayrı toplanmaktadır. Üç alt ölçeğin toplam değerleri, istenirse genel bir ölçek puanı verecek şekilde toplanabilmektedir. Ölçekteki üç alt ölçek şunlardır:

1. "Dış Durumsal Çevre Bilgisi ve Yönetimi" (Knowledge and Management of the External Situational Environment), 9 maddeden oluşur (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Olası puanlar 9 ile 36 arasında değişebilmektedir.

2. "Kişinin Duygusal ve Psikolojik Tepkisinin Yönetimi" (Management of one's Emotional and Psychological Response), 9 maddeden oluşur (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 21). Olası puanlar 9 ile 36 arasında değişebilmektedir.

3. "Kişinin Sosyal Çevresinin Yönetimi" (Management of one's Social Environment), 3 maddeden oluşur (17, 18, 19). Olası puanlar 3 ile 12 arasında değişebilmektedir.

Çalışmada Alt ölçeklerin Cronbach α katsayıları sırasıyla 0.91, 0.93 ve 0.83 iken tüm ölçek için 0.95'tir (19). Bu çalışmada Alt ölçeklerin Cronbach α katsayıları sırasıyla 0.91, 0.93 ve 0.87 iken tüm ölçek için 0.94'tir.

Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği (ÇBSDÖ)

Zimet ve arkadaşları tarafından 1988'de geliştirilmiştir (22). Ülkemizde geçerlik güvenirliği ilk olarak 1995 yılında Eker ve arkadaşları tarafından yapılmış ve genel olarak tatmin edici bulunmuştur. Ölçeğin gözden geçirilmiş formunun geçerlilik ve güvenirlik çalışması, 2001 yılın Eker ve arkadaşları tarafından tekrar yapılmış, destek kaynaklarının tutarlılık gösterdiği ve ölçeklerin iç tutarlılığının kabul edilebilir olduğu bulunmuştur. Ölçek 12 madde ve üç alt boyuttan oluşmaktadır. Bu alt boyutlar aile, arkadaş ve özel bir insan boyutlarından oluşmaktadır. Ölçeğin ve alt ölçeklerin güvenirlik puanları, toplam:0.89, aile:0.85, arkadaş:0.88, özel bir insan: 0.92 şeklindedir. Her madde 7 aralıklı bir ölçek kullanılarak derecelendirilmiştir. Uygulayıcı katılmadığı cümleye en az 1 katıldığı cümleye de en fazla 7 puan verebilmektedir. Her bir maddeye verilen puan

artıkça algılanan sosyal destek de artmaktadır. Her alt ölçekteki dört maddenin puanlarının toplanması ile alt ölçek puanı ve bütün alt ölçek puanlarının toplanması ile de ölçeğin toplam puanı elde edilmektedir. Elde edilen puanın yüksek olması algılanan sosyal desteğin yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçeğin tamamından alınabilecek en düşük puan 12, en yüksek puan 84'tür (23). Bu çalışmada ölçeğin ve alt ölçeklerin cronbach alfa değerleri toplam: .96, aile: .89, arkadaş: .90, özel bir insan: .93 olarak bulunmuştur.

Verilerin Toplanması

Araştırma verileri çevrimiçi anket linki paylaşarak toplanmıştır. Araştırmanın veri toplama araçları Google formları üzerinde tasarlandıktan sonra katılımcılara çalışmanın amacı online gönderilen linkte açıklanmış ve onamları alınmıştır. Araştırmacılar tarafından alınan onamlar ve formlar kayıt altına alınarak dijital ortamda depolanmıştır. Katılımcıların yanıtlarının gizliliği sağlanmış ve yanıtlar yalnızca araştırmacılar adına tanımlanan e-posta hesabı üzerinden Google formlarında görüntülenmiştir. Anketin cevaplama süresi 10-15 dakika arasındadır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS 26.0) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi, basıklık ve çarpıklık değerleri ile birlikte değerlendirilmiştir. Basıklık ve çarpıklık değerlerinin " $\pm 1,5$ " aralığında olması, verilerin normal dağılım şartlarını yerine getirdiği şeklinde kabul edilmiştir. (24).

Çalışma verilerini değerlendirmek için tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama değerler), analiz testi olarak bağımsız gruplarda t testi, tek yönlü varyans analizi ve pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. İstatistiksel kararlarda $p < 0,05$ önemli farklılığın göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Etik Hususlar

Çalışmanın yapılabilmesi için ilgili kurum, üniversitenin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (01.07.2024 / 9 sayılı karar) ve çalışmaya katılacak olan bireylerden izin alınmıştır. Kullanılan ölçüm araçlarının Türkçe güvenilirlik geçerliliğini yapan araştırmacılar tarafından ölçek kullanım için izni alınmıştır. Veri toplama araçları doldurulmadan önce hemşirelere çevrimiçi bağlantının ilk sayfasında çalışma hakkında bilgi verilmiş ve araştırmaya katılmayı kabul ediyorlarsa araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ifadesini işaretlemeleri istenmiştir ve istedikleri zaman araştırmayı bırakma hakları olduğu ve araştırmaya katılımın gönüllü olduğu bilgisi verilmiştir. Formu online olarak dolduran hemşireler araştırmaya katılmayı kabul etmiş sayılırlar.

Bulgular

Çalışmaya katılan hemşirelerin %57.2'si kadın, %74'ü evli, %74.3'ü lisans mezunu, %38.9'u 11 yıl ve üstü süredir hemşire olarak çalışmaktadır. Ayrıca hemşirelerin yaş ortalaması 33.59 ± 7.69 'dur. Hemşirelerin % 90.7'si daha önce bir afet yaşadığını, %33.8'i afette bir tanıdığını ya da yakınına kaybettiğini, %73.6'sı bir afete hazırlık planı yapmadığını, %72.7'si daha önce afetle ilgili bir eğitime katıldığını belirtmiştir. (Tablo 1).

Tablo 1. Hemşirelerin Sosyo - Demografik Özellikleri (n=311)

Tanıtıcı Özellikler	Sayı	Yüzde	
Yaş	21-31 yaş	150	48.2
	32-56 yaş	161	51.8
Cinsiyet	Kadın	178	57.2
	Erkek	133	42.8
Medeni Durum	Evli	230	74.0
	Bekar	81	26.0
Eğitim	Sağlık meslek lisesi	15	4.8
	Ön lisans/	39	12.5
	lisans	231	74.3
	Yüksek lisans	26	8.4
Çalışma Süresi	0-5 yıl	84	27.0
	6-10 yıl	106	34.1
	11 ve üstü	121	38.9
Çocuk Sahibi Olma	Evet	198	63.7
	Hayır	113	36.3
Hastanedeki Pozisyonunuz	Servis Hemşiresi	150	48.2
	Sorumlu Hemşire	34	10.9
	Yönetici Hemşire	10	3.3
	Diğer	117	37.6
Daha önce afet yaşadınız mı?	Evet	281	90.7
	Hayır	30	9.3
Afette herhangi bir tanıdığınızı ya da yakınına kaybettiniz mi?	Evet	105	33.8
	Hayır	206	66.2
Evinizde afete hazırlık planınız var mı?	Evet	82	26.4
	Hayır	229	73.6
Daha önce afet ile ilgili herhangi bir eğitim aldınız mı?	Evet	226	72.7
	Hayır	85	27.3
Afet ile ilgili herhangi bir aktivitede/ kuruluştaki görev aldınız mı?	Evet	22	7.1
	Hayır	289	92.9
Eğer evetse hangi aktivite/kuruluş?	Hastane	7	2.3
	AFAD	5	1.6
	UMKE	6	1.9

Çalışmaya katılan hemşirelerin Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği toplam puan ortalamaları 65.52 ± 9.72 , dış dumsal çevre bilgisi ve yönetimi alt boyutu puan ortalamaları 27.89 ± 4.76 , kişinin duygusal ve psikolojik tepkisinin yönetimi alt boyutu puan ortalamaları 28.03 ± 4.79 , kişinin sosyal çevresinin yönetimi alt boyutu puan ortalamaları 9.59 ± 1.69 'dur. Hemşirelerin Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği puan ortalamaları 55.66 ± 21.67 , sosyal destek ölçeği aile alt boyutu puan ortalamaları 18.35 ± 7.57 , arkadaş alt boyutu puan ortalamaları 18.48 ± 7.38 , özel bir insan alt boyutu puan ortalamaları 18.85 ± 7.63 'dür.

Hemşirelerin medeni durumlarına ve hastanedeki çalışma pozisyonlarına göre çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği ve tüm alt boyutu arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 2). Evinde afet hazırlık planı yapanların ve daha önce afetle ilgili bir eğitime katılanların afet tehdidi için psikolojik hazırlık ölçeği puan ortalaması, çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği ve tüm alt boyutları puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 2). Hemşirelerin afet tehdidi için psikolojik hazırlık düzeyleri ile sosyal destek algıları arasında pozitif yönde, çok zayıf düzeyde ($r = 0.265$) anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Hemşireleri Sosyodemografik Özellikleri ile Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği ve Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği ve Alt Boyutlarının Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tanıtıcı Özellikler		Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği	Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği	Aile	Arkadaş	Özel Bir İnsan
Yaş	21-31 yaş	65.05 ± 9.15	54.48±22.02	18.10±7.62	18.03±7.19	18.35±7.81
	32-56 yaş	65.96 ±10.24	56.75±21.34	18.54±7.54	18.90±7.81	19.31±7.45
	p	0.409*	0.357*	0.609*	0.301*	0.267*
Cinsiyet	Kadın	65.23 ± 9.26	55.96±23.09	18.48 ± 7.95	18.56 ± 7.74	18.91 ± 8.08
	Erkek	65.91 ±10.33	55.25±19.69	18.11 ± 7.05	18.37 ± 6.89	18.76 ± 7.01
	p	0.539*	0.775*	0.660*	0.827*	0.865*
Medeni Durum	Evlü	65.55±9.35	58.45±20.69	19.16±7.47	19.38±6.98	19.90±7.19
	Bekar	65.43±10.78	47.72±22.54	15.92±7.37	15.92±7.90	15.86±8.08
	p	0.921*	0.001*	0.001*	0.001*	0.001*
Eğitim	Sağlık meslek lisesi/ön lisans	65.70±9.41	54.20±20.15	17.46±7.39	18.35±6.99	18.42±6.95
	Lisans/ Yüksek lisans	65.48±9.80	55.96±22.00	18.50±7.61	18.50±7.47	18.94±7.77
	p	0.879*	0.576*	0.350*	0.887*	0.652*
Çalışma Süresi	0-5 yıl	63.54±11.37	51.69±21.17	17.25±7.44	17.17±7.48	17.26±7.48
	6-10 yıl	66.29±7.02	56.77±21.76	18.27±7.68	19.00±7.36	19.49±7.70
	11 yıl ve üstü	66.22±10.39	57.44±21.76	19.12±7.52	18.92±7.28	19.39±7.57
	p	0.933**	0.141**	0.219**	0.166**	0.082**
Çocuk Sahibi Olma	Evet	65.75±9.22	56.48±20.60	18.45±7.38	18.81±6.96	19.21±7.28
	Hayır	65.12±10.59	54.22±23.45	18.10±7.91	17.89±8.05	18.22±8.19
	p	0.584*	0.377*	0.697*	0.289*	0.271*
Hastanedeki Pozisyonunuz	Servis Hemşiresi	64.89±9.35	53.61±22.12	17.52±7.83	17.86±7.45	18.22±7.90
	Sorumlu Hemşire/ Yönetici Hemşire	68.25±11.05	64.11±18.01	20.70±6.54	21.29±6.02	22.11±6.16
	Diğer	65.19±9.59	55.11±21.76	18.46±7.45	18.21±7.57	18.43±7.52
	p	0.132**	0.017** (2-1)(2-3)	0.048** (2-1)(2-3)	0.022** (2-1)(2-3)	0.009** (2-1)(2-3)
Daha önce afet yaşadınız mı?	Evet	65.45±9.80	56.14±21.45	18.43±7.56	18.66±7.29	19.04±7.50
	Hayır	66.24±9.09	50.96±23.58	17.24±7.71	16.72±8.11	17.00±8.66
	p	0.677	0.221	0.418	0.179	0.170
Afette herhangi bir tanıdığınızı yada yakınınızı kaybettiniz mi?	Evet	66.00±9.55	55.06±21.92	18.14±7.30	18.30±7.28	18.61±7.60
	Hayır	65.28±9.82	55.96±21.92	18.42±7.72	18.57±7.44	18.97±7.66
	p	0.539	0.730	0.759	0.763	0.701
Evinizde afete hazırlık planınız var mı?	Evet	70.07±10.55	62.86±19.97	20.39±7.39	21.06±6.56	21.41±7.00
	Hayır	63.89±8.88	53.08±21.71	17.58±7.51	17.55±7.45	17.93±7.65
	p	0.001	0.001	0.004	0.001	0.001
Daha önce afet ile ilgili herhangi bir eğitim aldınız mı?	Evet	66.30±9.39	58.39±20.89	19.22±7.39	19.46±7.08	19.69±7.32
	Hayır	63.44±10.34	48.40±22.16	15.94±7.56	15.85±7.55	16.60±8.00
	p	0.021	0.001	0.001	0.001	0.001

*Bağımsız gruplarda t testi

**Tek yönlü varyans analizi

Tablo 3. Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği ve Alt Boyutları ile Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği ve Alt Boyutlarının Puan Ortalamalarının Korelasyonu

Ölçek ve Ölçek Alt Boyut İsimleri	Dış Durumsal Çevre Bilgisi ve Yönetimi	Kişinin Duygusal ve Psikolojik Tepkisinin Yönetimi	Kişinin Sosyal Çevresinin Yönetimi	Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği Toplam Puan	Aile	Arkadaş	Özel Bir İnsan	Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği
Dış Durumsal Çevre Bilgisi ve Yönetimi	1							
Kişinin Duygusal ve Psikolojik Tepkisinin Yönetimi	r=0.558 p=0.000	1						
Kişinin Sosyal Çevresinin Yönetimi	r=0.543 p=0.000	r=0.726 p=0.000	1					
Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği Toplam Puan	r=0.859 p=0.000	r=0.893 p=0.000	r=0.798 p=0.000	1				
Aile	r=0.278 p=0.000	r=0.165 p=0.004	r=0.212 p=0.000	r=0.254 p=0.000	1			
Arkadaş	r=0.311 p=0.000	r=0.170 p=0.003	r=0.206 p=0.000	r=0.272 p=0.000	r=0.878 p=0.000	1		
Özel Bir İnsan	r=0.261 p=0.000	r=0.150 p=0.008	r=0.204 p=0.000	r=0.237 p=0.000	r=0.836 p=0.000	r=0.930 p=0.000	1	
Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği	r=0.295 p=0.000	r=0.168 p=0.003	r=0.216 p=0.000	r=0.265 p=0.000	r=0.943 p=0.000	r=0.975 p=0.000	r=0.961 p=0.000	1

Tartışma

Çalışmaya katılan hemşirelerin Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği toplam puan ortalamaları 65.52 ± 9.72 , Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği puan ortalamaları 55.66 ± 21.67 bulunmuştur.

Afet Tehdidi için Psikolojik Hazırlık Ölçeği'nden en yüksek 84 puan alınabileceği düşünüldüğünde bu çalışmadan alınan puanın ortanın üzerinde olduğu söylenebilir. Büyük felaketler karşısında, psikolojik hazırlık, hanelerin felaket olaylarından sağ çıkabilmesi için geleneksel fiziksel veya maddi hazırlık yaklaşımlarının yanı sıra toplumsal felaket hazırlığının hayati bir bileşeni olarak kabul edilmiştir (8, 25). Ancak bu çalışmadan elde edilen sonuç hemşirelerin psikolojik hazırlık düzeylerinin yüksek olmadığını göstermektedir. Afet planının bilinmesi ve uygulanması sorunların azalmasında etkilidir. Çünkü afet planı sadece afete müdahalede değil afetin öncesinde, afet sırasında, afet sonrasında kim, ne zaman, ne yapacak, görevli olan kişilerin sorumluluklarını, stratejik eylem planlarının neler olduğunu içeren bir prosedürdür (26). Bu nedenle bu çalışmada afete hazırlık planı olan hemşirelerin afet tehdidi için psikolojik hazırlık ölçeği puan ortalamalarının yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Ayrıca bu sonuç hemşirelere psikolojik hazırlık konusunda eğitimlerin düzenlenmesinin gerekliliğini göstermesi açısından önemlidir.

Bu çalışmada hemşirelerin sosyal destek algılarının yüksek olmadığı görülmektedir. Yapılan bir çalışmada hemşirelerin sosyal destek düzeyleri $65,84 \pm 14,32$ olarak bulunmuştur (13). İnsanlarla çalışan meslek gruplarında sosyal destek düzeyinin yetersiz olması bireylerin kendilerini yalnız hissetmelerine, stresle başetmede yetersiz kalmalarına neden olmaktadır (27). Bu nedenle çalışmadan elde edilen sonuç hemşirelerin sosyal destek sistemlerinin güçlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmada hemşirelerin afete hazırlık planı olma durumunun afet tehdidi için psikolojik hazırlık düzeylerini etkilediği görül-

mektedir ($p < 0.05$) (Tablo 2). Bireyler afetlerden sonra psikolojik ve sosyal desteğe ihtiyaç duyarlar (28). Bu nedenle afetzedelerin bakımında aktif rol alan hemşirelerin de (29), afet durumunda psikolojik ve sosyal desteğe ihtiyaç duymaları beklenen bir durumdur. Destek sistemlerinin yanında afete hazır olmak da oldukça önemlidir. Afet hazırlığının içinde afetle mücadelede plan yapma önemli bir yere sahiptir (5). Bu çalışmada hemşirelerin yaşının, cinsiyetinin, medeni durumunun, eğitim düzeyinin, çalışma süresinin, çocuk sahibi olma durumlarının, hastanedeki pozisyonunun, daha önce afet yaşama durumunun, afette herhangi bir yakını kaybetme durumunun afet tehdidi için psikolojik hazırlık ölçeği puan ortalamalarını etkilemediği saptanmıştır ($p > 0.05$). Bu sonuçlar hemşirelere afete hazırlık konusunda yapılacak girişimlerde bu faktörlerin gözönüne alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada hemşirelerin afet ile ilgili eğitim alma durumunun afet tehditlerine yönelik psikolojik hazırlık düzeylerini etkilediği görülmektedir ($p < 0.05$) (Tablo 2). Yapılan bir çalışmada hemşirelerin afet konusunda eğitim almalarının genel afete hazırlık durumlarını etkilediği belirtilmiştir (30). Ayrıca literatürde hastanelerde afetlere hazırlıklı ve afetlerin yönetilmesinde etkili olmak için personelin eğitilmesinin oldukça önemli olduğu bildirilmiştir (31). Literatürde hemşirelerin afete müdahale konusunda yeterince hazır olmadıklarını düşündükleri ifade edilmektedir (32). Bu çıktı oldukça önemlidir. Çünkü afet durumunda hemşirelerin hem kendilerinin hem de bakım verdikleri bireylerin afet durumunda ortaya çıkacak sorunlarla baş edebilmeleri için eğitim gereklidir. Afet hakkında eğitim alma bireylerin psikolojilerini olumlu yönde etkileyecek ve kendilerini psikolojik olarak hazır hissetmelerini sağlayacaktır. Literatürde tekrarlayan doğal afetlere yönelik yeterli bilgi ve hazırlığın bireyleri güçlendirebileceği ve fiziksel ve psikolojik yıkım ve sıkıntının önlenmesine yardımcı olabileceği konusunda güçlü bir fikir birliği vardır (33). Ayrıca bireylerin bir krizden önce kendisini psikolojik olarak hazır

hissetmesi duygularını tahmin etmesine ve tanımlamasına, duygularını kontrol etmesine, etkili baş etmesine yardımcı olacaktır (19). Bu nedenle bu çalışmada afet ile ilgili eğitim alma durumunun hemşirelerin afet tehditlerine yönelik psikolojik hazırlık düzeylerini etkilemesi olasıdır. Hemşirelerin %72.7'sinin daha önce afet ile ilgili eğitim almış olması bu sonucu destekler niteliktedir.

Bu çalışmada hemşirelerin medeni durumunun, hastanede çalıştığı pozisyonunun, evinde afete hazırlık planı olma durumunun, daha önce afet ile ilgili eğitim alma durumunun sosyal destek algısını etkilediği saptanmıştır (Tablo 2). Yapılan bir çalışmada bu çalışmaya benzer olarak yaş ve eğitim durumunun algılanan sosyal desteği etkilemediği görülmektedir (13). Ersin ve arkadaşlarının hemşirelerde yaptığı bir çalışmada da hemşirelerin yaşının, cinsiyetinin, medeni durumunun, eğitim durumunun, ekonomik durumunun algılanan sosyal desteği etkilemediği saptanmıştır (12). Bu çalışmada hemşirelerin çalışma süresinin sosyal destek algısını etkilemediği bulunmuştur (Tablo 2). Bu çalışmaya benzer olarak Altay ve arkadaşlarının (13), Ersin ve arkadaşlarının (12) çalışmalarında da çalışma süresinin algılanan sosyal desteği etkilemediği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada mesleki deneyimi 11 yıl ve üzeri olan hemşirelerin sosyal destek algılarının daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (14). Bu çalışmada evli olan hemşirelerin sosyal destek düzeylerinin bekar olanlara göre anlamlı bir şekilde yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Çünkü afet durumunda aile içindeki bireylerin birbirlerini desteklemesi olasıdır ve bu sonucu etkilemiş olabilir. Ayrıca yönetici olan hemşirelerin sosyal destek algılarının anlamlı bir şekilde yüksek olması da konuları gereği birçok kişi ile iletişim halinde olmalarına bağlanabilir. Ayrıca afet eğitimi afetlere hazırlık ve afet sonrası rehabilitasyon (34) gibi konuları içerdiği için evde afete hazırlık planının olması, afet ile ilgili eğitim almanın algılanan sosyal desteği etkilemesi beklenen bir sonuçtur.

Bu çalışmada hemşirelerin afet tehdidi için psikolojik hazırlık düzeyleri arttıkça sosyal destek düzeylerinin arttığı görülmektedir. Hemşirelerin afet tehdidi için psikolojik hazırlık düzeyleri ile sosyal destek algıları arasında pozitif yönde, çok zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ($p < 0.05$) ($r = .265$, $p = 0.000$). Sosyal destek doğrudan veya dolaylı olarak bir bireyin stresini ve psikolojisini etkiler (35-37). Ayrıca yüksek sosyal destek, bireylerin aidiyet ve dayanışmasını artırabilir ve güvensizlik, kaygı ve korku gibi duyguların düzenlenmesini sağlayabilir (38). Sosyal destek bireylerin psikolojik sorunlarını çözmelerine ve zorlukların üstesinden gelmelerine yardımcı olur (39). Yapılan bir çalışmada sağlık çalışanlarının algıladıkları sosyal destek ile ruh sağlıkları arasında olumlu yönde ilişki olduğu belirtilmiştir (40). COVID-19 pandemisinde hemşirelerde yapılan başka bir çalışmada hemşirelerin algıladıkları sosyal destek ile genel sağlık durumlarına ilişkin iyilik düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptandığı belirtilmiştir (12). Hemşirelerin afet tehdidi için psikolojik hazırlık düzeyleri arttıkça sosyal destek düzeylerinin de artması beklenen bir sonuçtur.

Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada hemşirelerin evde afet hazırlık planlarının olmasının, afet ile ilgili eğitim almalarının afet tehdidi için psikolojik hazırlık ölçeği ve çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği puan ortalamalarını etkilediği saptanmıştır. Ayrıca medeni durumunun ve çalışılan pozisyonunun da çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği puan ortalamalarını etkilediği görülmektedir.

Afetler, dünyada toplumu hem sosyal hem de ekonomik ve psikolojik olarak etkilemekte can ve mal kayıplarına neden olmaktadır. Bu nedenle toplumun tamamını etkilemektedir. Özellikle de sağlık hizmeti sunan bireyler bu durumdan en çok etkilenen gruplar içinde yer almaktadır.

Hemşireler afetle mücadele konusunda düzenli aralıklarla eğitimler almalıdır. Çünkü bu eğitimlerin hemşirelerin afet durumunda üstlendikleri rol ve sorumluluklara yönelik hazırlıklara katkısı olacağı öngörülmektedir

Ayrıca afetle mücadele eğitimlerinin hemşirelere lisanstan itibaren verilmesi, bunun yanında yaşanan her ortamda halka uygulanması önemlidir. Ayrıca afetle mücadele konusu hemşirelerin lisans eğitim müfredatına yerleştirilmelidir.

Afet yaşayan hemşirelerin hem kendilerine ve ailelerine, hem de hizmet verdikleri topluma faydalı olmaları için afetle mücadele konusunda uzman desteği almaları faydalı olacaktır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma sonuçlarının, sadece çalışmanın yapıldığı hastanede çalışan hemşireleri temsil etmesi araştırmanın sınırlılığıdır.

Etik onam: Çalışmanın yapılabilmesi için ilgili kurum, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (01.07.2024 / 9 sayılı karar) ve çalışmaya katılacak olan bireylerden izin alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: S.H., F.E., S.C.G.

Literatür Tarama: S.H., F.E.

Tasarım: S.H., F.E., S.C.G.

Veri toplama: S.C.G.

Analiz ve yorum: S.H., F.E.

Makale yazımı: S.H., F.E.

Eleştirel incelenmesi: S.H., F.E., S.C.G.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Erdoğan Ö. Afet Hemşireliği Eğitimi. Öztekin SD, editor. Afet Hemşireliği. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2018;115-20.
2. Efeoğlu İE, Sezgili K, Seğmenoğlu M. Afete Hazırlık: Kontrol Odaklılık ve Genel Afet Hazırlık İnancı İlişkisi Üzerine Bir Araştırma. Türk İdare Dergisi. 2021;109.
3. Yiğit E, Boz G, Gökçe A, Özer A. İnönü Üniversitesi Tıp ve Mühendislik Fakültesi Öğrencilerinin Afet Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışları. Sakarya Tıp Dergisi. 2020;10:580-6.
4. Inal E, Dogan N. Improvement of General Disaster Preparedness Belief Scale Based on Health Belief Model. Prehosp Disaster Med. 2018;33:627-36.
5. Rañeses MK, Chang-Richards A, Richards J, Bubb J. Measuring

- the level of disaster preparedness in Auckland. *Procedia Engineering*. 2018;212:419-26.
6. Every D, McLennan J, Reynolds A, Trigg J. Australian households' psychological preparedness for potential natural hazard threats: An exploration of contributing factors. *Int J Disaster Risk Reduct*. 2019;38:101203.
 7. Roudini J, Khankeh HR, Witruk E. Disaster mental health preparedness in the community: a systematic review study. *Health Psychol Open*. 2017;4(1):1-12.
 8. Agarwal V, Sharma S, Gupta L, Misra DP, Davalbhakta S, Agarwal V, et al. COVID-19 and psychological disaster preparedness - an unmet need. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020; 14(3):387-90.
 9. Paton D, Johnston D. *Disaster Resilience: An Integrated Approach*, Charles C Thomas Pub Ltd; U.S.A. Second Edition. 2017.
 10. Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(5):748.
 11. MacRitchie V, Leibowitz S. Secondary traumatic stress, level of exposure, empathy and social support in trauma workers. *South African Journal of Psychology*. 2010;40(2), 149-58.
 12. Ersin F, Havlioğlu S, Gür SC. Mental Wellbeing and Social Support Perceptions of Nurses Working in a Covid-19 Pandemic Hospital. *Perspect Psychiatr Care*. 2022;58 (1):124-31.
 13. Altay G, Köksal ZP, Yavuz AY. Pandemi Sürecinde Hemşirelerin Algılanan Sosyal Destek Düzeyleri ile Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022; 11(4): 1443 - 51.
 14. Kılıç T, Çelik AS. Relationship between the social support and psychological resilience levels perceived by nurses during the COVID-19 pandemic: a study from Turkey. *Perspect Psychiatr Care*. 2020;1-9.
 15. Kara S, Kaya ŞD. Sağlık Çalışanlarının Psikolojik Yıldıрма ve Algılanan Sosyal Destek Düzeylerinin İncelenmesi: Konya İlinde Bir Uygulama. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 2021;24 (2):381-99
 16. Mermer G, Bilge A, Yücel U, Çeber E. Gebelik ve Doğum Sonrası Dönemde Sosyal Destek Algısı Düzeylerinin İncelenmesi, *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*. 2010;1(2):71-6.
 17. Kaniğ M, Eroğlu K. Gebelerde Algılanan Sosyal Destek Düzeyi ve Etkileyen Faktörler. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2019;16(2):125-33.
 18. Tierney KJ, Lindell MK, Perry RW. *Facing the Unexpected: Disaster Preparedness and Response in the United States*. Joseph Henry Press: Washington DC. 2001.
 19. Türkdoğan Görgün C, Koçak Şen İ, McLennan J. The validity and reliability of the Turkish version of the psychological preparedness for disaster threat scale. *Nat Hazards* 2023;118:331-46.
 20. Zulch HR, Morrissey SA, Reser JP, Creed P. Psychological Preparedness for Natural Disasters. In *Proceedings of the First International Conference on Urban Sustainability and Resilience*, UCL, London, UK. 2012
 21. Zulch H. Psychological preparedness for natural hazards- improving disaster preparedness policy and practice. 2019.
 22. Zimet G, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The multidimensional scale of perceived social support. *J Pers Assess*. 1988;52(1):30-41.
 23. Eker D, Arkar H, Yaldiz H. Factorial structure, validity, and reliability of revised form of the multidimensional scale of perceived social support. *Turkish J Psychiatr*. 2001;12(1):17-25.
 24. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics* (6th ed.), Boston: Allyn and Bacon. 2013.
 25. Zakour MJ. Disasters and mental health. In T. McGee & E. Penning-Rowsell (Eds.). *Handbook of Environmental Hazards and Society*, Routledge 2023;394-407.
 26. Abd elazeem H, Adam S, Mohamed G. Awareness of Hospital Internal Disaster Management Plan Among Health Team Members in A University Hospital. *Life Science Journal*. 2011;8(2):42-52.
 27. Özbezek BD, Paksoy HM, Çopuroğlu F. "Covid19 Pandemi Döneminde Sağlık Çalışanlarının Sosyal Destek Algılarının Tükenmişlik Düzeyine Etkisi". *IBAD Sosyal Bilimler Dergisi*, 2021;11:413-34.
 28. Kılıç N, Şimşek N. Psikolojik ilk yardım ve hemşirelik. *Journal Psychiatric Nurs*. 2018;9(3):212-18.
 29. Seyedin H, Dolatabati ZA, Rajabbifard F. Emergency nurses' requirements for disaster preparedness. *Trauma Mon*. 2015;20(4):1-4.
 30. Erkin Ö, Aslan G, Öztürk M, Çam B, Ödek Ş. Nurses' General Disaster Preparedness Status and Affecting Factors. *Forbes J Med*. 2023;4(3):305-14.
 31. Yalçın Balçık P, Bilgin Demir İ, Ürek D. Ankara'da Seçilen Bazı Hastanelerde Afet Yönetimine İlişkin Mevcut Durum Değerlendirilmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 2014;17(1):45-58.
 32. Wenji Z, Turale S, Stone TE, Petrini MA. Chinese nurses' relief experiences following two earthquakes: implications for disaster education and policy development. *Nurse Educ Pract*. 2015;15:75-81.
 33. Dudley-Grant GR, Mendez GI, Zinn J. Strategies for anticipating and preventing psychological trauma of hurricanes through community education. *Professional Psychology Research and Practice*. 2000;31: 387-92.
 34. Shi SH. Research on disaster education in Japan and its enlightenment. *Disaster Reduct*. 2020;23:54-7.
 35. Muyor-Rodríguez J, Caravaca-Sánchez F, Fernández-Prados JS. Covid-19 fear, resilience, social support, anxiety, and suicide among college students in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(15):8156.
 36. Pandit A, Nakagawa Y. How does reciprocal exchange of social support alleviate individuals' depression in an earthquake-damaged community? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1585.
 37. Park YS, Song HJ. Study of the effects of early childhood teachers' social support and teacher efficacy on resilience. *Korean Journal of Child Education & Care*, 2018;18(3):77-90.
 38. Sippel LM, Pietrzak RH, Charney DS, Mayes LC, Southwick SM. How does social support enhance resilience in the trauma-exposed individual? *Ecology and Society*. 2015;20(4):10.
 39. Sim OS, Sohn YW, Park SH, Yoon JW. Disaster victims' post-trauma risk, posttraumatic growth and subjective well-being-social support as a mediator and income as a moderator. *Journal of the Korean Society of Safety* 2016;31(6):105-12.
 40. Jenkins R, Elliott P. Stressors, burnout and social support: nurses in acute mental health settings. *J Adv Nurs*. 2004;48(6):622-31.

Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Predicting Mortality in Pneumosepsis Patients in Intensive Care Unit

Yoğun Bakım Ünitesinde Pnömozeptis Hastalarında Mortaliteyi Öngörmeye Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR) ve Nötrofil-Lenfosit Oranının (NLR) Prognostik Değeri

Kamuran ULUÇ¹ , Hamdiye TURAN² 

¹Department of Intensive Care, Muş State Hospital, Muş, TÜRKİYE

²Harran University Faculty Of Medicine Chest Diseases Department, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: This study aims to evaluate the prognostic value of Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) and Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) to predict mortality in patients with pneumosepsis in the intensive care unit (ICU).

Materials and Methods: The study was conducted retrospectively and clinical data of patients diagnosed with pneumosepsis were analyzed. Age, gender, comorbidities, length of stay (LOS) in the ICU, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, SII, PLR, NLR values and prognoses were obtained from patient files and hospital records system.

Results: A total of 68 patients were included in the study. 60.3% of the patients were male and 39.7% were female. The mean age of deceased patients was statistically significantly higher than that of discharged patients ($p = 0.016$). In the study, 22 patients were discharged and 46 patients died. While the mean SII value was 464.05 ± 107.31 in the discharged group, this value was 845.53 ± 111.04 in those who died ($p < 0.001$). Similarly, the PLR value was 88.14 ± 10.66 in those discharged and 114.89 ± 12.97 in those who died ($p < 0.001$). The NLR value was 3.5 ± 0.86 in the discharged group and 6.73 ± 0.84 in the deceased group ($p < 0.001$).

Conclusions: This study reveals that SII, NLR and PLR indices are important and reliable indicators for predicting mortality in pneumosepsis patients in the ICU.

Keywords: Systemic immune-inflammation index, Platelet/lymphocyte ratio, Neutrophil/lymphocyte ratio, Pneumosepsis, Intensive care unit

Öz

Amaç: Bu çalışma, pnömozeptis tanısı almış hastalarda yoğun bakım ünitesinde mortaliteyi öngörmek amacıyla Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR) ve Nötrofil-Lenfosit Oranı'nın (NLR) prognostik değerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiş ve pnömozeptis tanısı almış hastaların klinik verileri analiz edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, yoğun bakımda kalış süresi, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skoru, SII, PLR, NLR değerleri ve prognozları hasta dosyaları ve hastane kayıt sisteminden elde edilerek kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 68 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %60,3'ü erkek, %39,7'si kadındır. Hayatını kaybeden hastaların yaş ortalaması, taburcu edilen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,016$). Çalışmada 22 hasta taburcu edilirken, 46 hasta hayatını kaybetmiştir. Taburcu edilen grupta ortalama SII değeri $464,05 \pm 107,31$ iken, hayatını kaybedenlerde bu değer $845,53 \pm 111,04$ olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Benzer şekilde PLR değeri taburcu edilenlerde $88,14 \pm 10,66$, hayatını kaybedenlerde ise $114,89 \pm 12,97$ 'dir ($p < 0,001$). NLR değeri ise taburcu edilen grupta $3,5 \pm 0,86$ hayatını kaybeden grupta $6,73 \pm 0,84$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$).

Sonuç: Bu çalışma, yoğun bakım ünitesindeki pnömozeptis hastalarında SII, NLR ve PLR indekslerinin mortaliteyi öngörmeye önemli ve güvenilir göstergeler olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik immün-inflamasyon indeksi, Trombosit/lenfosit oranı, Nötrofil/lenfosit oranı, Pnömozeptis, Yoğun bakım ünitesi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Kamuran ULUÇ

Department of Intensive Care, Muş State Hospital, Muş, TÜRKİYE

E-mail: kamuranuluc@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 11.11.2024

Accepted / Kabul tarihi: 09.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1583285

Introduction

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the host's response to infection. Sepsis and septic shock are major global health concerns, affecting millions and causing high mortality rates worldwide. Early diagnosis and treatment within the first hours of sepsis onset significantly improve the survival chances of the patient (1–3).

Pneumonia is defined as an acute infectious process in the lung parenchyma and represents the most common cause of infection-related mortality globally. It also contributes significantly to morbidity, particularly in critically ill patients with comorbidities, potentially leading to sepsis and septic shock (4,5). Pneumonia is a primary cause of sepsis. Research indicates that pneumonia-induced sepsis is associated with higher mortality rates compared to sepsis from other infection sources (6).

For sepsis patients, identifying biomarkers that predict mortality, facilitating early diagnosis and treatment, and exploring factors that yield favorable clinical outcomes are critical (7, 8).

The Systemic Immune-Inflammation Index (SII), a novel biomarker based on platelet, lymphocyte, and neutrophil counts, was introduced in 2014 (9). The Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR), additional inflammatory biomarkers, may serve as indicators of sepsis onset. A hematological profile can also be employed to assess therapy response and detect early signs of infection. Sepsis is one of the conditions in which PLR and NLR are utilized as predictive indices (10).

Our study aimed to evaluate the utility of SII, PLR, and NLR in predicting pneumosepsis mortality.

Materials and Methods

This retrospective study was approved by the Ethics Committee of Health Sciences University Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital (Approval no: 2024/187). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Our study included patients admitted to the ICU between January 2018 and February 2020 and diagnosed with pneumosepsis. Patients who were older than eighteen years of age, clinically, laboratory and radiologically diagnosed with pneumosepsis and whose data were not missing were included in the study. Patients who were younger than 18 years of age, who were not diagnosed with pneumosepsis and whose data were incomplete were excluded (Figure 1). Patient demographics (age, gender), comorbidities, length of stay (LOS) in the ICU, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, SII, PLR, NLR values, and prognoses (discharged or deceased) were recorded from patient files and hospital records.

Scoring systems are important tools used to predict disease severity and mortality in intensive care patients, including patients with sepsis. They are also useful for standardizing research in ICUs and comparing the quality of patient care. The APACHE II scoring system is one of the most

widely used systems in the world. The APACHE II system consists of three parts: the acute physiology score, age, and chronic health assessment. In this way, the acute and chronic health status of the patient is evaluated (11). The SOFA scoring system is used to diagnose and predict outcomes for patients with sepsis in the ICU. The SOFA scoring system calculates a severity score using straightforward measurements of major organ dysfunctions without considering any parameters related to the patient's chronic health status (12).

The SII was calculated as follows: $SII = \text{neutrophil count } (10^9/L) \times \text{platelet count } (10^9/L) / \text{lymphocyte count } (10^9/L)$ (9).

The diagnosis of sepsis was established according to the Sepsis-3 criteria, and pneumonia was diagnosed based on the American Thoracic Society guidelines (13,14).

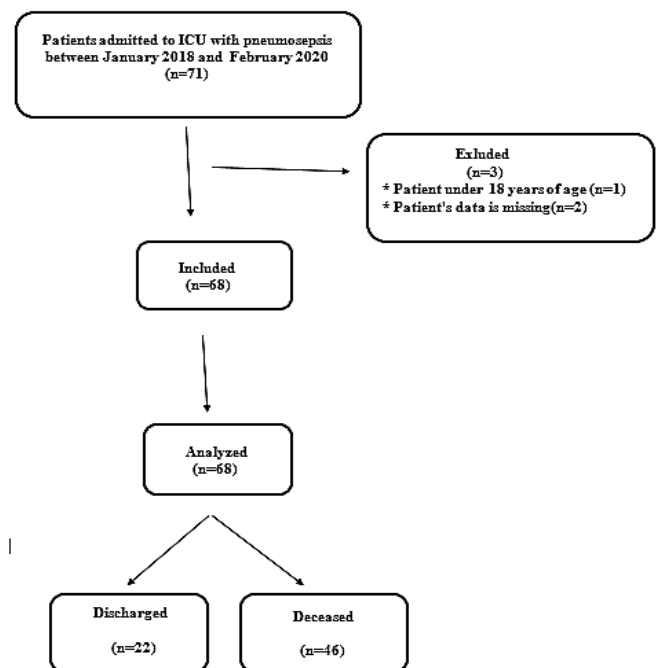


Figure 1. Flow chart showing patient flow

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS software version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Descriptive statistics of continuous variables were expressed as mean and standard deviation, and categorical variables were expressed as frequency (n) and percentage (%). Student's t test or Mann-Whitney U test was applied for comparisons of continuous variables between groups, depending on whether the data conformed to normal distribution. Chi-square test and Fisher's exact test were used to compare categorical variables between groups. ROC analysis was performed to evaluate SII, PLR, NLR and other parameters in predicting mortality in pneumosepsis. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors associated with mortality. A value of $p < 0.05$ was accepted as the limit of statistical significance.

Results

Of the 68 patients, 60.3% were male and 39.7% were female. Twenty-two patients were discharged, while 46 died. The average age of discharged patients was 54.82±8.17 years, while the average age of deceased patients was 61.24±10.81

years. This difference was statistically significant (p = 0.016). The LOS ICU was 14.18±6.12 days for discharged patients and 22.37±15.48 days for deceased patients. This difference was also statistically significant (p = 0.019) (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics of the patients

	All patients (n = 68)	Discharged (n = 22)	Deceased (n = 46)	p value
Gender (n %)	41 (60.3%) Male 27 (39.7%) Female	13(59.1%) Male 9(40.9%) Female	28(60.9%) Male 18(39.1%)Female	0.901
Age (years)	59.16 ± 10.42	54.82 ± 8.17	61.24 ± 10.81	0.016
Comorbidities				
<i>Hypertension</i>	21(30.8%)	6 (27.2%)	15 (32.6%)	0.065
<i>Diabetes</i>	14(20.5%)	8 (36.4%)	6 (13%)	<0.001
<i>Neurological disease</i>	7 (10.3%)	2 (9.1%)	5 (10.9%)	0.832
<i>Chronic pulmonary diseases</i>	17 (25%)	5 (22.7%)	12 (26.1%)	0.371
<i>Cardiac disease</i>	16 (23.5%)	6 (27.2%)	10 (21.7%)	0.365
<i>Chronic kidney diseases</i>	15 (22.1%)	4 (18.2%)	11 (23.9%)	0.062
<i>Chronic liver disease</i>	9 (13.2%)	3 (13.6%)	6 (13%)	0.901
<i>Malignancy</i>	4 (5.9%)	1 (4.5%)	3 (6.5%)	0.633
LOS ICU	19.72±13.7	14.18±6.12	22.37±15.48	<0.001
SOFA	8.94±3.22	5.18±1.92	10.74±1.88	<0.001
APACHE II	27.84±9.37	19.64±4.48	31.76±8.53	<0.001
PLR	106.1±17.57	88.14±10.66	114.89±12.97	<0.001
NLR	5.69±1.74	3.5±0.86	6.73±0.84	<0.001
SII	722.11±210.28	464.05±107.31	845.53±111.04	<0.001

n: Number of patients. %: Percentage. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. LOS: Length of stay. ICU: Intensive care unit. NLR:Neutrophil-Lymphocyte Ratio. PLR: Platelet-Lymphocyte Ratio. SII: Systemic Immune-Inflammation Index

In the discharged group, the mean SII was 464.05 ± 107.31, while it was 845.53 ± 111.04 in the deceased group (p<0.001). The PLR was 88.14 ± 10.66 in the discharged group and 114.89 ± 12.97 in the deceased group (p<0.001). The mean NLR was 3.5 ± 0.86 in the discharged group and 6.73 ± 0.84 in the deceased group (p<0.001).

The results of multivariate logistic regression analysis of the

variables associated with mortality in the study are presented in Table 2.

The ROC analysis results for SII, PLR, and NLR parameters in predicting mortality in pneumosepsis are presented in Figure 2, while the ROC analysis results for age, LOS ICU, SOFA score, and APACHE II score are shown in Figure 3.

Table 2. Multivariate logistic regression analyses to examine the association between mortality and statistically significant variables of the study

	p value	HR	95% CI	
			Lower	Upper
SOFA	<0.001	1.085	1.007	1.196
APACHE II	<0.001	1.052	1.015	1.198
LOS ICU	<0.001	1.053	1.008	1.062
PLR	<0.001	1.001	1.000	1.002
NLR	<0.001	1.060	1.034	1.083
SII	<0.001	1.004	1.001	1.007

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. LOS: Length of stay. ICU: Intensive care unit. PLR: Platelet-Lymphocyte Ratio. NLR:Neutrophil-Lymphocyte Ratio. SII: Systemic Immune-Inflammation Index. HR: Hazard ratio. 95% CI: 95% Confidence interval.

