



e-ISSN:3061-9904

Cilt: 27 Sayı : 2 / Nisan 2026

Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Afyonkarahisar Health Sciences University

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi

On Behalf of Afyonkarahisar Health Sciences University

Owner and Responsible Manager

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı

Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Health Sciences University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

Prof. Dr. Mehmet Nuri KONYA

Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Prof. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ

Prof. Dr. Atila EROĞLU

Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU

Prof. Dr. Hilal YEŞİL

Prof. Dr. Mine KANAT PEKTAŞ

Prof. Dr. Yeliz ÇETİNKOL

Prof. Dr. Cengiz SARIKÜRKÇÜ

Prof. Dr. Halit Buğra KOCA

Prof. Dr. Müjgan ERCAN KARADAĞ

Prof. Dr. Haşmet SARICI

Doç. Dr. Fehim Can SEVİL

Doç. Dr. Üyesi Emre ATAY

Doç. Dr. Evrim Suna ARIKAN SÖYLEMEZ

Doç. Dr. Pakize ÖZYÜREK

Doç. Dr. Şule ÇİLEKAR

Doç. Dr. Ayşe TOLUNAY OFLU

Doç. Dr. Ömer EKİCİ

Doç. Dr. Ahmet ÜZER

Doç. Dr. Çağrı TURAN

Doç. Dr. Özden KUTLAY

Dr. Öğr. Üyesi Bilge Kağan YILMAZ

Dr. Öğr. Üyesi Rıza DUR

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR
Öğr. Grv. Hatice EKİZ
Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ
Öğr. Grv. Sevim EMECEN
Öğr. Grv. Aysu ÖZÜSTÜN KIRAL

ETİK EDİTÖRÜ /ETHICS EDITOR

Prof. Dr. Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR

Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Doç.Dr. Şeyma ÖNCÜ
Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem KARACA
Dr. Öğr. Üyesi Özge FENERCİOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Selahattin ÜNLÜ
Dr. Öğr. Üyesi Emin DEMİREL
Dr. Öğr. Üyesi Uğur DALAMAN
Dr. Öğr. Üyesi Kutay TOPAL
Dr. Öğr. Üyesi Osman GERÇEK
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Mahmut ÖZKUT
Dr. Öğr. Üyesi Seçil SOYLU

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ
Prof. Dr. Ferhan EMALİ
Prof. Dr. Elif Günay BULUT
Prof. Dr. Zafer ARIK
Prof. Dr. Hakan UZUN
Prof. Dr. Nader GHOTBI
Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM
Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER
Prof. Dr. Michiko WATANABE
İsmail Barış TÜRKBEY
Banu BAYRAM
Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI
Prof. Dr. Ferhan ATICI
Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ
Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING

Ayşe SÜRÜÇ

Cilt / Volume: 27 Sayı / Number: 2 / Nisan 2026 Sayısı / April 2026

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

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

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 3061-9904

Cilt / Volume 27 Sayı / Number 2 / April / 2026

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

➤ Yüksek Cerrahi Riskli Akut Kolesistit Hastalarında Perkütan Safra Kesesi Drenajı: Tek Merkez Deneyimi

İsmail DİLEK, Emre Utkan BÜYÜKCERAN, Görkem AYTASOY, Erbil ARIK, Hüsnü ŞEVİK,
Alaaddin NAYMAN.....157-162

➤ Sübstitüye Benzimidazol Ligandları Taşıyan Bazı Yeni Platin (II) Komplekslerinin Sentezi ve Antikanser Aktivitesi

Mevlüt AKDAĞ, Meral SARPER, Azime Berna ÖZÇELİK, Semra UTKU.....163-167

➤ Diş Hekimlerinin Anafilaksi ve Tedavisi Hakkındaki Deneyim ve Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Anket Çalışması

Yasemin AKÇAALAN, Boran YILDIZ, Çağla ÖZKARANFİL, İlknur AÇIKMEŞE,
Kaan ORHAN.....168-174

➤ Boraks Prostat Kanseri Hücrelerinde Otofaji Yolağını Regüle Ederek Proliferasyonu Engeller

Ekrem BAŞARAN, Ceyhan HACIOĞLU, Sare UYURCA, Dursun BABA, Arda Taşkın TAŞKIRAN,
Ahmet Yıldırım BALIK.....175-181