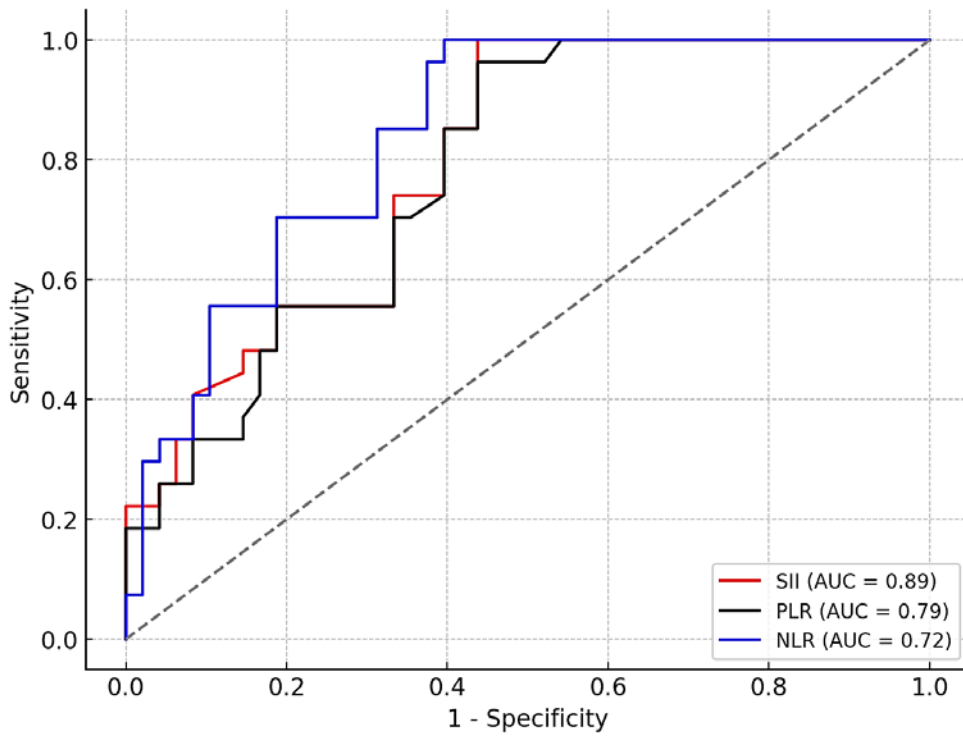


Figure 2. Comparison of the effects of SII, PLR, and NLR values on mortality using ROC curves and AUC values

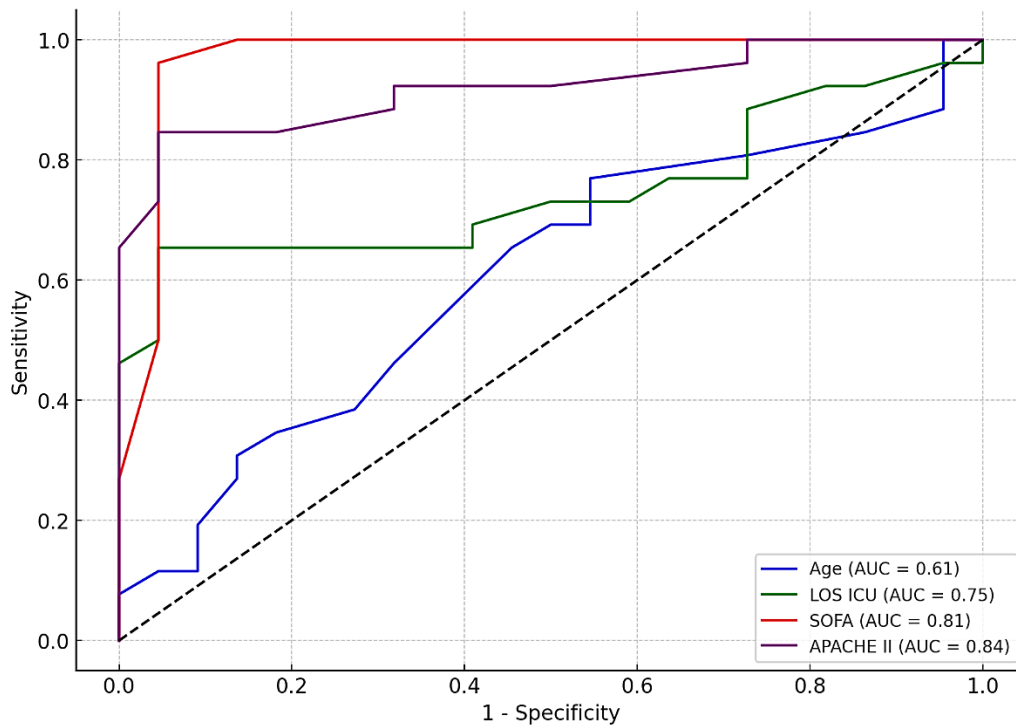


Figure 3. Comparison of the effects of Age, LOS ICU, SOFA score, and APACHE II score on mortality using ROC curves and AUC values

Discussion

The Systemic Immune-Inflammation Index (SII) has been defined as a prognostic biomarker for various diseases, as it reflects the balance of inflammatory, immune, and thrombotic pathways in patients by combining three predictive indicators. Initially, it was identified as a prognostic indicator in patients with resected hepatocellular carcinoma, based on early studies (9).

In a study of 242 patients (128 with sepsis, mean age 70.1 years and 114 without sepsis, mean age 69.7 years), the mean SII was 4444.06×10^9 in patients with sepsis and 3013.94×10^9 in patients without sepsis (15). A statistically significant correlation between SII and sepsis was shown. Mangalesh et al. reported that among 267 patients with sepsis, the SII, PLR, and NLR values were statistically significant in the discharged and deceased patient groups (16). Another study showed that inflammatory parameters, such as SII and NLR, are associated with disease severity and can potentially serve as important risk factors in the progression of COVID-19 (17). In our study, the SII, PLR, and NLR values were statistically significant in predicting mortality in pneumosepsis patients and were consistent with findings in the literature. In this study of 16,007 individuals from a cohort of critically ill patients with sepsis in the MIMIC database, the results of the analysis showed a J-shaped relationship between SII and short-term mortality, with low and high levels associated with an increased hazard. The SII level with the lowest 28-day mortality risk was $774.46 \times 10^9/L$. Therefore, a lower SII theoretically indicates that the body may be impaired by severe inflammation or myelosuppression and may generally be associated with a poor prognosis (18). In our study, elevated SII was found to be associated with mortality in pneumosepsis patients and these results are consistent with other literature supporting the use of SII as a prognostic indicator in sepsis patients.

The SII has also been used to evaluate clinical outcomes in various types of cancer, predict mortality in patients with infective endocarditis, estimate respiratory failure in Guillain-Barré syndrome, and assess mortality risk in acute or subacute sinus vein thrombosis (19–22).

To lower the morbidity and mortality linked to sepsis, risk stratification is crucial for directing early identification and treatment. Because of their relative accessibility and the availability of hemogram data, NLR and PLR have long been utilized as predictors of morbidity and mortality in cardiovascular illnesses, malignancies, and sepsis. NLR levels have been found to be higher in sepsis and septic shock in a number of investigations (16). Similarly, our study observed that high NLR and PLR levels were associated with mortality in pneumosepsis patients, supporting the prognostic value of these biomarkers.

One study reported that the NLR outperformed conventional infection indicators in predicting bacteremia (23). Numerous investigations have documented the effectiveness of the NLR in predicting severity and mortality in critically ill and septic patients (24). The prognostic significance of the

PLR and NLR in SARS-CoV-2 infections has been clarified in recent studies (25). PLR is also utilized to predict sepsis mortality, illness severity, and diagnosis (26). The results of our investigation, which associate mortality in pneumosepsis patients with elevated NLR and PLR levels, are consistent with findings from previous research.

Limitations

The primary limitations of this study include its retrospective design and its limited sample size. As a retrospective study, this research may be prone to missing data, which could restrict the generalizability of the results. Additionally, the limited sample size hinders the ability to draw broader conclusions about the population. Therefore, larger and more diverse prospective studies are required to produce more reliable and generalizable results.

Conclusion

This study demonstrates that inflammatory biomarkers, particularly the SII, NLR, and PLR, play a significant role in predicting mortality in pneumosepsis patients. These biomarkers are easily accessible and reliable indicators for determining the prognosis of pneumosepsis patients in the ICU. Future studies should evaluate and validate the potential use of these biomarkers for monitoring treatment responses in larger patient populations.

Ethical Approval: The Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Ethics Committee gave its approval for the study to be conducted (Approval no: 2024/187).

Author Contributions:

Concept: K.U., H.T.

Literature Review: K.U., H.T.

Design: K.U., H.T.

Data acquisition: K.U.

Analysis and interpretation: K.U., H.T.

Writing manuscript: K.U., H.T.

Critical revision of manuscript: K.U., H.T.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181–247.
- Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1552–562.
- Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014. *JAMA.* 2017;318(13):1241–249.
- Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired

- pneumonia in Edmonton, Alberta: An emergency department-based study. *Can Respir J*. 2005;12(3):139-42.
5. Campling J, Jones D, Chalmers J, Jiang Q, Vyse A, Madhava H, et al. Clinical and financial burden of hospitalised community-acquired pneumonia in patients with selected underlying comorbidities in England. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000703.
 6. Kim WY, Lee YJ, Yeon Lim S, Ok Koh S, Choi WI, Chan Kim S, et al. Clinical characteristics and prognosis of pneumonia and sepsis: Multicenter study. *Minerva Anestesiol*. 2013;79(12):1365-65.
 7. Fulton II MR, Zubair M, Taghavi S. Laboratory Evaluation of Sepsis. *StatPearls*. 2024.
 8. Erdoğan M, Findikli HA. Prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting mortality in patients with pneumosepsis in intensive care units. *Medicine (United States)*. 2022;101(4):e28748.
 9. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22.
 10. Lengkong WY, Iskandar A. Gambaran Platelet-To-Lymphocyte Ratio (Plr) Pada Sepsis Dan Syok Septik. *CHMK Health Journal*. 2020;4(3):222-26.
 11. Ho KM, Dobb GJ, Knuihan M, Finn J, Lee KY, Webb SA. A comparison of admission and worst 24-hour Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores in predicting hospital mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2006;10(1):R4.
 12. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26:1793-800.
 13. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67.
 14. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Anane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
 15. Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González JO, Lagunas-Alvarado MG, Martínez-Zavala N, Reyes-Franco I, et al. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Med Int Méx*. 2017;33(3):303-9.
 16. Mangalesh S, Dudani S, Malik A. The systemic immune-inflammation index in predicting sepsis mortality. *Postgrad Med*. 2023;135(4):345-51.
 17. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract*. 2021;75(7):e14256.
 18. Jiang D, Bian T, Shen Y, Huang Z. Association between admission systemic immune-inflammation index and mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective cohort study based on MIMIC-IV database. *Clin Exp Med*. 2023;23(7):3641-50.
 19. Li X, Gu L, Chen Y, Chong Y, Wang X, Guo P, et al. Systemic immune-inflammation index is a promising non-invasive biomarker for predicting the survival of urinary system cancers: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2021;53(1):1827-38.
 20. Wu X, Wang H, Xie G, Lin S, Ji C. Increased systemic immune-inflammation index can predict respiratory failure in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurol Sci*. 2022;43(2):1223-31.
 21. Agus HZ, Kahraman S, Arslan C, Yildirim C, Erturk M, Kalkan AK, et al. Systemic immune-inflammation index predicts mortality in infective endocarditis. *J Saudi Heart Assoc*. 2020;32(1):58-64.
 22. Li S, Liu K, Gao Y, Zhao L, Zhang R, Fang H, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in acute/subacute patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(4):368-73.
 23. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):R192.
 24. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):641-47.
 25. Chen F, Fang Z, Zhong M, Liu Y, Zhang Y, Zhang K, Su D, Zhen, et al. The characteristics and outcomes of 681 severe cases with COVID-19 in China. *J Crit Care*. 2020;60:32-7.
 26. Shen Y, Huang X, Zhang W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: Interaction effect with disease severity - A retrospective study. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022896.

Sessiz Serebral İskemi Belirteci Olarak Karotis Arter Stentleme Öncesi Ve Sonrası Bakılan İskemi Modifiye Albümin

Ischemia Modified Albumin as A Marker of Silent Cerebral Ischemia Before and after Carotid Artery Stenting

Zeynal TUNÇ¹ , Emrah AYTAÇ² 

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adıyaman, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

Öz

Amaç: İnme, iskemik kalp hastalıklarından sonra mortalitenin ikinci en sık nedenidir. Bu çalışmada akut klinik bulgu vermeyen karotis darlığında stentlemeden önce ve 14 gün sonra iskemi modifiye albümin (İMA) düzeyi bakılarak sessiz iskemi varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya kliniğimize başvuran akut iskemik inme bulguları olmayan 32 hasta alındı. İskemi modifiye albumin düzeyinde yüksekliğe yol açan hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınan hastalardan stentlemeden önce ve sonra alınan numuneler santrifüj edilerek saklandı. Tüm numuneler aynı gün çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya 32 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 66,96±11,27 idi. 70 yaş üzeri ve 70 yaş altı hastalar arasında İMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Karotis stentlemeden önce bakılan İMA düzeyinin (43,94±20,18), stentlemeden sonra bakılan İMA düzeyine (22,00±11,34) göre belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı (p<0.05).

Sonuç: Bu çalışma karotis darlığında klinik bulgu olmadığında bile sessiz bir iskemik sürecin olduğunu, İMA'nın sessiz serebral iskeminin non invaziv bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sessiz serebral iskemi, karotis darlığı, karotis arter stentleme, iskemi modifiye albümin

Abstract

Background: Stroke is the second most common cause of mortality after ischemic heart disease. The aim of this study was to investigate the presence of silent ischemia in carotid stenosis without acute clinical symptoms by checking ischemia-modified albumin (IMA) level before and 14 days after stenting.

Materials and Methods: Thirty-two patients who applied to our clinic and did not have acute ischemic stroke findings were included in the study. Patients with diseases that caused an increase in ischemia-modified albumin levels were excluded. Samples taken from the patients before and after stenting were centrifuged and stored. All samples were studied on the same day.

Results: Thirty-two patients were included in the study. The mean age of the patients was 66.96±11.27 years. No significant difference was found in IMA levels between patients over 70 and under 70 years of age (p>0.05). It was found that the IMA level before carotid stenting (43.94±20.18) was significantly higher than the IMA level after stenting (22.00±11.34) (p<0.05).

Conclusions: This study suggests that there is a silent ischemic process in carotid stenosis even in the absence of clinical findings and that IMA can be used as a non-invasive marker of silent cerebral ischemia.

Keywords: Silent cerebral ischemia, carotid stenosis, carotid artery stenting, ischemia modified albumin

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Zeynal TUNÇ

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı
Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yunus Emre Mahallesi 1164 Sokak
No:13, 02100 Adıyaman

E-mail: zeynaltunc02@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 18.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 03.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1518649

Giriş

İnme, mortalitenin ve morbiditenin ikinci en sık nedenidir (1). İnme olgularının % 20-25'nin nedeni kraniyoservikal aterosklerozdur. Karotis arter darlığının tanısında karotis arter doppler ultrasonografi, kontrastlı karotis bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) veya manyetik rezonans anjiyografi (MRA) kullanılır. Hastaların çoğuna bu tetkiklerle tanı konulabilmekle beraber invaziv bir girişim olan dijital substrakt anjiyografi (DSA) altın standarttır (2). Bu tetkikleri yapmak zahmetli ve maliyetlidir. Araştırmacılar serebral iskemiye hassas daha basit, ucuz ve invaziv olmayan belirteçler üzerine çalışmışlardır. Nöron spesifik enolaz, S100b, matriks metalloproteinaz 9, miyelin basic protein gibi başka moleküllerin iskemi belirteci olarak bildirilmiştir (3). Ancak akut iskemik inmede iskemi modifiye albümin (İMA) daha hassastır (4).

Albuminin hipoksiye, serbest radikallere, serbest demir ve bakıra maruz kalması gibi durumlar N terminal ucunun modifiye olarak Co+2, Ni+2, Cu+2 gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesini azaltır (5-7). Bu yeni albümine iskemi Modifiye albumin (İMA) adı verilir (8). İskemi modifiye albümin, albumin kobalt bağlama testi (ACB) denilen spektrofotometrik bir yöntemle ölçülür. Klinik çalışmalar İMA'nın iskemi başladıktan sonra dakikalar içinde arttığını, 6-12 saat yüksek kaldığını ve 24 saat sonra bazal seviyesine döndüğünü göstermektedir (9).

Karotis stentleme, optimal medikal tedavi ile beraber karotis endarektomi perioperatif riskinin yüksek olduğu hastalarda alternatif olarak önerilmektedir (10). Transkarotid, transfemoral veya transradial tekniklerle karotis stentleme yapılabilmektedir (11). Hasta monitörize edilerek lokal anestezi altında femoral arter yoluyla serebral damarlara ulaşılır. Karotis arter anjiyografi, vertebral arter anjiyografi ve intrakranial anjiyografi yapılarak serebral kan akımı ve kollateral dolaşım değerlendirilir. Karotis darlığı saptanan alan ince bir tel ile geçilerek filtre yerleştirilir. Karotis stentleme yapıp filtre cihazı çıkarıldıktan sonra, karotis anjiyografi ile stent alanı ve intrakranial serebral anjiyografi ile komplikasyonlar değerlendirilir. Stentleme esnasında mikroemboliye engellemeye yönelik yeni cihazlar geliştirilmektedir (12).

Bu çalışmada akut klinik bulgu vermeyen karotis darlığında stentlemeden önce ve sonra İMA düzeyi bakılarak sessiz iskemi varlığının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Nöroloji Kliniğine Mayıs 2017-Mayıs 2018 tarihleri arasında ayaktan başvuran ve akut iskemik inme tanısı olmayan karotis arter darlığı olan 32 olgu çalışmaya alındı. Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından onaylandı (20/04/2017 tarih ve 97132852/050.01.04 sayılı etik kurulu kararı). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Tüm hastaların nörolojik ve sistemik muayenesi yapılarak diffüzyon MR, karotis arter DSA, BTA, MRA veya doppler testlerinden biri, elektrokardiyogram, ekokardiyografi, tam kan, glukoz, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, kardiyak enzimler ve açlık kolesterol düzeyleri bakıldı. Akut koroner sendrom, pulmoner emboli, karaciğer, böbrek ve orta ileri kalp

yetmezliği gibi İMA düzeyini yükseltebilecek hastalıklar dışlandı. Albümin düzeyi 3,5 ile 5,3 gr/dl aralığının dışında olanlar çalışmaya alınmadı. Son 2 ay içinde serebrovasküler hastalık geçiren olgular çalışmaya alınmadı. Amerika Kalp ve Stroke Cemiyeti (AHA/ASA) 2021 klavuzu karotis darlığında en iyi medikal tedavi ile beraber nörovasküler görüntüleme % 50-69 ekstrakranial karotis darlığı olan semptomatik hastalarla % 70 ve üzeri darlığı olan asemptomatik olgularda karotis endarektomiye alternatif olarak karotis arter stentleme önermektedir. Çalışmamıza BTA ve MRA ile ECST(European Carotid Surgery Trial) yöntemi kullanılarak karotis darlığı ölçüldü. Stentleme işlemine alınırken nörovasküler görüntüleme yöntemlerinde aynı darlık derecesi kullanıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan karotis stentlemeden önceki 24 saat içerisinde ve stentlemeden 14 gün sonra iskemi modifiye albümin serum düzeyi için kan alındı. Antekubital ven yoluyla 4 ml kan örneği EDTA içeren vakuteyner aracılığı ile kuru tüplere alındı, +4 derecede 4,000 rtm/dk'da, 15 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve çalışma gününe kadar -20 derecede saklandı. Tüm numuneler birlikte çalışıldı. İMA düzeyi ve diğer laboratuvar tetkikleri Fırat Üniversitesi Biyokimya Bölümü laboratuvarında çalışıldı.

Serum örneklerinde İMA düzeyleri, (Human Ischemia Modified Albumin; Katalog no; 201-12-1173 Sunred Biological Technology Co. Ltd. Shanghai, CHINA), Elisa yöntemiyle kit kataloglarında belirtilen çalışma prosedürlerine uygun olarak çalışıldı. Human Ischemia Modified Albumin elisa kitinin ölçüm aralığı; 3 ng/mL -600 ng/mL minimum ölçülebilir düzeyi 2,226 ng/ml, Intra-Assay; CV<9%, Inter-Assay; CV<11%'di. Absorbanslar ChroMate, Microplate Reader P4300 (Awareness Technology Instruments, USA) cihazı ile spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında otomatik yıkayıcı Bio-Tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Test sonuçları ng/ml olarak belirtildi.

Verilerin analizinde SPSS 21.0 paket istatistik programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak araştırıldı. Bağımsız iki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılması, verilerin dağılımına ve homojenliğine bağlı olarak Student t-testi veya Mann-Whitney U-testi ile analiz edildi. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi kullanıldı. İşlem öncesi ve işlem sonrası sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için paired t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. (2x2) tabloda gözlenen teorik değerlerden herhangi biri <5 olduğunda kullanılarak Fisher'in kesinlik testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 32 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 66,96±11,27 idi. Olguların 25'i erkek, 7'si kadındı. Cinsiyet değişkenine göre İMA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Olgular 70 yaş altı ve 70 yaş üstü olarak iki grupta incelendi. 70 yaş altı hastalarda ilk İMA konsantrasyon değeri ortalaması 45,19±18,18; 70 yaş ve üstü hastaların ilk

İMA konsantrasyonu $41,55 \pm 24,32$; 70 yaş altı hastalarda son İMA konsantrasyon değeri ortalaması $22,52 \pm 12,10$; 70 yaş ve üstü hastaların son İMA konsantrasyonu $21,01 \pm 10,35$; olarak ölçülmüştür. Yaş gruplarına göre İMA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Hastaların karotis darlığında stentlemeden önce ve sonra ölçülen İMA konsantrasyon değerleri Tablo 2 ve Şekil 1'de sunulmaktadır. Karotis stentlemeden önce bakılan İMA düzeyinin ($43,94 \pm 20,18$), stentlemeden sonra bakılan İMA düzeyine ($22,00 \pm 11,34$) göre belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$). (Şekil 1, Tablo 2).

Tablo 1. Yaş gruplarına göre İMA değerleri

	YAŞ	N	ort	ss	T	df	p
İlk Konsantrasyon	70 yaş altı	21	45,196	18,190	,478	30	,636
	70 ve üstü	11	41,559	24,328			
Son Konsantrasyon	70 yaş altı	21	22,520	12,041	,353	30	,727
	70 ve üstü	11	21,010	10,353			

Tablo 2. Ortalama ilk İMA konsantrasyonları ile son İMA konsantrasyonları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	Z	p
İlk Konsantrasyon	32	10,88	95,46	43,946	20,186	-4,282	<0,001
Son Konsantrasyon	32	6,84	51,09	22,001	11,342		

Çalışmaya alınan 32 hastanın 19 (% 59,37)'unda hipertansiyon (HT), 10 (% 31,25)'unda diyabetes mellitus (DM), 10 (% 31,25)'unda hiperlipidemi (HL), 10 (% 31,25)'unda koroner arter hastalığı (KAH), 6 (% 18,75)'sında sigara içiciliği, 3 (% 9,37)'ünde iskemik serebrovasküler hastalık, 1'er hastada kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, yassı hücreli

akciğer kanseri ek hastalığının bulunduğu görüldü (Tablo 3). Hastanın sahip olduğu ek hastalıklara göre İMA konsantrasyon değerleri arasında ilk ölçümlerinde en yüksek değer DM'li hastalarda $64,40 \pm 26,28$; son ölçümlerde ise DM'li hastalarda $29,79 \pm 11,37$ bulundu (Tablo 4).

Tablo 3. Eşlik eden hastalık ve tıbbi durumlar

Ek hastalık	N	%
HT	19	59,37
DM	10	31,25
HL	10	31,25
KAH	10	31,25
Sigara	6	18,75
İSVH	3	9,37
KY	1	3,10
PAH	1	3,10
SCC	1	3,10

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, İSVH: İskemik Serebrovasküler Hastalık, KY: Kalp Yetmezliği, PAH: Periferik Arter Hastalığı, SCC: Yassı Hücreli Akciğer Kanseri

Tablo 4. Eşlik eden ek hastalığa göre İMA değerleri

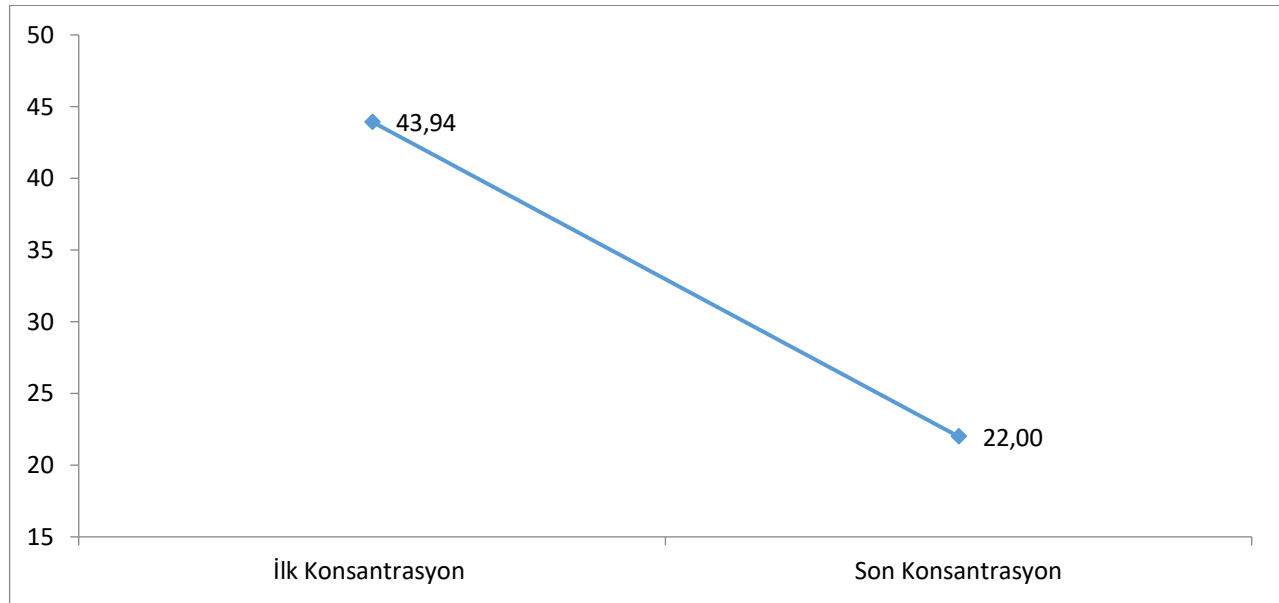
	N	Ort	ss	Min	Max	F	Sig.	
İlk Kons	İSK SVH	3	47,61	1,08	46,83	48,85	1,967	,114
	HT	8	33,27	12,69	17,02	58,82		
	HL	1	51,54	.	51,54	51,54		
	DM	6	64,40	26,28	31,40	95,46		
	KAH	8	40,06	17,29	21,75	76,08		
	Sigara	2	39,40	13,04	30,18	48,63		
	KY	1	45,38	.	45,38	45,38		
	Total	29	44,54	19,38	17,02	95,46		
Son Kons	İSK SVH	3	20,48	3,028	17,00	22,46	,765	,605
	HT	8	21,47	7,141	13,86	35,79		
	HL	1	27,54	.	27,54	27,54		
	DM	6	29,79	11,37	6,84	36,67		
	KAH	8	19,56	16,07	6,84	51,09		
	Sigara	2	22,66	,940	22,00	23,33		
	KY	1	10,00	.	10,00	10,00		
	Total	29	22,46	11,05	6,84	51,09		

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner Arter Hastalığı, İSVH: İskemik Serebrovasküler Hastalık, KY: Kalp Yetmezliği, PAH: Periferik Arter Hastalığı, SCC: Yassı Hücreli Akciğer Kanseri

İnternal karotis arter darlığı % 60-69 olan hastaların İMA konsantrasyonu ortalaması $41,03 \pm 17,06$; % 70-79 olan hastaların İMA konsantrasyonu ortalaması $34,26 \pm 9,88$; % 80-89 olan hastaların İMA konsantrasyonu ortalaması $51,09 \pm 18,39$; % 90 ve üzeri olan hastaların İMA konsantrasyonu ortalaması $43,94 \pm 20,18$ olarak bulundu. İnternal karotis arter darlığı arttıkça İMA konsantrasyonu artmasına rağmen bu artış anlamlı değildi (F; 0,873; p; 0,467) (Tablo 5).

Tablo 5. İKA darlık derecesine göre İMA düzeyleri

İKA darlığı %	N	ort	Std.sap	Min	Max	F	P
60-69	9	41,03	17,06	17,02	69,69		
70-79	6	34,26	9,88	21,75	48,63	0,873	0,467
80-89	4	51,09	18,39	31,40	72,83		
90-	13	48,22	25,35	10,88	95,46		
Total	32	43,94	20,18	10,88	95,46		



Şekil 1. Ortalama ilk İMA konsantrasyonları ile son İMA konsantrasyonları. $p < 0,05$

iskemik inme ile intraserebral kanamayı ayıramasa da acile

Tartışma

İskemi modifiye albümin, esas olarak kardiyak iskemide çalışılmış olsa da yapılan çalışmalar doku iskemisine yol açan birçok hastalıkta yükselebileceğini göstermektedir. Pulmoner embolide (13), perkütan koroner girişim sonrası (14), kas iskemisinde (15), sepsis ve böbrek yetmezliğinde laktat artışıyla ilişkili olarak (16), prediyabette, tip 1 ve tip 2 diyabette (17) arttığı saptanmıştır. Bir çalışmada hem auralı hem aurasız migrenli hastalarda İMA düzeyi ve homosistein düzeyi korele olarak yüksek saptandı ve bunun migren hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık riskine ışık tutabileceği belirtilmiştir (18).

Daha önce yapılan birçok çalışmada akut inmede de İMA düzeyinin yükseldiği bulunmuştur. İskemik inmelilerde İMA düzeyi daha yüksek olsa da iskemik ve kanama ayırımı yapamadığı saptanmıştır (19). Gündüz ve ark. acile başvuran 43'ü iskemik inme, 11'i intraserebral kanama, 52'si subaraknoid kanama olan toplam 106 hastayı 43 sağlıklı bireyle karşılaştırmışlardır. İskemik inme ve intraserebral kanamalarda İMA düzeylerini SAK geçirenlerle göre anlamlı oranda yüksek bulmuşlar ve

başvuran inmeli hastalarda İMA'nın bir belirteç olarak kullanılabileceğini önermişlerdir (20). Başka bir çalışmada ise karotis intima media kalınlığı olan romatoid artritli hastalarda kontrol grubuna göre İMA değeri daha yüksek bulunmuştur (21).

Bu çalışmada akut ve subakut iskemik inmesi olan ve geçici iskemik atak geçiren hastalar çalışmaya alınmadılar. Karotis stentlemeden 24 saat önce bakılan İMA konsantrasyonu 43,94 ng/dl iken, 14 gün sonra bakılan İMA konsantrasyonu 22,00 ng/dl ile çalışma öncesi düzeye göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,05$). Cinsiyet, yaş, eşlik eden inme risk faktörleri ve darlığın derecesi gibi değişkenlerle İMA düzeyleri arasında ilişki bulunamadı. Bildiğimiz kadarıyla akut iskemik inmesi olmayan karotis darlığı hastalarında İMA ilk kez bu çalışmada ölçüldü. Çalışmamız kliniğe yansıyan bulgu olmadığı halde orta-ciddi karotis darlığı olan hastalarda devam eden sessiz bir iskemik sürecin olabileceğini göstermektedir. Çalış-

maya alınan ve yaklaşık 2 ay önce sol orta serebral arter enfarktı geçirip sekel olarak motor disfazi ve hemiparezi gelişen bir hastanın stentlemeden 15 dakika sonra konuşmasının tamamen düzelmesi gözlemsel olarak sessiz iskeminin düzeltilmesi halinde nesnel klinik sonuçlar elde edebileceğini göstermektedir.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığı olan hastalarda İMA düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (22). Can ve ark. Alzheimer hastalarında İMA yüksekliğinin nedenini saptamak için geniş prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (23). Çalışmamız bu hastalarda nörovasküler görüntüleme ile karotis darlığı araştırılması gerekebileceğini düşündürmektedir.

Vertebrobaziler arter stenozunda serum İMA düzeyi prognozla ilişkili bulunmuştur (24). Periferik arter darlığında yapılan bir çalışmada düzeltilmiş İMA düzeyinin darlığın varlığını ve şiddetini öngürdüğü belirlenmiştir (25). İskemik inme hastalarında yapılan bir çalışmada İMA düzeyi ile iskemi hacmi arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (26). Abbond H. ve arkadaşları ise NIHSS skorları ile İMA düzeyi arasında ilişki saptamıştı. Çalışmamızda İMA’nın stentleme öncesi bakılan düzeyi ile karotis darlığının ciddiyeti arasındaki ilişki karşılaştırıldı ancak anlamlı fark saptanmadı. Daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalarda böyle bir ilişki saptanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda ek olarak inme risk faktörlerinden DM, HT, KAH, HL saptanan ve sigara kullanan hastaları gruplandırarak İMA düzeyi ile risk faktörleri arasında ilişki olup olmadığını inceledik. İMA konsantrasyon değerleri arasında ilk ölçümlerinde en yüksek değeri DM’li hastalarda 64,40 saptadık. Bu yükseklik küçük bir hasta grubunda yapıldığından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diyabetik hastalarda İMA düzeyini yüksek saptayan çalışmalarla uyumluuydu.

Nörovasküler görüntülemede kullanılan doopler ultrasonografinin yalancı negatiflik oranı yüksektir. Kesim değeri belirlendiğinde İMA’nın doopler ile korelasyonunun yalancı negatiflik oranını düşüreceği düşünülmektedir. Düşük sosyoekonomik bölgelerde, akut iskemik inmenin uygun maliyetli bir biyobelirteci olarak da İMA kullanılabilir (27). Ayrıca nörolojik hastalıkların takibinde de İMA kullanılabileceği belirtilmiştir (28).

Kısıtlılıklar

Hasta sayısının az olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Konu ile ilgili yüksek hasta sayılı ve uzunlamasına çok merkezli çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç

Karotis darlığı stentleme ile açıldığında İMA serum düzeyinin anlamlı şekilde düşmesi İMA serum düzeyinin karotis darlığının non invaziv ve düşük maliyetli bir belirteci olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Yapılacak yüksek vaka sayılı çok merkezli çalışmalarla İMA’nın kesme değeri tespit edilerek karotis rekanalizasyon tedavisinin belirlenmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir. İnme hastalarının mortalitesi ve morbiditesinin yüksek olması non invaziv bir tetkik olan İMA’nın önemini artırmaktadır.

Etik onam: Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu tarafından onaylandı (20/04/2017 tarih; 97132852/050.01.04 sayılı etik kurulu kararı). Çalışma Helsinki Bilirdirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Yazar Katkıları:

Konsept: Z.T., E.A.

Literatür Tarama: Z.T., E.A.

Tasarım: Z.T.

Veri toplama: Z.T.

Analiz ve yorum: Z.T., E.A.

Makale yazımı: Z.T.

Eleştirel incelenmesi: Z.T., E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Fırat Üniversitesi BAP (Proje tarihi:2018-2019 Proje No: TF.18.02).

Kaynaklar

1. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459-80.
2. Kan P, Mokin M, Dumont TM, Snyder KV, Siddiqui AH, Levy EI, et al. Cervical Carotid Artery Stenosis; Latest Update on Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol.* 2012;37(4):127-69.
3. Jauch EC, Lindsay C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR, et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke; the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke.* 2006;37(10):2508-13.
4. Altunayoğlu ÇV, Gündüz A, Karaca Y, Alioğlu Z, Mentеше A, Topbaş M. Diagnostic Significance of Ischemia-Modified Albumin, S100b and Neuron-Specific Enolase in Acute Ischemic Stroke. *J Acad Emerg Med.* 2014;13: 112-117.
5. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ.* 2005;172(13):1685-90
6. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B12 and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(8):1417-21.
7. Zurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(9):819-27.
8. Gaze DC. Ischemia modified albumin; a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24(4):333-41.
9. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos D, Voudris V; Ischemia modified albumin; Is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol.* 2008;49(4):260-6.
10. Kleindorfer D. O, Towfighi A, Chaturvedi S., Cockroft K. M, Gu-tierrez J, Lombardi-Hill D, Et all. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.*2021;52(7):e364-e467.
11. Schermerhorn M. L, Liang P, Eldrup-Jorgensen J, Cronenwett J. L, Nolan B. W, Kashyap V. S, et all. Association of transcarotid

- artery revascularization vs transfemoral carotid artery stenting with stroke or death among patients with carotid artery stenosis. *JAMA*. 2019;322(23):2313-2322..
12. Langhoff R, Schofer J, Scheinert D, Schmidt A, Sedgewick G, Saylor E, et al. Double filtration during carotid artery stenting using a novel post-dilation balloon with integrated embolic protection. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2019;12(4):395-403.
 13. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O, et al. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2007;25(7):770-3.
 14. Quiles J, Roy D, Gaze D, Garrido IP, Avanzas P, Sinha M, et al. Relation of ischemia-modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2003;92(3):322-4.
 15. Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, Montiel JA, Martínez-Rubio A, Ordóñez-Llanos J. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem*. 2004;50(6):1063-5.
 16. Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, Demestihia T, Lakovidou N, Xanthos T. Ischaemia modified albumin in the diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation*. 2009;80(3):306-10.
 17. Zinellu A, Mangoni A. A. (2024). A systematic review and meta-analysis of ischemia-modified albumin in diabetes mellitus. *Heliyon*. 2024;10(16):e35953..
 18. Michalak S, Osztynowicz K, Płóciniczak A, Myska W, Nowicki M, Węgrzyn D, et al. Ischemia-modified albumin in migraine patients during interictal period. *Journal of Medical Science*. 2016;85(4):231-7
 19. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):216-20.
 20. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, et al. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med*. 2008;26(8):874-8.
 21. Uslu A. U, Kucuk A, Balta S, Ozturk C, Arslan S, Tekin L, et al. The relation between ischemia modified albumin levels and carotid intima media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(1):32-37..
 22. Altunoglu E, Guntas G, Erdenen F, Akkaya E, Topac I, Irmak H, et al. Ischemia-modified albumin and advanced oxidation protein products as potential biomarkers of protein oxidation in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(7):872-80.
 23. Can M, Varlibas F, Guven B, Akhan O, Yuksel GA. Ischemia modified albumin and plasma oxidative stress markers in Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 2013;69(6):377-80.
 24. Zhong C, Chen T, Shen Y, Zhang Y, Liu Y, Ning L, et al. The effects of serum ischemia modified albumin on diagnosis of cerebral infarction and vertebral basilar artery stenosis. *Brain Injury*. 2021;35(11):1457-61.
 25. Özsin KK, Engin M, Sanrı U. S, Toktaş F, Kahraman N, Huysal K, et al. Evaluation of the relationship between adjusted ischemia-modified albumin and the presence and severity of peripheral artery disease. *Vascular*. 2024;32(3):603-611.
 26. Demirci B, Karakılıç M. E, Coşkun A, Yel C, Uyanık S. A, Ünal K, et al. The Brain Ischemic Volume Correlation with the Ischemic Modified Albumin Level. *Bagcilar Medical Bulletin/Bağcılar Tıp Bülteni*, 2021;6(1):26-31
 27. Jena I, Nayak SR, Behera S, Singh B, Ray S, Jena D, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients. *J Nat Sci Biol Med*. 2017;8(1):110-113.
 28. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-modified albumin: origins and clinical implications. *Dis Markers*. 2021;2021:9945424.

Spinal Anestezi ile Opere Edilen Elektif Sezeryan Hastalarında Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranlarının Postdural Ponksiyon Baş Ağrısı Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Investigation of the Effects of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios on Postdural Puncture Headache in Elective Caesarean Section Patients Operated with Spinal Anesthesia

Gökhan ERDEM ¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Postdural ponksiyon baş ağrısı (PDPB), lomber ponksiyon yapılan hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan birisidir ve hamilelikte prevalansı daha yüksektir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) inflamatuvar hastalıkların yanı sıra postoperatif ağrı, migren ve gerilim tipi baş ağrısı içinde prognostik önemi olan oranlar olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada ise spinal anestezi ile gerçekleştirilen elektif sezaryen ameliyatlarında perioperatif NLO ve PLO değerlerindeki yüksekliğin PDPB için prognostik öneminin varlığı hipotezini test etmek amaçlandı.

Materyal ve metod: Bu çalışma etik kurul onayından sonra bir eğitim ve araştırma hastanesinde 2024 Nisan – Haziran ayları arasında spinal anestezi ile opere edilen elektif sezaryen hastalarında NLO ve PLO değerlerinin PDPB üzerine etkilerinin araştırıldığı prospektif, çift kör, randomize gözlemsel vaka kontrol çalışmasıdır. Bu kapsamda preoperatif 1 gün önce ve postoperatif 2. saatte alınan kan sonucunda platelet/lenfosit (PLO) ve nötrofil/lenfosit oranları (NLO) PDPB gelişen hasta grubu ile gelişmeyenler arasındaki istatistiksel farklılık araştırıldı.

Bulgular: PDPB insidansı %33,3 olarak belirlendi. PDPB durumuna göre preoperatif ve postoperatif NLO değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). PLO değerleri açısından ise preoperatif anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Preoperatif NLO ve PLO ile postoperatif NLO değerlerindeki yüksekliğin, PDPB oranlarını artırmasının yanı sıra, PDPB gelişen hastalarda bu oranların yüksekliği, PDPB süresi (gün) ile 3., 4. ve 5. gün VAS değerleri açısından da anlamlı farklılıklar tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: Spinal anestezi ile gerçekleştirilen elektif sezaryen ameliyatlarında NLO ve PLO değerleri; PDPB açısından prognostik önemi olan değerler olarak klinik pratikte kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Postdural ponksiyon baş ağrısı; Nötrofil/lenfosit oranı (NLO); Platelet/lenfosit oranı (PLO)

Abstract

Background: Postdural puncture headache (PDPH) is one of the most common complications in patients undergoing lumbar puncture and its prevalence is higher in pregnancy. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) are considered as prognostic ratios for inflammatory diseases as well as postoperative pain, migraine and tension-type headache. The aim of this study was to test the hypothesis that the presence of prognostic significance for PDPB in elective cesarean sections performed with spinal anesthesia is the presence of elevated perioperative NLR and PLR parameters.

Materials and Methods: This study is a prospective, double-blind, randomized observational case-control study investigating the effects of NLR and PLR values on PDPH in elective cesarean section patients who underwent spinal anesthesia between April and June 2024 in a training and research hospital after ethics committee approval. In this context, the statistical differences between the patient group who developed PDPH and those who did not develop PDPH were investigated in terms of PLR and NLR as a result of blood taken 1 day before preoperatively and 2 hours after surgery.

Results: The incidence of PDPB was determined as 33.3%. A significant difference was found in terms of preoperative and postoperative NLR values according to PDPB status ($p<0.05$). A significant difference was found in terms of PLR values preoperatively ($p<0.05$). In addition to the fact that the elevation in preoperative NLR and PLR and postoperative NLR values increased the rates of PDPB, significant differences were also detected in terms of the duration of PDPB (days) and the VAS values on the 3rd, 4th and 5th days with the elevation of these rates in patients who developed PDPB ($p<0.05$).

Conclusions: NLR and PLR values in elective caesarean sections performed with spinal anesthesia can be used in clinical practice as values with prognostic significance for PDPH.

Keywords: Postdural puncture headache; Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR); Platelet/lymphocyte ratio (PLR)

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Gökhan ERDEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Ankara, TÜRKİYE

E-mail: drgokhanerdem@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 18.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 12.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1518455

Giriş

Baş Ağrısı Bozukluğunun Uluslararası Sınıflandırması' na göre postdural ponksiyon baş ağrısı (PDPB), lomber ponksiyondan (LP) sonraki 5 gün içinde ortaya çıkan, ayakta dururken veya otururken şiddetlenen, düz yatınca hafifleyen baş ağrısı olarak tanımlanmaktadır (1). Dural ponksiyon sonrası baş ağrısı, lomber ponksiyon yapılan hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve genellikle fotofobi, bulantı, boyun sertliği ve subjektif işitme semptomlarıyla birlikte görülür (2). Hamile kadınlarda prevalansı daha yüksek olmakla birlikte PDPB insidansı %3 ile 40 arasında değişmektedir (1-3). Başarısız bir ponksiyonun neden olduğu birden fazla dural ponksiyon ise bu oranı arttıracaktır (1).

Literatürde PDPB için bilinen risk faktörleri kadın cinsiyet, 20-50 yaş aralığı, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), daha önceki PDPB öyküsü, daha büyük iğne çapı, keskin iğne kullanımı, iğne eğiminin omurganın uzun eksenine dik olarak yerleştirilmesi ve hamileliktir (4,5). Kesin mekanizması ise hala belirsizdir ancak çeşitli teoriler öne sürülmüştür. En yaygın teori, hastalar dik pozisyon aldığı anda beyin omurilik sıvısı (BOS) hacim kaybına ikincil olarak ağrıya duyarlı yapıların aşağı doğru gerilmesidir. Diğer teoriler arasında P maddesine karşı aşırı duyarlılık, sabit bir kafa içi hacmini korumak için kafa içi kan damarlarının telafi edici vazodilatasyonu (Monro-Kellie doktrini) ve ortostatik tipte bir baş ağrısına neden olan kalıcı BOS sızıntısından kaynaklanan göreceli BOS hipovolemisi yer alır (4).

Postdural ponksiyon baş ağrısı genellikle kendiliğinden düzelmesine rağmen obstetrik hastalarda önemli bir morbidite nedenidir. Ayrıca annenin kendisine ve bebeğine bakmasını engelleyebilir, hastanede kalış süresini uzatabilir veya kronik baş ağrısına dönüşebilir. PDPB' nin önlenmesi özellikle bu popülasyonla ilgilenen klinisyenlerin birincil hedefi olmalıdır (5). Tedavide 24 ile 48 saat için konservatif önlemler ilk stratejisi olarak kabul edilir, çünkü PDPB' nin %85' inden fazlası konservatif tedaviyle düzelir. Bu önlemler yatak istirahati, intravenöz hidrasyon, kafein takviyesi ve analjezik ilaçları içerir (2,5). Konservatif tedaviye 48 saat içerisinde yanıt veremeyen orta ve şiddetli PDPB için epidural kan yaması %61-98' lik başarı oranlarıyla tercih edilen invaziv bir tedavi olarak kabul edilmektedir (5). Diğer invaziv tedaviler epidural salin veya dekstran enjeksiyonu ve sfenopalatin ganglion (SPG) bloğudur (6).

Akut inflamasyona yanıt olarak artan nötrofil ve trombosit, fizyolojik strese bağlı olarak ise azalan lenfosit düzeyleri bazı inflamatuvar hastalıkların prognozunda platelet/lenfosit oranı (PLO) ve nötrofil/lenfosit oranının (NLO) kullanımını mümkün kılmıştır (7,8). Majör kardiyak olay sonrası mortalite riski için ilk olarak kardiyologlar tarafından değerlendirilen NLO ilerleyen zamanlarda PLO ile birlikte akut koroner sendrom, diyabet, sistemik lupus eritematozus, sjögren, ülseratif kolit, Guillain-Barré sendromu gibi hastalıkların yanı sıra postoperatif ağrı, migren ve gerilim tipi baş ağrısı içinde prognostik önemi olan oranlar olarak değerlendirilmiştir (7-9).

Gebelik sürecinde artan inflamatuvar süreç, sezaryen ameliyatı ve anestezi yönetimi ile daha da derinleşebilmektedir

(10-11). Literatürde, NLO ve PLO değerlerinin postoperatif ağrı, migren, gerilim tipi baş ağrısı ve bazı inflamatuvar hastalıkların prognozundaki etkileri incelenirken, PDPB insidansı ve şiddeti üzerindeki etkilerine dair yeterli çalışma bulunmamaktadır (7-9). Bu kapsamda, çalışmada spinal anestezi ile gerçekleştirilen elektif sezaryen ameliyatlarında perioperatif NLO ve PLO parametrelerindeki yüksekliğin PDPB için prognostik öneme sahip olduğu hipotezinin test edilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, etik kurul onayından sonra (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu 01.04.2024 tarihli HRÜ/24.03.37 sayılı etik kurul onayı) bir eğitim ve araştırma hastanesinde 2024 Nisan – Haziran ayları arasında spinal anestezi ile opere edilen elektif sezaryen hastalarında NLO ve PLO değerlerinin postdural ponksiyon baş ağrısı üzerine etkilerinin araştırıldığı prospektif, çift kör, randomize gözlemsel vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, 18-40 yaş, VKİ normal aralıkta, 27 G Quinke uçlu spinal iğneler ile gerçekleştirilen spinal anestezi ve klinik durumu ASA II olan hastalar olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, spinal anestezi için kontrendikasyonu bulunan, VKİ ve hasta yaşı çalışma için belirlenen aralığın dışında olan, 27 G Quinke uçlu spinal iğneler ile gerçekleştirilmeyen veya birden fazla dural ponksiyon ile gerçekleştirilen spinal anestezi olguları çalışma dışında tutulmuştur. Hastalara çalışma öncesinde detaylı bilgi verilerek aydınlatılmış onam belgesi imzalatıldı.

Çalışma dahilindeki hastalara işlem öncesinde periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), DII derivasyonunda EKG, kalp atım hızı, noninvaziv sistolik arter basıncı (SAP), ortalama arter basıncı (MAP) ve diyastolik arter basıncı (DAP) monitörize edilerek kaydedildi. 20G Branule ile intravenöz (IV) yol açıldıktan sonra 500-1000ml %0,9 NaCl solüsyon infüzyonu uygulandı. İnfüzyonun tamamlanmasının ardından hasta oturur pozisyona getirilerek gerekli asepsi koşulları uygulandı. 27G Quinke uçlu iğne kullanılarak, 2-2,5 ml %0,5 hipertonic bupivakain ile spinal anestezi L3-4 veya L4-5 arasına uzman doktorlar tarafından uygulandı.

Hastalar işlem sonrası sırtüstü yatırıldı. Aortokaval basıncı önlemek için hastalar 15°-20° sol lateral pozisyonuna getirildi ve operasyon boyunca burun kanülü ile 2-4 lt/dk hızında %100 oksijen uygulandı. Duyu bloğu "pin-prick testi" ve soğuk paket uygulamasıyla, motor blok düzeyi ise Bromage skalası ile değerlendirildi. Duyusal blok yeterli düzeye ulaştığında (T4) operasyona başlandı. Spinal anestezinin yeterli olmadığı veya başarılı olmadığı hastalarda genel anestezi uygulandı. Bu hastalar ise çalışma dışı bırakıldı. Duyusal blok bittikten sonra; hastalara günde 4 kez kas içi petidin uygulandı. Ameliyat sonrası 1. günde; Hastalara yaklaşık 3000 mL %0,9 NaCl solüsyon infüze edildi.

Çalışma kapsamında hastaların yaş, ASA skoru, gebelik sayısı, sezaryen sayısı, daha önceki PDPB öyküsü ve son 1 ay içerisindeki baş ağrısı öyküsü kaydedildi. Operasyon sonrası PDPB

açısından ise hastalar her gün aynı saatte telefonla aranarak değerlendirildi. PDPB görülen hastalarda gelişme zamanı, süresi, şikayetleri, lokalizasyonu, karakteri ve VAS skoru değerlendirildi. Randomizasyon, çalışma sürecinde yeterli veri toplanana kadar elektif sezaryen hastalarının rastgele çalışmaya dahil edilmesiyle gerçekleştirildi. Çalışmanın çift kör olarak gerçekleştirilebilmesi için hastaların ve araştırmacının, NLO ve PLO değerlerini sezaryen ameliyatından 1 hafta sonra (PDPB gelişiminin anlaşılmasından sonra) değerlendirmesi hedeflendi. Bu kapsamda preoperatif 24 saat önce ve postoperatif 2. saatte alınan kan sonucunda platelet, nötrofil, lenfosit değerleri, platelet/lenfosit (PLO) ve nötrofil/lenfosit oranları (NLO) 1 hafta sonra değerlendirilerek kaydedildi. Bu değişkenler ile PDPB gelişen hasta grubu ile gelişmeyenler arasındaki istatistiksel farklılık araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olma-

yan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

PDPB olma risk durumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesinde "Binary Lojistik Regresyon: Backward LR" modeli kullanılmıştır.

Bulgular

Araştırma kapsamında 3 aylık zaman aralığında 163 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma süresi boyunca 4 hastanın çalışmaya devam etmek istememesi üzerine 159 hasta ile çalışma tamamlanmıştır. PDPB görülme insidansı 53 kişi ile %33,3 olduğu belirlenmiştir.

PDPB durumu ile ek hastalık, PDPB öyküsü ve son 1 ayda baş ağrısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Bunlara ek olarak, PDPB takibi olanlarda ortalama PDPB süresinin $3,77\pm 1,17$ (gün), 18 kişinin (%34,0) PDPB karakterinin zonklayıcı olduğu, 21 kişinin (%39,6) frontotemporal bölgede olduğu, 13 kişinin (%25,5) eşlik eden ense sertliği olduğu ve 53'ünün (%100,0) tamamının analjezik + hidrasyon tedavisi aldığı belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. PDPB durumu ile genel özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

PDPB durumu Değişken	Yok (n=106)		Var (n=53)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Ek hastalık					
Yok	99	93,4	47	88,7	$\chi^2=1,047$ $p=0,306$
Var	7	6,6	6	11,3	
PDPB öyküsü					
Yok	77	72,6	39	73,6	$\chi^2=0,016$ $p=0,900$
Var	29	27,4	14	26,4	
Son 1 ayda baş ağrısı durumu					
Yok	87	82,1	40	75,5	$\chi^2=1,761$ $p=0,623$
Gelirim tipi	13	12,3	9	1,70	
Migren	5	4,7	4	7,5	
Diğer (küme)	1	0,9	-	-	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

PDPB: Postdural ponksiyon baş ağrısı

PDPB durumuna göre yaş (yıl), gebelik sayısı ve sezaryen sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir (Tablo 2).

PDPB durumuna göre preoperatif ve postoperatif NLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). PDPB olanlarda preoperatif ve postoperatif NLO değerleri, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Her iki grupta da postoperatif NLO değerleri, preoperatif değerlere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

PDPB durumuna göre preoperatif PLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=-3,076$; $p=0,003$). PDPB olanlarda preoperatif PLO değerleri, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. PDPB durumuna göre postoperatif PLO değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 3).

PDPB durumuna göre NLO ve PLO değerlerinin dağılımı şekilde verilmiştir (Şekil 1).

Tablo 2. PDPB durumuna göre bazı niceliksel parametrelerin karşılaştırılması

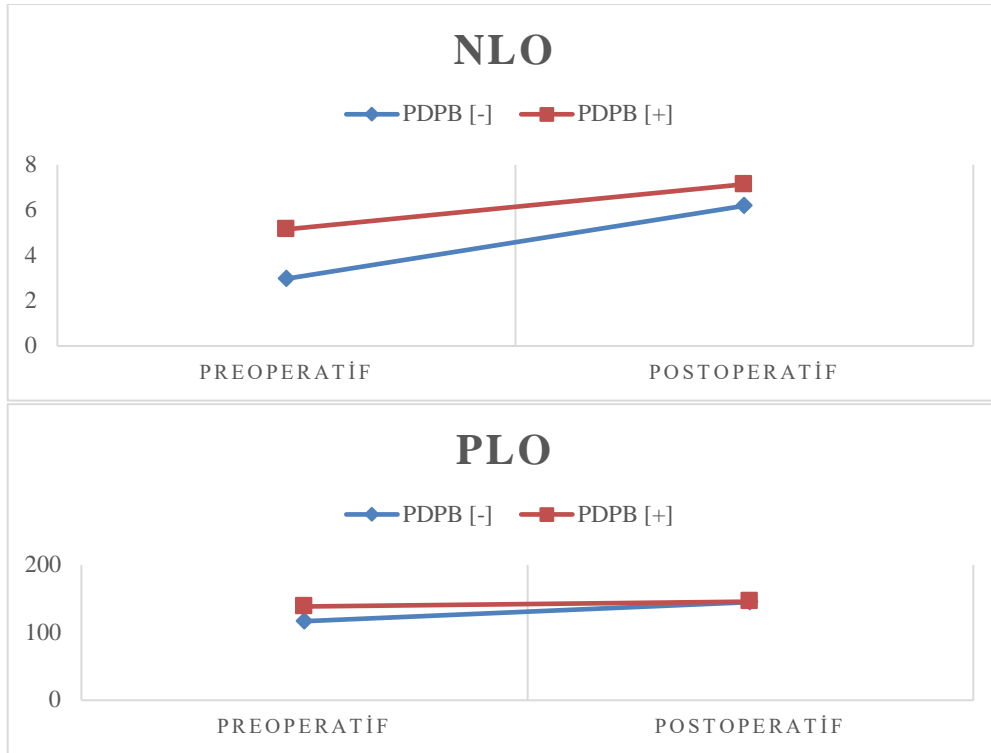
PDPB durumu Değişken	Yok (n=106)		Var (n=53)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
Yaş (yıl)	28,94±6,30	28,0 [10,5]	28,38±5,54	27,0 [6,0]	Z=-0,533 p=0,594
Gebelik sayısı	3,76±1,78	3,0 [1,3]	3,43±1,36	3,0 [2,0]	Z=-0,820 p=0,412
Sezaryen sayısı	2,83±0,91	3,0 [1,0]	2,83±0,7	3,0 [1,0]	Z=-0,238 p=0,812

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. PDPB: Postdural ponksiyon baş ağrısı

Tablo 3. PDPB durumuna göre NLO ve PLO grup içi ve gruplar arası karşılaştırması

PDPB durumu Değişken	Yok (n=106)		Var (n=53)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan [IQR]	
NLO					
Preoperatif	2,97±0,69	2,9 [0,9]	5,15±1,86	4,6 [2,4]	Z=-8,439 p<0,001
Postoperatif	6,19±2,06	5,9 [2,6]	7,14±2,64	6,8 [3,7]	t=-2,306 p=0,024
PLO					
Preoperatif	116,84±33,47	111,6 [48,3]	138,60±45,73	139,1 [58,8]	t=-3,076 p=0,003
Postoperatif	145,03±50,09	138,7 [72,3]	145,77±55,71	145,2 [79,1]	Z=-0,090 p=0,929

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) kullanılmıştır. PDPB: Postdural ponksiyon baş ağrısı; NLO: Nötrofil/lenfosit oranı; PLO: Platelet/lenfosit oranı

**Şekil 1.** PDPB durumuna göre NLO ve PLO değerlerinin dağılımı

PDPB olanlarda preoperatif NLO ile PDPB süresi (gün), 3, 4 ve 5.gün VAS değerleri arasında pozitif yönde, zayıf/orta derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Preoperatif NLO değerleri arttıkça, PDPB süresi (gün), 3, 4 ve 5.gün VAS değerleri artacaktır. Aynı şekilde, preoperatif NLO değerleri azaldıkça, PDPB süresi (gün), 3, 4 ve 5.gün VAS değerleri azalacaktır (Tablo 4).

PDPB olanlarda preoperatif PLO ile 3, 4 ve 5.gün VAS değerleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Preoperatif PLO değerleri arttıkça, 3, 4 ve 5.gün VAS değerleri artacaktır. Aynı şekilde, preoperatif PLO değerleri azaldıkça, 3, 4 ve 5.gün VAS değerleri azalacaktır (Tablo 4).

Tablo 4. PDPB olanlarda preoperatif – postoperatif NLO ve PLO ile PDPB süresi ve VAS değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi

PDPB [+] (n=53) Korelasyon*		NLO		PLO	
		Preoperatif	Postoperatif	Preoperatif	Postoperatif
PDPB süresi (gün)	r	0,306	0,090	0,258	0,204
	p	0,026	0,521	0,062	0,144
VAS (1.gün)	r	0,046	-0,200	0,142	0,092
	p	0,745	0,150	0,309	0,511
VAS (2.gün)	r	0,199	0,188	0,154	0,362
	p	0,154	0,178	0,271	0,008
VAS (3.gün)	r	0,618	0,032	0,432	-0,046
	p	<0,001	0,823	0,002	0,744
VAS (4.gün)	r	0,555	0,003	0,369	-0,062
	p	<0,001	0,982	0,007	0,661
VAS (5.gün)	r	0,599	0,058	0,398	-0,002
	p	<0,001	0,680	0,003	0,988
VAS (6.gün)	r	0,168	0,101	0,038	0,025
	p	0,230	0,474	0,786	0,860
VAS (7.gün)	r	0,229	0,172	0,086	0,077
	p	0,099	0,218	0,540	0,585

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır. PDPB: Postdural ponksiyon baş ağrısı; NLO: Nötrofil/lenfosit oranı; PLO: Platelet/lenfosit oranı; VAS: Visual Analog Skala

PDPB olanlarda postoperatif PLO ile 2.gün VAS değerleri arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($r=0,362$; $p=0,008$). Postoperatif PLO değerleri arttıkça, 2.gün VAS değerleri artacaktır. Aynı şekilde, postoperatif PLO değerleri azaldıkça, 2.gün VAS değerleri azalacaktır (Tablo 4).

PDPB durumuna göre postoperatif – preoperatif NLO ve PLO farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). PDPB olanlarda postoperatif – preoperatif NLO ve PLO farkı, olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 5).

PDPB olma risk durumu baz alınarak yapılan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; optimal model tabloda verilmiştir. Mevcut modelde; postoperatif – preoperatif NLO farkının, PDPB olma durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Postoperatif – preoperatif NLO değeri 1 birim arttığında, PDPB riski %22,2 azalacaktır (OR=0,778). Buna ek olarak, postoperatif – preoperatif PLO farkının, PDPB olma durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Postoperatif – preoperatif PLO değeri 1 birim arttığında, PDPB riski %1,5 azalacaktır (OR=0,985) (Tablo 6).

Tablo 5. PDPB durumuna göre postoperatif – preoperatif NLO ve PLO farklarının karşılaştırılması

PDPB durumu Değişken	Yok (n=106)		Var (n=53)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan [IQR]	
Postoperatif – preoperatif NLO farkı	3,22±1,93	2,9 [2,1]	1,99±2,84	1,5 [3,9]	Z=-3,144 p=0,002
Postoperatif – preoperatif PLO farkı	28,18±38,66	19,7 [46,6]	7,17±40,26	9,6 [60,1]	Z=-2,696 p=0,007

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. PDPB: Postdural ponksiyon baş ağrısı; NLO: Nötrofil/lenfosit oranı; PLO: Platelet/lenfosit oranı

Tablo 6. PDPB olma durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

Değişken	B	S.H.	Wald	sd	p	OR	95% Güven Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
NLO (fark)	-0,251	0,084	8,915	1	0,003	0,778	0,660	0,917
PLO (fark)	-0,015	0,005	8,976	1	0,003	0,985	0,975	0,995
Sabit	-0,431	0,0187	5,326	1	0,021	0,650		

CCR=78,8% $\chi^2_{(8)}=9,084$; $p=0,335$

PDPB: Postdural ponksiyon baş ağrısı; NLO: Nötrofil/lenfosit oranı; PLO: Platelet/lenfosit oranı

Tartışma

PDPB insidansı, literatürde geniş bir aralıkta farklı sonuçlar ile gösterilmiştir (3,12). Makito ve arkadaşlarının Japonya’da gerçekleştirdikleri bir çalışmada %1,16, Uluer ve ark. Türkiye’de gerçekleştirdikleri bir çalışmada %30, Tarekegn ve ark. Etiyopya’da gerçekleştirdikleri bir başka çalışmada ise PDPB insidansını %42,6 olarak belirtmişlerdir (12,13). Bu durum çalışmalar arasındaki sosyodemografik, tasarım ve genetik farklılıklara bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Örneğin, genç yaş, serebral damarların tonusunu etkileyen yüksek serum östrojeni sebebiyle PDPB için bir risk faktörü olarak savunulmuştur (14,15). Bu çalışmada, elektif sezaryen hastalarında PDPB insidansı %33,3 olarak belirlendi. Ancak, hasta gruplarının ağırlıklı olarak genç gebelerden oluşması ve katılımcıların ortalama yaşlarının birbirine yakın olması nedeniyle, yaş, gebelik sayısı ve sezaryen sayısı ile PDPB arasında anlamlı bir farklılığın tespit edilemediği düşünüldü.

Lomber ponksiyondan önce PDPB öyküsü ve baş ağrısı bulunan hastalar ile PDPB insidansı açısından farklı görüşler bulunmaktadır (16,17). Amorim ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, PDPB öyküsü bulunan hasta grubunda PDPB riskinin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (18). Jabbari ve ark. yazdıkları bir derlemede ise migren ve gerilim tipi baş ağrısı gibi kronik baş ağrısına özgü bazı fizyolojik özelliklerin ve nörolojik nörotransmitterlerin PDPB gelişme riski için duyarlılık artışına sebep olabileceğini savunmuşlardır (16). Bu çalışmada son 1 ay içerisindeki baş ağrısı öyküsü PDPB gelişen hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmesine rağmen istatistiksel olarak farklılık tespit edilemedi. PDPB öyküsü ile PDPB insidansı arasında da hasta grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi. Bu durum, literatürdeki farklı sonuçlar ve bu çalışma göz önüne alındığında, PDPB ve baş ağrısı öyküsünün PDPB riskine olası etkisi hakkında daha sağlıklı yorum yapabilmek için geniş hasta gruplarının dahil olduğu randomize çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürdü.

Literatürde NLO ve PLO’ nun inflamatuvar hastalıklar, postoperatif mortalite, yoğun bakım kalış süresi, postoperatif ağrı, migren ve gerilim tipi baş ağrısında prognostik önemi vurgulanmıştır (6-8,19,20). İnflamasyona yanıt olarak artan nötrofil ve trombosit düzeyleri, fizyolojik strese bağlı olarak ise azalan lenfosit düzeyleri NLO ve PLO değerlerindeki yüksekliğin esas sebebidir (7-8). Gebelik sürecinde ise artan inflamatuvar süreç, sezaryen ameliyatı ve anestezi yönetimi ile daha da derinleşebilmektedir (10-11). Spinal anestezi ile gerçekleştirilen sezaryen ameliyatları sonrasında en sık görülen komplikasyonlardan biri olan PDPB açısından NLO ve PLO’ nun prognostik öneminin araştırıldığı bu çalışmada, literatürdeki diğer ağrı çalışmalarına benzer şekilde, PDPB gelişen hastalarda preoperatif NLO ve PLO ile postoperatif NLO değerlerinde anlamlı bir artış gözlemlendi. PDPB süresi ile preoperatif NLO arasında da anlamlı farklılık tespit edildi. Ayrıca PDPB gelişen hastalarda preoperatif NLO ve PLO değerlerindeki yükseklik ile 3, 4 ve 5.gün VAS değerleri arasında anlamlı korelasyon görüldü. Bu sonuçlar NLO ve PLO

parametrelerindeki yükseklik ile PDPB görülme insidansının, şiddet ve sürenin arttığını gösterdi. Klinik pratikte çalışmanın hipotezini destekler yönde PDPB açısından bu oranların hasta yönetimi ve risk değerlendirmesinde perioperatif prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

Çalışmada tespit edilen diğer bir parametre ise ayrı ayrı olarak NLO ve PLO değerlerindeki postoperatif – preoperatif farkın artması ile PDPB riskinin azalmasıdır. Bu durum tüm kan sonuçlarında postoperatif değerlerin preoperatif değerlerden yüksek olduğu göz önüne alınırsa, preoperatif oranların düşük olduğu hastalarda yine PDPB riskinin azalacağı şeklinde yorumlandı.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında tek merkezli olması, hasta sayısının sınırlı olması ve hastaların uzun dönem takiplerinin yapılmamış olması sayılabilir. Bu konuda daha geniş kapsamlı, çok merkezli, prospektif çalışmalar PDPB açısından NLO ve PLO değerlerinin kullanımı konusunda daha fazla fikir sahibi olmamızı sağlayabilir.

Sonuç olarak, spinal anestezi ile gerçekleştirilen elektif sezaryen ameliyatlarında, preoperatif NLO ve PLO ile postoperatif NLO değerlerindeki yükseklik, PDPB insidansını artırmıştır. Ayrıca, PDPB gelişen hastalarda bu oranların yüksekliği, PDPB süresi (gün) ile 3., 4. ve 5. gün VAS değerleri açısından anlamlı artışlar göstermiştir. Ek maliyete neden olmayan ve hemogram sonucundan belirlenebilen NLO ve PLO değerleri, PDPB açısından prognostik öneme sahip olup, klinik pratikte PDPB riskini ve şiddetini erken belirlemede prekürsör bir değer olarak kullanılabilir. Bu kapsamda, çok merkezli ve geniş katımlı hasta verilerinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 01.04.2024 tarihli HRÜ/24.03.37 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: G.E.

Literatür Tarama: G.E.

Tasarım: G.E.

Veri toplama: G.E.

Analiz ve yorum: G.E.

Makale yazımı: G.E.

Eleştirel incelenmesi: G.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Weji BG, Obsa MS, Melese KG, Azeze GA. Incidence and risk factors of postdural puncture headache: prospective cohort study design. Perioper Med (Lond). 2020;9(1):32.
2. Barati-Boldaji R, Shojaei-Zarghani S, Mehrabi M, Amini A, Sa-farpour AR. Post-dural puncture headache prevention and treatment with aminophylline or theophylline: a systematic review and meta-analysis. Anesth Pain Med (Seoul). 2023;18(2):177–89.

3. Aniceto L, Gonçalves L, Gonçalves L, Alves R, Gonçalves D, Laranjo M, et al. Incidence and Severity of Post-dural Puncture Headache in Non-obstetric Patients Undergoing Subarachnoid Block. *Cureus*. 2023;15(10):e47442.
4. Al-Hashel J, Rady A, Massoud F, Ismail II. Post-dural puncture headache: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical characterization of 285 consecutive procedures. *BMC Neurol*. 2022;22(1):261.
5. Kwak KH. Postdural puncture headache. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2017; 70(2): 136-43.
6. Shahriari A, Nataj-Majid M, Khooshideh M, Salehi-Vaziri S. The comparison of post-dural puncture headache treatment with acetaminophen-caffeine capsule and intravenous mannitol infusion: A randomized single-blind clinical trial. *Curr J Neurol*. 2021;20(2):95–101.
7. Özdemir HH, Dönder A. Evaluation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and C-Reactive Protein in Tension-Type Headache Patients. *J Neurosci Rural Pract*. 2021;12(3):566–70.
8. Mercan M, Gürmen ES. Platelet/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Akut Batın Tanısındaki Belirleyiciliğinin Değerlendirilmesi. *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2023;10(1): 1-6.
9. Şıvgın V, Dikmen B, Orhan Ö, Kanatlı U, Arslan M, Kurtipek Ö. Effects of Neutrophil/Lymphocyte Ratio on Postoperative Pain in Shoulder Arthroscopy Patients. *Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation*. 2017;15(3):95–9.
10. Yeh KL, Kautz A, Lohse B, Groth SW. Associations between dietary patterns and inflammatory markers during pregnancy: A systematic review. *Nutrients*. 2021;13(3):1–23.
11. Vosoughian M, Dahi M, Dabir S, Moshari M, Tabashi S, Mosavi Z. Effects of general anesthesia versus spinal anesthesia on serum cytokine release after cesarean section: A randomized clinical trial. *Anesthesiol Pain Med*. 2021; 11(2):e111272.
12. Chekol B, Yetneberk T, Teshome D. Prevalence and associated factors of post dural puncture headache among parturients who underwent cesarean section with spinal anesthesia: A systemic review and meta-analysis, 2021. *Ann Med Surg [Internet]*. 2021;66(April):102456.
13. Makito K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Incidences and risk factors for post--dural puncture headache after neuraxial anaesthesia: A national inpatient database study in Japan. *Anaesth Intensive Care*. 2020;48(5):381–8.
14. Thakur S, Sharma A, Kaushal S, Sharma A, Sharma N, Thakur PS. Incidence and Risk Factors of "Postdural Puncture Headache" in Women Undergoing Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia with 26G Quincke Spinal Needle, Experience of Medical College in Rural Settings in India 2019: A Prospective Cohort Study Design. *J Pharm Bioallied Sci*. 2022 Jul;14(Suppl 1):209-13.
15. Bakshi SG, Gehdoo RSP. Incidence and management of post-dural puncture headache following spinal anaesthesia and accidental dural puncture from a non-obstetric hospital: A retrospective analysis. *Indian J Anaesth*. 2018;62(11):881-6.
16. Jabbari A, Alijanpour E, Mir M, Hashem NB, Rabiea SM, Rupanani MA. Post spinal puncture headache, an old problem and new concepts: Review of articles about predisposing factors. *Casp J Intern Med*. 2012;4(1):595–602.
17. Munnur U, Suresh MS. Backache, headache and neurologic deficit after regional anesthesia. *Anesthesiol Clin North America*. 2003;21(1):71-86.
18. Amorim JA, Valença MM. Postdural puncture headache is a risk factor for new postdural puncture headache. *Cephalalgia*. 2008;28(1):5–8.
19. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Ansari A, Asim M, Elmenyar E, Rizoli S, et al. Platelet-Lymphocyte and Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Prediction of Hospital Outcomes in Patients with Abdominal Trauma. *Biomed Res Int*. 2022;2022:5374419.
20. Mungan İ, Dicle ÇB, Bektaş Ş, Sarl S, Yamanyar S, Çavuş M, et al. Does the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict morbidity after gastrectomy for gastric cancer? *Mil Med Res*. 2020;7(1):1–7.

The Prognostic Value of Bendopnea In-Hospital Mortality In Patients With Acute Coronary Syndrome

Bendopnenin Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Hastane İçi Mortalitesindeki Öngördürücü Değeri

Fatih SİVRİ¹ , İlhan KOYUNCU¹ , İlker GÜL¹ , Mustafa Lutfullah ARDIC² , Yahya Kemal İÇEN² 

¹Department of Cardiology, University of Bakırçay University İzmir, TÜRKİYE

²Department of Cardiology, University of Health Sciences - Adana Faculty of Medicine, Adana, TÜRKİYE

Abstract

Background: Bendopnea, also known as flexi-dyspnea, has recently been defined as the development of shortness of breath within 30 seconds by bending forward in patients with systolic and decompensated heart failure. There is no clear data in the literature regarding acute coronary syndrome (ACS) patients and in-hospital mortality. This study investigated the effect of the presence of bendopnea on in-hospital mortality in ACS patients.

Materials and Methods: A cross-sectional analysis was conducted on patients admitted with ACS (unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI)) between March 2023 and January 2024. The presence of orthopnea, bendopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea PND and venous jugular distention (VJD) recorded. Coronary angiography was performed in all patients. A total of 395 patients were enrolled in this study.

Results: The patients were divided into 2 groups as living and deceased. The deceased group was significantly older. Bendopnea, PND, and orthopnea were statistically higher in the deceased group. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was statistically lower, syntax score was statistically higher in the deceased group. Age (%95 CI:1.254-1.627, OR: 1.411 p:0.001), uric acid (%95 CI: 1.151-1.394 OR: 1.278 p:0.001), bendopnea (%95 CI: 1.285-1.611 OR: 1.452 p: 0.001), syntax score (%95 CI: 1.103-1.358 OR: 1.258 p:0.001) were shown to be independent risk factors for mortality.

Conclusions: The presence of bendopnea in patients with ACS may be closely associated with in-hospital mortality.

Keywords: Acute coronary syndrome, Bendopnea, Mortality

Öz

Amaç: Flexi-dispne olarak da bilinen bendopne, son zamanlarda sistolik ve dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda öne doğru eğilerek 30 saniye içinde nefes darlığı gelişmesi olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada AKS hastalarında bendopne varlığının hastane içi mortalite üzerine etkisi araştırıldı.

Materyal ve Metod: Mart 2023 ile Ocak 2024 arasında AKS (kararsız anjina ve ST yükselmez miyokard enfarktüsü (NSTEMI)) ile başvuran hastalar üzerinde kesitsel bir analiz yapıldı. Bendopne varlığı kaydedildi. Tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Bu çalışmaya toplam 395 hasta dahil edildi.

Bulgular: Hastalar yaşayanlar ve ölenler olarak 2 gruba ayrıldı. Ölen grup istatistiksel olarak daha yaşlıydı. Bendopne, paroksizmal nokturnal dispne (PND) ve ortopne, ölen grupta istatistiksel olarak daha yüksekti. Ölen grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu istatistiksel olarak daha düşük, syntax skoru ise istatistiksel olarak daha yüksekti. Yaş (%95 CI:1.254-1.627, OR: 1.411 p:0.001), ürik asit (%95 CI: 1.151-1.394 OR: 1.278 p:0.001), bendopne (%95 CI: 1.285-1.611 OR: 1.452 p: 0.001), syntax skoru (%95 CI: 1.103-1.358 OR: 1.258 p:0.001), mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.

Sonuç: AKS'li hastalarda bendopnenin varlığı hastane içi mortalite ile yakından ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, Bendopne, Mortalite

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Fatih SİVRİ

Department of Cardiology, University of Bakırçay University İzmir, TÜRKİYE

E-mail: fatih2014sivri@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 03.11.2024

Accepted / Kabul tarihi: 03.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1578009

Introduction

Despite advanced diagnosis and treatment, coronary artery disease is the main cause of death in developed and developing countries. The most serious and common form of coronary artery disease is acute coronary syndromes (ACS). ACS includes unstable angina pectoris, non-ST-elevated myocardial infarction and ST-elevated myocardial infarction (1). Emergency percutaneous coronary intervention (PCI) and revascularization is the most effective treatment after ACS, limiting the infarct area, the development of heart failure and complications. Despite advanced PCI approaches, heart failure is very common and is the most important short- and long-term prognostic indicator (2). In observational studies, heart failure after ACS is observed between 7-38%. Many symptoms may occur as a result of heart failure depending on the type and severity of the disease(3).

Dyspnea and its subtypes (orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea(PND), exercise dyspnea) are the main symptoms of acute heart failure(4). Bendopnea, also known as flexi-dyspnea, has recently been defined as the development of shortness of breath within 30 seconds by bending forward in patients with systolic and decompensated heart failure(5). Although the exact etiopathogenesis is not known, it is thought to be caused by increased ventricular pressure as a result of increased abdominal and intrathoracic pressure caused by bending forward. In addition, a close relationship with poor cardiac index, increased pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), right heart pressure and pulmonary artery pressure has been shown. In patients with systolic heart failure, the presence of bendopnea has been shown to be a poor prognostic indicator for poor quality of life and poor long-term prognosis(6). In addition, it has been shown to be closely related to many cardiovascular diseases such as the prevalence of coronary artery disease and surgical outcomes(7-8). However, there is no clear data in the literature regarding acute coronary syndrome patients and in-hospital mortality.

This study investigated the effect of the presence of bendopnea on in-hospital mortality in ACS patients.

Materials and Methods

Patient population

A cross-sectional analysis was conducted on patients admitted with ACS (unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI)) between March 2023 and January 2024. All patients underwent coronary angiography (CA). The necessary permissions for the study were obtained from the local ethics committee (The Clinical Research Ethics Committee of Adana City Training and Research Hospital date: 28.03.2024 number: 3259) and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

NSTEMI and unstable angina were defined as ST-segment depression, T-wave inversion or transient ST-segment elevation, and elevated CK-MB and/or troponin T above the

upper limit of normal) in addition to the presence of chest symptoms. All patients received medications recommended by current guidelines.(9) After diagnosis of ACS, all patients received a loading dose of 300 mg of acetylsalicylic acid. Clopidogrel (300 mg or 600 mg loading dose) or ticagrelor (180 mg loading dose) was also administered according to the physician's preference. Unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin was administered according to the patient's weight. In addition, statin therapy was started in all patients. The decision to perform coronary angiography and the timing and type of revascularization procedure were determined by the patient's cardiologist.

Patients under the age of 18, patients with ST-elevation myocardial infarction, cardiogenic shock, Killip score >2, severe valvular heart disease, steroid therapy, chronic renal or hepatic failure, systemic inflammatory disease, cancer, previous coronary artery bypass surgery, previous percutaneous coronary intervention for any reason, and patients with abnormal serum electrolyte values were excluded from the study. Following the application of the exclusion criteria, 395 patients were included in the study.

All patients were questioned in detail about hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking, asthma, and COPD (chronic obstructive pulmonary disease). All medical treatments used by the patients were recorded. The presence of orthopnea, bendopnea, PND and venous jugular distension(VJD), was questioned and recorded.

Laboratory measurement

Serum levels of fasting blood glucose, hemoglobin, C-reactive protein(CRP), and a lipid panel including low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol were assessed and recorded within the first 24 hours.

Echocardiographic Evaluation

Echocardiographic examination of all patients included in the study was performed using an iE33 cardiac ultrasound system (Phillips Healthcare) and a 2.5 to 5 MHz probe system. Left ventricular ejection fraction (LV EF) was quantified using the modified Simpson method. Pulmonary artery pressure (PAB) was estimated by means of the Bernoulli equation ($P = 4[TR_{max}]^2$), with continuous wave (CW) Doppler over the tricuspid regurgitation (TR) flow.

Coronary Angiography

The access site for CA (femoral or radial) was determined by the attending physician. CA was performed using the Judkins technique. Two experienced interventional cardiologists evaluated the CA images. Nonionic low-osmolar contrast medium was used as the contrast medium during CA. Anticoagulation and antiplatelet therapies were administered according to current coronary artery disease guideline recommendations. After percutaneous coronary intervention (PCI), all patients were hospitalized in the coronary

care unit. Aspirin 100 mg, clopidogrel 75 mg or ticagrelor 90 mg, and statin therapy was continued in all patients. The SYNTAX Score (SS) was calculated by including vessels with a diameter greater than 1.5 mm and stenosis greater than 50% from CA images. (<http://www.Syntaxscore.com>).

Statistical Analysis

The study data were evaluated using the SPSS version 21.0 statistical software. Normality distribution of continuous variables was investigated using visual (histogram and probability charts) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). The descriptive statistics of the study were presented as mean and standard deviation for normally distributed data and as median, minimum, and maximum for non-normally distributed data. The chi-square test was used to show whether there was a difference between categorical variables. The Student's t-test was used to compare the continuous variables with parametric properties in independent groups, while the MannWhitney U test was used to compare continuous variables with non-parametric properties in independent

groups. The level of statistical significance was set at a p-value less than 0.05. The variables for which the unadjusted p-value was <0.05 in the logistic regression model were identified as potential risk markers and included in the full multivariate model. Backward elimination multivariate logistic regression analyses using a likelihood ratio test to eliminate variables were utilized.

Results

A total of 395 patients were enrolled in this study. The patients were divided into 2 groups as living and deceased. 326 patients (mean age: 65.2±14.2 years, 25.9% male) were in the living group and 69 patients (mean age: 74.1±12.9 years, 29.5% male) were in the deceased group. When comparing the demographic data, the deceased group was significantly older (p<0.001), other findings were similar (Table 1). Medical treatments were similar (Table 1). When comparing symptoms, bendopnea, paroxysmal PND, and orthopnea were statistically higher in the deceased group (p=0.001 for each, Table 1).

Table 1. Comparison of demographic data, medications and symptoms

	Living n:326	Deceased n:69	p
Demographic and risk factors			
Age, year	65.2±14.2	74.1± 12.9	<0.001
Gender, male n (%)	212 (65.0)	44 (63.7)	0.121
Smoking, n (%)	119 (36.5)	25 (36.2)	0.627
COPD n (%)	50 (15.3)	10 (14.4)	0.123
Diabetes mellitus, n (%)	201 (61.6)	45 (65.2)	0.341
hypertension, n (%)	115 (35.2)	24 (34.7)	0.681
hyperlipidemia, n (%)	45 (13.8)	11 (15.9)	0.607
Medical treatments			
ACE inh (n, %)	158 (48.4)	32 (46.4)	0.232
ARB inh (n, %)	95 (29.1)	22 (31.8)	0.345
Beta blockers (n, %)	65 (19.9)	15 (21.7)	0.226
Statin (n, %)	50 (15.3)	10 (14.4)	0.426
Acetylsalicylic acid (n, %)	45 (13.8)	11 (15.9)	0.369
Oral antidiabetic drugs (n, %)	66 (20.2)	15 (21.7)	0.638
Insulin (n, %)	45 (13.8)	11 (15.9)	0.494
Symptom			
Bendopnea	53 (16.2)	31(44.9)	0.001
Orthopnea	41 (12.6)	34 (49.2)	0.001
PND	26 (8.0)	22 (31.8)	0.001
VJD	19 (5.8)	7 (10.2)	0.075

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, **ACE:** Angiotensin-converting enzyme inhibitor, **ARB:** Angiotensin receptor blockers, **PND:** paroxysmal nocturnal dyspnea, **VJD:** venous jugular distention

When laboratory values were compared between the two groups, uric acid (7.8±3.21 vs. 4.5±1.21 p:0.001), CRP (3.33±1.82 vs. 1.98±0.79 p:0.001), basal troponin (5.12±1.12 vs. 3.65±2. 51 p:0.001) and NT- proBNP (1245±521 vs. 751± 252 p:0.001) were found to be higher in the deceased group. (Table 2) When echocardiographic characteristics were compared, LVEF (39.6±9.1 vs. 48±1.8 p:0.001) was statistically lower in the deceased group. When electrocardiographic features were compared, heart rate(p:0.001) was statistically higher in the deceased group.

When angiographic characteristics were compared, syntax score (p=0.001) was statistically higher in the deceased group (Table 3).

The results of the univariate and multivariate regression analyses showed that, age (OR: 1.411 95% CI: 1.254-1.627 p: 0.001), uric acid (OR: 1.278 95% CI: 1.151-1.394 p: 0.001), bendopnea (OR: 1.452 95% CI: 1.258-1. 611 p: 0.001), syntax score (OR: 1.258 95% CI: 1.103-1.358 p:0.001) were shown to be independent risk factors for mortality (Table 4).

Table 2. Comparison of laboratory parameters

	Living n:326	Deceased n:69	P
Laboratory measurements			
Glucose (mg/dl)	159.6±47.6	145.9±61.8	0.589
BMI kg/m ²	31.5±2.1	32.3±2.9	0.064
BKH (uL)	11.7±4.12	12.1±6.11	0.321
Hb (mg/dl)	14.2±2.15	14.5±1.58	0.256
Cr (mg/dL)	0.75 ± 0.28	0.95±0.14	0.412
Na (mmol/L)	141.5±8.2	143.1±4.51	0.541
K (mmol/L)	4.75±1.25	4.2±0.9	0.789
Uric acid (mg/dL)	4.5±1.21	7.8±3.21	0.001
Total protein (g/dL)	7.41±1.11	6.59±1.48	0.168
Calcium(mg/dL)	9.52±1.8	9.4±1.51	0.207
CRP (mg/L)	1.98 ±0.79	3.33±1.82	0.251
Baseline Troponin (ng/mL)	3.65 ± 2.51	5.12 ±1.12	0.001
NT-proBNP	751±252	1245±521	0.001
LDL	151±42.2	142±40.8	0.888
HDL	47±12.8	46±11.5	0.133
TOTAL CHOLESTEROL	189.5±55.8	178±51.2	0.432

Hb: Hemoglobin, **WBC:** White blood cells, **BUN:** Blood urea nitrogen, **Cr:** Creatinine, **Na:** Sodium, **K:** Potassium, **CRP:** C-reactive protein, **LDH:** Lactate dehydrogenase, **LDL:** low density lipoprotein cholesterol, **HDL:** High-density lipoprotein cholesterol, **LV EF:** Left ventricular ejection fraction

Table 3. Comparison of angiographic, electrocardiographic, and echocardiographic findings

	Living n:326	Deceased n:69	P
Echocardiographic features			
LA diameter	35±4.2	36±4.5	0.574
LV diastolic diameter	55.1±5.9	61.4±6.1	0.411
LV systolic diameter	42±10	43±11	0.124
LV EF	48±1.8	39.6±9.1	0.001
sPAP	44±10	44±12	0.235
Electrocardiographic features			
Heart Rate (beats/min)	78 ± 14	84 ± 18	0.001
QRS duration	112±21	115±19	0.078
Angiographic Features			
SYNTAX score	14.8 ± 5.5	20.1±3.3	0.001
Culprit artery, n (%)			
LAD	146 (%45.1)	33 (%48.1)	0.236
CX	97 (%30.5)	14 (%19.9)	
RCA	83 (%24.4)	22 (%32.0)	
Treatment methods	10 (% 3)	3 (%4)	
Medical treatment	289 (%88.6)	60 (%86.9)	0.254
Percutaneous coronary artery intervention			
Coronary artery bypass graft op.	27 (%8.4)	6 (%10.1)	

LA:left atrium, **LV:**left ventricle, **sPAP:**pulmonary artery systolic pressure, **LAD:**left anterior descending, **CX:**circumflex, **RCA:** right coronary artery

Table 4. Independent predictors for mortality

	OR	95% CI	p	OR	%95 CI	p
Age	1.321	1.115-1.455	0.001	1.411	1.254-1.627	0.001
Uric acid	1.356	0.224-1.584	0.001	1.278	1.151-1.394	0.001
Bendopnea	1.257	0.202-1.495	0.001	1.452	1.285-1.611	0.001
Syntax score	1.125	0.103-1.194	0.001	1.258	1.103-1.358	0.001
Orthopnea	1.102	0.914-1.021	0.301			
LV EF %	1.083	0.951-1.245	0.245			
NT-proBNP	1.120	0.958-1.251	0.301			
Troponin	1.211	0.954-1.321	0.211			
Heart rate	1.110	0.945-1.141	0.541			
PND	1.321	0.987-1.586	0.987			
NT-proBNP	1.236	0.954-1.358	0.147			

LV EF: left ventricular ejection fraction, **CRP:** c-reactive protein, **PND:** paroxysmal nocturnal dyspnea

Discussion

This study represents the first investigation into the relationship between the presence of bendopnea and in-hospital mortality in patients with ACS. At the conclusion of the study, the presence of bendopnea was demonstrated to be an independent risk factor for in-hospital mortality in ACS patients.

Similar to previous studies, age, uric acid, Syntax score and were observed as independent risk factors for in-hospital mortality in ACS patients. Many studies have shown that advanced age is an important indicator of in-hospital mortality and poor clinical outcomes in ACS patients. In addition to the increased prevalence of coronary artery disease and calcification with advancing age, prolonged procedure time and increased complications constitute the basic pathophysiology(10). Epidemiologic studies have observed in-hospital mortality >50% in ACS patients aged >75 years(11). The relationship between serum uric acid levels and cardiovascular disease has long been recognized. Increased oxidative stress, systemic and local inflammation, and endothelial dysfunction are the basic pathophysiology due to serum uric acid levels(12). Magnoni M. et al. showed in their study of ACS patients that mortality was 2.9 times higher in patients with uric acid levels higher than 6.0 mg/dl(13). In addition, Zhang S. et al. showed that 1-year mortality was 2.6 times higher in individuals with high serum uric acid levels in ACS patients (14). Syntax score is an objective method to assess the prevalence and severity of coronary artery disease. In many studies, a high Syntax score has been observed as an independent risk factor for in-hospital mortality after ACS. In prospective studies by Akboğa et al. and Schherf et al. high Syntax score was observed as an independent risk factor for in-hospital mortality in ACS patients (15-16).