➤ Vücut Sıvısı Hücre Sayımında Otomatik Hematoloji Analizörü ile Manuel Mikroskopi Sonuçlarının Uyumunun Değerlendirilmesi

Nihan ÇEKEN, Medine ALPDEMİR, Hülya DURAN, Mehmet Fatih ALPDEMİR,
Tuğba KULA ATİK.....182-187

➤ E-Sağlık Okuryazarlığı ve Hastane Seçimini Etkileyen Faktörler: Kesitsel Bir Çalışma

İsa GÜL.....188-196

➤ Çocuk ve Ergenlerde Selektif Mutizm Tanılı Olguların Klinik, Demografik ve İlaç Kullanım Özellikleri

Utku KAÇMAZ, Mert ÇOBAN, Tuğçem ŞAR, Nagihan CEVHER BİNİCİ,
Fatma Sibel DURAK.....197-201

➤ Akciğer Grafisi ile Azygos Lob Sıklığının Değerlendirilmesi

Esra ARSLAN AKSU.....202-205

➤ Subakut Tiroiditli Hastalarda İnflamasyon Belirteçlerinin D Vitamini Düzeyi ve Hemogram Bazlı Parametreler ile İlişkisi

İlkan ÇERÇİ KOÇAR, Mehmet SÜLE, Mehmet Can ERİŞEN, Ramazan GEN, Kerem SEZER,
Esen AKBAY.....206-212

➤ 2023 Kahramanmaraş Depreminden Sağ Kalan Bireylerde Solunum Fonksiyonu, Yaşam Kalitesi ve Ruh Sağlığı

Ukbe ŞIRAYDER, Oğuzhan YILMAZ.....213-221

➤ Afyonkarahisar İlinde Beta Talasemi Taşıyıcı Sıklığı

Özge FENERCİOĞLU.....222-226

➤ Bakım Teknikeri Öğrencilerinin Yaşlı Ayrımcılığına Yönelik Tutum Düzeylerinin İncelenmesi

Taner AKARSU, Ayşen MERT.....227-233

➤ Hastalar Mı, Sağlıklı Bireyler Mi? Güneş Koruyucular Üzerine Bilgi, Tutum ve Davranışların Karşılaştırılması

Gülhan GÜREL, Emine Ceyda KOCAMAN, Ecem TAMTIRAK, Özge TOPAL, Rabia SERT, Kezban Hilal MERT, Safiye Sena AKKAYA, Sıla EROL, Sude UÇAK, Nursena ÇULHA, Seyfullah Sedat TOPAL, Melih KARABACAK, Ayşe Ebrar AKAR.....234-240

➤ Pnömoni Hastalarının Hastanede Yatış Süresi ile Sodyum Düzeyi ve Crp/Albümin Oranı Arasındaki İlişki

İlknur KAYA, Ömer Faruk TEKİN, Feride MARIM, Şebnem Emine PARSPUR, Mehmet DOĞAN, Beyza KAYA, Ümran TORU ERBAY.....241-247

➤ Rakım ve Septorinoplasti Sonuçları Arasındaki İlişki: Bir Ön Çalışma

Ömer ERDAĞ, Günay KOZAN.....248-251

➤ Uzun Kemik Kırığının Endotel Fonksiyonuna Erken Etkileri; Akım Aracılı Dilatasyon Yöntemini Kullanan Prospektif Klinik Çalışma

Mehmet Ali DURSUN, Ali AYDIN.....252-257

➤ 75 Yaş Üstü Kolorektal Kanseri Hastalarda Tedavi Sonuçları

Beyza ÜNLÜ, Sena Ece DAVARCI, Yaşar ÇULHA, Hacer DEMİR, Meltem BAYKARA.....258-266

➤ Antiplatelet ve Antikoagülan İlaç Prospektüslerinin Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi

Ali HALICI, Nursel KÜRTOĞLU.....267-271

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

➤ Katastrofik Bir Tablo : Transradial Koroner Anjiyografi Sırasında Gelişen Asendan Aort Diseksiyonu

Cem KORUCU, Zafer YALIM, Uğur AKSU, Ömer Faruk YILMAZ.....272-275

DERLEME YAZISI / REVIEW ARTICLE

➤ Klinik Biyokimyada Moleküler Tanı: Sıvı Biyopsi

Hamit Yaşar ELLİDAĞ.....276-286

YÜKSEK CERRAHİ RİSKLİ AKUT KOLESİSTİT HASTALARINDA PERKÜTAN SAFRA KESESİ DRENAJİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

PERCUTANEOUS GALLBLADDER DRAINAGE IN PATIENTS WITH HIGH SURGICAL RISK ACUTE CHOLECYSTITIS: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

İsmail DİLEK¹, Emre Utkan BÜYÜKCERAN², Görkem ATASOY³, Erbil ARIK⁴, Hüsni ŞEVİK⁵, Alaaddin NAYMAN⁶

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

²Ankara Güven Hastanesi, Radyoloji Kliniği

³Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği

⁴Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

⁵Başakşehir Çam & Sakura Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

⁶Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Yüksek cerrahi riski bulunan akut kolesistit hastalarında perkütan safra kesesi drenajının etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2021 ile Eylül 2023 tarihleri arasında görüntüleme rehberliğinde perkütan safra kesesi drenajı yapılan toplam 51 hastanın elektronik kayıtları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Perkütan safra kesesi drenajı (PSD) işlemi, 51 hastanın tamamında başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. İşlem sonrası, 43 hastada (%84,3) akut kolesistit semptomları geriledi. PSD prosedürü ile ilişkili mortalite veya majör komplikasyon bildirilmedi. PSD sonrası kateterizasyon süresi ortalama 23,6 gün (aralık 3-47 gün), hastanede kalış süresi ise ortalama 22 gün olarak tespit edildi. Çoğunluğu işlem öncesi sepsis nedeniyle takip edilen 7 hasta (%13,7), drenaj kateteri çekilmeden 30 gün içinde kaybedildi. PSD sonrası cerrahi risklerin en aza indirilmesini takiben 6-8 hafta içinde 27 hastaya (%52,9) kolesistektomi uygulandı.

SONUÇ: Görüntüleme rehberliğinde gerçekleştirilen perkütan safra kesesi drenajı, düşük komplikasyon oranlarına sahip güvenli bir prosedür olup, yüksek cerrahi riski bulunan hastalarda akut kolesistit ile ilişkili inflamatuvar sürecin çözümünde etkili bir yöntemdir.

ANAHTAR KELİMELE: Akut kolesistit, Safra kesesi, Kolesistostomi, Kolesistektomi, Perkütan drenaj.

ABSTRACT

OBJECTIVE: We investigated the effectiveness of percutaneous gallbladder drainage (PGD) in a group of patients with acute cholecystitis (AC) who were at high surgical risk.

MATERIAL AND METHODS: The electronic records of a total of 51 patients who underwent percutaneous gallbladder drainage under imaging guidance between January 2021 and September 2023 were retrospectively reviewed.

RESULTS: The PGD procedure was successfully performed in all 51 patients. After the procedure, symptoms of AC regressed in 43 patients (84.3%). There were no reports of mortality or major complications associated with the PGD procedure. The average duration of catheterization post-PGD was 23.6 days (range 3-47 days), and the average hospital stay was 22 days. Seven patients (13.7%), mostly monitored due to pre-procedural sepsis, were lost within 30 days without catheter removal. Cholecystectomy was performed on 27 patients (52.9%) in the 6-8 weeks following PGD, after minimizing surgical risks.

CONCLUSIONS: Under imaging guidance, PGD is a safe procedure with low complication rates in patients at high surgical risk and is an effective method for resolving the inflammatory process associated with AC.

KEYWORDS: Acute cholecystitis, Gallbladder, Cholecystostomy, Cholecystectomy, Percutaneous drainage.

Geliş Tarihi / Received: 20.01.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 27.05.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi İsmail DİLEK
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: drismaildilek@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-5398-7035, 0000-0001-6912-7737, 0000-0003-3776-6950, 0000-0002-5976-860X, 0000-0001-6381-6726, 0000-0003-3213-8576

Etik Kurul / Ethical Committee: Iğdır Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (25.09.2024/11-13).