Dyspnea is the most important symptom in heart failure patients, and exercise dyspnea, orthopnea, and PND are the most important symptoms in heart failure patients (17). Bendopnea is a recently described symptom in heart failure patients and is accepted as the occurrence of shortness of breath within 30 seconds by bending forward in advanced heart failure patients (18). Although the etiology of this phenomenon is not fully understood, it is believed to be related to the increase in intraabdominal and intra-aortic pressure that occurs with forward bending. In 2014, Thibodeu et al. observed bendopnea, which was introduced to the clinical literature, 29 (28%) of 102 patients. In 102 patients, 29% exhibited bendopnea, which was observed in the intracardiac catheter measurements. Increased left ventricular intraventricular pressure, PCWP, and right atrial pressure were observed in the presence of bendopnea. Conversely, an increase in PCWP and right atrial pressure was observed in all patients when tilted. Notably, no change in cardiac index was observed in patients without bendopnea. However, a statistically significant decrease was observed in patients with bendopnea. Furthermore, bendopnea was three times higher in patients with

increased PCWP and decreased cardiac index. However, no relation was found between bendopnea in individuals with high PCWP and normal cardiac index (19). Tirinidad et al. found that the presence of bendopnea was closely associated with increased PND, orthopnea, and VJB in their study. Additionally, they observed that short-term mortality was 2.3 times more likely in patients with these symptoms (20). Pranata B. et al. In a meta-analysis of 6 studies on heart failure, it was observed that the risk of orthopnea caused by bendopnea was 3.02 times higher, PND was 2.76 times higher, abdominal fullness was 7.5 times higher, advanced stage heart failure was 7.5 times higher, and short- and long-term mortality was 2.21 times higher. Furthermore, the presence of bendopnea did not differ between lower extremity edema and pulmonary edema/renal (21). Rodriguez et al. observed that the presence of bendopnea in patients with severe aortic stenosis was an independent risk factor for the need for postoperative mechanical ventilation and prolonged hospitalization (22). Şaylık F. et al. observed that in patients with ischemic heart failure, the presence of bendopnea was associated with the presence of bendopnea was identified as an independent risk factor for the prevalence of coronary artery disease (CAD) (23). In the study by Rostamzadeh et al. although the presence of bendopnea was observed as an independent risk factor for long-term mortality, but no association with orthopnea was observed (24).

As a result of our study, while bendopnea was observed as an independent risk factor for death, although a statistical difference was detected in terms of orthopnea and PND, no difference was observed in the regression analysis. We hypothesize that this difference is related to the patient population and clinical characteristics. In our study, patients with Killip score >2 and ST elevation myocardial infarction, which are high-risk patients in terms of patient population, were excluded. Furthermore, no difference was observed between the groups in terms of peripheral edema, VJD, and PND, as well as pulmonary congestion findings. This suggests that bendopnea may be a more reliable marker than orthopnea in patients with ACS.

Discussion

This study determined that AKI development in critically ill patients with variant B.1.1.7 infection followed in the intensive care unit was less than in other patients. In addition, it was determined that the need for IMV in variant B.1.1.7 patients and the mortality rates in variant B.1.1.7 patients not developing AKI were both higher. This suggested that the increase in mortality due to the longer duration of variant B.1.1.7 infection in the respiratory tract occurred independently of the AKI development.

Conclusion

In this study, for the first time, the presence of bendopnea was observed as an independent risk factor for in-hospital

mortality in ACS patients. This study suggests that the presence of bendopnea should not be overlooked in identifying high-risk patients with ACS and that appropriate treatments should be initiated earlier. Further comprehensive and prospective studies may help us to understand the relationship between ACS and bendopnea and to determine diagnostic and therapeutic values.

Limitations

This study is subject to a number of limitations. Primarily, it was conducted at a single center with a relatively small number of patients. Furthermore, cardiac catheterization was not performed, and long-term follow-up of discharged patients was not conducted.

Ethical Approval: The necessary permissions for the study were obtained from the local ethics committee (The Clinical Research Ethics Committee of Adana City Training and Research Hospital date: 28.03.2024 number: 3259) and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Author Contributions:

Concept: F.S., İ.K.

Literature Review: F.S., İ.K., İ.G.

Design : F.S.

Data acquisition: F.S., İ.K., M.L.A., Y.K.İ.

Analysis and interpretation: F.S.

Writing manuscript: F.S., İ.K., Y.K.İ.

Critical revision of manuscript: F.S., İ.G., M.L.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022 Feb 15;327(7):662-675.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139-e228.
- Harrington J, Jones WS, Udell JA, Hannan K, Bhatt DL, Anker SD. Et al. Acute Decompensated Heart Failure in the Setting of Acute Coronary Syndrome. *JACC Heart Fail*. 2022 Jun;10(6):404-414.
- Marcus G, Shimony S, Stein GY, Matezky S, Iakobishvili Z, Minha S, et al. Incidence, predictors and prognostic implications of dyspnea at admission among acute coronary syndrome patients without heart failure. *Int J Cardiol*. 2020 Feb 15;301:29-33.
- Nakade T, Maeda D, Matsue Y, Fujimoto Y, Kagiya N, Sunayama T, et al. Bendopnea prevalence and prognostic value in older patients with heart failure: FRAGILE-HF-SONIC-HF post hoc analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2024 Aug 22;31(11):1363-1369.
- Thibodeau JT, Jenny BE, Maduka JO, Divanji PH, Ayers CR, Araj F. et al. Bendopnea and risk of adverse clinical outcomes in ambulatory patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2017 Jan;183:102-107.
- Timóteo AT. Bendopnea: A new symptom for the differential diagnosis of chronic cardiopulmonary disease? *Rev Port Cardiol*. 2017 Mar;36(3):187-188.
- Larina VN, Bart BY, Chukaeva II, Karpenko DG, Zacharova MI, Kulbachinskaya OM. Bendopnea: Association With Echocardiographic Features and Clinical Outcomes in Elderly Patients With Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2018 Dec 25;58(12):36-44.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826
- Veerasingam M, Edwards R, Ford G, Kirkwood T, Newton J, Jones D et al. Acute coronary syndrome among older patients: a review. *Cardiol Rev*. 2015 Jan-Feb;23(1):26-32.
- Pogorevici A, Citu IM, Bordejevic DA, Caruntu F, Tomescu MC Canada acute coronary syndrome score was a stronger baseline predictor than age ≥ 75 years of in-hospital mortality in acute coronary syndrome patients in western Romania. *Clin Interv Aging*. 2016 Apr 26;11:481-8.
- Nakahashi T, Tada H, Sakata K, Yoshida T, Tanaka Y, Nomura A, et al. The Association Between Serum Uric Acid and Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention. *Int Heart J*. 2022 May 31;63(3):447-453.
- Magnoni M, Berteotti M, Ceriotti F, Mallia V, Vergani V, Peretto G, et al. Serum uric acid on admission predicts in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome *Int J Cardiol*. 2017 Aug 1;240:25-29.
- Zhang S, Liu X, Song B, Yu H, Zhang X, Shao Y. Impact of serum uric acid levels on the clinical prognosis and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome and hypertension after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2022 Jan 12;12(1):e052031.
- Akboga MK, Inanc IH, Sabanoglu C, Akdi A, Yakut I, Yuksekaya B et al. Systemic Immune-Inflammation Index and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Could Predict Acute Stent Thrombosis and High SYNTAX Score in Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2023 Aug;74(7):693-701.
- Scherff F, Vassalli G, Sürder D, Mantovani A, Corbacelli C, Pasotti E et al. The SYNTAX score predicts early mortality risk in the elderly with acute coronary syndrome having primary PCI. *J Invasive Cardiol*. 2011. Dec;23(12):505-10.
- West RL, Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC, Califf RM. A review of dyspnea in acute heart failure syndromes. *Am Heart J*. 2010 Aug;160(2):209-14.
- Yılmaz Öztekin GM, Genç A, Şahin A, çağırıcı G, Arslan Ş. Effect of Bendopnea on Achievement Medical Treatment Target Doses in Heart Failure. *Arch Iran Med*. 2023 Jan 1;26(1):36-42.
- Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Martinez VM, Mishkin DJ et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014 Feb;2(1):24-31.
- Baeza-Trinidad R, Mosquera-Lozano JD. Bendopnea related to poor prognosis. *Acta Cardiol*. 2021 Dec;76(10):1166.
- Pranata R, Yonas E, Chintya V, alkatiri AZ, Siswanto BB. Clinical significance of bendopnea in heart failure-Systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2019 May-Jun;71(3):277-283.

22. Dominguez-Rodriguez A, Thibodeau JT, Ayers CR, Sosa AJ, Garrido P, Montoto J et al. Impact of bendopnea on post-operative outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018 Dec 1;27(6):808-812.
23. Şaylık F, Kümet Ö, Sarıkaya R, Akbulut T. Bendopnea Predicts High SYNTAX Score in Patients With Coronary Artery Disease: A Bayesian Approach. *Angiology.* 2024 Feb 22:33197241235957.
24. Rostamzadeh A, Khademvatani K, Salehi S, Seyyed Mohammadzad MH, Khani M, Hajahmadipour Rafsanjani M, et al. Echocardiographic Parameters Associated with Bendopnea in Patients with Systolic Heart Failure. *J Tehran Heart Cent.* 2022 Oct;17(4):223-229.

KOAH Atak Hastalarında Ürik Asit ve Ürik Asit/Kreatinin Önemi

The Importance of Uric Acid and Uric Acid/Creatinine in COPD Attack Patients

Zeliha DEMİR GİDEN¹, Ramazan GİDEN², Elif DEMİR³¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE³Harran Üniversitesi Viranşehir Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: KOAH alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve hipoksemi, özellikle alevlenmeler esnasında şiddetlenir. Ürik asit/kreatinin oranının hipoksiye bağlı anaerobik değişiklikleri göstermesinin ürik asit seviyesinden daha sensitif olduğu ve KOAH gibi hipoksemiye ortaya çıkaran primer hastalıkların fonksiyonel parametreleri ile daha ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada KOAH atak ile acil servise başvuran hastalarda yatış kararının verilmesinde ürik asit ve ürik asit/ kreatinin oranının etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya acil servise KOAH atak nedeni ile başvuran 80 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaları yoğun bakım yatışı, servis yatışı ve taburcu edilen olmak üzere 3 gruba ayırdık. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, acil servise başvuru anındaki saturasyon, üre, ürik asit, kreatinin değerleri ve ürik asit/kreatinin oranı analiz edildi.

Bulgular: 80 hastanın 35'i yoğun bakıma, 30'u servise yatırılmış ve 15'i ise acil servisten taburcu edilmiştir. Grupların acile başvuru saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilirken ($p<0.05$) üre, ürik asit, kreatinin değeri ve ürik asit/kreatinin oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuç: Yaptığımız çalışmanın sonucunda KOAH akut atak ile acile başvuran hastalarda hipoksi arttıkça ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranının istatistiksel olarak etkilenmediğini ve bu parametrelerin hastaneye yatışı öngöründe faydalı olamayacağı kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Üre, Ürik asit/kreatinin

Abstract

Background: COPD is a chronic inflammatory disease with exacerbations and hypoxemia is particularly severe during exacerbations. Uric acid/creatinine ratio has been shown to be more sensitive than uric acid level in showing anaerobic changes due to hypoxia and more correlated with functional parameters of primary diseases that elicit hypoxemia such as COPD. In this study, we aimed to investigate the effectiveness of uric acid and uric acid/creatinine ratio in making hospitalization decisions in patients admitted to the emergency department with COPD attack.

Materials and Methods: The study included 80 patients admitted to the emergency department due to COPD attack. We divided these patients into 3 groups as intensive care unit admission, ward admission and discharged patients. Demographic characteristics, comorbidities, saturation, urea, uric acid, creatinine values and uric acid/creatinine ratio at the time of presentation to the emergency department were analyzed.

Results: Of the 80 patients, 35 were admitted to intensive care, 30 were admitted to the ward, and 15 were discharged from the emergency room. While statistically significant difference was found between the saturation values of the groups at emergency admission, urea, uric acid, creatinine values and uric acid/creatinine ratio were not statistically significant between the groups ($p<0.05$).

Conclusions: As a result of our study, we concluded that uric acid and uric acid/creatinine ratio were not statistically affected by increasing hypoxia in patients admitted to the emergency department with acute attack of COPD and that these parameters may not be useful in predicting hospitalization.

Keywords: COPD, Urea, Uric Acid/Creatinine

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Zeliha DEMİR GİDEN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: z.dmr@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 11.11.2024

Kabul tarihi / Accepted: 10.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1582780

Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHA); pulmoner semptomlar ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalıktır. KOAHA anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerin ve çoğunlukla zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyet sonucu oluşan hava yolu ve/veya alveoler bozulmalara bağlı irreversible hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır (1). KOAHA; hem biyolojik ve klinik hem de her hastada zaman içinde bile büyük değişkenlik gösterebilen kompleks ve heterojen bir hastalıktır (2). KOAHA çoğunlukla orta-ileri yaşın hastalığıdır ve yavaş bir ilerleme gösterir. Bu hastalıkta genelde görülen semptomlar öksürük, nefes darlığı ve balgamdır. Genellikle kış aylarında semptomlarda artış ve alevlenmeler görülür. Alevlenmeler ciddi morbidite ve mortaliteye sebebiyet verir. Akciğer kanseri, metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar bu hastalıkta en sık görülen komorbiditeler arasındadır (1, 3).

KOAHA alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (4). Bu progressif süreç içerisinde zamanla ventilasyon ve perfüzyon dengesi bozulmakta ve buna bağlı olarak hipoksemi gelişmektedir. Özellikle ataklar sırasında hipoksemi daha da şiddetlenir (5). Doku hipoksemisi sonucunda anaerobik metabolizma hızlanır ve bu hızlanma adenozin trifosfatın yıkılmasına neden olur (6). Bu olay sonucunda ürik asit artar. Ürik asit pürin katabolizmasının son ürünüdür (7). Hücresel düzeydeki oksijenizasyon bozukluğunu göstermede serum ürik asit düzeyinin etkili bir marker olabileceği düşünülmektedir (8). Renal fonksiyonlara bağlı olarak serum ürik asit seviyesi değişebilmektedir. Bu değişikliği nötralize etmek için ürik asiti kreatinine oranlanarak düzeltme yapılmıştır. Elde edilen ürik asit/kreatinin oranının hipoksiye bağlı oluşan anaerobik değişiklikleri göstermede ürik asit değerinden daha sensitif olduğu görülmüştür. Bu oranın KOAHA, obstrüktif uyku apne sendromu gibi hipoksemiye ortaya çıkaran primer hastalıkların fonksiyonel parametreleri ile daha ilişkili olduğu gösterilmiştir (8-10). Bizde çalışmamızda KOAHA atak ile acil servise başvuran hastalarda yatış kararının verilmesinde ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranının etkinliğini araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metod

Tablo 1. Grupların demografik verileri.

	1. Grup (n:35)	2. Grup (n:30)	3. Grup (n:15)	p
Yaş	68,94±10,14	69,16 ± 11,43	68,76 ± 7,21	0,99
Cinsiyet				
Erkek	23 (%66)	20 (%67)	10 (%67)	0,93
Kadın	12 (%34)	10 (%33)	5 (%33)	

1. Grup: Yoğun bakım hastaları, 2. Grup: Servis hastaları, 3. Grup: Taburcu hastalar.

Servis hasta grubunun yaş ortalaması 69,16±11,43 olup 20'si (%67) erkek, 10'u (%33) kadın idi. Taburcu edilen hasta grubunun yaş ortalaması 68,76±7,21 olup 10'u (%67) erkek, 5'i (%33) kadın idi. Gruplardaki yaş ortalamaları ve grupların cinsiyet oranları birbirine yakın değerlerdeydi (Tablo 1).

Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 06.03.2023 tarihli HRÜ/23.04.07 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya KOAHA atak nedeni ile acil servise başvuran hastalar alındı. Yoğun bakım yatışı olan 35, servis yatışı olan 30 ve acil servisten taburcu edilen 15 hasta olmak üzere toplamda 80 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, acil servise başvuru anındaki saturasyon, ürik asit, kreatinin ile WBC (White Blood Count), CRP (C-reaktif protein), platelet ve hemoglobin değerleri de not alınmış ve gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Ürik asit düzeylerini etkileyecek antitüberküloz veya antineoplastik ilaç kullananlar, levodopa ve allopurinol kullanan hastalar, gut, hiperparatiroidi, renal trasnplantı olan, bilinen böbrek yetmezliği veya nefropatisi olan, dekompanse kalp yetmezliği olan hastalar ve kronik alkol kullanımı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 25.0 (Windows için SPSS, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Yaş, cinsiyet, üre, ürik asit, kreatinin, ürik asit/kreatinin oranı, saturasyon değerleri, WBC, CRP, platelet ve hemoglobin değerleri analiz edildi. Veriler analiz edilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde) kullanılmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogorov-smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren grupların istatistiğinde One-Way ANOVA ve post-hoc karşılaştırma testleri kullanılırken normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamıza alınan 80 hastayı yoğun bakım yatışı, servis yatışı ve taburcu edilen olmak üzere 3 gruba ayırdık. Hastaların 35'i yoğun bakım, 30'u servise yatırılmış ve 15'i ise acil servisten taburcu edilmiştir. Genel olarak hastaların yaş ortalaması 65 yaş üzeri olup, büyük bir çoğunluğu erkek idi. Yoğun bakım hastası grubunun yaş ortalaması 68,94 ± 10,14 olup hastaların 23'ü (%66) erkek, 12'si (%34) kadın idi.

Yoğun bakım hastalarının üre değeri 37,45(29,96-48,15), ürik asit değeri 5,16±1,71 kreatinin değeri ise 0,84±0,37 ve ürik asit/kreatinin oranı ise 6,26(5,44-6,96) idi.

Servis hastalarının üre değeri 44,94(34,24-62,06), ürik asit değeri 5,79 ± 1,95, kreatinin değeri ise 0,83 ± 0,22 ve ürik

asit/kreatinin oranı ise 7(6,07-8) idi. Taburcu edilenlerin üre değeri 40,66(34,77-51-36), ürik asit değeri 5,76±1,89, kreatinin değeri ise 0,90±0,23 ürik asit/kreatinin oranı ise

7,02(5,69-7,57) idi. Üre, ürik asit, kreatinin değeri ve ürik asit/kreatinin oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların Laboratuvar verileri.

	1. Grup (n:35)	2. Grup (n:30)	3. Grup (n:15)	p
Üre (mg/dl)	37,45(29,96-48,15)	44,94(34,24-62,06)	40,66(34,77-51-36)	0,18
Ürik asit (mg/dl)	5,16±1,71	5,79±1,95	5,76±1,89	0,31
Kreatinin (mg/dl)	0,84±0,37	0,83±0,22	0,90±0,23	0,77
Ürik asit/Kreatinin	6,26(5,44-6,96)	7(6,07-8)	7,02(5,69-7,57)	0,25
SPO ₂	70,22±14,82	81,90±6,25	88,08±7,22	0,00
WBC (10e3/uL)	12,93(8,65-18,19)	10,61(7,81-12,6)	14,54(11,26-17,16)	0,09
CRP (mg/dl)	7,25±8,77	8,35±8,96	6,34±4,09	0,79
Platelet (10e3/uL)	283,07±104,24	281,75±110,78	284,71±106,63	0,99
Hemoglobin (g/dl)	14,63±2,28	14,01±2,34	14,54±1,83	0,49

1. Grup: Yoğun bakım hastaları, 2. Grup: Servis hastaları, 3. Grup: Taburcu hastalar. Normal dağılıma uyan veriler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan veriler ise median(Q1-Q3) olarak verildi.

Yoğun bakım hastalarının acil servise başvuru saturasyon değeri 70,22±14,82, servis hastalarının 81,90±6,25, taburcu edilen hastaların ise 88,08 ±7,22 idi. Grupların acile başvuru saturasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p=0,00, Tablo 2). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında; yoğun bakım hastalarının saturasyon değerleri hem servis hastalarından hem de taburcu edilenlerden anlamlı derecede düşük iken (p=0,00), servis hastalarının saturasyon değerleri yoğun bakım hastalarının saturasyon değerlerinden anlamlı derecede yüksek olup (p=0,00) taburcu edilenlerden anlamlı derecede düşük idi (p=0,04).

Yoğun bakım hastalarının WBC değeri 12,93(8,65-18,19), servis hastalarının WBC değeri 10,61(7,81-12,6), taburcu olanların WBC değeri ise 14,54(11,26-17,16) idi. Yoğun bakım hastalarının CRP değeri 7,25±8,77, servis hastalarının CRP değeri 8,35±8,96, taburcu olanların CRP değeri ise 6,34±4,09 idi. Yoğun bakım hastalarının platelet değeri 283,07±104,24, servis hastalarının platelet değeri 281,75±110,78, taburcu olanların platelet değeri ise 284,71±106,63 idi. Yoğun bakım hastalarının hemoglobin değeri 14,63±2,28, servis hastalarının hemoglobin değeri 14,01±2,34, taburcu olanların hemoglobin değeri ise 14,54±1,83 idi. Hastalar WBC, CRP, platelet ve hemoglobin bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi (Tablo 2).

Tartışma

Dokuların oksijeni kullanması, hücresel dengenin önemli bir elemanı olan ATP'nin aerobik üretimini gösterir. Hücrelerin ihtiyacı olan oksijeni karşılamada yetersiz kaldığı hipoksi gibi durumlarda adenozin di fosfattan (ADP), ATP oluşumu bozulur. ATP, ADP'ye indirgenir ve adenozin monofosfat (AMP) ortaya çıkar. Bunun sonucunda ksantin, hipoksantin, inozin ve adenozin gibi pürin nükleotid yıkılım ara ürünleri ve pürin katabolizmasının son ürünü olan ürik asit salınımı artar (7). Yapılan bazı çalışmalarda konjenital kalp hastalıklarında, KOAH'ta, neonatal hipokside, kronik solunum yetmezliği ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi hipoksik durumlarda

serum ürik asit seviyesinin arttığı saptanmıştır (11). Ürik asit gibi hipoksemi oluşturan hastalıklarda ürik asit/kreatinin oranının arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, artan ürik asit düzeyinin etkisini nötralize etmek için yapılan ürik asit/kreatinin oranının, hipoksiye bağlı değişiklikleri göstermede ürik asit düzeyinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (12,10).

Biz de çalışmamızda yoğun bakım, servis ve acilden taburcu edilen hastaların ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranını karşılaştırdık. Taburcu, servis yatışı, yoğun bakım yatışı yapılan hastalar olarak sıralama yaptığımızda hastaların acile başvuru saturasyonlarının düştüğü görülürken saturasyon ile ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranında korelasyon olmadığını görüp ve gruplar arasında ürik asit ve ürik/kreatinin oranında istatistiksel olarak da anlamlılık olmadığını saptadık.

Özyılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 koah akut ataklı hasta hipoksemi derecesine göre gruplandırılıp ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranına bakılmıştır. Çalışmamıza benzer olarak hipoksemi arttıkça ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranının istatistiksel olarak etkilenmediğini bulmuşlardır (13). Güler ve arkadaşlarının KOAH akut ataktaki olguların kesme değeri olarak PaO₂ değerini 60 ve PaCO₂ değerini 45 olarak kabul ettikleri bir çalışmada ürik asit değeri ile hiperkarsi ve hipoksemi olan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır (14). Lee ve arkadaşlarının (15), Nicks ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmalarda da KOAH hastaları ile sağlıklı bireyler arasında ürik asit düzeyi açısından bir fark tespit edilmemiştir.

Tanwar ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmada stabil KOAH ile akut alevlenme yaşayan hastaların ürik asit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ve çalışmalarının sonucunda serum ürik asit değerinin, bilinen KOAH hastalarında hastalık şiddetini ve hipoksemiye değerlendirmede yararlı bir parametre olabileceğini söylemişlerdir. Yine Kır ve arkadaşlarının (18) yaptığı çalışmada da serum ürik asit düzeyi ve ürik asit/kreatinin oranının KOAH alevlenmesi olan ve kor pulmonale gelişen hastalarda stabil KOAH hastalarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Büyükbayram ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışmada KOAH

akut atak grubundaki hastaların ürik asit ($p < 0,001$) ve ürik asit/kreatinin ($p < 0,001$) düzeylerinin, stabil gruptaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış fakat bu parametrelerin erken mortalite ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir. Barmehziar ve arkadaşlarının (20) yaptığı çalışmada ise ürik asit ve ürik asit/kreatinin, sık alevlenme ve KOAH'ın akut safhasında paha biçilmez öngörücüleri olabileceği ve bu nedenle hastalığın şiddetini ve ilerlemesini değerlendirmede uygulanabileceği öngörülmüştür.

Yaptığımız çalışmanın sonucunda KOAH akut atak ile acile başvuran hastalarda hipoksi arttıkça ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranının istatistiksel olarak etkilenmediğini ve bu parametrelerin hastaneye yatışı öngöründe faydalı olamayacağı kanısına vardık. Çalışmamızın en önemli sınırlayıcı özelliği tek bir merkezde yapılmış olması ve hasta sayısının çok olmamasıdır. Önemli sosyal, sağlık ve ekonomik yükü olan KOAH hastalığında çıkan sonuçların geçerliliğini doğrulamak için prospektif takip edilen daha fazla sayıda olgu ile tasarlanmış çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 06.03.2023 tarihli HRÜ/23.04.07 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: R.G., Z.D.G.

Literatür Tarama: R.G., Z.D.G.

Tasarım: Z.D.G.

Veri toplama: R.G.

Analiz ve yorum: R.G., Z.D.G., E.D.

Makale yazımı: Z.D.G., E.D., R.G.

Eleştirel incelenmesi: Z.D.G., E.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Goldcopd.org [homepage on the Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2021 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. [updated 26 June 2024, cited 9 July 2024] Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
2. Agusti A, Faner R. Chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. Clin Chest Med. 2020;41:307-24.
3. Agustí A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: changes and challenges. Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol. 2020;319(5):879-83.
4. Bingöl Z, Çağatay T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Olgularında Alevlenme Nedenleri Tanı, Tedavi ve Risk Grubu Olgularında Farkındalık. Klinik Tıp Aile Hekimliği. 2016; 8(5):21-3.
5. Erdinç E, Erk M, Tatlıcıoğlu T, Kocabaş A, Serdem M, Umut S, ve ark. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2000:1:1-25.
6. Elsayed NM, Nakashima JM, Poslethwait EM. Measurement of uric acid as a marker of oxygen tension in the lung. Arch Biochem Biophys. 1993;302:228-32.
7. Sahebajami H. Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. Chest. 1998; 113:1604-8.
8. Aranzazu RG, Angeles SA, Estefana LC, Domingo GA, Auxiliadora RF, Bernal CC, Capoteet F. Blood Uric Acid Levels in Patients With Sleep-Disordered Breathing. Arch Bronconeumol. 2006;42:492-500.
9. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. Am Rev Respir Dis. 1993;148:173-8.
10. Garcia PE, Padilla NI, Shum C. Serum uric acid to creatinine ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lung. 2007;185:21-4.
11. Leyva F, Anker S, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. Eur Heart J. 1997;18:858-65.
12. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23:932-4.
13. Özyılmaz SÖ, Özyılmaz İ, Serdar OA, & Uzaslan E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olan Hastalarda Akut Atığın Şiddeti ile Ürik Asit ve Ürik Asit Kreatinin Oranı Arasındaki İlişki. Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bülteni. 2013;51:4.
14. Guler A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile tiroid hormonları ve ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.
15. Lee H, Hong Y, Lim MN, Bak SH, Kim MJ, Kim K, et al. Inflammatory biomarkers and radiologic measurements in never-smokers with COPD: A cross-sectional study from the CODA cohort. Chron Respir Dis. 2018;15(2):138-45.
16. Nicks ME, O'Brien MM, Bowler RP. Plasma Antioxidants Are Associated with Impaired Lung Function and COPD Exacerbations in Smokers. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis. 2011;8(4):264-9.
17. Tanwar Y, Singh C, Chakrabarty S. Comparison of Serum Uric Acid Levels in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Patients with Acute Exacerbation. The Journal of the Association of Physicians of India. 2022;70(4);11-2.
18. Kır E, Güven Atıcı A, Güllü YT, Köksal N, Tunçöz İH. The relationship between serum uric acid level and uric acid/creatinine ratio with chronic obstructive pulmonary disease severity (stable or acute exacerbation) and the development of cor pulmonale. International journal of clinical practice. 2021;75(8):14303.
19. Büyükbayram G, Yüceer Ö, & Oymak FS. The Relationship between Serum Uric Acid Levels and Early Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cases during Exacerbation. Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases. 2022;39(2).
20. Barmehziar S, Fadaii A, Samadian F, Shakiba A, & Koolaji S. Investigating the role of uric acid and uric acid-to-creatinine ratio as a predictive factor of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in 2019. The Clinical Respiratory Journal. 2023;17(10):1025-37.

Comparison of Thoracolumbar Interfascial Plane-to-Skin Distances at Different Lumbar Levels and Positions Under Ultrasonography

Ultrasonografi Altında Farklı Lomber Seviyeler ve Pozisyonlarda Torakolomber İnterfasyal Plan ile Cilt Mesafelerinin Karşılaştırılması

Recep ÇİÇEK¹ , Veli Fahri PEHLİVAN² , Başak PEHLİVAN² , Erdoğan DURAN² 

¹Department of Anesthesia and Reanimation, Sile State Hospital, İstanbul, TÜRKİYE

²Harran University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesia and Reanimation, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: This study aimed to determine the optimal lumbar level and patient position for performing the thoracolumbar interfascial plane (TLIP) block by evaluating the distance between the thoracolumbar interfascial plane and the skin using ultrasound guidance. Additionally, we explored the influence of body mass index (BMI) on this distance.

Materials and Methods: Eighty patients aged 18 to 65 years undergoing upper lumbar region surgery were evaluated. The thoracolumbar interfascial plane-to-skin distance was measured at L1 and L3 levels in three positions: sitting, lateral, and prone, using a high-frequency ultrasound probe. Measurements were conducted without needle insertion, ensuring clarity and accuracy. Patient demographics, including age and body mass index (BMI), were recorded and analyzed to assess their impact on these measurements.

Results: The thoracolumbar interfascial plane was significantly closer to the skin at the L1 level compared to L3 across all positions ($p<0.01$). Among the positions, the prone position provided the closest plane-to-skin distance and the clearest ultrasound image, allowing better visualization of anatomical landmarks. Conversely, the sitting position produced the poorest image quality and was the least comfortable for patients. Furthermore, a moderate positive correlation was found between BMI and the thoracolumbar plane-to-skin

Conclusions: Our findings suggest that the L1 level and prone position are optimal for TLIP block application, offering clearer imaging and easier block administration. For obese patients, the prone position is particularly advantageous as it reduces the skin-to-plane distance, potentially minimizing procedural difficulty and complication risks. These insights contribute to the optimization of TLIP block techniques, especially in patient populations with higher BMI. Further studies are recommended to confirm these findings and expand clinical applications.

Keywords: Thoracolumbar interfascial plane block (TLIP), Peripheral nerve block, Ultrasonography, Regional anesthesia

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ultrason rehberliğinde torakolomber interfasyal düzlem ile cilt arasındaki mesafeyi değerlendirerek torakolomber interfasyal düzlem (TLIP) bloğunu gerçekleştirmek için optimum lomber seviyeyi ve hasta pozisyonunu belirlemektir. Ek olarak, vücut kitle indeksinin (VKİ) bu mesafe üzerindeki etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod: Üst lomber bölge cerrahisi geçiren 18 ila 65 yaş arası 80 hasta değerlendirildi. Torakolomber interfasyal düzlem-cilt mesafesi, yüksek frekanslı bir ultrason probu kullanılarak üç pozisyonda L1 ve L3 seviyelerinde ölçüldü: oturma, lateral ve yüzüstü. Ölçümler iğne girişi olmadan gerçekleştirilerek netlik ve doğruluk sağlandı. Yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) dahil olmak üzere hasta demografileri kaydedildi ve bu ölçümler üzerindeki etkilerini değerlendirmek için analiz edildi.

Bulgular: Torakolomber interfasyal düzlem, tüm pozisyonlarda L3'e kıyasla L1 seviyesinde cilde önemli ölçüde daha yakındı ($p<0,01$). Pozisyonlar arasında, yüzüstü pozisyon en yakın düzlem-cilt mesafesini ve en net ultrason görüntüsünü sağladı ve anatomik dönüm noktalarının daha iyi görüntülenmesini sağladı. Tersine, oturma pozisyonu en kötü görüntü kalitesini üretti ve hastalar için en az konforlu olanıydı. Ayrıca, BMI ile torakolomber düzlem-cilt mesafesi arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulundu ve bu, artan BMI'nin incelenen tüm pozisyonlarda mesafeyi artırdığını gösterdi.

Sonuç: Bulgularımız, L1 seviyesinin ve yüzüstü pozisyonun TLIP blok uygulaması için en uygun olduğunu, daha net görüntüleme ve daha kolay blok uygulaması sağladığını göstermektedir. Obez hastalar için yüzüstü pozisyon, cilt-düzlem mesafesini azalttığı ve potansiyel olarak prosedürel zorluk ve komplikasyon risklerini en aza indirdiği için özellikle avantajlıdır. Bu içgörüler, özellikle daha yüksek BMI'li hasta popülasyonlarında TLIP blok tekniklerinin optimizasyonuna katkıda bulunur. Bu bulguları doğrulamak ve klinik uygulamaları genişletmek için daha fazla çalışma önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Torakolomber interfasyal düzlem bloğu (TLIP), Periferik sinir bloğu, Ultrasonografi, Rejyonel anestezi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Veli Fahri PEHLİVAN

Harran University, Faculty of Medicine,
Department of Anesthesia and Reanimation,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: vfpehlivan@harran.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 08.11.2024

Accepted / Kabul tarihi: 19.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1581667

This article is derived from Specialist
Dr. Recep Çiçek's medical specialty thesis.
National Thesis Center: 2024,
Thesis No:852769

Introduction

The development and accessibility of ultrasound technology have significantly advanced peripheral nerve block applications in recent years. As ultrasound-guided (USG) techniques become more integrated into clinical practice, interfascial plane blocks, a type of trunk block, have gained popularity for both surgical anesthesia and the management of acute and chronic pain. These blocks are now widely utilized due to their effectiveness, relative simplicity, and the increased proficiency of practitioners trained in USG techniques (6,8,11).

Among the interfascial plane blocks, the Thoracolumbar Interfascial Plane (TLIP) block has emerged as a promising option, particularly in lumbar region surgeries and pain management. First introduced by Hand et al. in 2015, the TLIP block involves the administration of a local anesthetic injection between the multifidus and longissimus muscles at the lumbar level (3rd lumbar vertebra) (9). This technique is designed to target the dorsal rami of the thoracolumbar nerves, which are responsible for innervating the posterior aspect of the thoracolumbar spine. By doing so, TLIP blocks can provide substantial postoperative analgesia, making them valuable in managing pain associated with lumbar spine surgeries, as well as for chronic lower back pain and minimally invasive spinal procedures (4,15,21).

The TLIP block offers notable adaptability, allowing it to be performed in various patient positions, including sitting, lateral, and prone (2,9). Each position uniquely affects patient comfort, ultrasound visibility of anatomical landmarks, and block efficacy. Research indicates that position choice and obesity can influence nerve block success by impacting ultrasound probe stability, image clarity, and accessibility to the target site (16). However, while measurement studies exist for other block types, there is a notable lack of such studies specifically addressing the TLIP block, highlighting a significant gap in the literature (5,6). Our study systematically evaluates the imaging quality, probe stability, and effectiveness of the TLIP block across different positions, with particular attention to the effects of obesity, providing new insights for optimizing block techniques in diverse patient populations.

In addition to the choice of position, the lumbar level at which the TLIP block is applied is another factor that may influence its success. Anatomical variations in the distance between the thoracolumbar interfascial plane and the skin at different lumbar levels can impact the clarity of ultrasound imaging, affecting both the ease of administering the block and its overall effectiveness (3). The ability to identify the lumbar level where the thoracolumbar interfascial plane is closest to the skin could facilitate a more straightforward and precise TLIP block application, potentially enhancing patient outcomes.

Advancements in ultrasound-guided techniques have expanded the use of peripheral nerve blocks, particularly interfascial plane blocks such as the thoracolumbar interfascial plane (TLIP) block, by enabling precise localization and effective administration (6,11,18). However, obesity presents unique

challenges in the application of these blocks. Increased adipose tissue in obese patients can reduce ultrasound imaging clarity, complicate anatomical identification, and increase the distance between the skin and target planes, potentially compromising block efficacy and increasing procedural difficulty (16). As obesity rates continue to rise globally (7), optimizing block techniques for this patient population is essential to enhance both safety and effectiveness in clinical practice, underscoring the need for ongoing research in this area. The primary objective of this study was to determine the optimal lumbar level for TLIP block application by identifying the location where the thoracolumbar interfascial plane is closest to the skin, as well as to evaluate the impact of patient positioning on ultrasound image quality and procedural feasibility. Additionally, the relationship between body mass index (BMI) and skin-to-plane distance was examined as a secondary outcome measure. These parameters were investigated to assess their influence on the feasibility and ultrasound imaging quality of TLIP block application at different lumbar levels. The aim was to provide further insights into how anatomical and position-dependent variables may affect the success of TLIP block procedures.

Materials and Methods

Ethical Approval and Registration

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Harran University Faculty of Medicine (Approval Date: April 10, 2023; Approval Number: 23.06.11). The sample size for the study was calculated using G-Power 3.1.9.7 software, with a 5% Type I error rate, 90% power, and a large effect size of 0.75, requiring 39 patients per group, for a total of 78 patients. Accordingly, data from a total of 80 patients were evaluated in our study.(14) All participants were provided with comprehensive information regarding the study's objectives and methodology. Informed consent was obtained through both oral and written agreements, and the study was conducted in accordance with the universal ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Inclusion and Exclusion Criteria

Participants aged 18 to 65, classified under ASA (American Society of Anesthesiologists) levels I–III, and scheduled for upper lumbar region surgeries were included in the study. Exclusion criteria encompassed individuals who were unwilling to participate, those for whom peripheral nerve blocks were contraindicated, uncooperative individuals, patients with physical disabilities that could interfere with the procedure, emergency cases, individuals with scoliosis, pregnant or breastfeeding women, patients with trauma or surgical scars in the area, and those classified as ASA levels IV or V.

Study Protocol

Participants' demographic characteristics were recorded, and they were placed in the preoperative anesthesia room without premedication. Ultrasound measurements of the

thoracolumbar interfascial plane were performed in three positions:

1. **Sitting** - Participants were seated upright with their hands placed over their navel.
2. **Lateral Decubitus** - Participants lay on their left side with their hands positioned at their sides.
3. **Prone** - Participants lay face down with their heads turned to the left, and measurements were taken on the right side.

The T10, T11, T12, L1, L2, and L3 vertebrae were identified by counting down from the C7 vertebra and positioning a high-frequency (10-15 MHz) linear ultrasound probe along the spine. For each position, the spinous processes of L1 and L3 were located, and lateral measurements were marked 3 cm from these processes. The ultrasound probe was oriented transversely to visualize the subcutaneous tissue, multifidus, longissimus, and iliocostalis muscles. The distance between the skin surface and the middle of the thoracolumbar interfascial plane, located between the multifidus and longissimus muscles, was measured. Measurements were taken by freezing the ultrasound image at the point providing maximum clarity.

This methodology ensures precision in measuring the distance from the thoracolumbar interfascial plane to the skin under various conditions, allowing for an accurate assessment of the optimal lumbar level and patient position for TLIP block application.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS version 26

(IBM Corp., Armonk, NY). Descriptive statistics, including mean, standard deviation, median, frequency, percentage, minimum, and maximum values, were calculated for all variables. The normality of quantitative data was assessed using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. For comparisons of three or more dependent variables showing normal distribution, repeated-measures analysis of variance was used, with Bonferroni correction applied for post hoc pairwise comparisons. For variables not normally distributed, the Wilcoxon signed-ranks test was used for two-group comparisons, and the Friedman test with Bonferroni-corrected Dunn test was employed for three or more groups. Pearson and Spearman correlation analyses were used to examine relationships between quantitative variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Of the 88 patients initially assessed for eligibility (44 females and 44 males), eight were excluded: four females declined consent, and four males experienced vagal stimulation during position changes. Consequently, the study was conducted with 80 participants, evenly distributed by gender, with 40 females (50%) and 40 males (50%) (Figure 1).

The ages of participants ranged from 18 to 74 years, with a mean age of 42.71 ± 15.08 years. Body mass index (BMI) values spanned from 18.8 to 42.7 kg/m^2 , with an average of $28.68 \pm 4.56 \text{ kg}/\text{m}^2$. Of the participants, 18.8% ($n=15$) had a normal weight, 43.8% ($n=35$) were classified as overweight, and 37.5% ($n=30$) were classified as obese (Table 1).

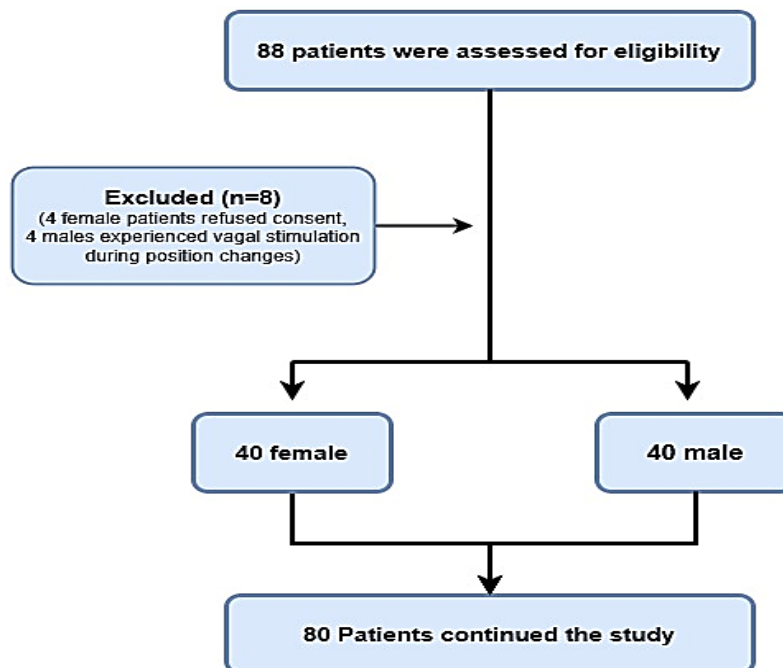


Figure 1. Flow diagram

Table 1. Distribution of Demographic Characteristics

Age	<i>Mv ± Sd</i> <i>Median (Min - max)</i>	42,71±15,08 42 (18-74)
Gender	<i>Female</i> <i>Male</i>	40 (50,0) 40 (50,0)
BMI	<i>Mv ± Sd</i> <i>Median (Min - max)</i>	28,68±4,56 28,2 (18,8-42,7) Normal weight: 15 (18,8) Overweight: 35 (43,8) Obese: 30 (37,5)

Mv: Mean value, *Sd*: Standard deviation *BMI*: Body mass index

In the sitting position, the thoracolumbar fascial plane at the L1 lumbar level was positioned 0.81 ± 0.82 mm closer to the skin compared to the L3 level, a difference that was statistically significant (p=0.001; p<0.01). In the lateral position, this distance at the L1 level was 0.72 ± 1.05 mm less than at the L3 level, also statistically significant (p=0.001; p<0.01). Similarly, in the prone position, the thoracolumbar fascial plane at L1 was 0.95 ± 0.83 mm closer to the skin than

at L3 (p=0.001; p<0.01). Furthermore, significant differences in the distance to the skin at the L1 level were observed among the sitting, lateral, and prone positions (p=0.001; p<0.01). Pairwise comparisons revealed that the distance from the thoracolumbar fascial plane to the skin was, on average, 0.77 ± 1.35 mm greater in the sitting position and 0.72 ± 1.46 mm greater in the lateral position compared to the prone position (p=0.001; p<0.01) (Table 2).

Table 2. Analysis of Thoracolumbar Fascial Plane-to-Skin Distance (mm) by Position and Lumbar Level

		L1	L3	Distance	p
Sitting	<i>Mv ± Sd</i>	17,00±2,54	17,80±2,49	-0,81±0,82	ª0,001**
	<i>Median (Min - Max)</i>	16,3(12,5-27)	17,5 (13,9-25,1)	-0,7 (-3,6-2,6)	
Lateral	<i>Mv ± Sd</i>	16,94±2,37	17,66±2,14	-0,72±1,05	ª 0,001**
	<i>Median (Min -Max)</i>	16,5 (12,6-25,9)	17,4 (14-23,2)	-0,7 (-3,6-5,4)	
Prone	<i>Mv ± Sd</i>	16,23±2,22	17,18±2,27	-0,95±0,83	ª0,001**
	<i>Median (Min - Max)</i>	15,8 (12,2 23,5)	17 (13-24)	-0,65 (-4,2-0,5)	
Sitting-Lateral	<i>Mv ± Sd</i>	0,05±1,66	0,14±1,33		
	<i>Median (Min - Max)</i>	0,1 (-10,2-6,1)	-0,1 (-2,2-7,5)		
	p	^{bb} 0,969	^{cc} 1,000		
Sitting-Prone	<i>Mv ± Sd</i>	0,77±1,35	0,62±1,42		
	<i>Median (Min -Max)</i>	0,55 (-1,9-9,2)	0,5 (-1,7-9,6)		
	p	^{bb} 0,001**	^{cc} 0,001**		
Lateral-Prone	<i>Mv ± Sd</i>	0,72±1,46	0,49±0,95		
	<i>Median (Min -Max)</i>	0,5 (-1,8-11,1)	0,5 (-4,0-3,5)		
	p	^{bb} 0,001**	^{cc} 0,001**		

ª Wilcoxon Signed Ranks Test ^bFriedman's Test & ^cDunn-Bonferroni Test ^dRepeated Measure & ^eBonferroni Test **p<0,01

A statistically significant, moderate positive correlation was observed between participants' BMI and the distance from the thoracolumbar fascial plane to the skin at both L1 and L3 lumbar levels across the sitting, lateral, and prone positions, indicating that this distance increases as BMI rises

(Table 3). Conversely, no statistically significant correlation was found between participants' age and the thoracolumbar fascial plane-to-skin distance at the L1 and L3 levels in the sitting and lateral positions (p>0.05) (Table 3).