INTRODUCTION

Acute cholecystitis (AC) is a common condition encountered in surgical practice, characterized by gallbladder inflammation with significant morbidity and mortality risks. More than 90% of AC cases are associated with gallstones, and cholecystectomy is the standard treatment for eligible patients (1,2). Mortality rates for cholecystectomy are reported to be below 1%; however, for high-risk patients with comorbidities undergoing emergency cholecystectomy, mortality rates can reach up to 30% (3,4). Consequently, high-risk surgical patients are treated with broad-spectrum antibiotics and gallbladder decompression to prevent perioperative morbidity and mortality.

Percutaneous gallbladder drainage (PGD) under imaging guidance was first performed in 1980 using ultrasonography (USG) in a patient with gallbladder empyema. PGD is a minimally invasive procedure aiming to achieve decompression by placing a drainage catheter into the gallbladder under imaging guidance. PGD can be used as a bridging therapy for patients eligible for surgery and is also recommended as a definitive treatment for patients who are not surgical candidates or those with acute acalculous cholecystitis (AAC) (3,5,6).

This study aims to evaluate the effectiveness, clinical outcomes, and complications of PGD performed under imaging guidance.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study utilized data from patients who underwent percutaneous gallbladder drainage (PGD) under imaging guidance at Iğdır Dr. Nevruz Erez State Hospital between January 2021 and September 2023. Informed consent for the procedure was obtained from all patients or their families if the patients were unable to provide consent. The study included patients aged 18 and older diagnosed with acute cholecystitis (AC) based on clinical and radiological findings and treated with PGD under imaging guidance. Patients whose clinical information and procedure reports were unavailable in electronic records were excluded. The severity of AC was assessed using the 2018

Tokyo Guidelines (TG). The demographic and clinical data of the patients, the imaging modality and technique used for PGD, the macroscopic appearance of the initial aspiration sample during PGD, laboratory results of the aspiration samples, catheterization and hospital stay durations, minor and major complications related to the procedure, and the timing and number of patients who underwent cholecystectomy after PGD were recorded.

Procedure Technique: All procedures were performed under sterile conditions and local anesthesia with 5–10 mL of 2% lidocaine using ultrasonography (USG) or a combination of USG and fluoroscopy. Patients were initially evaluated for the suitability of a transparenchymal hepatic approach and the Seldinger technique. In one patient with coagulopathy, a transperitoneal approach was used to access the gallbladder directly through the peritoneum.

After identifying the appropriate entry site, an 18-gauge Chiba needle (Cook Medical) was inserted into the gallbladder, and approximately 10 mL of fluid was aspirated to confirm placement within the cavity. The aspirated sample was sent for microbiological analysis. A guidewire (Amplatz Super Stiff, Boston Scientific, USA) was advanced through the needle, which was then removed, and tract dilation was performed using 6–10 French (F) dilators. Subsequently, an 8–14 F, 25 cm pigtail catheter (GEOTEK Medical, Ankara, Turkey) was placed into the gallbladder lumen.

For patients guided by fluoroscopy, 5 mL of iodinated contrast material was injected, while for those guided by USG, 5–10 mL of fluid was aspirated through the catheter to confirm its placement within the gallbladder. The catheter was secured to the skin and left for free drainage. In non-operated patients, catheter removal was performed after assessing cystic duct patency with contrast injection through the catheter, following tract maturation, typically at 2–3 weeks.

Ethical Committee

This study was approved by the Institutional Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with protocol (25.09.2024/11-13). Due to the retrospective nature of the study, a

waiver of informed consent was granted, and there were no conflicts of interest among the authors.

Statistical Analysis

Statistical evaluations were conducted using the SPSS 22 software package. Categorical data were presented as frequencies and percentages, while continuous numerical data were expressed as mean $\pm$ standard deviation and minimum-maximum values. Categorical variables were analyzed using Fisher's exact test or chi-square tests.

RESULTS

The study included 51 patients who underwent PGD. The demographic and clinical characteristics of the patients, as well as the procedural details, are described in **Table 1**. Among the patients, 28 (54.9%) were male, and 23 (45.1%) were female, with ages ranging from 44 to 96 years (mean: 69 years).

Table 1: Distribution of procedure-related characteristics and demographic data in patients undergoing percutaneous gallbladder drainage.

		Number (n)	Percentage (%)
GENDER	Female	28	54.9
	Male	23	45.1
GALLSTONE	Present	48	94.2
	Absent	3	5.8
TOKYO GUIDELINE STAGE	Stage 1	15	29.4
	Stage 2	32	62.7
	Stage 3	4	7.9
GUIDING METHOD	Ultrasound	16	31.3
	Ultrasound + Fluoroscopy	35	68.7
ACCESS ROUTE TO THE GALLBLADDER	Transhepatic	50	98.1
	Transperitoneal	1	1.9
CATHETERIZATION TECHNIQUE	Seldinger technique	49	96.1
	Trocar technique	2	3.9
FIRST ASPIRATION MACROSCOPIC APPEARANCE	Normal	25	49
	Purulent	15	29.4
	Bile sludge	11	21.6

All patients underwent PGD due to acute cholecystitis (AC). Of the 51 patients, 49 (96.1%) were hospitalized from the emergency department with a diagnosis of AC, and 2 patients (3.9%) developed AC while hospitalized for malignancy. In 3 patients (5.8%) with acute acalculous cholecystitis, no gallstones were observed, whereas the remaining 48 patients (94.2%) were diagnosed with acute calculous cholecystitis. When the severity of AC was classified according to the Tokyo Guidelines, 15 patients

(29.4%) were classified as Grade 1, 32 patients (62.7%) as Grade 2, and 4 patients (7.9%) as Grade 3. Among the Grade 1 patients, 12 (80%) were deemed ineligible for surgery due to being in ASA-3 (American Society of Anesthesiologists Classification), and the remaining 3 (20%) underwent PGD based on the surgical team's decision. In the Grade 2 group, 13 patients (40.6%) were classified due to WBC >18,000, and 19 (59.4%) met other criteria (Table 1).

The technical success rate of PGD was 100%. Transhepatic PGD was performed in 50 patients (98.1%), while a transperitoneal approach was used in 1 patient (1.9%) with no suitable entry site. PGD was performed under ultrasonography (USG) guidance alone in 16 patients (31.3%) and with combined USG and fluoroscopy guidance in 35 patients (68.7%). The Seldinger technique was used in 49 patients (96.1%), while the trocar method was employed in 2 patients (3.9%). The initial aspiration during PGD revealed normal bile in 25 patients (49%), purulent material in 15 patients (29.4%), and bile sludge in 11 patients (21.6%) (Table 1). Microbiological analysis results were available for only 4 patients, and *Enterococcus* species were cultured from these aspiration samples.

The clinical and follow-up outcomes of patients who underwent PGD are described in table 2. Post-procedure, AC symptoms resolved in 43 patients (84.3%). A comparison of pre-procedure and 72-hour post-procedure white blood cell (WBC) counts showed that WBC levels returned to normal in 42 patients (82.3%) post-procedure. In 3 patients with persistently elevated WBC counts, pericholecystic abscess formation not amenable to percutaneous drainage was identified, prompting changes in medical management. The mean duration of catheterization was 23.6 days (range: 3–47 days), and the mean length of hospital stay was 22 days. Post-procedure, 27 patients (52.9%) were monitored in the intensive care unit. 7 patients (13.7%), the majority of whom had been monitored for sepsis prior to the procedure, succumbed within 30 days before the drainage catheter was removed. Six patients (11.7%) were discharged with catheters in place but were lost to follow-up. Catheters became dislodged in 4 patients (7.8%),

and 2 of these cases required no re-catheterization during follow-up. Cholecystectomy was performed in 27 patients (52.9%) 6–8 weeks after PGD when surgical risks were minimized.

No procedure-related mortality or major complications were observed. The most common minor complication was catheter malposition ($n=4$, 7.8%). Catheter revision was required in 2 patients (3.9%) due to catheter obstruction (**Table 2**).

Table 2: Post-procedural outcomes of patients who underwent percutaneous gallbladder drainage.