Table 3. Analysis of the Association Between Thoracolumbar Fascial Plane-to-Skin Distance and Age and BMI Across Different Positions and Lumbar Levels

		Age		BMI	
		r	p	r	p
Sitting	L1	0,207 ^d	0,066	0,436 ^d	0,001**
	L3	0,212 ^e	0,059	0,470 ^e	0,001**
Lateral	L1	0,174 ^d	0,123	0,529 ^d	0,001**
	L3	0,204 ^e	0,070	0,507 ^e	0,001**
Prone	L1	0,312 ^d	0,005**	0,516 ^d	0,001**
	L3	0,254 ^e	0,023*	0,490 ^e	0,001**

^dr = Spearman's Correlation Coefficient ^er = Pearson Correlation Coefficient *p<0,05 **p<0,01

In normal-weight subjects, the distance from the thoracolumbar fascial plane to the skin at the L1 lumbar level was significantly shorter than at the L3 level across sitting, lateral, and prone positions ($p=0.001$; $p<0.01$). At L1, significant differences were observed between sitting, lateral, and prone positions, with pairwise comparisons indicating that

the distance in the sitting position was 0.81 ± 0.71 mm greater than in the prone position ($p=0.001$; $p<0.01$) and 0.49 ± 0.44 mm greater in the lateral position compared to prone ($p=0.019$; $p<0.05$) (Table 4). No significant differences were found between positions at the L3 level for normal-weight subjects ($p>0.05$) (Table 4).

Table 4. Analysis of Thoracolumbar Fascial Plane-to-Skin Distance (mm) by Position, Lumbar Level, and BMI Category

			L1	L3	Distance	p
Normal Weight	Sitting	Mv ± Sd	15,21±1,68	15,99±1,82	-0,78±0,53	^a 0,001**
		Median (Min - Max)	14,9 (12,5-18,6)	15,4 (13,9-19,2)	-0,7 (-1,9--0,2)	
	Lateral	Mv ± Sd	14,89±1,24	15,94±1,61	-1,05±0,67	^a 0,001**
		Median (Min - Max)	14,7 (12,6-16,8)	15,3 (14-19,1)	-0,8 (-2,3--0,2)	
	Prone	Mv ± Sd	14,39±1,16	15,45±1,54	-1,05±0,88	^a 0,001**
		Median (Min - Max)	14,4 (12,2-16,3)	15,1 (13-17,8)	-0,8 (-2,3-0,3)	
		p	^b 0,001**	^c 0,099		
	Sitting- Lateral	Mv ± Sd	0,32±0,72	0,05±0,52		
		Median (Min - Max)	0,2 (-0,3-2,6)	0,1 (-0,8-1,2)		
		p	^{bb} 0,820	^{cc} 1,000		
	Sitting- Prone	Mv ± Sd	0,81±0,71	0,54±1,00		
		Median (Min - Max)	0,5 (-0,1-2,3)	0,4 (-1,1-3,1)		
	p	^{bb} 0,001**	^{cc} 0,163			
Lateral- Prone	Mv ± Sd	0,49±0,44	0,49±0,78			
	Median (Min - Max)	0,4 (-0,3-1,2)	0,4 (-1,4-1,9)			
	p	^{bb} 0,019*	^{cc} 0,084			
Over weight	Sitting	Mv ± Sd	16,86±2,01	17,58±2,22	-0,72±0,77	^a 0,001**
		Median (Min - Max)	17 (13,9-21,4)	17,1 (14,3-23,8)	-0,6 (-3,3-0,8)	
	Lateral	Mv ± Sd	16,66±1,6	17,34±1,68	-0,67±0,88	^a 0,001**
		Median (Min - Max)	16,4 (14,3-20,7)	17,1 (14,7-21,5)	-0,7 (-3,6-1,8)	
	Prone	Mv ± Sd	16,14±1,78	16,93±1,9	-0,79±0,58	^a 0,001**
		Median (Min - Max)	15,8 (13-20,7)	17 (13-21,2)	-0,6 (-2,5-0,5)	
		p	^b 0,001**	^c 0,006**		
	Sitting- Lateral	Mv ± Sd	0,19±0,96	0,24±1,24		
		Median (Min - Max)	0,2 (-1,8-3,7)	-0,1 (-1,6-4,6)		
		p	^{bb} 0,929	^{cc} 0,764		
	Sitting- Prone	Mv ± Sd	0,72±1,00	0,65±1,10		
		Median (Min - Max)	0,7 (-1,4-3,5)	0,5 (-1,3-4,1)		
	p	^{bb} 0,001**	^{cc} 0,004**			
Lateral- Prone	Mv ± Sd	0,52±1,01	0,41±1,15			
	Median (Min - Max)	0,5 (-1,8-3,8)	0,5 (-4-3,5)			
	p	^{bb} 0,001**	^{cc} 0,127			
Obese	Sitting	Mv ± Sd	18,05±2,94	18,96±2,52	-0,91±0,99	^a 0,001**
		Median (Min - Max)	16,9 (15,2-27)	18,5 (15,8-25,1)	-0,8 (-3,6-2,6)	
	Lateral	Mv ± Sd	18,29±2,71	18,91±2,16	-0,61±1,34	^a 0,001**
		Median (Min - Max)	18,1 (14,6-25,9)	18,9 (15,1-23,2)	-0,7 (-2,5-5,4)	
	Prone	Mv ± Sd	17,24±2,49	18,33±2,37	-1,09±1,03	^a 0,001**
		Median (Min - Max)	16,5 (13,5-23,5)	18,2 (15-24)	-0,6 (-4,2--0,2)	
		p	^b 0,001**	^c 0,002**		
	Sitting- Lateral	Mv ± Sd	-0,24±2,46	0,06±1,69		
		Median (Min - Max)	0 (-10,2-6,1)	-0,25 (-2,2-7,5)		
		p	^{bb} 1,000	^{cc} 1,000		
	Sitting- Prone	Mv ± Sd	0,81±1,88	0,63±1,89		
		Median (Min - Max)	0,4 (-1,9-9,2)	0,45 (-1,7-9,6)		
	p	^{bb} 0,001**	^{cc} 0,233			
Lateral- Prone	Mv ± Sd	1,05±2,08	0,57±0,77			
	Median (Min - Max)	0,6 (-1,2-11,1)	0,5 (-0,8-2,5)			
	p	^{bb} 0,001**	^{cc} 0,001**			

^aWilcoxon Signed Ranks Test ^bFriedman's Test & ^cDunn-Bonferroni Test ^cRepeated Measure & Bonferroni Test * $p<0,05$ ** $p<0,01$

In overweight participants, the thoracolumbar fascial plane was also significantly closer to the skin at L1 than at L3 across all positions ($p=0.001$; $p<0.01$). At L1, pairwise comparisons showed that the distance in the sitting position was 0.72 ± 1.00 mm greater than in prone ($p=0.001$; $p<0.01$) and

0.52 ± 1.01 mm greater in the lateral position compared to prone ($p=0.001$; $p<0.01$) (Table 4). At L3, significant differences between sitting, lateral, and prone positions were observed, with the sitting position showing a 0.65 ± 1.10 mm greater distance than prone ($p=0.004$; $p<0.01$) (Table 4).

In obese subjects, the L1 level showed significantly shorter distances from the thoracolumbar fascial plane to the skin across all positions ($p=0.001$; $p<0.01$). At L1, the distance was significantly higher in the sitting position (0.81 ± 1.88 mm) and in the lateral position (1.05 ± 2.08 mm) compared to prone ($p=0.001$; $p<0.01$) (Table 4). At L3, a significant difference was found between positions, with the lateral position showing an average 0.57 ± 0.77 mm greater distance than prone ($p=0.001$; $p<0.01$) (Table 4).

Discussion

In this study, we assessed the distance from the thoracolumbar interfascial plane to the skin across three patient positions (prone, lateral, and sitting) using ultrasound guidance in 80 patients, without needle insertion. Our findings revealed that the prone position offered the most stable probe placement, enhanced patient comfort, and provided superior ultrasound imaging quality. This position facilitated clearer visualization of the multifidus, longissimus, and iliocostalis muscles, as well as relevant spinous and transverse processes, critical for precise block placement. In contrast, the sitting position was the least favorable, resulting in poor ultrasound image quality and reduced patient comfort. These findings are particularly relevant for obese patients, where additional adipose tissue can further obscure imaging; thus, the prone position may offer advantages in improving image clarity and procedural ease in this population.

As regional anesthesia has advanced, various fascial plane blocks have gained prominence, with the TLIP block, introduced by Hand et al. in 2015, being increasingly favored due to its efficacy in achieving long-lasting analgesia with a low complication rate (1,9). Applied through ultrasound guidance, the TLIP block has demonstrated effective postoperative analgesia, especially in spine surgeries in the thoracolumbar region, as it blocks the dorsal branches of the thoracolumbar nerves (1,15,17,21). Additionally, it is considered beneficial in cases of chronic lower back pain, minimally invasive spine surgeries, and procedures at the L2 and L3 vertebrae (2). The TLIP block is an ultrasound-guided technique that, to date, has not been associated with any reported complications in the literature. However, potential complications, if they occur, are considered likely to be similar to those seen with the erector spinae plane block (ESP-B) (19). Studies have shown that TLIP block significantly reduces opioid consumption and postoperative pain intensity within 24 hours following surgery, as well as postoperative nausea and other opioid-related side effects, although not affecting vomiting, pruritus, or respiratory issues (17). In a randomized study by Çiftçi et al., TLIP block provided effective analgesia comparable to ESP block in lumbar discectomy patients, while Pavithran et al. reported lower VAS scores and reduced opioid doses with TLIP block compared to wound infiltration (4,15). Another study indicated that TLIP block, while comparable to ESP block in IL-6 and IL-10 levels, extended the duration of analgesia, making it suitable for perioperative

pain management in posterior stabilization and decompression surgeries (12).

Further studies, including a case series by Xu et al., revealed that modified TLIP (m-TLIP) block offered effective analgesia for up to 48 hours at rest and 24 hours with movement following bilateral 20 ml application (21). TLIP block has also shown potential to provide 24-hour pain relief after lumbar laminoplasty by affecting the dorsal branches of the lumbar nerve (1).

In performing peripheral nerve blocks, obesity introduces significant challenges that can affect both procedural success and patient safety. The increased adipose tissue in obese individuals often limits ultrasound imaging clarity, complicating the visualization of critical anatomical landmarks and increasing the distance between the skin and target fascial planes (16,20). This additional tissue depth, particularly noticeable at the L3 vertebra level due to excess fat, can reduce block efficacy and extend procedure time. Our findings indicate that as BMI rises, the thoracolumbar interfascial plane distance from the skin increases across all positions. Notably, the prone position provided the clearest ultrasound image, suggesting that this positioning may facilitate easier block application in obese patients by reducing the skin-to-plane distance and potentially lowering complication risks. These insights emphasize the need to tailor nerve block techniques to anatomical variations in obese patients, which could improve both imaging quality and procedural outcomes.

The TLIP block can be administered in the prone, lateral, and sitting positions, though the lateral or prone positions are generally preferred for their stability and enhanced ultrasound visualization, which assists in maintaining needle visibility within the ultrasound field (10,15). However, the prone position carries specific risks, particularly in anesthetized patients, where it can increase the likelihood of complications such as dislodgement of intubation tubes or ventilator circuits, a concern that is especially relevant for geriatric, obese, and overweight patients (10,13). Consequently, performing such blocks preoperatively, prior to induction of anesthesia, may reduce these risks and offer a safer approach for these vulnerable populations.

Limitations

This study has several limitations. First, the sample size, though sufficient for initial findings, may limit the generalizability of the results across diverse patient populations. Second, while we assessed the impact of BMI on TLIP block feasibility, further stratification by obesity severity could provide deeper insights. Finally, the study did not include direct assessments of block efficacy in postoperative pain management, which would be valuable in understanding the clinical implications of different patient positions. Future studies with larger cohorts and additional outcome measures could further validate and expand upon our findings.

Conclusion

Position and BMI Influence Block Application

Our findings show that both patient position and BMI significantly affect the proximity of the thoracolumbar interfascial plane to the skin, impacting the ease of block application and potential complication risks.

Prone Position Advantage at L1 Level

The prone position at the L1 lumbar level provided the closest skin-to-plane distance, resulting in clearer ultrasound imaging and safer procedural conditions.

Obesity and Positioning

The prone position demonstrated imaging advantages, particularly for obese patients, by reducing the distance and improving visualization of anatomical landmarks.

Need for Further Research

While these results highlight the importance of positioning and BMI, further studies are needed to confirm these findings and refine clinical practice recommendations for TLIP block applications.

Ethical Approval: This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Harran University Faculty of Medicine (Approval Date: April 10, 2023; Approval Number: 23.06.11).

Author Contributions:

Concept: R.Ç., V.F.P.

Literature Review: R.Ç., V.F.P.

Design : R.Ç., V.F.P., B.P., E.D.

Data acquisition: R.Ç., V.F.P., B.P.

Analysis and interpretation: R.Ç., V.F.P., B.P., E.D.

Writing manuscript: R.Ç., V.F.P., B.P., E.D.

Critical revision of manuscript: R.Ç., V.F.P.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.







Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Ahiskalioglu A, Alici HA, Selvitopi K, Yayik AM. Ultrasonography-guided modified thoracolumbar interfascial plane block: a new approach. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2017;64(7):775–776.
- Ahiskalioglu A, Yayik AM, Alici HA. Ultrasound-guided lateral thoracolumbar interfascial plane (TLIP) block: Description of new modified technique. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2017;40:62.
- Albrecht E, Chin KJ. Advances in regional anaesthesia and acute pain management: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75(S1):e101–e110.
- B Ç, Ekinci M. A prospective and randomized trial comparing modified and classical techniques of ultrasound-guided thoracolumbar interfascial plane block. *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology*. 2020;32(4):186–192.
- Binici O, Buyukfirat E. Comparison of different arm positions and angles with ultrasound for infraclavicular block. *Annals of Medical Research*. 2019;26(6):976–979.
- Duran E, Kaya F, Pehlivan B, Pehlivan VF. Determination of the optimal position of the lower extremity for femoral nerve block with ultrasonographic measurements: a prospective volunteer-based study. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2024;28(8):3066–3072.
- GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(1):13–27.
- Gbejuade H, Squire J, Dixit A, Kaushik V, Mangwani J. Ultrasound-guided regional anaesthesia in foot and ankle surgery. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2020;11(3):417–421.
- Hand WR, Taylor JM, Harvey NR, Epperson TI, Gunselman RJ, Bolin ED, et al. Thoracolumbar interfascial plane (TLIP) block: a pilot study in volunteers. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2015;62(11):1196–1200.
- Kaufman MW, Nguyen C, Meng Y, Roh E. Posterior intra-articular hip injections: a pilot study investigating a new approach. *Journal of Ultrasound*. 2024;Epub ahead of print.
- Lewis SR, Price A, Walker KJ, McGrattan K, Smith AF. Ultrasound guidance for upper and lower limb blocks. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;11(2015(9)):CD006459.
- Li C, Jia J, Qin Z, Tang Z. The use of ultrasound-guided modified thoracolumbar interfascial plane (TLIP) block for multi-level lumbar spinal surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2018;46:49–51.
- Marhofer P, Harrop-Griffiths W, Kettner SC, Kirchmair L. Fifteen years of ultrasound guidance in regional anaesthesia: Part 1. *British Journal of Anaesthesia*. 2010;104(5):538–546.
- Mowafy SMS, Abd Ellatif SE. Transcranial Doppler role in prediction of post-dural puncture headache in parturients undergoing elective cesarean section: prospective observational study. *Journal of Anesthesia*. 2019;33(3):426–434.
- Pavithran P, Sudhakaran R, Sudarshan PK, Eliyas S, Sekhar B, Kaniachallil K. Comparison of thoracolumbar interfascial plane block with local anaesthetic infiltration in lumbar spine surgeries – A prospective double-blinded randomised controlled trial. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2022;66(6):436–441.
- Ruiz-Tovar J, Albrecht E, Macfarlane A, Coluzzi F. The TAP block in obese patients: pros and cons. *Minerva Anestesiologica*. 2019;85(9):1024–1031.
- Tantri AR, Rahmi R, Marsaban AHM, Satoto D, Rahyussalim AJ, Sukmono RB. Comparison of postoperative IL-6 and IL-10 levels following Erector Spinae Plane Block (ESPB) and classical Thoracolumbar Interfascial Plane (TLIP) block in a posterior lumbar decompression and stabilization procedure: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*. 2023;23(1):13.
- Toshniwal G, Soskin V. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block in obese patients. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2012;56(1):104–105.
- Tulgar S, Selvi O, Senturk O, Serifsoy TE, Thomas DT. Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block: Indications, Complications, and Effects on Acute and Chronic Pain Based on a Single-center Experience. *Cureus*. 2019;11(1):e3815.
- White L, Ji A. External oblique intercostal plane block for upper abdominal surgery: use in obese patients. *British Journal of Anaesthesia*. 2022;128(5):e295–e297.
- Xu JL, Doherty T, Patel R, Galeno J, Dotzauer B. Analgesic efficacy of ultrasound-guided modified thoracolumbar interfascial plane block performed with the use of neurophysiology monitoring for postoperative lumbar surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2019;52:21–23.

Nebivololün İsoproterenol İndüklü Kardiyak Hasarda Koruyuculuğu ve İrisinin Rolü

The Protection of Nebivolol Against Isoproterenol-Induced Cardiac Damage and the Role of Irisin

Merve YILMAZ BOZOĞLAN¹ , Esmâ Şebnem OKTAY¹ , Dilan Aşkın ÖZEK² 
Dilek ARSLAN ATEŞŞAHİN³ , Sermin ALGÜL⁴ , Engin ŞAHNA¹ 

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

²Fırat Üniversitesi Kovancılar Meslek Yüksekokulu, Eczacılık Hizmetleri Programı, Elazığ, TÜRKİYE

³Fırat Üniversitesi Baskil Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Elazığ, TÜRKİYE

⁴Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Nebivolol (NEB), adreno-reseptör blokajı yaparken beraberinde damarlarda etkin bir gevşeme sağlayan bir β blokördür. İrisin disfonksiyonunun hipertansiyon, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklarda rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada isoproterenol (İSO) ile indüklenmiş kardiyak hasarda nebivolol tedavisinin, kahverengi yağ dokusunun bol bulunduğu kardiyomyositlerde etkin olduğu bilinen irisin, oksidatif stres göstergesi malondialdehit (MDA) ve miyokard hasarına bağlı kardiyomyositlerden kana salınan kreatin kinaz miyokart bandı (CK-MB) seviyelerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: 28 adet Sprague-Dawley erkek sıçan kontrol, İSO, İSO+NEB ve NEB gruplarına dağıtıldı. İsoproterenol 150 mg/kg subkutan 24 saat ara ile subkutan yolla 2 kez uygulandı, nebivolol 10 gün süreyle 10 mg/kg/gün gavaj yoluyla verildi. İrisin ve CK-MB ELISA, MDA ise spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

Bulgular: Serum CK-MB, kalp dokusu MDA ve serum irisin düzeyleri İSO indüklemesi ile anlamlı arttı. Nebivolol tedavisi ise her üç parametreyi de anlamlı şekilde azalttı ($p<0.05$).

Sonuç: Daha ileri çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber, irisinin İSO indüklü kardiyak hasarda ve nebivolol koruyuculuğunda rolü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: İrisin, İsoproterenol, Kardiyak hasar, Nebivolol

Abstract

Background: Nebivolol (NEB) is a β blocker that effectively relaxes the vessels while blocking adreno-receptors. It is known that irisin dysfunction plays a role in cardiovascular diseases such as hypertension, coronary artery disease, and myocardial infarction. This study aimed to evaluate the effects of nebivolol treatment in isoproterenol (ISO)-induced cardiac damage on the levels of irisin, which is known to be effective in cardiomyocytes where brown fat tissue is abundant, malondialdehyde (MDA), an oxidative stress indicator, and creatine kinase myocardial band (CK-MB), which is released into the blood from cardiomyocytes due to myocardial damage.

Materials and Methods: 28 Sprague-Dawley male rats were distributed to control, ISO, ISO+NEB and NEB groups. Isoproterenol 150 mg/kg was given subcutaneously twice with an interval of 24 hours, and nebivolol 10 mg/kg/day was given via gavage for 10 days. Irisin and CK-MB were measured by ELISA, and MDA by spectrophotometric method.

Results: Serum CK-MB, heart tissue MDA and serum irisin levels increased significantly with isoproterenol induction. Nebivolol treatment significantly reduced all three parameters ($p<0.05$).

Conclusions: Although further studies are needed, it is thought that irisin may play a role in ISO-induced cardiac damage and nebivolol protection.

Keywords: Cardiac damage, Isoproterenol, Irisin, Nebivolol

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Merve YILMAZ BOZOĞLAN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Farmakoloji Anabilim Dalı, 23100
Elazığ, TÜRKİYE

E-mail: mybozoglan@firat.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 16.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 18.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1517006

Giriş

Sir James Balck'e Nobel ödülü kazandıran β -blokerlerin, prototipi olan propranololün anjina pektoris tedavisinde kullanımı ile başlayan popülaritesi, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve iskemik sendromların tedavisinde de kullanımları ile 10 yıllardır devam etmektedir (1). Bununla birlikte farmakolojik hedeflerindeki farklılıklar sayesinde β -blokerler alt gruplara ayrılmış ve hedef reseptörler üzerindeki etkileri ile daha yoğun kullanılabilmişlerdir. Aynı anda β_1 ve β_2 reseptörleri veya β reseptörleri ile α reseptörleri antagonize eden β -blokerler (labetalol, karvedilol, sotalol vb.) non-selektifler olarak tanımlanmıştır. Selektif β blokörler ise (betaksolol, esmolol, seliprolol, asebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol ve nebivolol) yalnızca β_1 -adrenoreseptörleri antagonize edenler olarak sınıflandırılmışlardır. Bu sayede kullanımları sırasında antagonize etmedikleri β_2 ve α reseptörlere ait yan etkiler görülmemektedir. β_1 -adrenoreseptörler çoğunlukla miyokardiyum ve böbreklerde bulunmaktadır. Bu reseptörlerin katekolaminlerle uyarılması kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etkiyi oluşturmaktadır. Öte yandan böbrek juktglomerüler hücrelerindeki β_1 -adrenoreseptörlerin uyarılması ise renin salınımını sağlamaktadır. Selektif β_1 blokörler, kalpte negatif kronotropi ve inotropi oluştururken böbrekte de renin anjiyotensin aldosteron sisteminin ilk molekülü olan renin salınımını baskılayarak yüksek kardiyoselektif etki göstermektedirler (2). Kardiyovasküler sistem üzerine bu potent etkileri metaanalizlerle de desteklenen β_1 blokörler, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadırlar (3).

Nebivolol, esasen iki alt gruba ayrılan β -blokörlerin, adrenoreseptör blokajı yaparken beraberinde çeşitli mekanizmalarla damarlarda etkin bir gevşeme sağlayan ve bu sayede 3. jenerasyon olarak kabul edilen grubunun bir üyesidir (4). İleri düzeyde selektif bir β_1 blokör olan nebivololün, vazodilatasyon mekanizması kendine özgü nitrik oksit (NO) salınımı ile gerçekleşmektedir (5). Tzemos ve ark. (6). çalışmalarında nebivolol ile başka bir selektif β -blokör olan atenololü kıyaslamış, her iki ajanın da etkin bir şekilde kan basıncını düşürdüğünü göstermişlerdir. Ancak atenolol endotel fonksiyonlarını etkilemezken nebivololün endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini bunun da NO salınımına bağlı olduğunu rapor etmişlerdir. Weiss R.'nin (7) deneysel ve klinik birçok araştırmanın sonuçlarını derlediği çalışmasında, nebivololün atenolole göre on kat daha potent olduğu ifade edilmiştir. Egzersizle indüklenmiş kalp hızı ve kan basınçlarındaki artışların, nebivolol (5.0 mg/gün, ve 10.0 mg/gün) ve atenololün (50 mg/gün ve 100 mg/gün) farklı dozlarını kullanan hipertansif hastalarda değerlendirildiği bir çalışmada 24 saat sonunda ölçülen değerlerin aynı olduğu tespit edilmiştir (8). Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında ölümlerin en sık nedeni olmayı sürdürürken, iskemik kalp hastalıkları bu ölümlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (9). Bu ciddi durum bilim insanlarını iskemik kalp hastalıkları ve kardiyak hasar oluşturabilecek durumların insidansını azaltabilmek ve morbidite-mortalite oranlarını düşürebilmek için çalışmaya

teşvik etmektedir. Hızla ilerleyen ve fizyolojik olarak sistemleri birbirine girift hale getiren moleküller belki de ilerleyen zamanlarda kardiyovasküler hastalıklarda mortaliteyi azaltmak için tedavi hedefi olabileceklerdir.

İrisin, konsantrasyonları metabolizma, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilgili olan bir proteindir. Başlangıçta bir miyokin olup egzersiz ile seviyelerinin arttığı ve fiziksel aktivitenin bazı olumlu etkilerine aracılık ettiği belirlenmiştir (10). Beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürmesi ile metabolik süreçlerde etkili olması ve inflamasyonu hafifletmesi irisinin daha çok ilgi görmesine neden olmuştur. Kahverengi yağ dokusunun mitokondrinin yoğun olduğu kardiyomiyositlerde de, tıpkı iskelet kasında olduğu gibi yoğun olarak bulunması, irisinin kardiyak kaynaklı olaylarda da çalışmasına olanak sağlamıştır (11). Ho ve ark.nın (12) irisinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini derledikleri çalışma, literatürdeki bilgileri toparlamış ve şu sonuçlara ulaşılmıştır: Miyokard enfarktüsünün erken fazında irisin düzeyleri inflamasyon ve oksidatif stresi baskılayarak endotel hasarını onarmak için artarken, enfarktüsün geç fazında ise yüksek irisin düzeyi daha fazla kardiyovasküler olayla ilişkili bulunmuştur. Öte yandan irisinin kalp yetmezliğinin farklı aşamalarında mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres, metabolik dengesizlik, enerji tüketimi ve kalp yetmezliği prognozu üzerinde değişik etkileri saptanmıştır. Ayrıca irisin kan basıncını vazodilatasyonu modüle ederek kontrol ederken, hipotalamus yoluyla da vazokonstriksiyonu artırabileceği bilgisi paylaşılmıştır.

Bu çalışmada isoproterenol ile indüklenmiş kardiyak hasarda nebivolol tedavisinin, kahverengi yağ dokusunun bol bulunduğu kardiyomiyositlerde etkin olduğu bilinen irisin, oksidatif stres göstergesi malondialdehit (MDA) ve miyokard hasarına bağlı kardiyomiyositlerden kana salınan kreatin kinaz miyokart bandı (CK-MB) seviyelerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Deneysel prosedürler, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 04.01.2017 tarihinde alınan izin sonrası (Karar no: 09, Protokol no:2017/05), Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Rehberine uygun olarak gerçekleştirildi. XXX Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden 28 adet 8-10 haftalık Sprague-Dawley erkek sıçan (230±20gr) temin edilerek, deneklerin deney süresince, 12 saat ışık 12 saat karanlık siklusu ile "Deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan hayvanların refah ve korunmasına dair yönetmeliğe" uygun olarak barınmaları sağlandı. %40-%60 nisbi nem oranına ve 20-23°C oda sıcaklığında havalandırılmal odalarda, ad libitum standart rat yemi ve ad libitum musluk suyu temin edilen sıçanlar, paslanmaz çelik tel kapaklı kafeslere her gruba 7şer tane olmak üzere rastgele dağıtıldı. Gruplar kontrol, ISO, ISO+NEB ve NEB olmak üzere oluşturuldu. Kardiyak hasar oluşturmak için 150 mg/kg dozunda serum fizyolojik içinde çözdürülmüş isoproterenol (Sigma-Aldrich, Cas no: 51-30-9, Çin) 24 saat

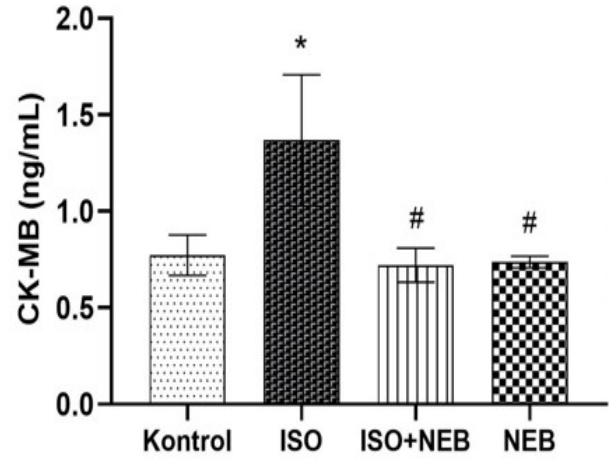
ara ile literatürde daha önce yapıldığı gibi subkutan (sc) yolla 2 kez uygulandı (10 günlük deney protokolünün 7. ve 8. günlerinde) (13). Kontrol grubuna da aynı dozda 2 kez serum fizyolojik sc yolla uygulandı. Tedavi ajanı nebivolol (Vasoxen 5 mg, İbrahim Etem Ulugay, İst) ise 10 gün süreyle 10 mg/kg/gün dozunda gavaj yolu ile verildi. 5 mg nebivolol tablet önce toz haline getirildi ve distile su içinde çözdürülerek 1ml'de verildi. (14). Deney süresi sonunda (11.günde) sıçanlar derin anestezi altında (300 mg/kg Ketamin/ 100 mg/kg Ksilazin, ip) sakrifiye edilerek periferik venöz kan ve kalp dokusu örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 11000 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serumlar halindeki supernatant ependorflara konularak analiz gününe kadar -80°C'de (Nuair, Mexico) muhafaza edildi. Kalp dokusu örnekleri de biyokimyasal enzim analizi yapılmaya kadar -80°C'de saklanmıştır. Analizden önce dokular fizyolojik salinle yıkanıp, tartılıp, 1:10 oranında seyreltildi ve 20 mM Tris-HCl (pH 7.4) tamponu içerisinde bir Teflon cam homojenleştirici kullanılarak homojenatlar elde edildi. İrisin (SunRedBio Technology Company, Çin, katalog no: 201-11-1713) ve CK-MB'nin biyokimyasal analizleri Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile yapıldı. Katalog talimatlarına uygun olarak numuneler bir plaka okuyucu kullanılarak (Multiskan FC, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA), ELİSA ölçümleri gerçekleştirildi. Malondialdehit düzeylerinin tayini için Ohkawa ve ark. (1979)'nin modifiye ettiği spektrofotometrik yöntem esas alındı. Tiyobarbitürik asit ile reaksiyona dayanan bu yöntemde standart olarak 1,1,3,3 tetraetoksipropan kullanıldı (Sigma, St. Louis, MO, USA). Aerobik şartlar altında ve pH 3,5 iken doku homojenatının kaynar su banyosunda bir saat inkübasyonu sonucu, lipid peroksidasyonunun sekonder ürünü olan MDA'nın tiyobarbitürik asit ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü ile belirlendi.

İstatistiksel Analizler

Laboratuvar analizlerinden elde edilen veriler SPSS 22 paket istatistik programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Veriler Ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Ortalamalar arasında farkın anlamlılığı test etmek için, parametrik verilerde ikili ve çoklu gruplar gruplar için sırasıyla "bağımsız örneklem-t testi" ve "one-way anova", ardından post-hoc Tukey testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

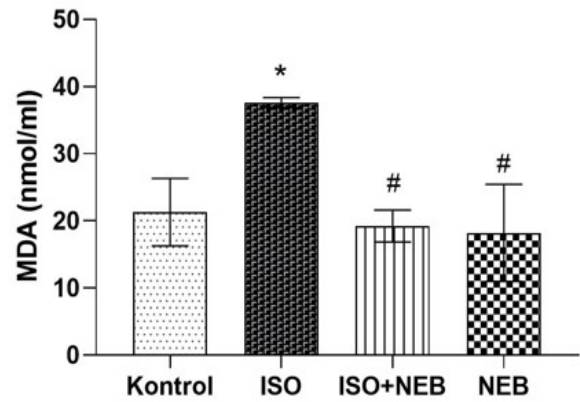
Bulgular

Kardiyak hasar göstergesi olan CK-MB enziminin serumdaki düzeyleri ISO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, nebivolol tedavisi ile bu artış anlamlı şekilde azaldı ve kontrole yaklaştı ($p < 0.05$). Yalnız nebivolol uygulanan grubun CK-MB düzeyleri ise kontrol grubundan farklı değildi ($p > 0.05$) (Şekil 1).



Şekil 1. İzoproterenol (ISO) indüklü kalp hasarında nebivolol (NEB) tedavisi ve kreatin kinaz-miyokardiyal bant (CK-MB) düzeyleri. (*: Kontrol grubuna göre anlamlı (*: $p < 0.05$), #: ISO grubuna göre anlamlı (#: $p < 0.05$)). Tüm değerler ortalama±SS (n=7) olarak sunulmuştur.

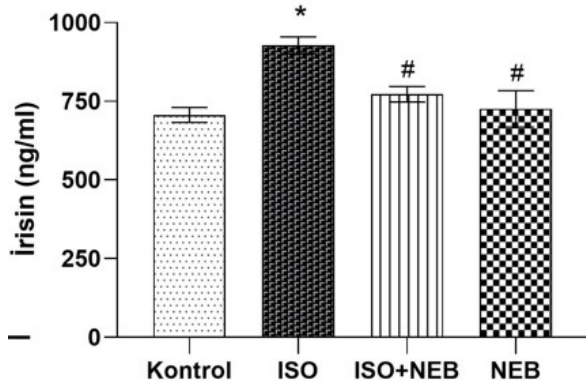
Kalp dokusunda MDA düzeyleri ISO grubunda (37.60 ± 0.76 mmol/ml), kontrol grubuna (21.29 ± 5.02 mmol/ml) kıyasla anlamlı düzeyde yükselmişti ($p < 0.05$). Nebivolol tedavisi uygulanan ISO+NEB grubunda (19.22 ± 2.37 mmol/ml) ise ISO grubuna göre anlamlı düzeyde azalma oldu ($p < 0.05$). Yalnız nebivolol uygulanan grubun MDA düzeyleri ISO grubuna göre anlamlı derecede azalmıştı ($p < 0.05$) (Şekil 2).



Şekil 2. İzoproterenol (ISO) indüklü kalp hasarında nebivolol (NEB) tedavisi ve kardiyak malondialdehit (MDA) düzeyleri. (*: Kontrol grubuna göre anlamlı (*: $p < 0.05$), #: ISO grubuna göre anlamlı (#: $p < 0.05$)). Tüm değerler ortalama±SS (n=7) olarak sunulmuştur.

İrisin düzeyleri gruplar arası karşılaştırılmasında ISO grubunda kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı bir artış saptandı ($p = 0.001$).

Yalnız NEB grubunda irisin kontrol düzeyine yakındı, ISO+NEB grubu irisin düzeyi ISO grubuna göre anlamlı düzeyde azaldı ($p < 0.05$) (Şekil 3).



Şekil 3. İzoproterenol (ISO) indüklü kalp hasarında nebivolol (NEB) tedavisi ve serum irisin düzeyleri. (*: Kontrol grubuna göre anlamlı (*: $p < 0.05$), #: ISO grubuna göre anlamlı (#: $p < 0.05$)). Tüm değerler ortalama \pm SS (n=7) olarak sunulmuştur.

Tartışma

Kardiyovasküler hastalıklar halen tüm dünyada ölümlerin ve hastalıklara bağlı maluliyetin önde gelen sebepleri arasında ilk sıradaki yerini korumaktadır (15). Bununla birlikte sağlık harcamalarında da en çok paya sahip hastalık grubunu oluşturmaktadır (16). Bu sebeple kardiyovasküler alanda yeni tedavi stratejileri, yeni tedavi ajanları veya var olan tedavilerin yeni varyasyonlarla daha etkin şekilde kullanımına yönelik deneysel ve klinik araştırmalar hız kesmeden devam etmektedir. Bu araştırmada halihazırda kardiyovasküler alanda kullanımı oldukça yaygın olan nebivololün antioksidan mekanizmaları bozarak (MDA artışı) kardiyak hasara (CK-MB artışı) sebep olan isoproterenolün irisin düzeylerine etkisi değerlendirilmiştir. İsoptererenol CK-MB, MDA ve irisin düzeylerini anlamlı artırırken, nebivolol tedavisi MDA'yı, CK-MB'yi ve irisin düzeylerini anlamlı şekilde azaltmıştır.

İsoptererenol, non-selektif sentetik bir adrenerjik reseptör agonistidir. Pozitif inotrop ve kronotrop etkileri ile endojen antioksidan sistemi zayıflatırken oksidatif stresi artırarak kardiyak hasara neden olduğu bilinmektedir (17,18). Oksidatif hasar durumunda gerçekteşen olaylardan biri de lipit peroksidasyonudur. Serbest radikallerin sebep olduğu lipit peroksidasyonunun final ürünlerinden biri olan MDA'nın serumda yükselmiş olması oksidatif stresin artması ve antioksidan sistemlerin zayıflamasına işaret etmektedir. Öte yandan nebivolol NO salınımı ile antioksidan etkiler göstererek kardiyovasküler koruyuculuk sağlamaktadır (19). Daha önceki çalışmalarda farklı ajanlarla indüklenmiş kardiyotoksistede nebivololün antioksidan etkisi değerlendirilmiştir. Doksorubisin kardiyotoksistesi MDA düzeylerini ileri düzeyde artırırken, nebivololün antioksidan aktivitesi MDA'yı normal seviyelerine çekmiştir (20). Zucker diyabetik sıçanlarda 6 ay sonra gelişen kardiyak hasarda da nebivolol MDA düzeyini azaltarak antioksidan savunma mekanizmalarını korumuştur (21). Bizim çalışmamızda da ISO ile kardiyak hasar oluşturulmuş sıçanlarda, oksidatif stres parametresi olarak seçilen MDA artışı nebivolol ile kontrol değerlerine gerilemiştir. Nebivololün MDA düzeylerini etkin bir biçimde azaltması, NO salınımını artırmak yoluyla antioksidan aktivite göstermesine atfedilebilir.

Oksidatif hasarın indüklediği lipit peroksidasyonunun ilk hedefi hücre membranıdır. Kardiyomiyosit membran lipitlerinin peroksidasyonu ve membran bütünlüğünün bozulması intraselüler ortamda CK-MB gibi proteinlerin kan dahil ekstraselüler alana kaybı ile sonuçlanmaktadır (22). Mevcut çalışmamızda, ISO'nun neden olduğu miyokard hücre hasarına bağlı neredeyse iki kat artan CK-MB enziminin kontrole yakın değerlere gerilemesi nebivolol tedavisinin antioksidan etkisi ile membran bütünlüğünü korumasına bağlanabilir. Nitekim doksorubisin ile indüklenmiş deneysel bir çalışmasının sonuçları da, nebivololün kardiyotoksistite ve oksidatif stres üzerine etkilerine bağlı iyileştirici etkisine yoğunlaşmıştır (23). Öte yandan yalnız nebivolol verilen gruplarda kontrolden daha düşük CK-MB ve MDA ölçümleri olması literatürdeki bazı çalışmalarda örtüşmektedir (24). Bununla birlikte, herhangi bir patoloji olmaması durumunda nebivololün antioksidan mekanizmaları normalden daha fazla aktive ederek etki göstermesi, kişinin normal sağlık durumunu etkileyebileceği sorusunu beraberinde getirebilir. Ancak klinikte nebivololün bu şekilde patoloji olmaksızın kullanımına dair yeterli klinik veri mevcut olmadığı için bu durum tartışılmamıştır.

İskelet ve kalp kasından salgılanan bir miyokin olan irisin çeşitli şekillerde kardiyovasküler fonksiyonları etkilemektedir. Kardiyovasküler fizyoloji üzerindeki kritik, ikili ve oldukça geniş çaptaki etkileri yukarıda bahsedilmiş olan irisin kardiyovasküler hastalıklarda terapötik bir hedef olarak düşünülmüş ve çalışmalarda sıklıkla yerini almıştır (12). Bu çalışmaların çoğunda irisinin kardiyak koruyucu olduğundan bahsedilmiştir. Liu ve ark. (25) çalışmalarında irisinin iskemi reperfüzyon hasarında mitokondri fonksiyonlarını artırarak fare kalbini koruduğunu belirtmiştir. Deneysel başka bir çalışmada ise irisin düzeylerinin hipoksik kalpte yükselmesinin oksidatif stresi indükleyip apoptozisi artırdığı sonucuna varılmıştır (26). Klinik çalışmalarda da irisin düzeyleri ile kardiyak hasar arasında çeşitli bağlantılar kurulmuştur: Akut MI hastalarının kanlarında yapılan ölçümlerde artan irisin, yüksek kardiyovasküler olay riski ile ilişkilendirilmiştir (27). Hirayama ve ark. (28) perkütan koroner girişim yaptıkları hastalardan ortalama bir irisin düzeyine sahip olanların, yüksek irisin düzeyli olanlara göre daha az aterosklerotik lezyona sahip olduğunu saptamışlardır. Bu durumda girişimsel bir yöntem olmadan sadece kandaki irisin düzeylerinin ölçümü ile koroner arterlerdeki lezyonları saptamada tanısıl bir belirteç olarak irisinin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Kuloğlu ve ark. (29) ise miyokard enfarktüsü sonrası kanda kademeli irisin düşüşünü gözlemlemiş ve bunu irisinin miyokard enfarktüsünde bir takip belirteci potansiyeli taşıdığı şeklinde yorumlamışlardır. Çok yakın zamanlı bir çalışmada ise irisinin doksorubisin indüklü kardiyak endotel hasarında koruyucu olduğu gösterilmiştir (30). İrisin koruyuculuğu oksidatif stres ve inflamasyon süreçlerine olumlu etkileri, mikrovasküler dolaşımı artırması, iyon kanallarını etkilemesi, anjiotensin 2'yi baskılaması ve hücre ölüm yollarını aktive veya inhibe etmesi gibi tam olarak açıklanamamış yollarla

gerçekleşmektedir (31). Mevcut çalışmada ise İSO uygulamaları MDA ve CK-MB düzeylerini artırdığı gibi irisin düzeylerini de anlamlı derecede yükseltmiştir. Literatür bilgisi değerlendirildiğinde, irisindeki bu artışın, İSO'nun sebep olduğu kardiyak hasarda kardiyomiyositleri korumak için olduğu düşünülmüştür. Nebivololün kardiyak koruyuculuğunun irisin düzeyleri üzerinden ilk kez değerlendirildiği bu çalışmada, nebivolol ile irisinin normal düzeylerine gerilemiş olması nebivololün kardiyak MDA düzeylerini de azaltabilmesini sağlayan, NO aracılı antioksidan mekanizmasına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Elde edilen bulgular literatürle desteklenmiş olsa da oksidatif stres belirteci olarak MDA'nın tek başına tercih edilmesi çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak kabul edilebilir. Bir diğer kısıtlılık ise irisinin, nebivolol tedavisiyle değişen düzeyleri tespit edilmişken, olası yolların değerlendirilememiş olmasıdır.

Sonuç

Nebivololün kardiyak koruyuculuğunun irisin düzeyleri üzerinden ilk kez değerlendirildiği bu çalışmada, irisinin rolünün daha önceden bilinen bir mekanizmaya iştirakinden mi yoksa ayrı bir etki ile mi olduğunun tespiti için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Etik onam: Bu çalışmanın yürütülebilmesi için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 04.01.2017 tarih, 09 karar ve 2017/05 protokol numarası ile etik onay alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.Y.B., E.Ş.

Literatür Tarama: M.Y.B.

Tasarım: E.Ş.

Veri toplama: E.Ş.S., D.A.Ö.

Analiz ve yorum: M.Y.B., D.A.A, E.Ş., S.A., D.A.Ö.

Makale yazımı: M.Y.B.

Eleştirel incelenmesi: M.Y.B., E.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Karar no: 09, Protokol no:2017/05).

Kaynaklar

1. Chrysant SG, Chrysant GS. Antihypertensive and cardioprotective effects of three generations of beta-adrenergic blockers: an historical perspective. *Hosp Pract.* 2022;50(3):196-202.
2. Taddei S, Tsabedze N, Tan RS. β -blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. *Curr Med Res Opin.* 2024;40(sup1):15-23.
3. Tao S, Huang J, Xiao J, Ke G, Fu P. Cardio-selective versus non-selective β -blockers for cardiovascular events and mortality in long-term dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(12):e0279171.
4. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev.* 2019;15(1):22-31.
5. Munzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1491-9.

6. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001;104(5):511-4.
7. Weiss R. Nebivolol: a novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilatation. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):303-8.
8. Simon G, Johnson ML. Comparison of antihypertensive and B1-adrenoreceptor antagonist effect of nebivolol and atenolol in essential hypertension. *Clin Exper Hypertens.* 1993;15:501-10.
9. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
10. Estell EG, Le PT, Vegting Y, Kim H, Wrann C, Boussein ML, et al. Irisin directly stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and in vivo. *Elife.* 2020;9:e58172.
11. Arıkan Ş, Akın G. İrisin ve egzersiz. *Türk Spor Bilimleri Dergisi.* 2019; 2(2): 106-114.
12. Ho MY, Wang CY. Role of Irisin in Myocardial Infarction, Heart Failure, and Cardiac Hypertrophy. *Cells.* 2021;10(8):2103.
13. Kalkan F, Parlakpınar H, Disli OM, Tanrıverdi LH, Özhan O, Polat A, et al. Protective and therapeutic effects of dexpanthenol on isoproterenol-induced cardiac damage in rats. *J Cell Biochem.* 2018;119(9):7479-7489.
14. Varagic J, Ahmad S, Vonnannon JL, Moniwa N, Simington SW Jr, Brosnihan BK, et al. Nebivolol reduces cardiac angiotensin II, associated oxidative stress and fibrosis but not arterial pressure in salt-loaded spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2012 Sep;30(9):1766-74.
15. Hosseini A, Rajabian A, Sobhanifar MA, Alavi MS, Taghipour Z, Hasanpour M, et al. Attenuation of isoprenaline-induced myocardial infarction by Rheum turkestanicum. *Biomed Pharmacother.* 2022;148:112775.
16. Goldsborough E 3rd, Osuji N, Blaha MJ. Assessment of Cardiovascular Disease Risk: A 2022 Update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51(3):483-509.
17. Malik S, Goyal S, Ojha SK, Bharti S, Nepali S, Kumari S, et al. Seabuckthorn attenuates cardiac dysfunction and oxidative stress in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Int J Toxicol.* 2011;30(6):671-680.
18. Ulla A, Mohamed MK, Sikder B, Rahman AT, Sumi FA, Hossain M, et al. Coenzyme Q10 prevents oxidative stress and fibrosis in isoprenaline induced cardiac remodeling in aged rats. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18(1):29.
19. Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009;3(4):317-27.
20. Al-Amir H, Janabi A, Hadi NR. Ameliorative effect of nebivolol in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Med Life.* 2023;16(9):1357-1363.
21. Toblli J, Cao G, Rivas C, Munoz M, Giani J, Dominici F, et al. Cardiovascular protective effects of nebivolol in Zucker diabetic fatty rats. *J Hypertens.* 2010 May;28(5):1007-19.
22. Inselmann G, Köhler K, Lange V, Silber R, Nellessen U. Lipid peroxidation and cardiac troponin T release during routine cardiac surgery. *Cardiology.* 1998;89(2):124-9.
23. Al-Amir H, Janabi A, Hadi NR. Ameliorative effect of nebivolol in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Med Life.* 2023;16(9):1357-1363.
24. do Vale GT, da Silva CBP, Sousa AH, Gonzaga NA, Parente JM, Araújo KM, et al. Nebivolol Prevents Up-Regulation of Nox2/NADPH Oxidase and Lipoperoxidation in the Early Stages of Ethanol-Induced Cardiac Toxicity. *Cardiovasc Toxicol.*

- 2021;21(3):224-235.
25. Liu JF, Su G, Chen LX, Zhou JP, Gao J, Zhang JJ, et al. Irisin Attenuates Apoptosis Following Ischemia-Reperfusion Injury Through Improved Mitochondria Dynamics and ROS Suppression Mediated Through the PI3K/Akt/mTOR Axis. *Mol Neurobiol.* 2023;60(8):4261-4272.
 26. Ho MY, Wen MS, Yeh JK, Hsieh IC, Chen CC, Hsieh MJ, et al. Excessive irisin increases oxidative stress and apoptosis in murine heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(4):2493-2498.
 27. Hsieh IC, Ho MY, Wen MS, Chen CC, Hsieh MJ, Lin CP, et al. Serum irisin levels are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018;261:12-17.
 28. Hirayama K, Ishii H, Kikuchi R, Suzuki S, Aoki T, Harada K, et al. Clinical Impact of Circulating Irisin on Classified Coronary Plaque Characteristics. *J Appl Lab Med.* 2018;3:79–88.
 29. Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yılmaz M, Sahin I, Kalayci M, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides.* 2014;55:85-91.
 30. He J, Hou L, Liu Q, Zhou R. Irisin links Claudin-5 preservation and Mfn2-mediated mitochondrial dynamics to resist doxorubicin-induced cardiac endothelial damage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2024;696:149501.
 31. Grzeszczuk M, Dzięgiel P, Nowińska K. The role of FNDC5/Irisin in cardiovascular disease. *Cells.* 2024;13(3):277.

Kronik Hepatit B Hastalarında İnvaziv Ve Non-İnvaziv Karaciğer Fibrozis Göstergelerinin Karşılaştırılması

Comparison of Invasive and Non-Invasive Liver Fibrosis Indicators in Chronic Hepatitis B Patients

Abdulkerim ÖZÇELİK¹ , Mehmet ÇELİK¹ , Ahmet ŞAHİN² ,
Mehmet Reşat CEYLAN¹ , Nevin Güler DİNÇER³ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Muğla, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Karaciğer biyopsisi fibrozisin evrenmesi için altın standarttır. Bu işlem oldukça güç, komplikasyonları olan ve invaziv bir işlemdir. Bu çalışmada kronik viral hepatit B tanılı hastalarda karaciğer fibrozisini öngörmede kullanılan non-invaziv yöntem sonuçlarının karaciğer biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve metod: Çalışmaya 2010-2022 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde kronik viral hepatit B tanısıyla takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılmış olan 156 hasta dahil edildi. İSHAK skorlama sistemine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Fibrozisi olmayan ve hafif fibrozisi olan hastalar F0 (Evre 0, 1, 2), orta-ağır fibrozisi olan hastalar ise F1 (Evre 3, 4, 5) olarak gruplandırıldı. Yaş, cinsiyet, hemogram ve biyokimyasal bazı parametreler kullanılarak FIB-4, APRI, AAR, KING, AGAP, FIBROQ, FI, FCI, GPR, GUCI ve ALBI skorları hesaplandı.

Bulgular: Hastaların %74,4'ü (n = 116) F0, %25,6'sı (n=40) ise F1 grubunda yer alıyordu. Hastaların yaş medyanı 39.00 [49-31] yılı. Hastaların 89'u erkek (%57,1) ve 67'si (%42,9) kadındı. FIB-4 ($p<0.001$), APRI ($p<0.001$), KING ($p<0.001$), AGAP ($p<0.001$) ve GUCI ($p<0.001$) skorlamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken diğer skorlamalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ROC analizine göre tanı performansı en yüksek olan non-invaziv skor GUCI (0.796) idi ve bu skor için kesme değeri ≥ 0.70 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmada özellikle tanısal performans bakımından GUCI yararlı bir skor olarak tespit edildi. Karaciğer biyopsisinin invaziv bir işlem olması, komplikasyon riskini taşıması gibi negatif etkileri göz önünde bulundurulduğunda non-invaziv skorlama sistemlerinin fibrozisi tahmin etmede yararlı olacağı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Fibrozis, Non-invaziv, Hepatit, GUCI

Abstract

Background: Liver biopsy is the gold standard for staging fibrosis. This procedure is quite difficult, has complications and is invasive. Various scores were defined using biochemical tests to define the fibrosis stage and it was aimed to define the fibrosis stage without biopsy.

Materials and Methods: The study included 156 patients who were followed up with a diagnosis of chronic viral hepatitis B and had a liver biopsy performed at the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of Harran University Faculty of Medicine Hospital between 2010 and 2022. The patients were divided into two groups according to the ISHAK scoring system. Patients with no fibrosis and mild fibrosis were grouped as F0 (Stage 0, 1, 2), and patients with moderate-severe fibrosis were grouped as F1 (Stage 3, 4, 5). FIB-4, APRI, AAR, KING, AGAP, FIBROQ, FI, FCI, GPR, GUCI and ALBI scores were calculated using age, gender, complete blood count and some biochemical parameters.

Results: 74.4% (n = 116) of the patients were in the F0 group and 25.6% (n = 40) were in the F1 group. The median age of the patients was 39.00 [49-31] years. 89 of the patients were male (57.1%) and 67 (42.9%) were female. While the difference between FIB-4 ($p<0.001$), APRI ($p<0.001$), KING ($p<0.001$), AGAP ($p<0.001$) and GUCI ($p<0.001$) scores was found to be statistically significant, no significant difference was found between other scores. According to ROC analysis, the non-invasive score with the highest diagnostic performance was GUCI (0.796), and the cut-off value for this score was ≥ 0.70 .

Conclusions: In the study, GUCI was found to be a useful score, especially in terms of diagnostic performance. Considering the negative effects of liver biopsy, such as being an invasive procedure and carrying the risk of complications, it can be said that non-invasive scoring systems will be useful in predicting fibrosis.

Keywords: Chronic hepatitis B, Fibrosis, Non-invasive, Hepatitis, GUCI

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Abdulkerim ÖZÇELİK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dr.ozcelik@outlook.com

Geliş tarihi / Received: 18.10.2024

Kabul tarihi / Accepted: 22.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1569203

Çalışmamız 2024 tarihli 10672030 tez referans numaralı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV), *Hepadnaviridae* ailesinde yer alan, hepatositleri enfekte eden, replikasyon döngüsünü oluşturan ve çekirdekte varlığını sürdüren küçük, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür (1).

Tahminen iki milyar insanda geçmiş veya mevcut HBV enfeksiyonuna dair serolojik kanıtlar bulunmaktadır. Dünya çapında her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyon rapor edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2019 yılı verilerine göre yaklaşık 296 milyon kronik HBV enfeksiyonu tanılı hastanın olduğu, 820.000 kişinin yaşamını yitirdiği raporlandı. HBV enfeksiyonunun doğal seyri akut, inaktif enfeksiyondan karaciğer sirozu (KC-S) ve hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar ilerleyebilen aktif kronik enfeksiyona kadar değişen çok çeşitli ve geniş bir sonuç yelpazesine sahiptir (2).

HBV prevelansının düşük olduğu bölgelerde en sık bulaş yolları ortak enjektör kullanımı, yüksek riskli cinsel temastır. Yüksek prevelansa sahip bölgelerde anneden bebeğe vertikal geçiş en sık bulaş yoludur. Sağlam olmayan cilt veya mukozaların gözyaşı, tükürük veya kan içeren sekresyonlarla sık veya uzun süreli teması, diş fırçası gibi kişisel bakım malzemelerinin paylaşılmasından da bulaşma meydana gelebilir (3).

HBV esasen karaciğeri etkilemektedir. Viral proteinler ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim hepatosit hasarı ve doku onarımı döngüsüne yol açar. Bu onarım zamanla ilerleyici karaciğer fibrozuna yol açar. Karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi, hastalığın prognozunu belirlenmesi ve tedavinin aciliyetinin yanı sıra tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından hayati öneme sahiptir (4).

Karaciğer biyopsisi kronik karaciğer hastalığının teşhisinde, nekroinflamatuvar aktivitenin derecelendirilmesinde ve karaciğer fibrozunun evrelendirilmesinde "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Ancak örnekleme hatası, özellikle biyopsi örnekleri küçük veya parçalı olduğunda, karaciğer fibrozisinin derecesinin eksik tahmin edilmesine yol açabilir. Ayrıca karaciğer biyopsisi invaziv olması ve ölüm dahil majör komplikasyonlara neden olabilmesi nedeniyle tekrarlanan değerlendirmeler için uygun değildir. Bu nedenle, karaciğer fibrozunun non-invaziv yöntemlerle değerlendirilmesi için çeşitli serum biyobelirteçleri, birleşik indeksler ve görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır (5). Bu çalışmada kronik viral hepatit B tanılı hastalarda karaciğer fibrozisini öngörmede kullanılan non-invaziv yöntem sonuçlarının karaciğer biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olarak yapılmış olup 2010-2022 yılları arasında Harran Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran; 18 yaşından büyük, Kronik viral hepatit B tanılı, tedavi kararı verilmek amacıyla karaciğer biyopsisi yapılan hastalar dahil edildi. Dekompanse karaciğer hastalığı, karaciğer sirozu, otoimmün hepatit, insan immun yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus=HIV), hepatit C virüsü (HCV) ko-enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, lökosit (White blood cell=WBC), hemoglobin (HGB), trombosit (platelet=PLT), kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), albumin, total bilirubin, alfa-fetoprotein (AFP), international normalized ratio (INR), gamaglutamil transpeptidaz (GGT), alkalin fosfat (ALP) ve karaciğer biyopsisi İSHAK fibrozis skoru kullanıldı.

Fibrosis-4 (FIB-4) indeksi: $[\text{yaş (yıl)} \times \text{AST (IU/L)}] / [\text{trombosit sayısı (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT (IU/L)}]^{3/2}$

AST-trombosit oranı indeksi (AST to platelet ratio index=APRI): $\text{AST (U/L)} / \text{AST normalin üst sınırı} \times 100 / \text{PLT (10}^9\text{/L)}$

AST-ALT oranı (AST-ALT ratio=AAR): $\text{AST (U/L)} / \text{ALT (U/L)}$
Göteborg Üniversitesi Siroz indeksi (Göteborg University Cirrhosis index=GUCI): $[\text{AST (U/L)} / \text{AST normalin üst sınırı}] \times \text{INR} \times 100 / \text{PLT (10}^9\text{/L)}$

KİNG: $\text{Yaş} \times \text{AST (U/L)} \times \text{INR} / \text{PLT (10}^9\text{/L)}$,

Albümin-Bilirubin (ALBI): $(\log[\text{Bilirubin}(\mu\text{mol/L})] \times 0.66) + (\text{Albumin}[\text{g/L}] \times -0.085)$,

Fibrozis indeksi (Fibrosis Index= FI): $8 - 0.01 \times \text{PLT (10}^9\text{/L)} - \text{Albümin (g/dl)}$,

Fibrosis-siroz indeksi (The Fibrosis-Cirrhosis Index=FCI): $(\text{ALP (U/L)} \times \text{bilirubin} [\mu\text{mol/L}]) / (\text{Albumin}[\text{g/L}] \times \text{PLT (10}^9\text{/L)})$,

FİBRO katsayısı (Fibro-quotient=FİBRO Q): $[10 \times \text{Yaş} \times \text{AST (U/L)} \times \text{INR}] / [\text{PLT (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT (U/L)}]$,

AGAP Skor: $[\text{AST} \times \text{GGT}] \times [\text{Yaş} / \text{Platelet}^2]$

Gama-glutamyl transpeptidaz/Trombosit oranı (Gamma-glutamyl transpeptidase/ Platelet ratio=GPR): $\text{GGT (IU/L)} / [\text{GGT (IU/L)} \text{ NÜS} \times \text{PLT (10}^9\text{/L)}]$ (6-16).

Hastaların patolojik evrelemesinde İSHAK skoru kullanıldı. İSHAK evreleme skoruna göre;

Evre 0: Fibrozis yok

Evre 1: Bazı portal alanlarda fibröz yayılma +/- kısa fibröz septa

Evre 2: Çoğu portal alanda fibröz yayılma +/- kısa fibröz septa

Evre 3: Çoğu portal alanda fibröz yayılma ve nadir portal-portal köprüleşme

Evre 4: Portal alanlara fibröz yayılma ve belirgin köprüleşme

Evre 5: Belirgin köprüleşme (portal-portal ve/veya portal-santral) ve nadir nodüller (inkomplet siroz)

Evre 6: Siroz (17).

Hastaların karaciğer biyopsi sonuçları ve tetkiklerine ait veriler hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla tarandı. Kan tetkiklerine uygun skorlamalar hesaplandı. İshak fibrozis skoruna göre hastalar iki gruba ayrıldı. Fibrozisi olmayan ve hafif fibrozisi olan hastalar F0, orta-ağır fibrozisi olan hastalar ise F1 olarak kategorize edildi. Evre 0, 1 ve 2 olan hastalar F0 grubunu; evre 3,4 ve 5 olan hastalar F1 grubunu oluşturdu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22 ve Jamovi paket programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ilk olarak hastaların tanımlayıcı özellikleri araştırılmıştır. Sürekli değişkenler

merkezi eğilim ölçülerinden ortalama ve ortanca ile dağılım ölçülerinden standart sapma (std) ve Kartiller Arası Açıklık (interquartile range=IQR) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise yüzde ve frekans ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını test etmek amacıyla Tek Örneklem Kolmogorov-Smirnov (KS) testinden yararlanılmıştır. İki gruplu ortalama karşılaştırma testleri için, değişkenlerin normal dağılımı durumunda İki Örneklem Bağımsız T testi, normal dağılım varsayımını sağlamaması durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon hesaplamalarında, değişkenin normal dağılımı durumunda Pearson, normal dağılmaması durumunda ise Spearman korelasyon katsayılarından yararlanılmıştır. Non-invaziv skorlamaların tanı performansını değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi gerçekleştirildi. Kesme değerlerinin belirlenmesi için Youden indeksten yararlanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya Harran Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde 2010 -2022 yılları arasında takip edilip karaciğer biyopsisi yapılmış olan 156 kronik HBV enfeksiyonu tanılı hasta dahil edildi. Hastaların %74,4’ü (n = 116) fibrozisi olmayan veya hafif fibrozisi olan hastalardan, %25,6’ı (n=40) ise ağır fibrozisi olan hastalardan oluşmaktaydı. Bunun dışında %42,9’u (n = 67) kadın, %57,1’i (n=89) erkek, yaş medyanı 39.00[49-31] yılı. İshak fibrozis skoruna göre F0 olan hastaların %43,1’i (n = 50) kadın, %56,9’u (n=66) erkek, yaş medyanı 37.50 [15.00], F1 grubundaki hastaların %42,5 ‘i (n=17) kadın, %57,5’i (n=23) erkek, yaş ortalaması 42,05±13,085 idi. Bunun dışında F0 ve F1 grubundaki hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.332$). Tüm hastaların laboratuvar bulguları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Tüm hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri	Medyan [IQR]	Laboratuvar değerleri	Medyan [IQR]
WBC (mm ³)	7032.00 [2600]	ALBUMİN (mg/dL)	4.00 [0.40]
HGB (g/dL)	14.00 [2.20]	T.BİL (mg/dL)	0.70 [0.50]
PLT (mm ³)	233.00 [61.50]	AFP (ng/mL)	2.70 [1.75]
KRE (mg/dL)	0.74 [0.20]	INR	1.00 [0.13]
ALT (U/mL)	37.00 [39.25]	GGT (U/L)	29.00 [22.00]
AST (U/mL)	29.00 [19.00]	ALP (U/L)	84.00 [29.25]

WBC: Lökosit, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, KRE: Kreatinin, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, T.BİL: Total bilirübin, AFP: Alfa-fetoprotein, INR: İnternational Normalized Ratio, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz IQR: interquartile range

Hastaların fibrozis grubuna göre laboratuvar değerleri ve ortalama karşılaştırma test sonuçları Tablo 2’de gösterilmektedir. F0 fibrozis grubunda WBC, PLT, total bilirübin ortalama değerleri daha yüksek saptanırken; F1 grubunda HGB, kreatinin, AST, ALT, albümin, AFP, INR, GGT, ALP daha ortalaması

daha yüksek saptandı. F0 fibrozis grubundaki hastalar ile F1 fibrozis grubundaki hastaların PLT, ALT, AST, INR ve ALP değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 2. Hastaların fibrozis grubuna göre laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri	F0	F1	p
WBC (mm ³)	7437.70±1869.67	6987.75±1641.99	0.178
HGB (g/dL)	14.00 [2.40]	14.22±1.81	0.785
PLT(mm ³)	236.50 [64.25]	214.53±69.17	0.002
KRE(mg/dL)	0.700 [0.200]	0.800 [0.300]	0.213
ALT (U/mL)	34.00 [29.25]	61.50 [71.75]	<0.001
AST (U/mL)	25.50 [16.50]	41.50 [43.75]	<0.001
ALB (mg/dL)	4.00 [0.40]	4.022±0.49	0.920
T.BİL (mg/dL)	0.800 [0.500]	0.708±0.303	0.180
AFP (ng/mL)	2.55 [1.55]	3.00 [1.95]	0.073
INR	1.00 [0.11]	1.033±0.09	0.002
GGT (U/L)	29.00 [24.00]	30.00 [22.25]	0.633
ALP (U/L)	81.50 [31.00]	87.00 [22.50]	0.047

Fibrozis gruplarına göre non-invaziv skorlamaların tanımlayıcı istatistikleri Tablo 3 de verilmiştir. Buna göre F1 grubundaki hastalar F0 grubu ile karşılaştırıldığında; F1 grubunda FIB-4, APRI, AAR, KING, AGAP, FIBROQ, FI, FCI, GPR ve GUCI skorları yüksek saptanırken ALBI skoru düşük saptandı.

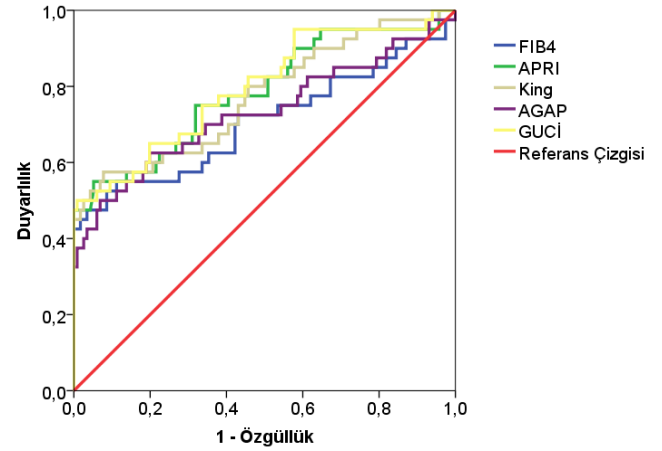
F0 fibrozis grubundaki hastalar ile F1 fibrozis grubundaki hastaların FIB4, APRI, KING, AGAP ve GUCI skorlamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Diğer skorlamalar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tablo 3. Fibrozis gruplarına göre non-invaziv skorlamalarının tanımlayıcı istatistikleri

	F0	F1	p
FIB4	0.748±0.28	1.59±1.33	<0.001
APRİ	0.34[0.24]	0.63 [0.84]	<0.001
AAR	0.79±0.25	0.81±0.31	0.840
KİNG	4.02 [2.59]	9.05 [15.91]	<0.001
AGAP	0.46[0.45]	1.17 [3.65]	<0.001
FIBROQ	1.19[0.79]	1.43[1.73]	0.076
FI	1.53±0.54	1.83±0.94	0.065
FCI	0.057 [0.05]	0.07 [0.08]	0.126
GPR	0.19 [0.18]	0.25 [0.22]	0.070
GUCl	0.32[0.23]	0.65 [0.84]	<0.001
ALBI	-0.436±0.13	-0.469±0.15	0.184

FIB-4: Fibrosis-4 indeksi, APRİ: AST-trombosit oranı indeksi (AST to platelet ratio index), AAR: AST-ALT oranı (AST-ALT ratio), FIBROQ: FİBRO katsayısı (Fibro-quotient score), FI: Fibrozis indeksi (Fibrosis Index), GPR: Gama-glutamil transpeptidaz/Trombosit oranı, GUCl: Göteborg Üniversitesi Siroz indeksi (Göteborg University Cirrhosis index), ALBI: Albümin-bilirubin skoru

Tablo 4 non-invaziv skorlamaların tüm hastalar için ROC analizi sonuçlarını, Şekil 1 ise anlamlı bulunan non-invaziv skorlamalar için ROC eğrilerini göstermektedir. Buna göre, F1 fibrozis grubundaki hastaları tespit etme performansı anlamlı bulunan non-invaziv skorlamalar sırasıyla FIB4, APRİ, KİNG, AGAP ve GUCl olarak bulundu. AUC (ROC eğrisi altında kalan alan) değerleri incelendiğinde, tanı performansı en yüksek olan non-invaziv skorun GUCl (0.796) olduğu ve bu skor için kesme değerinin ≥ 0.70 olduğu görüldü. Anlamlı bulunan tüm non-invaziv skorlamalar için özgüllük yüzdeleri, bir başka ifadeyle, F0 fibrozis grubundaki hastaları doğru ayırt etme başarısı daha yüksek bulundu. Benzer şekilde, anlamlı bulunan non-invaziv skorlamaların NPD yüzdeleri yani F0 fibrozis grubu olarak tahmin edilenlerin gerçekte F0 fibrozis grubu olma oranları daha yüksek bulundu.

**Şekil 1.** Tüm hastalar için anlamlı non-invaziv skorlamaların ROC eğrisi**Tablo 4.** Tüm hastalar için non-invaziv skorlamaların ROC analizi sonuçları

	Kesme Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük(%)	PPD (%)	NPD (%)	AUC	p
FIB4	≥ 1.33	47.50%	96.55%	82.61%	84.21%	0.706	<0.001
APRİ	≥ 0.61	55%	94.83%	78.57%	85.94%	0.786	<0.001
AAR	≤ 0.63	37.50%	70.69%	30.61%	76.64%	0.506	0.916
KİNG	≥ 7.71	57.50%	92.24%	71.88%	86.29%	0.773	<0.001
AGAP	≥ 1.25	50%	93.10%	71.43%	84.38%	0.731	<0.001
FIBROQ	≥ 2.60	27.50%	96.55%	73.33%	79.43%	0.594	0.075
ALBI	≥ -0.54	35%	80.17%	37.84%	78.15%	0.556	0.289
FI	≥ 2.12	40%	87.93%	53.33%	80.95%	0.592	0.083
FCI	≥ 0.07	57.50%	65.52%	36.51%	81.72%	0.581	0.126
GPR	≥ 0.20	67.50%	53.45%	33.33%	82.67%	0.596	0.070
GUCl	≥ 0.70	50%	99.14%	95.24%	85.19%	0.796	<0.001

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, AUC: Eğri altında kalan alan

Tartışma

Kronik hepatitin, kronik parankim hasarından karaciğer sirozu ile sonuçlanan karaciğer fibrozuna yol açtığı gösterilmiştir. Karaciğer fibrozunun farklı aşamaları klinik stratejileri etkileyebilir. Bu nedenle karaciğer fibrozisinin evresinin değerlendirilmesi, HBV ile ilişkili hastalıkların ilerlemesini önleyebilmek adına kritik öneme sahiptir (18). Karaciğer biyopsisi, karaciğer fibroz evresinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir. Ancak invazivlik, ilişkili

komplikasyon riski ve gözlemciler arası değişkenlik gibi sınırlamaları vardır. Bu sınırlamalar göz önüne alındığında, yakın zamanda karaciğer biyopsisinin yerini alacak invaziv olmayan testler geliştirilmiştir (19). Bu çalışmada 2010-2022 yılları arasında Harran Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalına başvuran karaciğer doku biyopsisi yapılmış kronik viral hepatit B hastaları dahil edildi. Hastaların karaciğer biyopsisi sonucunda hesaplanmış olan İSHAK fibrozis skorları, biyopsiden hemen

önce bakılmış biyokimyasal tetkikleri kullanılarak hesaplanan non-invaziv fibrozis göstergesi skorlar ile karşılaştırıldı. Çalışmaya 156 hasta dahil edildi. Bu çalışmada non-invaziv yöntemlerin karaciğer biyopsisi sonucundaki histopatoloji sonuçlarını ne kadar yansıttığının ve fibrozisi ön görmede hangi skorlama sistemlerinin daha etkili olduğunun araştırılması amaçlandı.

Aygün ve ark. (20) çalışmasında 140 hastanın karaciğer biyopsi sonuçları histopatolojik olarak değerlendirildiğinde 57 (%40,7) hastada düşük fibrozis skoru (evre 0-2) saptanırken 83 (%59,3) hastada yüksek fibrozis skoru (evre 3, 4) saptanmış. Düşük fibrozis skoru olan hasta grubu ile yüksek fibrozis skoru olan hasta grubu arasında total bilirübin, ALP, total protein, PTZ, HGB, HBsAg titresi, HBV DNA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$) iki grup arasında yaş, AST, ALT, PLT, GGT, albümin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0.05$). Bizim çalışmamızda fibrozisi olmayan ve hafif fibrozisi olan hastalar ile ağır fibrozisi olan hastalar arasında ALT ($p<0.001$), AST ($p<0.001$), PLT ($p=0.002$), INR ($p=0.002$), ve ALP ($p = 0.047$) değerleri için anlamlı fark saptandı.

Akgül ve ark. (21) çalışmasında KHB tanılı 171 hasta değerlendirmiş, İshak skoruna göre fibrozis skoru 0-1 olan hastalar düşük fibrozis, skoru 2 ile 6 arasında olanlar yüksek fibrozis olarak kategorize edilmiş. Hastaların karaciğer biyopsisi histopatoloji sonuçları ile AAR, APRI, FIB-4, API, GUCI, CDS ve KING skorları karşılaştırılmış, gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunamamıştır ($p>0.05$). Fibrozis varlığı ile FIB-4, AAR, API, APRI, CDS, GUCI ve KING skorları arasında herhangi bir korelasyon bulunamadığı ifade edilmiştir. Ayrıca HBV DNA düzeyi ileri fibrozisde anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (21). Şahin ve ark. tarafından 2018 yılında yayınlanan çalışmaya 158 hasta dahil edilmiş. Çalışmaya alınan hastalar karaciğer biyopsi sonuçlarına göre 2 ana gruba ayrılarak; İshak fibrozis skoru ≥ 3 anlamlı fibrozis, ≤ 2 ise anlamlı olmayan fibrozis

olarak kabul edilmiş. Anlamlı fibrozis grubunda 92, anlamlı fibrozis olmayan grupta ise 66 hasta tespit edilmiş. Her iki gruptaki hastalarda 10 farklı non-invaziv fibrozis skoru ayrı ayrı hesaplanmış. Bu amaçla literatürde daha önceden kullanılan PAPAS, AAR (AST/ALT oranı), FORNS indeks, FIB-4 indeksi, LOK indeks, AP (AST/Platelet) oranı, FIBROQ indeks, KING skoru, CDS (Bonacini indeksi) ve RPR (RDW/Platelet oranı) indeksleri ile hepatik fibrozis değerleri tüm hastalar için ayrı ayrı hesaplanmış. Çalışmada LOK, FIB-4, Fornis, AP indeks, CDS ve RPR için p değeri anlamlı ($p<0,05$) olarak bulunurken, Kings, Fibro-Q test, PAPAS ve AAR indeksleri için istatistiksel olarak farklılık gösterilememiştir. Çalışmada ROC analizine göre non-invaziv indekslerin cutt-off değerleri sırasıyla AAR = 0,562, Fornis indeks = 0,604, FIB-4 indeks = 0,608, PAPAS skoru = 0,565, AP indeks= 0,625, Fibro-Q indeks = 0,589, Kings skoru = 0,590, CDS = 0,598, RPR = 0,614 ve Lok indeks = 0,631 olarak belirlenmiş. Yazarlar bu veriler ışığında KHB hasta grubunda Lok indeksinin fibrozis tesbitinde en etkin non-invaziv yöntem olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ROC analizine göre non-invaziv skorların cutt-

off değerleri sırasıyla FIB-4=1.33, APRI=0.61, AAR=0.63, KING=7.71, AGAP=1.25, FIBROQ=2.60, ALBI= 0.54, FI=2.12, FCI=0.07, GPR=0.20 GUCI=0.70 olarak belirlendi. Çalışmamızda F1 fibrozis grubundaki hastaları tespit etme performansı istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) bulunan non-invaziv skorlamalar sırasıyla FIB4, APRI, KING, AGAP ve GUCI olarak bulundu. AUC (ROC eğrisi altında kalan alan) değerleri incelendiğinde, tanı performansı en yüksek olan non-invaziv skorun GUCI (0.796) olduğu ve bu skor için kesme değerinin ≥ 0.70 olduğu görülmektedir.

Karacaer ve ark. (22) çalışmasında 277 hastayı İshak fibrozis skoruna göre ilk grupta hafif fibrozis (0-2) ve ikinci grupta yüksek fibrozis (3-6) olmak üzere iki gruba ayırmış. Çalışmada FIB-4, GUCI, KING, APRI, FIBROQ, AAR skorları incelenmiş. İki çalışmada da GUCI, KING, APRI, FIB-4 skorları için istatistiksel açıdan anlamlı farklar görüldü. Her iki çalışmada AAR skoru için iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda FIBROQ skoru için istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken, bu çalışmada FIBROQ skoru anlamlı tespit edilmiştir.

Okdemir ve ark. (8) çalışmasında yeni geliştirdikleri AST x GGT x Yaş / Platelet² olarak formülize edilmiş AGAP skorunu hesaplamış. Fibrozis skoru düşük (0-2) ve yüksek(3-5) olan iki grup karşılaştırıldığında AGAP skoru için cut-off değeri 3.289 iken AUC 0.842, sensitivite %77, spesifite %77, PPD %77.67, NPD %77.61, $p<0.001$ olarak tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda cut-off değeri 1.25 iken AUC 0.731, sensitivite %50, spesifite %93.10, PPD %71.43, NPD %84.38 olarak tespit edildi ($p<0.001$). İki çalışmada da AGAP skoru için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Ben Ayed ve ark. (23) çalışmasında KHB tanısı alan toplam 179 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiş. Tanı anında AAR, GPR, APRI ve FIB-4 skorları hesaplanmış. Daha sonra APRI ve FIB-4 puanlarını yeni bir birleşik puanda birleştirmiş. Çalışmaya dahil edilen hastaların karaciğer biyopsi sonuçları METAVİR evrelemesine göre 3 gruba ayrılmış (F0-1, F2 ve F3-4 olmak üzere 3 grup). APRI ve FIB-4 skorları için her iki çalışmada p değeri anlamlı ($p<0,05$) saptanmıştır. İki çalışmada da AAR ve GPR skoru için istatistiksel açıdan anlamlı p değeri elde edilememiştir.

Bir diğer non-invaziv test olan ALBI skoru başlangıçta sirozlu hastaları prognozlarına göre sınıflandırmak için oluşturulmuştur. Fujita ve ark. 2019 yılında yayınladıkları çalışmada hepatit C hastalarında kronik hepatit ve sirozda karaciğer fibrozisi evrelemesi için ALBI skorunun tanısız yeteneklerini değerlendirmiş. ALBI skoru istatistiksel açıdan anlamlı saptanmış (24). Bizim çalışmamızda ALBI skoru için anlamlı farklılık saptanmadı.

GPR skoru hepatik fibrozun öngörülmesinde büyük değere sahip olan, hepatik fibrozun derecesini değerlendirmek için yeni bildirilen bir modeldir. Hu ve ark. 2017 yılında yayınladıkları bir çalışmada 390 hastayı retrospektif incelemiş. Karaciğer biyopsi sonuçlarına göre hepatik fibrozis dereceleri F1'den F4'e GPR skorunun hepatik fibrozis evresi ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüş (25). Bizim çalışmamızda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir.

Ahmad ve ark. (16) çalışmasında HCV ile enfekte 157 hastayı incelemiştir. HCV fibrozunu ayırt etmek için kullanılan AAR, APRI, FI, FIB-4 skorlarını test etmiştir. ALP, bilirubin, serum albümini ve trombosit sayısından oluşan yeni bir fibrozis-siroz indeksi (FCI) elde etmiştir. $FCI = [(ALP \times Bilirubin) / (Albümin \times Trombosit \text{ sayısı})]$. Fibrozis evrelerini F0-F1 (minimal fibrozis), F2-F3 (ileri fibrozis), F4 (siroz) ve F2-F4 (önemli fibrozis) olarak gruplandırmıştır. AAR dışındaki APRI, FI ve FIB-4 indekslerinin düzeyinde fibrozis ile korele anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda FCI ve FI skorları için istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç olarak kronik viral hepatit B yaklaşık dünyada 300 milyon insanı etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur. Hastalık ilerleyen dönemde karaciğer fibrozisi ve beraberinde karaciğer sirozu, karaciğer kanseri, karaciğer yetmezliği gibi mortalite ve morbiditesi yüksek durumlara neden olmaktadır. Karaciğer fibrozisi ileri evrelerde olan hastaların tespiti ve bu hastalara antiviral tedavinin başlanması açısından fibrozisin evresini belirlemek bu sebeple oldukça önemlidir. Karaciğer biyopsisi fibrozis evresini belirlemek için günümüzde altın standart yöntemdir. Kanama, işlem sonrası ağrı, batın içi organ yaralanması gibi çeşitli hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca işlem bütün karaciğer parankimi hakkında yeterli görüş bildirmemektedir. İşlemin tekrarlanması hasta konforu için güçtür. Bu nedenle uygulanabilirliği ve tekrarlanabilirliği daha kolay yöntemlere ihtiyaç vardır. Karaciğer fibrozisini test eden non-invaziv skorlar geliştirilmiştir. Literatür tarandığında bu skorların HCV, HBV, HCC ve HCV-HIV ko-enfeksiyonu gibi kronik karaciğer hastalarında çeşitli çalışmalarda fibrozis evreleri ile korelasyonu incelenmiştir. Karaciğer hastalığının evresi ile korele olan çeşitli biyokimyasal parametreler kullanılarak bu skorlar hesaplanmıştır. Bu çalışmamızda FIB-4, APRI, AAR, KING, AGAP, FIBROQ, FI, FCI, GPR, GUCI ve ALBI olmak üzere 11 non-invaziv skoru inceledik. FIB4, APRI, KING, AGAP ve GUCI skorlamaları istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken; AAR, FIBROQ, FI, FCI, GPR ve ALBI skorları literatür ile uyumsuz şekilde anlamsız tespit edildi. Tüm hastalar için incelendiğinde tanı performansı en yüksek olan non-invaziv skorun GUCI olduğu saptandı. Kronik HBV hastalarında non-invaziv skorlar tedavi kararı vermek için kullanılabilir.

Etik onam: Bu çalışmanın yapılabilmesi için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 22.05.2023 tarih ve HRÜ/2023/09/15 sayılı karar ile izin alındı. Çalışmadaki tüm işlemler Dünya Tabipleri Birliği Helsinki Bildirgesine göre yapıldı.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.Ö., M.Ç., M.R.C., A.Ş., N.G.D.

Literatür Tarama: A.Ö., M.Ç., M.R.C., A.Ş., N.G.D.

Tasarım: A.Ö., M.Ç., M.R.C., A.Ş., N.G.D.

Veri toplama: A.Ö., M.Ç., M.R.C., A.Ş., N.G.D.

Analiz ve yorum: A.Ö., M.Ç., N.G.D.

Makale yazımı: A.Ö., M.Ç., M.R.C., A.Ş., N.G.D.

Eleştirel incelenmesi: A.Ö., M.Ç., N.G.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Lee HW, Lee JS, Ahn SH. Hepatitis B Virus Cure: Targets and Future Therapies. International journal of molecular sciences. 2020;22(1): 213-224.
2. Sant'Anna TB, Araujo NM. Hepatitis B Virus Genotype D: An Overview of Molecular Epidemiology, Evolutionary History, and Clinical Characteristics. Microorganisms. 2023;11(5): 1101-1105.
3. Koc Ö M, Robaey G, Yildirim B, Posthouwer D, Hens S, Koek GH. Horizontal hepatitis B virus transmission through non-sexual close contact in Turkish chronic hepatitis B patients living outside of Turkey. Acta gastro-enterologica Belgica. 2018;81(4):503-508.
4. Parikh P, Ryan JD, Tsochatzis EA. Fibrosis assessment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Annals of translational medicine. 2017;5(3):40-53.
5. Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. World journal of gastroenterology. 2014;20(34):12031-12038.
6. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md). 2003;38(2):518-526.
7. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology (Baltimore, Md). 2006;43(6):1317-1325.
8. Okdemir S, Cakmak E. A novel non-invasive score for the prediction of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Ann Hepatol. 2022;27(1):100544. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100544.
9. Ohta T, Sakaguchi K, Fujiwara A, Fujioka S, Iwasaki Y, Makino Y, et al. Simple surrogate index of the fibrosis stage in chronic hepatitis C patients using platelet count and serum albumin level. Acta medica Okayama. 2006;60(2):77-84.
10. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. Gut. 2016;65(8):1369-1376.
11. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(6):550-558.
12. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. Scandinavian journal of gastroenterology. 2005;40(7):867-872.
13. Hsieh Y-Y, Tung S-Y, Lee I-L, Lee K, Shen C-H, Wei K-L, et al. FibroQ: an easy and useful noninvasive test for predicting liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. Chang Gung Med J. 2009;32(6):614-622.
14. Cross TJ, Rizzi P, Berry PA, Bruce M, Portmann B, Harrison PM. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. European journal of gastroenterology & hepatology. 2009;21(7):730-738.
15. Asfuroğlu-Kalkan E, Soykan İ. Kronik Hepatit B Hastalarında

- Fibrozisi Belirlemede Noninvazif Skorum Sistemlerinin Yeri. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*. 2022;35(3): 164-170.
16. Ahmad W, Ijaz B, Javed FT, Gull S, Kausar H, Sarwar MT, et al. A comparison of four fibrosis indexes in chronic HCV: development of new fibrosis-cirrhosis index (FCI). *BMC gastroenterology*. 2011;11(4): 1-10.
 17. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22(6):696-699.
 18. Zeng DW, Dong J, Liu YR, Jiang JJ, Zhu YY. Noninvasive models for assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(29):6663-6672.
 19. Cheng R, Tan N, Luo H, Kang Q, Xu X. Noninvasive Methods for Detecting Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Single-Center Retrospective Study. *Infection and drug resistance*. 2023;16(9):6323-6331.
 20. Aygün, C., Gözel, N., Demirel, U., Yalınz, M., Özercan, İ. H., & Bahçecioglu, İ. H. Kronik viral hepatit B tanısı olan hastalarda serum GGT düzeyi ile karaciğer fibrozu ilişkisi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2010;15(2): 74-78.
 21. Akgül F, Çakırca TD. Kronik Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Belirlemede Noninvazif Skorum Sistemlerinin Yeri. *Kocaeli Med J* 2023;12 (2): 210-215.
 22. Karacaer Z, Avcı Ö, Yılmaz Karadağ F. King's Score may be More Effective in the Determination of Severe Fibrosis in Chronic Hepatitis B Infections. *Viral Hepatitis Journal/Viral Hepatit Dergisi*. 2017;23(1): 20-25.
 23. Ben Ayed H, Koubaa M, Yaich S, Rekik K, Ben Jemaa T, Maaloul I, et al. A new combined predicting model using a non-invasive score for the assessment of liver fibrosis in patients presenting with chronic hepatitis B virus infection. *Medecine et maladies infectieuses*. 2019;49(8):607-615.
 24. Fujita K, Oura K, Yoneyama H, Shi T, Takuma K, Nakahara M, et al. Albumin-bilirubin score indicates liver fibrosis staging and prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology research : The official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2019;49(7):731-742.
 25. Hu YC, Liu H, Liu XY, Ma LN, Guan YH, Luo X, et al. Value of gamma-glutamyltranspeptidase-to-platelet ratio in diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(41):7425-7432.

İskemik İnme Hastalarında Serum Asprosin Ve Adiponektin Düzeylerinin Araştırılması

The Assessment of the Serum Asprosin and Adiponectin Levels in Ischemic Stroke Patients

Fatma ŞİMŞEK¹ , Esra EĞİLMEZ² 

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE

Öz

Amaç: İskemik inmeli hastalarda akut fazda asprosin ve adiponektin düzeylerinin ve asprosin ve adiponektinin birbirleriyle ve kısa dönem prognozla olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Mart 2022-Haziran 2022 tarihleri arasında akut iskemik inme tanısı ile ardışık olarak gelen hastalar ve cinsiyet-yaş eşleştirilmiş kontrol grubu çalışmaya alındı. Her iki grupta da serum asprosin, adiponektin düzeyi ve rutin testler incelendi.

Bulgular: İnme hastalarında serum asprosin düzeyi kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşüktü ($p=0,012$). Serum adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre düşük fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,126$). Serum asprosin düzeyi ile Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru arasında negatif yönde bir korelasyon vardı ($r=-0,423$, $p=0,004$). Serum adiponektin düzeyi ile Ulusal Sağlık Enstitüsü İnme Skoru arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($r=-0,234$, $p=0,122$). Serum asprosin ve adiponektin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ($r=0,667$, $p<0,001$). Akut dönemdeki asprosin ve adiponektin düzeyi ile ikinci aydaki sakatlık düzeyi arasında bir ilişki yoktu ($r=-0,267$, $p=0,077$; $r=-0,068$, $p=0,658$).

Sonuç: Asprosin düzeyindeki düşme artmış iskemik inme riski ve akut inme şiddeti ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Asprosin, Adiponektin, Akut iskemik inme

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate asprosin and adiponectin levels in the acute phase in patients with ischemic stroke and to investigate the relationship between asprosin and adiponectin and short-term prognosis.

Materials and Methods: The study sample consisted of consecutive patients who were admitted with the diagnosis of acute ischemic stroke between March 2022 and June 2022 and control subjects with gender and age characteristics that match the patients. Serum asprosin and adiponectin levels were assessed and routine tests were carried out in both patient and control groups.

Results: Serum asprosin level was significantly lower in the patient group than in the control group ($p=0.012$). Serum adiponectin level was lower than the control group but it was not statistically significant ($p=0.126$). There was a negative correlation between National Institutes of Health Stroke Score and serum asprosin level ($r=-0.423$, $p=0.004$), but not between serum adiponectin level ($r=-0.234$, $p=0.122$). There was a positive correlation between serum asprosin and adiponectin levels ($r=0.667$, $p<0.001$). There was no relationship between asprosin and adiponectin levels in the acute period and disability level in the second month ($r=-0,267$, $p=0,077$; $r=-0,068$, $p=0,658$).