	Number (n)	Percentage (%)
POST-PROCEDURAL SYMPTOMATIC IMPROVEMENT	43	84.3
RESOLUTION OF POST-PROCEDURAL LEUKOCYTOSIS	42	82.3
COMPLICATIONS		
Catheter Misplacement	4	7.8
Catheter Occlusion	2	3.9
Pericholecystic Abscess	3	5.8
MONITORED IN INTENSIVE CARE	27	52.9
UNDERWENT CHOLECYSTECTOMY	27	52.9
DECEASED WITH CATHETER IN PLACE	7	13.7
CATHETER REMOVED	4	7.8
NO FOLLOW-UP AFTER DISCHARGE	6	11.7

DISCUSSION

Acute cholecystitis (AC), an acute inflammation of the gallbladder, is a primary complication of gallstones and a common emergency encountered in surgical practice (7). The standard first-line treatment for AC is laparoscopic cholecystectomy following fluid-electrolyte balance restoration and gastric decompression. In high-risk patients, acute infection can be treated with percutaneous gallbladder drainage (PGD), which does not require general anesthesia, instead of laparoscopic cholecystectomy (8).

According to the 2018 Tokyo Guidelines (TG), PGD is indicated in Grade 2 and Grade 3 patients. For Grade 1 patients, PGD is not indicated unless they are considered high surgical risks (3). In our study, 32 patients (62.7%) were classified as Grade 2, and 4 patients (7.9%) as Grade 3. The remaining 15 patients (29.4%) in the Grade 1 group included 12 patients (80%) who were classified as ASA-3 (American Society of Anesthesiologists Classification) and therefore ineligible for surgery, and 3 patients (20%) who underwent PGD based on the surgical clinic's decision.

For patients diagnosed with AC, PGD is a definitive treatment in cases with high surgical risk, while it serves as a bridge to surgery in patients scheduled for delayed surgical intervention (9,10). In our study, the rate of patients undergoing cholecystectomy after PGD for AC was

52.9% (27/51). In the literature, the rate of patients undergoing cholecystectomy after PGD varies widely, ranging from 16.4% to 94% (11–14). Studies investigating predictors for subsequent surgery following PGD have shown that advanced age, prolonged hospital stays, and the presence of respiratory comorbidities reduce the likelihood of surgery (12,15,16). In our study, the mean age of the patients was found to be 69 years, and the average length of hospital stay was 22 days. After PGD, it was observed that patients who did not undergo surgery had a higher age and more comorbidities, in accordance with the literature.

The technical success rate of imaging-guided PGD procedures is reported to be above 90% in the literature (17). In our hospital, routine imaging guidance for PGD procedures includes either ultrasonography (USG) alone or a combination of USG and fluoroscopy. Following catheter placement, the position of the catheter within the gallbladder lumen was verified using USG and aspiration for bedside procedures relying solely on USG. For cases using both USG and fluoroscopy, the catheter placement was confirmed by injecting contrast material. In our study, the technical success rate of PGD was 100%.

Positive culture results are essential for identifying the source of sepsis, while negative results direct attention to non-biliary sources of sepsis. In our study, microbiological evaluation of the initial aspiration samples from 4 patients yielded *Enterococcus* in culture, and medical treatments were adjusted accordingly.

In comparison to the transperitoneal approach, the transhepatic approach in PGD procedures has been reported to carry higher risks of bleeding and hemobilia fistula formation (18).

In our study, 50 patients (98.1%) underwent transhepatic PGD, while 1 patient (1.9%) with no suitable entry point underwent transperitoneal PGD. None of the patients experienced bleeding or hemobilia fistula complications. We believe that the dynamic imaging capability of ultrasonography (USG), which allows clear visualization of the needle's relation to major vascular structures and bile ducts as it advances through the liver parenchyma, plays

a crucial role in preventing bleeding complications. Additionally, abnormalities in the patient's bleeding parameters are critical etiological factors contributing to such complications.