Conclusions: A decrease in asprosin levels is associated with an increased risk of ischemic stroke and acute stroke severity.

Keywords: Asprosin, Adiponectin, Acute ischemic stroke

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Fatma ŞİMŞEK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE

E-mail: klamaks@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 10.10.2024

Kabul tarihi / Accepted: 23.12.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1564881

Giriş

Serebrovasküler hastalığın en sık nedeni olan inme, dünyada en yaygın ölüm ve sakatlık nedenleri arasında yer almaktadır (1). İlerleyen yaşla birlikte inme insidansı artmaktadır. Serebral iskemik sonrasında birkaç dakika içinde kan akışının azalmasına bağlı olarak nöronlarda nekrotik hücre ölümü ortaya çıkmaktadır (2).

Adiponektin adipoz doku tarafından üretilen bir adiposito-kindir ve biyolojik etkilerine iki reseptör aracılık eder. Bu reseptörler yağ dokusu, karaciğer gibi yapılar dışında korteks, hipokampus, hipotalamus, beyin mikrodamarlarında da eksprese edilirler (3). Plazma adiponektin düzeyi ile insülin direnci arasında negatif korelasyon bulunduğunu ve tip 2 diyabeti olan kişilerde adiponektin düzeyinin önemli ölçüde düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (4,5). Adiponektinin aşırı ekspresyonunun serebral iskemiyeye maruz kalan farelerde iskemik beyin hasarını azalttığını ve nöronal fonksiyonları iyileştirdiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (6). Birkaç çalışmada adiponektinin vasküler stenozu önlemede koruyucu rol oynadığı, endotelial nitrik oksit sentaza bağlı mekanizmalar aracılığıyla serebral iskemik hasarı önlediği gösterilmiştir (7,8).

Asprosin beyaz yağ dokudan salgılanan ve fibrillin 1 geninin iki egzonu tarafından kodlanan yeni tanımlanmış bir adipokindir. İştahı, glikoz metabolizmasını ve hücre apoptozunu düzenlemede rol alır. Asprosinin oksidatif stresi inhibe ederek diyabetik farelerde kardiyak mikrovasküler endotelial hasarı iyileştirebildiğini gösteren çalışmalar vardır (9). Adiponektinin antiaterojenik etkisi olması ve yine adiponektin gibi adipokin olan asprosinin oksidatif stresi inhibe ederek endotelial hasarı iyileştirebiliyor olması inme hastalarında bu iki adipokininde düşük olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın amacı iskemik inme hastalarında akut dönemde asprosin ve adiponektin düzeylerini, bunların birbiri ile ve kısa dönem prognozla olan ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışma popülasyonu

Çalışmamız tek merkezli prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Mart-Haziran 2022 tarihleri arasında hastanemiz nöroloji kliniğine ardışık olarak başvuran, ilk iskemik inme atağı olan hastalar belirlendi. Çalışma popülasyonu, etki büyüklüğü 0,8, $\alpha=0,05$, güç $(1-\beta)=0,95$ alınarak %95 güven düzeyinde G-power programı kullanılarak 84 olarak belirlendi ve 6 kişiden oluşan yedek grup eklendi. Yaşı 18 ve üstünde olan, tanısı beyin bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğrulanan akut iskemik inmeli 45 hasta ve kontrol grubu olarak yaş-cinsiyet eşleştirilmiş, hipertansiyon dışında hastalığı olmayan 45 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Trombolitik ve trombektomi yapılan hastalar, bilinen inflamatuvar hastalığı, malignite öyküsü, karaciğer-böbrek yetmezliği, kronik nörolojik hastalığı (Parkinson, demans, epilepsi, multipl skleroz gibi) olanlar, hemorajik inmeli hastalar, tekrarlayan inme öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Verilerin toplanması

Akut iskemik inme kliniği ile ilk 48 saatte hastaneye başvuran hastalar değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik özellikleri [yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ)], sigara, alkol kullanımı, sağlık uzmanı tarafından tanısı konulmuş hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon gibi risk faktörleri olup olmadığı ve inme öncesinde kullandığı ilaçlar sorgulandı. İlk başvuru anında standart laboratuvar testleri, elektrokardiyografi, beyin BT ve/veya MRG yapıldı. Hastaneye yatışı takiben sabah açlık kanında bakılan HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, homosistein, vitamin B12, folik asit, C-reaktif protein (CRP), glikoz, glikolize hemoglobin (HbA1c) ve insülin düzeyleri kaydedildi. Hasta ve kontrol grubunun "homeostasis model assessment –insulin resistance index" (HOMA-IR) değerleri, $HOMA-IR = \text{Açlık glikozu (mg/dL)} \times \text{Açlık insülini } (\mu\text{U/mL}) / 405$ formülü kullanılarak hesaplandı. İnme tipi Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) sınıflandırmasına göre yapıldı (10): Büyük arter aterosklerozu, kardiyembolik inme, laküner enfarkt, etiyojisi belirlenemeyen inme, diğer belirlenmiş etiyojije bağlı inme. Hastaların inme sonrası nörolojik tablosu deneyimli iki nöroloji uzmanı tarafından yatış esnasında National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (puanlar 0 ile 42 arasında değişir ve yüksek puanlar kliniğin ciddiyetini gösterir) ile değerlendirildi (11). Tüm hastalar iki ay takip edildi ve iki ay sonraki fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için modifiye Rankin skoru (mRS) kullanıldı. mRS'u 0-2 arasında olan inme hastaları iyi fonksiyonel sonuç, 3-6 arasında olan hastalar kötü fonksiyonel sonuç olarak tanımlandı. Sonuç değerlendirmesi sağlık personeli tarafından hasta veya yakın akrabası ile yapılan telefon görüşmesiyle gerçekleştirildi.

Laboratuvar analizi

Hastalardan başvuruları sonrasında ilk 48 saat içerisinde sabah açken asprosin ve adiponektin ölçümleri için biyokimya tüpüne alınan venöz kan örnekleri 5 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildi. Plazma örnekleri ependorf tüpüne alınarak donduruldu ve analizler yapılana kadar -80°C 'de saklandı. Plazma adiponektin (BT LAB/Bioassay Thecnology Laboratory, China, Human adiponectin ELISA kit, Cat. No:E1550Hu) ve asprosin düzeyleri (BT LAB/Bioassay Thecnology Laboratory, China, Human asprosin ELISA kit, Cat. No:E4095Hu) Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi IBM SPSS istatistik paket programı, sürüm 20 kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler n(%) olarak, sayısal veriler normal veya normal olmayan dağılıma bağlı olarak ortalama \pm standart sapma (SS), ortanca (çeyrekler arası aralık, IQR) olarak ifade edildi. Normal dağılıma uygun sayısal verilerin analizinde Student's t

testi, normal dağılıma uymayan sayısal verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çok gruplu karşılaştırmalar için Kruskal Wallis analizi kullanıldı (TOAST sınıflamasına

göre gruplar arasında karşılaştırma için). Normal dağılımı olmayan iki sayısal verinin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verileri

Temel özellikler	Hasta (n=45)	Kontrol (n=45)	p
Yaş±SS	66,49±11,88	66,40±12,01	0,949
Cinsiyet			
Kadın, n(%)	16 (35,6)	16 (35,6)	1
Erkek, n (%)	29 (64,4)	29 (64,4)	1
VKİ±SS	26,99±3,75	25,95±1,96	0,10
Atrial fibrilasyon, n(%)	8 (17,8)	-	
Diyabetes mellitus, n(%)	15 (33,3)	-	
Hipertansiyon, n(%)	21 (23,1)	23 (25,6)	0,417
Koroner kalp hastalığı, n(%)	8 (17,8)	-	
Sigara, n(%)	27 (30)	35 (38,9)	0,055
Antihipertansif ilaç kullanan, n(%)	19 (21,1)	23 (25,6)	0,263
Antiplatelet kullanan, n(%)	3 (6,7)	-	
Diyabetes mellitus için ilaç kullanan, n(%)	13 (28,9)	-	
Antikoagülan kullanan, n(%)	10 (22,2)	-	
Statin kullanan, n(%)	3 (6,7)	-	
NIHSS skoru, median (IQR)	3 (1-6)	-	
İki ay sonraki mRS, median (IQR)	1 (0-2)	-	
TOAST sınıflandırması			
Büyük arter ateroskleroza, n(%)	31 (68,9)	-	
Kardiyoembolik inme, n(%)	3 (6,7)	-	
Laküner infarkt, n(%)	11 (24,4)	-	
Etiyolojisi belirlenemeyen inme, n(%)	0	-	
Diğer nedenlere bağlı inme, n(%)	0	-	
Laboratuvar bulguları, median (IQR)			
Glukoz (mg/dL)	98,60 (89,20-134,20)	85 (81,50-91)	<0,001
HDL (mg/dL)	42 (37,40-47,95)	38 (32-45,50)	0,060
LDL (mg/dL)	124 (98,95-141,10)	123 (100-134,50)	0,888
Trigliserit (mg/dL)	102 (66-138,75)	119 (80-143)	0,518
CRP (mg/L)	5,36 (2,383-10,285)	1,2 (1-2,4)	<0,001
Folik asit (ng/mL)	8,75 (6,75-11,10)	9,08 (5,64-12,10)	0,916
Vitamin B12 (pg/mL)	296 (255-381,50)	345 (250-352,50)	0,665
Homosistein (umol/L)	12,60 (9,70-17,55)	7 (5-8,4)	<0,001
İnsülin (µU/mL)	14,80 (6,81-24)	7,4 (5-13,45)	0,029
HBA1c (%)	6,10 (5,40-7,30)	4,9 (4,6-5,2)	<0,001
HOMA-IR	3,50 (1,80-7,60)	1,60 (1,10-3,00)	0,001
Asprosin (ng/mL)	25,469 (23,261-28,443)	29,005 (24,682-39,644)	0,012
Adiponektin (mg/L)	15,507 (13,241-18,296)	16,298 (14,329-22,404)	0,126

SS: Standart sapma, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, CRP: C-reaktif protein, HOMA-IR: Homeostasis model assessment –insulin resistance index, mRS: Modifiye Rankin Skoru, IQR: Çeyrekler arası aralık

Bulgular

Bu çalışmaya yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 45 akut iskemik inmeli hasta ve 45 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışma popülasyonumuzun % 35,6'sını (n=32) kadın cinsiyet, % 64,4'ünü (n=58) erkek cinsiyet oluşturuyordu. Hastaların çalışmaya dahil edilmesinden kan toplanmasına kadar geçen ortalama süre 6 (IQR, 4,25-9) saattir. Hasta ve kontrol grubuna ait temel özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Akut iskemik inmeli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hem adiponektin hem de asprosin düzeyleri hasta grubunda daha düşüktü. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Fakat asprosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0,126$, $p=0,012$)

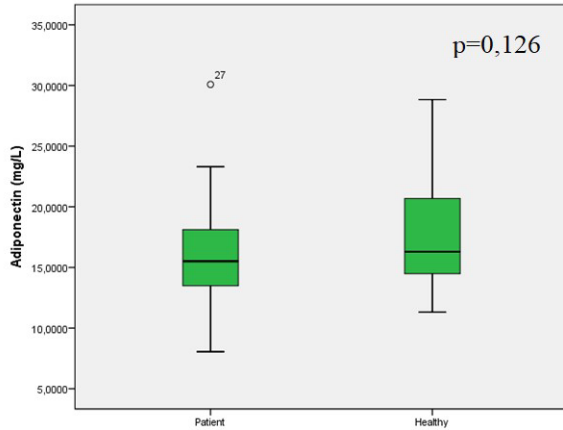
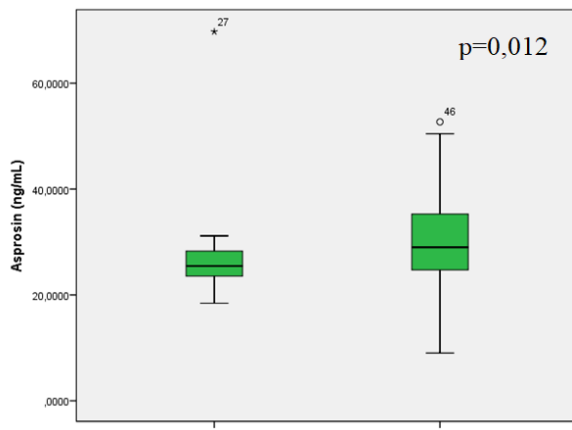
(Şekil 1, 2). Adiponektin ve asprosin seviyeleri akut iskemik inme geçiren kadın (n=16) ve erkek (n=29) hastalar arasında benzerdi (sırasıyla $p=0,162$, $p=0,803$).

NIHSS skoru ile asprosin düzeyi arasında negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p=0,004$, $r=-0,423$) (Şekil 3). NIHSS skoru ile adiponektin düzeyi arasında korelasyon yoktu ($p=0,122$, $r=-0,234$). Yani asprosin düzeyi azaldıkça NIHSS artıyor, prognoz kötüleşiyordu. Asprosin ve adiponektin düzeyi arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p < 0,001$, $r=0,667$) (Şekil 4). Asprosin ve adiponektin ile klinik ve laboratuvar verileri arasındaki korelasyon Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. İnme hastalarında Asprosin ve Adiponektin ile klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişki

	Asprosin		Adiponektin	
	r (Spearman)	p	r (Spearman)	p
VKI	-0,122	0,253	-0,099	0,352
Yaş	-0,038	0,724	-0,049	0,646
Glikoz	-0,230	0,030	-0,047	0,662
İnsülin	-0,121	0,257	-0,036	0,736
HOMA-IR	-0,16	0,130	-0,055	0,610
HDL	-0,090	0,400	-0,069	0,518
LDL	-0,012	0,909	-0,070	0,514
Trigliserit	-0,002	0,982	0,014	0,897
Vitamin B12	0,011	0,917	-0,026	0,805
Folik asit	0,119	0,264	-0,032	0,765
Homosistein	-0,144	0,177	-0,094	0,380
CRP	-0,163	0,126	-0,257	0,014
NIHSS	-0,423	0,004	-0,234	0,122
mRS (inmeden 2 ay sonra)	-0,267	0,077	-0,068	0,658
Asprosin	-	-	0,667	<0,001
Adiponektin	0,667	<0,001	-	-

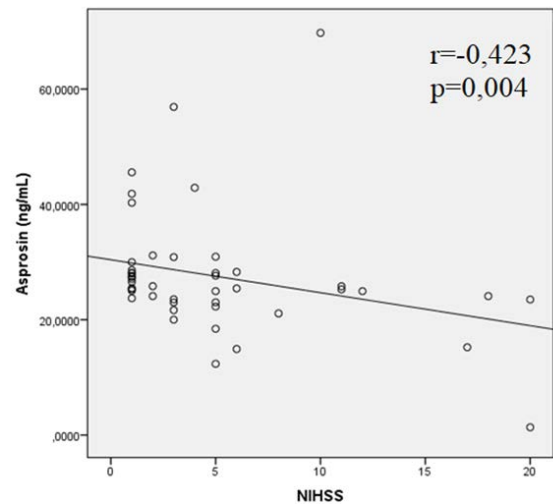
VKI: Vücut kitle indeksi, CRP: C-reaktive protein, mRS: Modifiye Rankin Skoru, HOMA-IR: Homeostasis model assessment –insulin resistance index, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

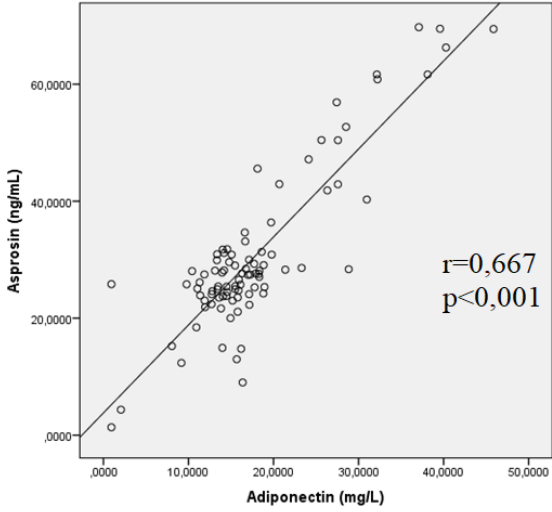
**Şekil 1.** İnme ve kontrol grubunda adiponektin serum düzeyi**Şekil 2.** İnme ve kontrol grubunda asprosin serum düzeyi

Çalışmamızda iskemik inme hastalarında HOMA-IR indeksi kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti ($p=0,001$). İskemik inme hastalarında HOMA-IR indeksi

DM'si olanlarda daha yüksek olup DM'si olan ($n=15$) ve olmayan ($n=30$) hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,062$). HOMA-IR indeksi DM'si olmayan iskemik inme hastalarında ($n=30$) kontrol grubuna ($n=45$) göre önemli ölçüde yüksekti ($p=0,026$).

Akut iskemik inmeli hastalarda asprosin ve adiponektin düzeyleri bakımından DM'si olan ($n=15$) ve olmayan ($n=30$) hastalar arasında (sırasıyla $p=0,605$, $p=0,709$), hipertansiyonu olan ($n=21$) ve olmayan ($n=24$) hastalar arasında (sırasıyla $p=0,439$, $p=0,733$), sigara kullanan ($n=27$) ve kullanmayan ($n=18$) hastalar arasında (sırasıyla $p=0,445$, $p=0,772$), koroner kalp hastalığı olan ($n=8$) ve olmayan ($n=37$) hastalar arasında (sırasıyla $p=0,342$, $p=0,824$) anlamlı fark yoktu.

**Şekil 3.** İnme hastalarında serum asprosin düzeyi ve NIHSS arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4. Asprosin ve adiponektin düzeyi arasındaki korelasyon grafiği

TOAST sınıflamasındaki inme tiplerine göre (Büyük arter aterosklerozu n=31, laküner infarkt n=11, kardiyembolik inme n=3) asprosin ve adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,983$, $p=0,560$).

Hastaların 2 ay takip sonrası fonksiyonel durumlarına bakıldığında iyi fonksiyonel durumda (mRS 0-2 arasında olanlar) olan hastalar (n=36) ile kötü fonksiyonel durumda (mRS 3-6 arasında olanlar) olanlar (n=9) arasında adiponektin ve asprosin düzeyleri bakımından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,379$, $p=0,083$).

Tartışma

Çalışmamızda serum adiponektin ve asprosin düzeyi akut iskemik inmeli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktü. Düşük asprosin düzeylerinin iskemik inme riskini arttırdığını bulduk. Yapmış olduğumuz çalışma asprosin düzeyi ile iskemik inme gelişimi arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Adiponektin proinflamatuvar sitokinleri (TNF- α ve interferon- γ gibi) baskılar, antiinflamatuvar sitokinleri (IL-10, IL-1 reseptör antagonisti gibi) indükler, insülin duyarlılığını artırır, endotelial nitrik oksit üretimini artırır ve böylece vasküler fonksiyonları iyileştirir (12). Ayrıca adezyon moleküllerini baskılayarak antiaterojenik özellik gösterir. Adiponektin adipoz dokudan salınan bir protein olup ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilecek birçok yolu olumlu şekilde etkilediği için iskemik inme karşı koruyucu bir rol oynaması beklenmektedir. Yapılan bir çalışmada düşük serum adiponektin düzeyinin iskemik inme riskini arttırabileceği ve erken iskemik inmede biyobelirteç olarak kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır (13). Çalışmamızda iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre adiponektin düzeyinin düşük çıkması iskemik inme riskini arttıracağını desteklerken bu düşüklüğün anlamlı olmaması biyobelirteç olarak kullanıma uygun olmadığını düşündürmektedir. Yapılan deneysel bir çalışmada iskemik inme oluşturulan deney hayvanlarına

adiponektin uygulaması sonrasında beyin ödeminin hafiflediği, serebral enfarktüs hacminin azaldığı, nörolojik fonksiyonların iyileştiği gösterilmiştir (14). Çalışmamızda adiponektin düzeyindeki düşüş önemli ölçüde olmadığı için bu durum koruyuculuğunun da çok etkin olmayacağını düşündürmektedir. Çalışma sonuçlarımızla benzer olarak birçok çalışma adiponektin seviyelerinin ölçülmesinin iskemik inme risk tahminine önemli ölçüde katkıda bulunmadığını göstermiştir (15–19).

Klinik çalışmalarda subklinik inflamasyonun belirteci olan yüksek düzeyde CRP ile düşük düzeyde adiponektin düzeyleri ilişkilendirilmiştir (20,21). Yapılan bir çalışmada yüksek CRP düzeyinin akut iskemik inmede kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Çalışmamızda da adiponektin düzeyi ile CRP düzeyi arasında bu sonuçlarla benzer olarak negatif bir ilişki vardı. Fakat CRP düzeyi ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Homosistein yüksekliği iskemik inme etiolojisinde rol oynayan faktörlerden biridir. Yüksek homosistein düzeyi endotel tabakasında lokal inflamasyonu arttırarak aterogenez indükleyici etki gösterir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında iskemik inme hastalarında homosistein düzeylerinin kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (23). Çalışma sonuçlarımız da bu meta-analizle benzerdi ve iskemik inme hastalarında homosistein düzeyleri daha yüksekti.

İnsülin direnci, birden fazla metabolik hastalığı olanlarda ve iskemik inmeli hastalarda yaygın olarak görülmektedir (24). Yapılan çalışmalarda diyabetik olmayan hastalarda artmış HOMA-IR indeksinin artmış iskemik inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Çalışmamızda iskemik inme hastalarında insülin direnci kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti. DM'si olan ve olmayan iskemik inme hastalarında HOMA-IR indeksi arasında anlamlı fark yoktu fakat DM'si olmayan iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre HOMA-IR indeksi anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışma sonuçlarımız diğer çalışmalarla benzerdi ve artmış HOMA-IR indeksi artmış iskemik inme riski ile ilişkiliydi. Fakat HOMA-IR ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki yoktu. HOMA-IR indeksi iskemik inme riskini arttırırken prognozu etkilememektedir.

Asprosin beyaz yağ dokusundan salgılanan bir adipositokindir. Kan insülin ve glukoz seviyesini arttıran hepatik glukoneogenez uyardığını ve pankreatik beta hücrelerinin apoptozunu doğrudan desteklediğini gösteren çalışmalar vardır (26). Asprosinin glukoneogenez ve iştah üzerindeki etkileri hala tartışmalıdır (27–29). Plazma asprosin seviyelerinin yüksek tespit edildiği bazı çalışmalar olup bu durum asprosinin diyabetik vasküler hasarda teşvik edici etkisi olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (30,31). Çalışmamızda iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre asprosin düzeyi önemli ölçüde daha düşüktü. İskemik inmeli diyabetik olan hastalarla diyabetik olmayan hastalar arasında asprosin düzeyi bakımından anlamlı fark yoktu. Minör iskemik inmeli hastalarda yapılan bir çalışmada asprosin düzeyinin iskemik inme hastalarında arttığı gösterilmiştir (32). Bu çalışmada

hastaların 1.gün asprosin düzeyinin 3.gün asprosin düzeyine göre anlamlı yüksek çıkması asprosin düzeyinin kademeli olarak azaldığını göstermektedir. Çalışma sonuçlarımızın bu çalışmadan farklı çıkmasında hastalardan ilk 48 saat içerisinde toplanan kanların değerlendirilmiş olması ve çalışma grubunun sadece minör iskemik inmeli hastalardan oluşmaması etkili olmuş olabilir. Yapılan başka bir çalışmada yine akut iskemik inme grubunda asprosin düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermiştir (33). Bu çalışmada da ilk 24 saat içinde gelen hastalar değerlendirilmiş ve trombolitik tedavi yapılan hastalarda çalışmaya dahil edilmiştir. İskemik inme hastalarında başlangıçta asprosin düzeyinin yüksek çıkıp sonra kademeli olarak düşmesi iskemik inmeye yanıt olarak vücudun doğal bir savunma mekanizması olabilir. Bu durumu netleştirmek için hastaların akut dönem ve subakut dönemde asprosin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar yapılması belirleyici olacaktır.

İskemik inme hastalarında asprosin seviyesinin düşük olması ve asprosin seviyesi ile NIHSS skoru arasında negatif korelasyon olması asprosin seviyesini arttıracak tedavi uygulamalarının endotel hasarını düzeltebileceğini ve klinik iyilik hali sağlayabileceği hipotezini desteklemektedir. Yani asprosin akut iskemik immede endotel hasarını düzelterek sakatlığın azalmasını sağlayacak yeni bir tedavi seçeneği olabilir. Asprosinin oksidatif stresi inhibe ederek mikrovasküler endotelial hasarı azalttığını gösteren deneysel bir çalışma olması da çalışma sonucumuzu destekler niteliktedir (9). Fare kardiyomyositlerinde malondialdehid ve serbest oksijen radikali oluşumunu önemli ölçüde inhibe ederek kardiyomyositleri kurtarıcı rol oynadığını gösteren başka bir çalışmada asprosinin koruyucu etkisini desteklemektedir (34). Diğer çalışmaların aksine çalışmamız iskemik inme hastalarında asprosin düzeyindeki düşüklüğün vasküler risk faktörlerini tetiklediğini, yüksekliğin ise koruyucu bir rol oynayacağını düşündürmektedir.

Dolaşımdaki yüksek asprosin düzeylerinin VKİ, insülin direnci, açlık kan şekeri, trigliserit seviyeleri ile pozitif korelasyonu olduğunu gösteren klinik kanıtlar vardır (35). Çalışmamızda bu parametrelerden sadece glikoz düzeyi ile asprosin düzeyi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon vardı. Diğer çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilme nedeni olarak çalışmalarda farklı hastalık gruplarının değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çünkü yapılan bir çalışmada diyabeti olan farelerde asprosin düzeyinin organlar arasında farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (36). Yani hastalığa göre asprosin düzeyi organlar arasında farklılık göstermektedir. Çalışma verilerimize göre düşük asprosin düzeyi iskemik inme hastaları için geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak iskemik inme riskini arttırıcı rol oynamaktadır.

Adiponektin ve asprosin arasında pozitif bir korelasyon olması, iskemik inme hastalarında asprosin düzeyinin anlamlı düşük seyretmesi, adiponektin uygulamasının deneysel çalışmalarda nörolojik fonksiyonları düzelttiğinin gösterilmesi

asprosin düzeyini yükseltecek tedaviler uygulanması durumunda hastaların klinik düzelme halinin daha belirgin olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması, hastaların eşlik eden hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar olması, adiponektin ve asprosin düzeylerinin tek bir ölçüm ile değerlendirilmiş olması ve seviyelerindeki günlük değişim hakkında verimiz olmaması gibi kısıtlılıkları vardı.

Sonuç

Çalışmamızda akut iskemik inmeli hastalarda asprosin düzeyi düşük olanlarda NIHSS skorunun daha yüksek olduğu yani düşük asprosin düzeyinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bulundu. Akut dönemdeki asprosin ve adiponektin düzeyi ile ikinci aydaki sakatlık düzeyi arasında (mRS) ise bir ilişki yoktu. Bu veriler akut dönemdeki asprosin ve adiponektin düzeylerinin inme sonrası kısa dönem prognozu belirlemede kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak uygun olmadığını göstermektedir. Asprosin seviyesini hedef alan rapötik müdahaleler felçle ilişkili sakatlığı ve mortaliteyi azaltmak için yeni bir tedavi yaklaşımı oluşturabilir. Çalışma sonucumuz asprosin hedefleyen tedavilerin akut beyin iskemisi tedavisinde kullanımının, adiponektinden daha önemli bir potansiyele sahip olduğunu ve daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Etik onam: Çalışma Atatürk Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı (07/56/04.11.2021). Çalışmaya katılan kişilerden ve/veya yakınlarından bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: F.Ş.

Literatür Tarama: F.Ş., E.E.

Tasarım: F.Ş.

Veri toplama: F.Ş., E.E.

Analiz ve yorum: F.Ş., E.E.

Makale yazımı: F.Ş.

Eleştirel incelenmesi: F.Ş., E.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı teşekkür ederiz. (Proje kod: TAB-2022-10383)

Kaynaklar

1. Parr E, Ferdinand P, Roffe C. Management of Acute Stroke in the Older Person. *Geriatrics*. 2017; 2(3):27.
2. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012; 298:229–317.
3. Thundyil J, Pavlovski D, Sobey CG, Arumugam T V. Adiponectin receptor signalling in the brain. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(2):313.
4. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(5):1930–5.

5. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003; 361(9353):226–8.
6. Miao J, Shen LH, Tang YH, Wang YT, Tao MX, Jin KL, et al. Overexpression of Adiponectin Improves Neurobehavioral Outcomes After Focal Cerebral Ischemia in Aged Mice. *CNS Neurosci Ther*. 2013; 19(12):969.
7. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of Adiponectin in Preventing Vascular Stenosis. *J Biol Chem*. 2002; 277(40):37487–91.
8. Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, Shibata R, Qiu J, Kudo C, et al. Adiponectin Prevents Cerebral Ischemic Injury Through Endothelial Nitric Oxide Synthase-Dependent Mechanisms. *Circulation*. 2008; 117(2):216–23.
9. Chen S, Wang X, Qiu CM, Hou JN, Wei XY, Xiang CX, et al. [Study of the Role and Mechanism of Asprosin/Spartin Pathway in Cardiac Microvascular Endothelial Injury Induced by Diabete Mellitus]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019; 50(6):827–34.
10. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle L; L Jaap, Biller J, Love BB, David J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24(1):35–41.
11. Brott T, Marler JR, Olinger CP, Adams HP, Tomsick T, Barsan WG, et al. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke*. 1989; 20(7):871–5.
12. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A Novel Adipokine Linking Adipocytes and Vascular Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2563–8.
13. Zhang Y-Q, Zhang Y-W, Dai J-L, Li C, Wang W-Q, Zhang H-F, et al. Serum CTRP9 and high-molecular weight adiponectin are associated with ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2022; 22(1):429.
14. Liu H, Wu X, Luo J, Zhao L, Li X, Guo H, et al. Adiponectin peptide alleviates oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation after cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating AMPK/GSK-3 β . *Exp Neurol*. 2020; 329:113302.
15. Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, Cushman M, Rohan TE, McGinn AP, et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: Results from the women's health initiative. *Stroke*. 2011; 42(7):1813–20.
16. Khalili P, Flyvbjerg A, Frystyk J, Lundin F, Jendle J, Engström G, et al. Total adiponectin does not predict cardiovascular events in middle-aged men in a prospective, long-term follow-up study. *Diabetes Metab*. 2010; 36(2):137–43.
17. Arregui M, Buijsse B, Fritsche A, Giuseppe R Di, Schulze MB, Westphal S, et al. Adiponectin and risk of stroke : Prospective study and meta-analysis. *Stroke*. 2014; 45(1):10–7.
18. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Adiposity, adipokines, and risk of incident stroke in older men. *Stroke*. 2013; 44(1):3–8.
19. Ogorodnikova AD, Wassertheil-Smoller S, Mancuso P, Sowers MR, Rajpathak SN, Allison MA, et al. High-molecular-weight adiponectin and incident ischemic stroke in postmenopausal women: A women's health initiative study. *Stroke*. 2010; 41(7):1376–81.
20. Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(3):574–90.
21. Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, et al. Significance of plasma adiponectin for diagnosis, neurological severity and functional outcome in ischemic stroke — Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS). *Metabolism*. 2014; 63(9):1093–103.
22. Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wiancka A, Zareba K, Puz P, et al. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019; 70(2).
23. Zhang T, Jiang Y, Zhang S, Tie T, Cheng Y, Su X, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(12).
24. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, et al. Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke. *Neurology*. 2003; 60(9):1447–51.
25. Jing J, Pan Y, Zhao X, Zheng H, Jia Q, Mi D, et al. Insulin Resistance and Prognosis of Nondiabetic Patients with Ischemic Stroke: The ACROSS-China Study (Abnormal Glucose Regulation in Patients with Acute Stroke Across China). *Stroke*. 2017; 48(4):887–93.
26. Wang R, Hu W. Asprosin promotes β -cell apoptosis by inhibiting the autophagy of β -cell via AMPK-mTOR pathway. *J Cell Physiol*. 2021; 236(1):215–21.
27. Romere C, Duerschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell*. 2016; 165(3):566–79.
28. Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol*. 2019; 234(11):20888–99.
29. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, et al. OLF1R3 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab*. 2019; 30(2):319–328.e8.
30. Li X, Liao M, Shen R, Zhang L, Hu H, Wu J, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators Inflamm*. 2018;2018(1):7375294.
31. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta*. 2019; 489:183–8.
32. Güler S, Güler Ş. The evaluation of serum asprosin concentration in minor ischemic stroke. *PONTE Int Sci Res J*. 2021; 77(6).
33. Lei S-F, Li bin-G, Zhou J, Wang D-K, Luo Z. Serum asprosin levels in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Asia*. 2023;28(1):81–8.
34. Feng J, Yang Y, Yang Y, Pei H. GW29-e0080 The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 16; 72(16):C2.
35. Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, Lari Najafi M, Gohari A, Behroozikhah MR, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12(1):1–8.
36. Kocaman N, Kuloğlu T. Expression of asprosin in rat hepatic, renal, heart, gastric, testicular and brain tissues and its changes in a streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Tissue Cell*. 2020; 66:101397.

Öğrenme ve Bellek Deneylerinde Deney Hayvanlarına Yaklaşım ve Deney Modellerinin Değerlendirilmesi

Approach to Experimental Animals in Learning and Memory Experiments and Evaluation of Experimental Models

Melek ALTUNKAYA¹ 

¹Selçuk Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Konya, TÜRKİYE

Öz

Öğrenme ve bellek, canlıların yeni bilgiler ediniş depolanmasını ve gerektiğinde geri çağırmasını sağlayan ve yaşamlarını sağlıklı bir şekilde devam ettirebilmeleri için gerekli olan bir süreçlerdir. Öğrenme ve bellek ile ilgili beynimizin ana bölümleri amigdala, hipokampus, beyincik ve prefrontal kortektir. Bu alanlardaki bozulmalar öğrenme ve bellek mekanizmalarını etkilemektedir. Hayvan çalışmaları insanlarda öğrenme ve bellek bozukluklarının patofizyolojisi hakkında önemli bilgiler sunarak tedavi için yeni farmakolojik ajanların keşfedilmesine katkıda bulunur. Ancak hayvan çalışmalarına başlamadan önce yapılacak çalışmanın amacını ve bu amaca ulaşabilmek için çalışmada hangi tür deney hayvanının kullanılacağını ve bu tür deney hayvanında hangi test ve modelin uygun olduğunu belirlemek, seçilen hayvan türünde modelin geçerliliği ve güvenilirliği hakkında bilgi sahibi olmak oldukça önem arz eder. Bu amaçla bu derlemede, deney hayvanlarında yaygın olarak kullanılan öğrenme ve bellek modelleri ve testleriyle ilgili temel bilgilerin sunulması ve testler arasında bir kıyaslama yapma imkanının sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Öğrenme, Bellek, Öğrenme ve Bellek Testleri, Hayvan Davranışı

Abstract

Learning and memory are processes that enable living beings to acquire and store new information and recall it when necessary, and are necessary for them to continue their lives in a healthy way. The main parts of our brain related to learning and memory are the amygdala, hippocampus, cerebellum and prefrontal cortex. Deteriorations in these areas affect learning and memory mechanisms. Animal studies provide important information about the pathophysiology of learning and memory disorders in humans and contribute to the discovery of new pharmacological agents for treatment. However, before starting animal studies, it is very important to determine the purpose of the study to be conducted, which type of experimental animal will be used in the study to achieve this purpose, which test and model are appropriate for this type of experimental animal, and to have information about the validity and reliability of the model in the selected animal species. For this purpose, this review aims to present basic information about learning and memory models and tests commonly used in experimental animals and to provide the opportunity to make a comparison between the tests.

Keywords: Learning, Memory, Learning and Memory Tests, Animal Behavior

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Melek ALTUNKAYA
Selçuk Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Konya, TÜRKİYE

E-mail: melek.batakci@selcuk.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 20.05.2024

Kabul tarihi / Accepted: 21.10.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1487260

Giriş

Fizyolojinin 1890'larda ayrı bir akademik disiplin olarak kurulmasıyla birlikte öğrenme ve bellek ile ilgili yapılan çalışmalar artmıştır. William James, 1890'da "Fizyolojinin Prensipleri" adlı eserinde öğrenmeye geniş yer ayırmıştır (1, 2). Bellek geçmiş yaşantıların, öğrenilen konuların, deneyimler sonucunda geliştirilen veya değiştirilen davranışların hatırlanması (geri çağırma) yetisidir ve insanlar için toplumsal yaşam gereği büyük öneme sahiptir (3). Basitçe bellek dış dünya hakkındaki bilginin kodlandığı, saklandığı ve geri çağırıldığı süreçtir (4). Öğrenme ise çevresel uyarılara bağlı olarak değişmiş davranışsal yanıt kazanımıdır. Nörofizyolojik açıdan öğrenme, sinir sisteminde gelişen elektriksel, kimyasal ve yapısal bazı değişiklikler sonucunda yeni sinaptik bağlantıların kurulması olarak tanımlanmaktadır (5, 6). Bellek farklı özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Belleğin zamansal değerlere göre sınıflandırılması genel olarak kabul görmüşken, içeriğe dayalı ayırım üzerinde açıklık sağlanamamıştır. 19. yy'de Hering, Ebbinghaus ve ardından Atkinson ve Shiffrin tarafından belleğin zamansal sınıflaması yapılmıştır (7, 8). Bu sınıflamaya göre bellek duysal bellek, kısa süreli (çalışma belleği) ve uzun süreli bellek olarak üç grupta tanımlanmıştır (7).

Belleği içeriğine göre sınıflandırdığımızda ise ikiye ayrılır. Birincisi açık (ifade edilen, declarative) bellek, ikincisi örtük (ifade edilemeyen, non-declarative) bellektir (9). Açık bellek kabaca bilgi ile ilgilidir ve epizodik (olaysal) bellek ve semantik (anlamsal) bellek olarak ikiye ayrılır (9). Epizodik bellek, bir olayın ne zaman, nerede gerçekleştiği ve nasıl bir olay olduğu hakkında içeriksel bilgiyi kapsar (10, 11). Semantik bellek ise dünyaya ait gerçekler hakkında bilgi içerir (10). Örtülü bellek ise kabaca beceriler ile ilgilidir ve bireyin bilgiyi edinme sürecinin ve hatta böyle bir bilgiye sahip olduğunun bile farkında olmaması anlamındadır (3, 12). Çalışmalar belleğin tek bir bölgede olmadığı farklı ve çoklu beyin sistemleri tarafından desteklendiği konusunda fikir birliğine varmıştır. Beynin hafızayla ilgili ana bölümleri beyincik, hipokampus, prefrontal korteks ve amigdaladır (13). Beyincik beceri gerektiren hareketlerin koordinasyonu ve denge kontrolüyle ilişkilendirilse de (14, 15) prosedüral bellek (işlemsel bellek) sistemini de desteklemektedir (16). Prosedüral bellek, uyarıların tekrarı ve becerilerin sürekli pratik edilmesiyle güçlenen bir bellek türüdür (bisiklete binme ve beceri gerektiren oyun oynama gibi) (16, 17). Prosedüral belleğin özelliklerinden biri tekrarlanan uygulama ihtiyacıdır (16, 17). Hipokampus, görsel-uzaysal işleme ve kısmen de "çalışan" belleğe ilişkin bir yapıdır (11, 18) Hipokampus uzunlamasına bir eksenle bölündüğünde arka hipokampus belirli anılardaki görsel-uzaysal ayrıntılarla ilişkilirken, ön hipokampus bir yerin genel kavramını hatırlamakla ilişkilidir (19). Yaşanan anıların ve yaşadıkları mekanların geri çağırılmasına yardımcı olduğu için hipokampus epizodik bellekle ilişkilidir (11, 18).

Epizodik çıkarımda, hipokampus, mevcut olayları önceki bilgiyle ilişkilendirerek bütünleştirmek ve kodlamak için

ventromedial prefrontal korteks ile etkileşime girerek genellemeye katkıda bulunur (20). Ventral prefrontal korteks, önceden öğrenilmiş şemanın hatırlanmasıyla ilişkilidir. Medial temporal yapılarla sağlam bağlantıları vardır ve daha önce gerçekleşmiş bir şeyi tanımaya yardımcı olurken, bununla ilişkili bazı ayrıntıları hatırlayarak, zaten bildiğimizi düşündüğümüz şeylerdeki boşlukları doldurmaya yardımcı olur (21). Amigdala acı, korku ve haz gibi hafızanın duygusal bileşenlerini işler (22). Amigdala olaya karşı güçlü veya zayıf bir duygusal tepkiye sahip olup olmadığına dayanarak hatıraların nerede depolanacağına belirlenmesinde rol oynar (22, 23).

Deney hayvanlarında bellek Morris su labirenti, Barnes labirenti, yeni obje tanıma ve yeni yer bulma testleri, T labirenti, Y labirenti ve radyal 8 kollu labirent gibi testler kullanılarak değerlendirilir (24-26). Bu çalışmada bu testlerin uygulama şekilleri, kullanıldığı çalışmalar ve aralarındaki farklar incelenmiştir.

Öğrenme ve Bellek Modelleri

Davranış deneylerinde deney hayvanının barındığı odada yapılmayacaksa, deney hayvanının testten önce deney yapılacak oda da en az 30-60 dk boyunca odaya alıştırılması gereklidir (27-29). Bu esnada araştırmacı odada kalabilir ancak bu süre zarfında sessiz kalmalıdır. Deneyin yapılacağı araç bir önceki kullanımdan sonra koku alma işaretlerini en aza indirmek için %70 etanol ile temizlenip kurulmalıdır ve etanol ile temizleme sonrası deney hayvanlarında etanolün irrite edici kokusunun giderilmesi için ıslak bir bezle kurulması önerilmektedir (27-29). Ayrıca deney hayvanında sirkadiyen ritimler nedeniyle gün boyunca aktivite seviyelerinde meydana gelen değişiklikler hesaba katmalı ve deney her gün aynı saatte yapılmalıdır (genellikle sabah saatleri tercih edilir) (30, 31).

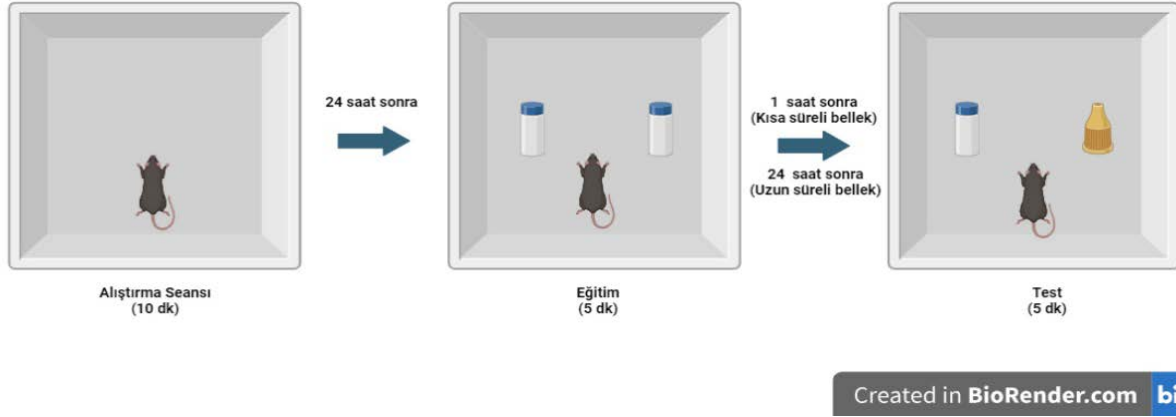
Morris Su Labirenti (Morris Water Maze (MWM))

Morris su labirenti (MWM) davranış çalışmalarında, kemirgenlerde yaşlanmanın, deneysel lezyonların, nörodejeneratif hastalıkların (örn. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, şizofreni) ve ilaç etkilerinin değerlendirilmesinde 25 yılı aşkın süredir yaygın şekilde kullanılan ve kabul gören bir test olmuştur (32-34). 1982'den bu yana, bu modelin kemirgenlerde uzamsal öğrenme ve hafızayı değerlendirmek ve karşılaştırmak için kullanıldığı 2500'den fazla dergi makalesi literatürde bulunabilir (35, 36).

Protokol, içi su dolu havuza yerleştirilmiş gizli platformun yerinin öğrenilmesi ve sonra öğrenilen yerin hatırlanması esasına dayanır (24, 34). Gizli platformun yerini öğrenmek kavramsal ilişkili fikir yürütülerek bilişsel stratejiyi kullanmayı gerektiren bir performanstır (24, 37). Test için silindirik şekilde bir havuz kullanılır. Havuz paslanmaz çelikten olabileceği gibi plastikten de olabilir. Havuzun veya hedef platformunun ne büyüklükte olması gerektiğine dair kesin standartlar yoktur (38). Ancak Morris'in ilk havuzun çapının 132 cm olması ve ilk metodolojik makalesini yayınladığında,

Ennaceur ve Delacour tarafından tanımlanmıştır (44). Bu test, öğrenmenin ve belleğin farklı aşamalarını (edinim, pekiştirme veya hatırlama) incelemek, farklı bellek türlerini (uzamsal bellek) değerlendirmek veya hafızada tutmanın farklı aralıklarını (kısa süreli hafıza ve uzun süreli hafıza) değerlendirmek için kullanılır (45, 46). Bu nedenle öğrenme ve hafızadaki farmakolojik, genetik ve nörolojik değişiklikleri incelemek için tercih edilebilir. Deney hayvanının yeni bir nesneyi araştırmaya tanıdık bir nesneden daha fazla zaman harcama eğilimine dayalı olarak hipokampüse bağlı tanıma

hafızasını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir davranış testidir (29, 47). Teste kullanılan kutu plastik, pleksiglas veya tahtadan olabilir. Kutunun ebatları çalışmalara göre ve deney hayvanının türüne göre değişmektedir. Eğer çalışmada sıçan kullanılacaksa; 66 x 56 x 30 cm (48), 40 x 50 x 50 cm (47) ve 50x50x46 cm (49) ebatlarında kutular kullanılabilir. Eğer deney hayvanı olarak fare kullanılacaksa yaklaşık 30 cm x 23 cm x 21,5 cm ebatında kutu (50) yada 40 cm x 40 cm x 40 cm ebatlı kutu tercih edilebilir (Şekil 2) (51).



Şekil 2. Yeni Nesne Tanıma Protokolü (BioRender programında çizilmiştir).

Deneye başlamadan önceki gün alıştırmaya günüdür (29). Deney hayvanında oluşabilecek her türlü stresi veya kaygıyı azaltmak için deneyin yapılacağı boş kutuda 5-10 dk bekletilir (29). Deneyde kullanılacak ideal nesnenin ağırlığı deney hayvanı tarafından yerinden oynatılmayacak kadar ağır olmalıdır (29). Nesnenin cam veya metal olarak seçilmesi hem malzemelerde kolayca oluşabilecek deformitelerin hem de koku muhafazasının önüne geçtiği için daha uygundur (29). Ertesi gün, yani tanıma seansı, iki özdeş nesne (A1 ve A2), açık alanın duvarlarından yaklaşık 10 cm uzakta, zıt köşelerde ya da iki komşu kenara denk gelecek şekilde yerleştirilir (28, 29). Daha sonra kutuya sıçan konulup 5 dakika kutuda tutularak nesnelere keşfetmesine izin verilir ve kutudan çıkarılır. Eğer kısa süreli bellek değerlendirilecekse tanıma seansından 60 dk sonra aynı nesne ve yeni bir nesne konarak (diğerleriyle aynı yere) sıçan tekrar kutuya konulur ve 5 dk kutuda tutularak nesnelere incelenme davranışı kaydedilir (28, 42). Uzun süreli bellek için tanıma seansından 24 saat sonra aynı nesne ve yeni bir nesne konarak (diğerleriyle aynı yere), sıçan 5 dakika kutuda tutularak ve nesnelere incelenme davranışı kaydedilir (28). Nesnelere keşfetmek için harcanan zamanı ölçerken nesnenin koklanması, nesneye bakmak, yalamak, dokunmak keşif davranışı olarak tanımlanırken nesneye yaslanmak, ayakta durmak veya üzerinde oturmak keşif davranışı olarak kabul edilmez (28, 48) Deneyde iki indeks kullanılır; 1. Yüzde tanıma indeksi (Recognition Index – RI) hatırlamanın temel göstergesi olarak görülür ve yeni nesneyi inceleme süresinin toplam nesne inceleme süresine bölünmesinden sonra 100 ile çar-

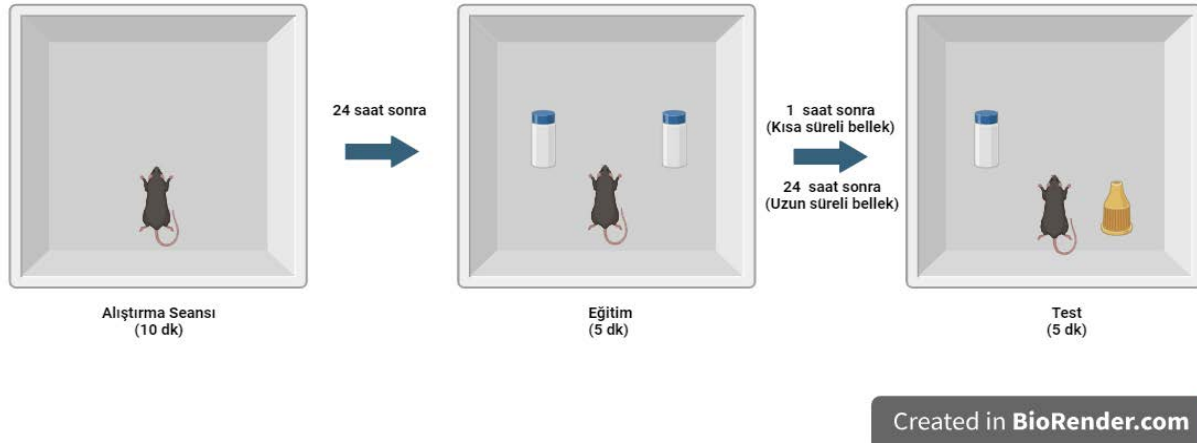
pılarak hesaplanır. %50'nin üzerindeki bir değer, yeni konum veya nesnenin daha fazla araştırıldığını gösterir (29, 52, 53). 2. Ayrım indeksi yeni nesnelere üzerinde harcanan süre ile tanıdık nesne ile geçirilen süre arasındaki farkın her iki nesneyi keşfetmek için harcanan toplam süreye bölünmesiyle hesaplanır (29, 52, 53). Pozitif bir değer, yeni nesneyi araştırmak için daha fazla süre harcadığını gösterir. Ayrımcılık indeksinin sıfır olması, her iki nesneyle harcanan sürenin eşit olduğunu gösterir (29, 52, 53).

Yeni Yer Bulma Testi (Novel Location Recognition Test (NLRT))

Yeni yer bulma testi büyük ölçüde hipokampal aktiviteye dayanan uzamsal öğrenmeyi değerlendirir (29, 54). Yeni nesne tanıma testinde olduğu gibi deneye başlamadan bir gün önce alıştırmaya seansı olarak hayvanın deneyin yapılacağı kutuyu boş olarak 10 dk keşfetmesine imkân sağlanır (29). Ertesi gün yani tanıma seansı iki özdeş nesne (A ve A'), açık alanın duvarlarından yaklaşık 10 cm uzakta, zıt köşelerde ya da iki komşu kenara denk gelecek şekilde yerleştirilir (28). Deney aşamasında aynı iki özdeş nesne kullanılır fakat nesnenin birisinin yeri önceki konuma göre farklı bir yere konulur (28) (Şekil 3). Daha sonra nesnelere keşfetmeye harcanan zaman, NORT testinde anlatıldığı gibi hesaplanır.

Recognition İndeks = yeni konumda geçirilen süre / yeni konum + tanıdık konumda geçirilen süre x 100

Ayrım İndeksi = yeni konumda geçirilen süre - tanıdık konumda geçirilen süre / yeni konum + tanıdık konumda geçirilen süre.



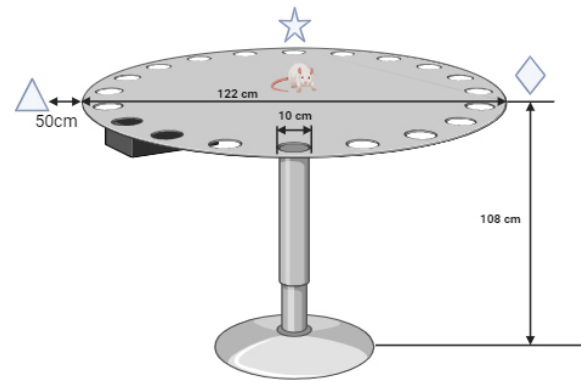
Şekil 3. Yeni Yer Bulma Protokolü (BioRender programında çizilmiştir).

Barnes Maze Task (BM)

İlk kez 1979'da Carol Barnes tarafından tanımlanmış olmasına rağmen, kullanılması neredeyse yirmi yıl sonra kabul görmüştür (55, 56). Mekansal öğrenmeyi değerlendirmek, yaşlılık, nörogelişimsel bozukluklar, zihinsel gerilik gibi pek çok öğrenmenin bozulduğu patolojik durumları değerlendirmeye olanak tanır (57, 58). Suda yüzdürme işlemi olmadığı için Morris su labirentine göre daha az streslidir (59). Ancak deneylerde Morris kadar tercih edilmemektedir (60, 61). Bu testin tercih edilmemesinin altında yatan nedenler arasında genetik değişimlere daha az duyarlı olmasıdır. Yapılan bir çalışma Tg2576 farelerinde (Alzheimer hastalığının bir modeli) uzamsal hafıza bozukluklarını tespit etme olasılığının, BM kullanıldığında (T labirenti veya Morris su labirentiyle karşılaştırıldığında) daha düşük olduğu gösterilmiştir (60, 61). Deney için kullanılacak platform ahşap, plastik, polietilen, pleksiglas veya metalden yapılabilir. Rengi genellikle beyaz (62) tercih edilebileceği gibi gri yada siyah olabilir (63, 64). Ancak deney hayvanı kaçış için karanlık ortamı tercih etmesinden dolayı kaçış deliği kutusu siyah renkte olmalıdır. Düzenek üzerinde 20 tane her biri 10 cm çapta delik bulunan 122 cm çapında açık dairesel bir platformdan oluşur (64, 65). Bazı düzenekler 18 deliklide olabilir (Şekil 4) (61) Platformun yerden yüksekliği 108 cm dir (64, 65).

Bu deliklerden sadece bir tanesinin altında siyah renkte gömme bir kaçış kutusu bulunur. Dairesel platformdan 50 cm uzakta dört proksimal görsel ipucu yerleştirilir. Hayvanlara testin başlamasından bir gün önce alıştırma yaptırılır. Alıştırma seansları farklılık gösterebilir, örneğin bir çalışmada sadece 2 dk kaçış kutusunda deney hayvanı tutulurken (66) bazı çalışmalarda ise alıştırma süresinde bir hayvanı 1-2 dakika kaçış kutusunu bulmak için platforma yerleştirip ardından 2 dakika kaçış kutusunda kalmasına izin verilir (61, 67, 68). Test gününde her bir hayvan ilk olarak labirentin merkezine yerleştirilmiş olan 20 cm çapında ve 30 cm yüksekliğinde dairesel şeffaf olmayan bir tutma kutusunda 30 saniye boyunca tutulur. Daha sonra tutma kutusu kaldırılarak hayvanın platformun merkezinden kaçış deliğine doğru yolunu bulması kaydedilir. Deney hayvanının ka-

fasının yönü her denemede rastgele değiştirilir. Kaçış deliğine ulaşıldığında hayvanın 2 dakika orada kalmasına izin verilir, ardından 15 dk (bazı çalışmalarda bu süre 30 dakikadır (69)) dinlenme süresi için kendi kafesine alınır (61). Başka protokollerde ise deneme, hayvan kaçış kutusuna girdiğinde sona erer veya 3 dk geçmesi beklenir nu süre içinde kaçış kutusunu bulamayan hayvan, araştırmacı tarafından kutuya yerleştirilir ve çıkarılmadan önce 15 saniye orada kalmasına izin verilir (56). Test 5 gün boyunca günde iki deneme şeklinde yapılır. Her denemede iki ölçüm kaydedilir. Birincisi kaçış kutusunun bulma gecikmesi, ikincisi ise her bir hayvanın yaptığı hataların sayısı (56, 61). Hata, kaçış kutusu üzerindeki delik dışında herhangi bir deliğin kafa dürtmesiyle keşfedilmesi olarak tanımlanır (56, 61).



Şekil 4. Barnes Maze Task (BioRender programında çizilmiştir).

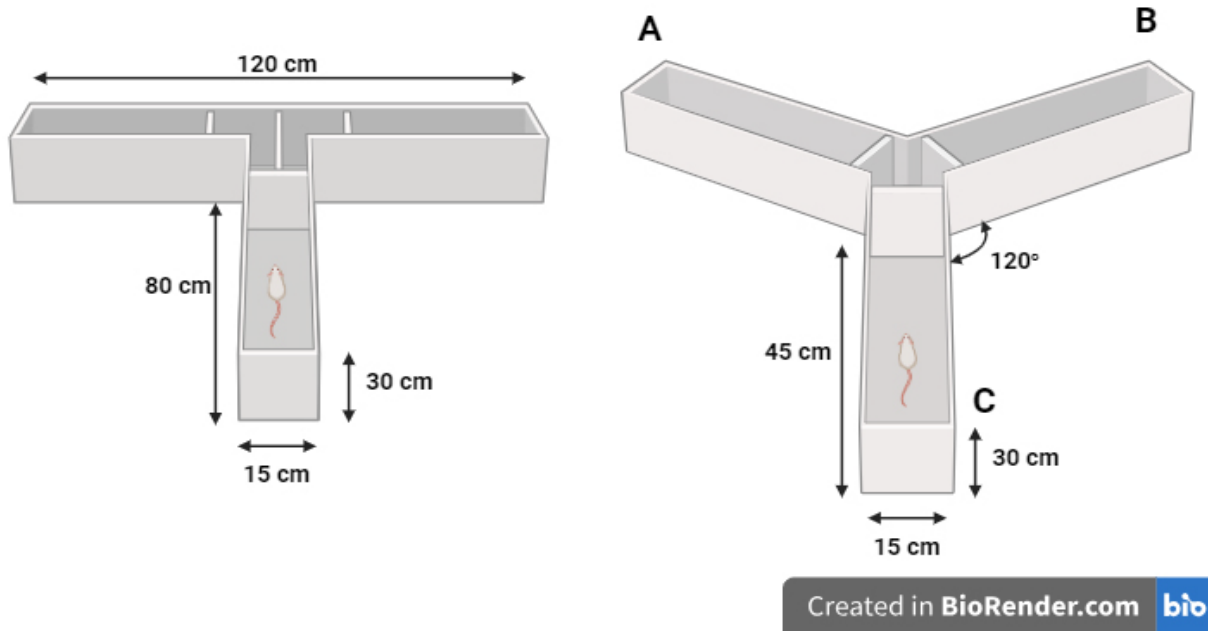
T Labirenti ve Y Labirenti

Şu anda kullanılan labirentlerin çoğunluğu 20. yy. başında yapılan çalışmalarda kullanılan labirentler olmakla birlikte daha önce geliştirilen labirentlerin modifikasyonlarıdır. T-Y-W maze, tekrarlı T ve Y maze gibi pek çok labirent bulunmaktadır. Bu kısımda sık tercih edilen yön bulma öğrenimi ve hafıza çalışmalarında kullanılan T ve Y labirent deneylerinden bahsedilecektir. Hayvanların doğuştan gelen araştı-

macı yapısı gereği ilk seferde örneğin sola gitmeye karar veren hayvan ikinci sefer sağı tercih etme olasılığı daha yüksektir (70). Yani, labirentin en son ziyaret edilen kolu en iyi bilinenidir ve bu nedenle tekrar keşfedilme olasılığı daha düşüktür (71). T labirentinin tanıtılmasıyla birlikte başka bir ikili karar labirenti olan Y labirenti geliştirildi (72). T labirente göre Y labirentin kollarının 120°'lik açığı sahip olması labirenti deney hayvan için daha doğal hale getirerek öğrenme süresinin kısalmasını sağlar (73). Y labirenti farelerde kısa süreli hafızayı, referans bellek, çalışan bellek ölçümlerini değerlendirmek için kullanılabilir (26). Farelerin ve kemirgenlerin daha önce ziyaret edilmemiş alanları keşfetmeye yönelik doğuştan gelen merakı vardır (74). Test fare-

lerinin eğitimi sırasında bir kolu kapalı olacak şekilde Y labirentine yerleştirilir. Çalışma belleği ve dolayısıyla prefrontal kortikal işlevleri sağlam olan bir fare, daha önce ziyaret ettiği kolu hatırlamalı ve hangi kolu keşfetmediğini hatırlayıp bu kolu daha sık ziyaret etmelidir (31).

Labirent ahşap ya da koyu renk pleksiglastan yapılması uygundur. T labirent fareler için 30 cm × 10 cm × 20 cm (75) iken, sıçan çalışmaları için T labirent 80 cm × 15 cm × 30 cm, ya da 120 cm × 10 cm × 30 cm, seçilebilir (Şekil 5a) (70). Sıçan için Y labirent aparatı siyah pleksiglastan yapılmış, merkezi bir birleştirme bölgesi etrafında 120° aralıklarla düzenlenmiş üç özdeş koldan 45 cm × 15 cm × 30 cm, olabilir (Şekil 5b) (31).



Şekil 5. T Labirenti ve Y Labirenti (BioRender programında çizilmiştir).

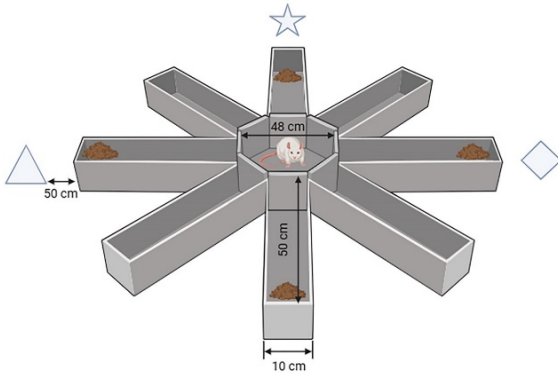
Y labirentinin modifiye formları vardır 1. Model: Y labirenti otomatik bir davranış kabul edip eğitim gerektirmeden test aşamasına geçilir. Önce Şekil 5b'de olduğu gibi labirent kolları isimlendirilir. Araştırmacıya yakın kola (örneğin A kolu) sıçan yerleştirilip 8 dk boyunca sıçanın girmiş olduğu kollar kaydedilir (43). Labirent koluna bir giriş sıçanın dört uzvunun da o kol içinde olması olarak tanımlanır. Eğer sıçan labirentin bir kolunda saklanıp 60 saniyeden fazla aynı noktada hareketsiz kalırsa (labirent deney sonrası iyi temizlenmemesinden dolayı veya odanın dışındaki yüksek bir sesten dolayı hayvan korkabilir ve labirentte hareketsiz kalabilir) sıçan Y labirentinin merkezine doğru hareket ettirilip deneye devam edilir (31). Uzamsal biliş hesaplanırken başarılı değişimlerin sayısının toplam giriş sayısının iki eksiğine bölünmesiyle hesaplanır. Örnek verecek olursak hareketler ACABCABAB-CABC olarak kaydedilmişse, spontane değişimi hesaplarken ilk iki başlangıç konumunu dikkate alınmaz (payda 11 hareket olacak şekilde). Doğru hareketlerin sayısını sayın (doğru hareketler = 8). Yüzde doğruluk: $8 / (13 - 2) \times 100 = \%72,7$ (31, 76). 2. Model ; Y-Labirent'in kollarından birinin bloke edilip

kemirgenin kalan iki kolu keşfetmesine izin verilir ve ardından üçüncü kola erişimin yeniden açılması ve kemirgenin üçüncü yeni kolda ne kadar süre geçirdiğinin değerlendirilmesini içerir (77). Eğitim aşaması sırasında, başlangıç koluna yerleştirilir ve kollardan biri (yani yeni kol) kapalı olarak 10 dakika boyunca labirenti keşfetmelerine izin verilir. Daha sonra sıçanlar, daha önce bloke edilen kolun erişilebilir olduğu ertesi günkü test aşamasına kadar ev kafesine geri gönderilir. Ertesi gün sıçanların 8 dakika boyunca tüm kolları incelemesine izin verilir (78). 3. modelde ise Y-Labirent yeni bir nesnenin veya yiyeceğin uyarıcı olarak kollardan birine yerleştirilerek sıçanın keşif modelinin gözlemlenmesi temeline dayanır (77).

Radyal Kollu Labirent (Radial Arm Maze (RAM))

Olton ve Samuelson tarafından 1976 yılında geliştirilmiş olup RAM, BM ve MWM'nin geliştirilmesinden önce mekansal öğrenme ve hafızanın değerlendirilmesi için geçerli bir testtir (36, 38). RAM, merkezi boşlukta sekizgen bir merkez ve bu

merkezden 45'er derecelik eşit açılarla yayılan üstü açık sekiz adet kapalı koldan oluşur (79-82). RAM pleksiglastan veya tahtadan yapılabilir. Çalışmalarda farklı ebatlarda yapılmış RAM'ler görülmektedir (79-82). 30 cm yarı çaplı merkeze bağlı, 50 cm uzunluk ve 12 cm genişlikte kollar olabileceği gibi (80), 24 cm yarı çaplı merkeze bağlı, 50 cm uzunluk ve 10 cm genişlikte kollar (81) ya da 45 cm yarı çaplı merkeze bağlı, 58 cm uzunluk ve 16,5 cm genişlikte kollar (82) olabilir. Testin platformunun yerden yüksekliği 50-80 cm arasında seçilmektedir (Şekil 6) (83, 84). Testten önce aksi belirtilmediği sürece deney hayvanlarının vücut ağırlıklarını başlangıç kilosunun %80-85'ine indirmek için hayvanların yemeleri kısıtlanır (79, 83-85). Deney aşamasının günleri çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte (79, 81, 86) üç aşamadan oluşur 1. aşama: alıştırma ya da ön eğitim aşaması 2. aşama: eğitim aşaması 3. aşama: test aşamasıdır (79, 81, 84). İlk iki gün hayvanlar alışma seansında 5-10 dk labirentin merkezine bırakılır (79, 84). Üçüncü günden itibaren beş gün boyunca, rastgele seçilmiş dört kola yiyecek konularak bu kollar açık tutulur; diğer dört kol kapatılır (79). Merkeze bırakılan hayvanların kollarındaki yemleri bulmaları beklenir. Test, hayvanın dört koldaki yiyeceği bulması ya da 10 dk sürenin tamamlanmasıyla sonlandırılır (79, 81). Sekizinci günden itibaren, kapalı tutulan diğer dört kol açılır; ancak bu kollara yem konulmaz (79). RAM'de değerlendirilen parametreler, kol girişleri (dört pençenin de o kola yerleşmesiyle sayılır); kol gecikmeleri (üç mevcut yiyecek ödülünü bulmak için geçen maksimum süre) ve dikilme sayısı değerlendirilir (79, 83). Eğer deney hayvanı yemli kollara yeniden giriş yaparsa çalışma belleği hatası olarak puanlanır, yemsiz kollara giriş yaparsa referans belleği hatası olarak puanlanır (83, 84). Testi tamamlama süresi olarak dört koldaki yiyeceği bulma süresi puanlanır (79). Örneğin, hayvan 10 dakika süresinde toplam 6 kola girmiş ise cevap gecikmesi; $600/6=100'$ dür (Labirentte geçirilen toplam süre saniye çevrilir/toplam girilen kol sayısına bölünür). Başka bir örnek verecek olursak, hayvan toplam 8 kolu hatalı girişler de dahil olmak üzere toplamda 12 giriş sayısı ile tamamlamış ve tüm girişleri 480 saniyede sonlandırmış ise, cevap gecikmesi, $480/12=40'$ dür.



Şekil 6. Sekiz Kollu Labirent (BioRender programında çizilmiştir).

Sonuç

Bu derlemede beynin öğrenme ve hafıza ilgili ana bölümleri olan amigdalada, hipokampusüte, beyincik ve prefrontal korteksite meydana gelebilecek hasarların tespitinde davranış ve sinirbilim araştırmalarında kullanılan basit ve karmaşık labirentlere genel bir bakış sunulmuştur. Bu modellerin güvenilir ve geçerli bir şekilde kullanılabilmesi için hayvan deneyinde elde edilen sonuçların, gözlemlenen hastalık veya durumun gerçekten de deneysel olarak oluşturulduğunun doğrulanmasına ihtiyaç duyulabilir bu doğrulama patolojik çalışmalarla yapılabilir. Ayrıca bu derlemede öğrenme ve bellek modellerinde kullanılacak hayvanın türüne, test esnasında kullanılan nesnelerin cinsinin seçimine, kullanılacak prosedürün ve değerlendirilecek parametrelerin araştırmanın amacına göre ve en önemlisi labirentlerin sorgulanacak biliş türüne göre seçilmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.A.

Literatür Tarama: M.A.

Tasarım: M.A.

Veri toplama: M.A.

Analiz ve yorum: M.A.

Makale yazımı: M.A.

Eleştirel incelenmesi: M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Sweatt JD. Mechanisms of memory: Academic Press; 2009.
2. James's W. Principles of psychology: British Royal Archives; 1863.
3. Özen NE, Rezaki M. Prefrontal korteks: Bellek işlevi ve bunama ile ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi. 2007;18(3):262-9.
4. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. J Science. 2001;294(5544):1030-8.
5. Hall JE, Guyton AC. Medical physiology Amsterdam: Elsevier Saunders; 2006.
6. Berktaş F, Kıroğlu O, Aksu F. Antidepresan ilaçların öğrenme ve bellek mekanizmasına etkileri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2017;26(2):178-206.
7. Jawabri KH, Cascella M. Physiology, explicit memory. StatPearls [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554551/>.
8. Cascella M, Al Khalili Y. Short-term memory impairment. StatPearls [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545136/>.
9. Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. Journal of experimental psychology Learning, memory, and cognition. 1985;11(3):501-18.
10. Danieli K, Guyon A, Bethus I. Episodic memory formation: A review of complex hippocampus input pathways. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2023;126:110757.
11. Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L. Episodic memory and beyond: The hippocampus and neocortex in transformation. Annual review of psychology. 2016;67:105-

- 34.
12. Robertson LT. Memory and the brain. *Journal of dental education*. 2002;66(1):30-42.
 13. Pape H-C, Pare D. Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiological reviews*. 2010;90(2):419-63.
 14. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *J Neuroscience letters*. 2019;688:62-75.
 15. Ivry R, Fiez J. Cerebellar contributions to cognition and imagery. 2000. In: *The Cognitive Neurosciences* [Internet]. Cambridge: MIT Press.; [999-1011].
 16. Ullman MT. Contributions of memory circuits to language: The declarative/procedural model. *Cognition*. 2004;92(1-2):231-70.
 17. Xie T-T, Wang T-Z, Wei Y-P, Ye E-C, Exercise. Declarative memory affects procedural memory: The role of semantic association and sequence matching. *J Psychology of Sport*. 2019;43:253-60.
 18. Hutter SA, Wilson AI. A novel role for the hippocampus in category learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2018;38(31):6803-5.
 19. Small SA, Nava AS, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Circuit mechanisms underlying memory encoding and retrieval in the long axis of the hippocampal formation. *Nature neuroscience*. 2001;4(4):442-9.
 20. Schlichting ML, Preston AR. Memory integration: Neural mechanisms and implications for behavior. *Current opinion in behavioral sciences*. 2015;1:1-8.
 21. Oscar-Berman M. Function and dysfunction of prefrontal brain circuitry in alcoholic korsakoff's syndrome. *Neuropsychology review*. 2012;22(2):154-69.
 22. Kensinger EA, Addis DR, Atapattu RK. Amygdala activity at encoding corresponds with memory vividness and with memory for select episodic details. *Neuropsychologia*. 2011;49(4):663-73.
 23. Hamann S, Mao H. Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport*. 2002;13(1):15-9.
 24. Dyomina AV, Smolensky IV, Zaitsev AV. Refinement of the barnes and morris water maze protocols improves characterization of spatial cognitive deficits in the lithium-pilocarpine rat model of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2023;147:109391.
 25. Paul C-M, Magda G, Abel S. Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behavioural brain research*. 2009;203(2):151-64.
 26. Zhai Q, Zhang Y, Ye M, Zhu S, Sun J, Wang Y, et al. Reducing complement activation during sleep deprivation yields cognitive improvement by dexmedetomidine. *British journal of anaesthesia*. 2023;131(3):542-55.
 27. Vuralli D, Wattiez AS, Russo AF, Bolay H. Behavioral and cognitive animal models in headache research. *Journal Headache Pain*. 2019;20(1):11.
 28. Lin JC, Lee MY, Chan MH, Chen YC, Chen HH. Betaine enhances antidepressant-like, but blocks psychotomimetic effects of ketamine in mice. *Psychopharmacology*. 2016;233(17):3223-35.
 29. Denninger JK, Smith BM, Kirby ED. Novel object recognition and object location behavioral testing in mice on a budget. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2018(141).
 30. Allen RS, Motz CT, Feola A, Chesler KC, Haider R, Ramachandra Rao S, et al. Long-term functional and structural consequences of primary blast overpressure to the eye. *Journal of neurotrauma*. 2018;35(17):2104-16.
 31. Gudapati K, Singh A, Clarkson-Townsend D, Phillips SQ, Douglass A, Feola AJ, et al. Behavioral assessment of visual function via optomotor response and cognitive function via y-maze in diabetic rats. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2020(164).
 32. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of alzheimer's disease: A review of progress. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999;66(2):137-47.
 33. McNamara RK, Skelton RW. The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the morris water maze. *Brain research Brain research reviews*. 1993;18(1):33-49.
 34. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of neuroscience methods*. 1984;11(1):47-60.
 35. Terry AV, Jr. *Frontiers in neuroscience spatial navigation (water maze) tasks*. In: Buccafusco JJ, editor. *Methods of behavior analysis in neuroscience*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis 2009.
 36. Othman MZ, Hassan Z, Che Has AT. Morris water maze: A versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory. *Experimental animals*. 2022;71(3):264-80.
 37. Koşar B, Burak T, Altunkaya M, Cem S, Dursun N. Siçanlarda 6-n-propil-2-tiourasil ile bozulan öğrenme ve bellek performansına selenyumun etki. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022;15(3):480-9.
 38. Vorhees CV, Williams MT. Assessing spatial learning and memory in rodents. *ILAR journal*. 2014;55(2):310-32.
 39. Mactutus C, Booze R. Accuracy of spatial navigation: The role of platform and tank size. *Soc Neurosci Abst*. 1994;20:1014.
 40. Williams MT, Braun AA, Amos-Kroohs RM, McAllister II JP, Lindquist DM, Mangano FT, et al. Kaolin-induced ventriculomegaly at weaning produces long-term learning, memory, and motor deficits in rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2014;35:7-15.
 41. She L, Sun J, Xiong L, Li A, Li L, Wu H, et al. Ginsenoside rk1 improves cognitive impairments and pathological changes in alzheimer's disease via stimulation of the ampk/nrf2 signaling pathway. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2024;122:155168.
 42. Liu Y, Xia P, Zong S, Zheng N, Cui X, Wang C, et al. Inhibition of alzheimer's disease by 4-octyl itaconate revealed by rna-seq transcriptome analysis. *European journal of pharmacology*. 2024;968:176432.
 43. Kang S, Lee J, Choi S, Nesbitt J, Min PH, Trushina E, et al. Moderate ethanol exposure reduces astrocyte-induced neuroinflammatory signaling and cognitive decline in presymptomatic app/ps1 mice. *Research square*. 2023.
 44. Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural brain research*. 1988;31(1):47-59.
 45. Winters BD, Saksida LM, Bussey TJ. Object recognition memory: Neurobiological mechanisms of encoding, consolidation and retrieval. *J Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2008;32(5):1055-70.
 46. Dere E, Huston JP, Silva MADS. The pharmacology, neuroanatomy and neurogenetics of one-trial object recognition in rodents. *J Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2007;31(5):673-704.
 47. Wu C, Yang L, Li Y, Dong Y, Yang B, Tucker LD, et al. Effects of

- exercise training on anxious-depressive-like behavior in alzheimer rat. *Medicine and science in sports and exercise*. 2020;52(7):1456-69.
48. Szczepańska K, Bojarski AJ, Popik P, Malikowska-Racia N. Novel object recognition test as an alternative approach to assessing the pharmacological profile of sigma-1 receptor ligands. *Pharmacological reports* : PR. 2023;75(5):1291-8.
 49. Colettis NC, Habif M, Oberholzer MV, Filippin F, Jerusalinsky DA. Differences in learning and memory between middle-aged female and male rats. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)*. 2022;29(5):120-5.
 50. Barrett RM, Malvaez M, Kramar E, Matheos DP, Arrizon A, Cabrera SM, et al. Hippocampal focal knockout of cbp affects specific histone modifications, long-term potentiation, and long-term memory. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1545-56.
 51. Lueptow LM. Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2017(126).
 52. Chen HH, Chiang YC, Yuan ZF, Kuo CC, Lai MD, Hung TW, et al. Buprenorphine, methadone, and morphine treatment during pregnancy: Behavioral effects on the offspring in rats. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:609-18.
 53. Kūçūkkarapınar M, Dönmez A, Candansayar S, Bozkurt A, Akçay E, Gülbahar Ö, et al. Erken dönem müdahalelerin erişkin wistar sıçanlarında davranışsal ve nörogelişimsel etkileri. *Arch Neuropsychiatry* 2020.
 54. Ennaceur A, Meliani K. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. lli. Spatial vs. Non-spatial working memory. *Behavioural brain research*. 1992;51(1):83-92.
 55. Gawel K, Gibula E, Marszalek-Grabska M, Filarowska J, Kotlinska JH. Assessment of spatial learning and memory in the barnes maze task in rodents—methodological consideration. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2019;392:1-18.
 56. Pitts MW. Barnes maze procedure for spatial learning and memory in mice. *Bio-protocol*. 2018;8(5).
 57. Puzzo D, Lee L, Palmeri A, Calabrese G, Arancio O. Behavioral assays with mouse models of alzheimer's disease: Practical considerations and guidelines. *Biochemical pharmacology*. 2014;88(4):450-67.
 58. Illouz T, Madar R, Clague C, Griffioen KJ, Louzoun Y, Okun E. Unbiased classification of spatial strategies in the barnes maze. *Bioinformatics*. 2016;32(21):3314-20.
 59. Harrison F, Hosseini A, McDonald M. Endogenous anxiety and stress responses in water maze and barnes maze spatial memory tasks. *Behavioural brain research*. 2009;198(1):247-51.
 60. Stewart S, Cacucci F, Lever C. Which memory task for my mouse? A systematic review of spatial memory performance in the tg2576 alzheimer's mouse model. *Journal of Alzheimer's disease*. 2011;26(1):105-26.
 61. Walesiuk A, Braszko JJ. Gingkoselect alleviates chronic corticosterone-induced spatial memory deficits in rats. *Fitoterapia*. 2010;81(1):25-9.
 62. O'Leary TP, Savoie V, Brown RE. Learning, memory and search strategies of inbred mouse strains with different visual abilities in the barnes maze. *Behavioural brain research*. 2011;216(2):531-42.
 63. Gawel K, Labuz K, Gibula-Bruzda E, Jenda M, Marszalek-Grabska M, Filarowska J, et al. Cholinesterase inhibitors, donepezil and rivastigmine, attenuate spatial memory and cognitive flexibility impairment induced by acute ethanol in the barnes maze task in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2016;389:1059-71.
 64. Morel GR, Andersen T, Pardo J, Zuccolilli GO, Cambiaggi VL, Hereñú CB, et al. Cognitive impairment and morphological changes in the dorsal hippocampus of very old female rats. *J Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2015;303:189-99.
 65. Sunyer B, Patil S, Höger H, Lubec G. Barnes maze, a useful task to assess spatial reference memory in the mice. *PROTOKOL2007*.
 66. Greferath U, Bennie A, Kourakis A, Barrett G. Impaired spatial learning in aged rats is associated with loss of p75-positive neurons in the basal forebrain. *J Neuroscience*. 2000;100(2):363-73.
 67. Marszalek-Grabska M, Gibula-Bruzda E, Bodzon-Kulakowska A, Suder P, Gawel K, Talarek S, et al. Adx-47273, a mglu5 receptor positive allosteric modulator, attenuates deficits in cognitive flexibility induced by withdrawal from 'binge-like' ethanol exposure in rats. *Behavioural brain research*. 2018;338:9-16.
 68. Vargas-López V, Lamprea MR, Múnera A. Characterizing spatial extinction in an abbreviated version of the barnes maze. *Behavioural processes*. 2011;86(1):30-8.
 69. Yamada M, Sakurai Y. An observational learning task using barnes maze in rats. *Cognitive neurodynamics*. 2018;12:519-23.
 70. Wijnen K, Genzel L, van der Meij J. Rodent maze studies: From following simple rules to complex map learning. *Brain Structure Function*. 2024:1-19.
 71. Dember WN, Fowler H. Spontaneous alternation behavior. *J Psychological bulletin*. 1958;55(6):412.
 72. Warden C. A standard unit animal maze for general laboratory use. *J The Pedagogical Seminary Journal of Genetic Psychology*. 1929;36(1):174-6.
 73. Coutrot A, Manley E, Goodroe S, Gahnstrom C, Filomena G, Yesiltepe D, et al. Entropy of city street networks linked to future spatial navigation ability. *Nature*. 2022;604(7904):104-10.
 74. da Cruz Rodrigues KC, Kim SC, Uner AA, Hou ZS, Young J, Campolim C, et al. Lrp1 in gabaergic neurons is a key link between obesity and memory function. *Molecular metabolism*. 2024;84:101941.
 75. Deacon RM, Rawlins JNP. T-maze alternation in the rodent. *Nature protocols*. 2006;1(1):7-12.
 76. Abdulbasit A, Stephen Michael F, Shukurat Onaopemipo A, Abdulmusawwir AO, Aminu I, Nnaemeka Tobechukwu A, et al. Glucocorticoid receptor activation selectively influence performance of wistar rats in y-maze. *Pathophysiology : the official journal of the International Society for Pathophysiology*. 2018;25(1):41-50.
 77. Havekes R, Nijholt IM, Luiten PG, Van der Zee EA. Differential involvement of hippocampal calcineurin during learning and reversal learning in a y-maze task. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)*. 2006;13(6):753-9.
 78. Jia G, Sun Y, An P, Wu W, Shen Y, Liu H, et al. Auditory training remodels hippocampus-related memory in adult rats. *Cerebral Cortex*. 2024;34(2).
 79. Dost T, Firat Z, Tamer M, Ulugöl A, Karadağ ÇH. The role of histaminergic system in learning and memory functions. *Balkan Medical Journal*. 2002;2002(1).
 80. You C, Zhang Z, Ying H, Yang Z, Ma Y, Hong J, et al. Blockage of

- calcium-sensing receptor improves chronic intermittent hypoxia-induced cognitive impairment by per-act4-chop pathway. *Experimental neurology*. 2023;368:114500.
81. Kaya E, Bölükbaşı Hatip FF, Yılmaz İ, Hatip-Al-Khat İ. Effect of nilvadipine on memory impairment and hippocampal malondialdehyde in rats with 4-vessel occlusion ischemia. *Duzce Medical Journal*. 2013.
 82. Banerjee S, Mukherjee B, Poddar MK, Dunbar GL. Carnosine improves aging-induced cognitive impairment and brain regional neurodegeneration in relation to the neuropathological alterations in the secondary structure of amyloid beta (a β). *Journal of neurochemistry*. 2021;158(3):710-23.
 83. Nascimento C, Guerreiro-Pinto V, Pawlak S, Caulino-Rocha A, Amat-Garcia L, Cunha-Reis D. Impaired response to mismatch novelty in the li(2+)-pilocarpine rat model of tle: Correlation with hippocampal monoaminergic inputs. *Biomedicines*. 2024;12(3).
 84. Sanz-Martos AB, Roca M, Ruiz-Gayo M, Del Olmo N. Tributyrin reverses the deleterious effect of saturated fat on working memory and synaptic plasticity in juvenile mice: Differential effects in males and females. *European journal of pharmacology*. 2024;977:176726.
 85. Şavik E, Gültekin F, Karakoyun İ, Doğuç DK, Demirin H, Delibaş N. Klorpirifosun sıçanlarda öğrenmeye etkileri. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*. 2008;15(3):1-6.
 86. Setkowicz Z, Gaździńska A, Osoba JJ, Karwowska K, Majka P, Orzeł J, et al. Does long-term high fat diet always lead to smaller hippocampi volumes, metabolite concentrations, and worse learning and memory? A magnetic resonance and behavioral study in wistar rats. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139987.

Akut Apandisit Tanısında Ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografinin Etkinliği

Effectiveness of Ultrasonography and Computed Tomography in the Diagnosis of Acute Appendicitis

Mustafa REŞORLU¹ , Şenay Bengin ERTEM¹ 

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, TÜRKİYE

Sayın Editör,

Gumer M. ve arkadaşları tarafından kaleme alınan ve derginizde yayınlanan "Effectiveness of Ultrasonography and Computed Tomography in the Diagnosis of Acute Appendicitis" başlıklı araştırma makalesini ilgiyle okuduk. Çalışmada ortaya konan veriler, akut apandisit tanısında ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinin tanılabilirliğini ortaya koyması açısından oldukça değerlidir (1). Son yıllarda tanılabilirliği akut apandisit tanısında önemli bir rol oynamış olup; negatif laparatomilerin oranını belirgin ölçüde azaltmıştır (2,3). Tanıda US, BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. Ultrasonografi ilk tercih edilen radyolojik modalitedir. Özellikle radyasyondan korunma amacıyla gebe hastalar ve çocuklarda ön plana çıkmaktadır (3,4). Ancak USG'nin apandisit tanısında etkinliğini etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır (4). Radyoloji uzmanının tecrübesi ve cihazın özellikleri hastadan bağımsız olan faktörlerdir. Ayrıca hasta yaşı, obezite, retroçekal yerleşimli apendiks USG'nin duyarlılığını etkilemektedir. Yine yakın zamanlı bir çalışmada ağrı skorunun yanlış-negatif USG sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (5). Günümüzde, şüpheli apandisit olgularında bilgisayarlı tomografi (BT) yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek duyarlılığı, özgüllüğü ve hızlı ulaşılabilirliği; BT'nin apandisit tanısında yararlı bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır. Daha önceki çalışmalar da BT'nin negatif apendektomi oranlarını azalttığını göstermiştir. Ancak BT çekimlerinde kullanılan iyotlu kontrast maddeler, alerjik reaksiyonlar veya nefrotoksisite potansiyeli taşımaktadır. Daha da önemlisi hastanın iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması gibi bir dezavantajı mevcuttur (6). Ayrıca çocuk yaş grubunda ve zayıf hastalarda batin içi yağ dokunun az olması BT değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenlerle özellikle çocuklar, hamile hastalar veya iyotlu kontrasta karşı şiddetli alerjisi olan kişiler gibi yüksek riskli popülasyonlarda, Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilebilir. MRG ile apendiksteki inflamasyon intravenöz kontrast madde kullanılmadan gösterilebilir. İyonlaştırıcı radyasyon kullanılmaması ise en önemli avantajıdır. Ek olarak, MRG hastanın vücut yapısından veya teknisyen uzmanlığından da önemli ölçüde etkilenmez, bu da MRG'yi ultrasona (US) göre daha ön plana çıkarmaktadır. Ancak MRG'nin öncelikle US veya BT ile karşılaştırıldığında artan maliyet ve nispeten sınırlı erişilebilirlik gibi dezavantajları vardır (6). Bu faktörlerin yazarların çalışması içerisinde ayrıca değerlendirilmemiş olmasını çalışmanın retrospektif yapılmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca makalede perforasyon ve akut apandisit olgularının birlikte değerlendirilmesinin sonuçları etkileyebileceği kanısındayız. Perforasyon apandisitinde indirekt bulgular daha sık izlenebilmekle birlikte USG'nin tanılabilirliğini azaltmaktadır (5). USG'de yanlış pozitiflik Chron hastalığı, divertikülit, omental enfarkt, meckel divertikülü, ilioçekal intussepsiyon, mezenterik adenit, mukosel, barsak duvarında kalınlaşma ve karın ağrısıyla seyreden vaskülit gibi durumlarda karşımıza çıkmaktadır. Bölgesel enflamasyonun barsak ansları ve apendiksi etkilemesi buna katkıda bulunur (7). Yazarların çalışmada USG'de yanlış pozitifliğe sebep olacak faktörlerin sonuçlar üzerinde ne kadar etkili olduğunu tartışılmamış olmasının çalışma açısından eksiklik olduğunu düşünmekteyiz. Bu eksiklik çalışmanın retrospektif karakterde olmasından kaynaklı olabilir. Sonuç olarak biz bu yazımızda yazarların çalışmada yeterince değinilmeyen ve radyoloji uzmanlarını zorlayan faktörlere dikkat çekmek istedik.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Şenay Bengin ERTEM
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
Barbaros Mahallesi Prof. Dr. Sevim BU-LUÇ Sokak Terzioğlu Yerleşkesi A Blok
No:2, 17100 Çanakkale, TÜRKİYE

E-mail: benginertem@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 16.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 24.09.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1517037

Kaynaklar

1. Gümer M, Erkmn F, Karaca E, Çiftçi R. Effectiveness of Ultrasonography and Computed Tomography in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2024;21(1): 78-81.
2. Nacenta SB, Sanz LI, Lucas RS, Depetris MA, Chamorro EM. Update on acute appendicitis: typical and untypical findings. *Radiologia (Engl ED)*. 2023; 65(1):81-91
3. Hoffmann JC, Trimborn CP, Hoffmann M, Schröder R, Förster S, Dirk K et al. Classification of acute appendicitis (CAA): treatment directed new classification on imaging (ultrasound, computed tomography) and pathology. *Int J Colorectal Dis*. 2021; 36(11):2347-2360.
4. Günşar C, Karaca İ, Ceylan H, Etensel B, Şencan A, Çetin GG ve ark. Çocukluk çağı akut ve perforé apandisitlerinde ultrasonografik bulguların tanı değerleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2004; 3(2): 88-92.
5. Cohen B, Bowling J, Midulla P, Shlasko E, Lester N, Rosenberg H et al. The non-diagnostic ultrasound in appendicitis: is a non-visualized appendix the same as a negative study? *J Pediatr Surg*. 2015; 50: 923-7.
6. Mervac BM, Wilson SB, Handy BD, Altun E, Burke LM. MRI of acute appendicitis. *J Magn Reson Imaging*. 2019; 50(5):1367-1376.
7. Sung T, Callahan, MJ, Taylor GA. Clinical and imaging mimickers of acute appendicitis in the pediatric population. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186(1): 67-74.