The Society of Interventional Radiology (SIR) quality improvement guidelines define the clinical success of PGD as pain relief, normalization of fever, white blood cell count (WBC), and C-reactive protein (CRP) levels (17). Studies have reported the clinical success of PGD to range between 80.6% and 87.9% (18-21). In our study, similar to the literature, symptoms of AC resolved in 43 patients (84.3%), and WBC levels returned to normal ranges in 42 patients (82.3%) within 72 hours post-procedure. Among the patients whose WBC levels did not normalize, three were found to have developed pericholecystic abscesses. After their medical treatments were adjusted, these patients met the clinical improvement criteria, and their catheters were removed. Similarly, studies in the literature have reported pericholecystic abscess formation in most patients whose WBC levels remained elevated post-procedure (20).

Early complications of PGD include vagal reactions, bleeding, sepsis, bile peritonitis, pneumothorax, bowel perforation, and catheter migration, while late complications include catheter migration and recurrent cholecystitis. Studies in the literature report catheter migration as the most common complication, with an incidence of 4-8% (14, 21). In our study, no major complications were observed related to PGD. Similar to the literature, the most common complication was catheter migration, which occurred in 4 patients (7.8%). Among these patients, 2 who showed clinical improvement did not require repeat PGD and were monitored clinically.

In patients with AC, especially those with high comorbidities, in addition to the technical difficulty of surgery, the potential morbidity, prolonged hospitalization/intensive care unit admission, and long-term medical treatment risks are also present, leading to high costs associated with surgical treatment. PGD performed under imaging guidance and local anesthesia using relatively small-caliber catheters (8-14 F) has the advantage of lower potential risks compared to surgery, requiring a shorter hospital stay.

Additionally, it allows for earlier mobilization and, being a minimally invasive technique, offers significant benefits in terms of patient comfort, along with achieving a lower cost treatment.

Our study has several limitations. First, due to its retrospective nature, some patients' medical and clinical follow-up records were not accessible. As a result, clinical improvement criteria were based on pain and WBC counts, as data on fever and CRP levels were unavailable for some patients. Second, no comparative analysis was conducted with patients who underwent emergency cholecystectomy. Third, the study's limited sample size and lack of long-term outcome data or information on additional interventions needed by the patients pose further limitations. Studies with larger participant groups and long-term follow-up are necessary to provide valuable insights into the sustainability of this treatment.

Imaging-guided PGD is an effective and reliable treatment method for patients with AC, offering high success rates, low morbidity and mortality, and applicability as a bridging or definitive therapy in high-risk surgical patient groups.

REFERENCES

1. Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis. *Surg Clin North Am.* 2014;94(2):455-70.
2. Gallaher JR, Charles A. Acute Cholecystitis: A Review. *Jama.* 2022;327:965-75.
3. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences.* 2018;25:55-72.
4. Palanivelu C, Jani K, Maheshkumar GS. Single-center experience of laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2007;17(5):608-14.
5. Leveau P, Andersson E, Carlgren I, et al. Percutaneous cholecystostomy: a bridge to surgery or definite management of acute cholecystitis in high-risk patients? *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(5):593-6.
6. Lucocq J, Patil P, Scollay J. Acute cholecystitis: Delayed cholecystectomy has lesser perioperative morbidity compared to emergency cholecystectomy. *Surgery.* 2022;172:16-22.
7. Hanbidge AE, Buckler PM, O'malley ME, et al. From the RSNA refresher courses: Imaging evaluation for acute pain in the right upper quadrant. *Radiographics* 2004;24:1117-35.

- 8.** Yeo CS, Tay VW, Low JK, et al. Outcomes of percutaneous cholecystostomy and predictors of eventual cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23:65-73.
- 9.** Jang WS, Lim JU, Joo KR, et al. Outcome of conservative percutaneous cholecystostomy in high-risk patients with acute cholecystitis and risk factors leading to surgery. *Surg Endosc.* 2015;29(8):2359-64.
- 10.** Di Martino M, Miguel Mesa D, Lopesino González JM, et al. Safety of Percutaneous Cholecystostomy Early Removal: A Retrospective Cohort Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2020;30(5):410-5.
- 11.** Cooper S, Donovan M, Grieve DA. Outcomes of percutaneous cholecystostomy and predictors of subsequent cholecystectomy. *ANZ Journal of Surgery.* 2018;88(7-8):598-601.
- 12.** Pang KW, Tan CHN, Loh S, et al. Outcomes of Percutaneous Cholecystostomy for Acute Cholecystitis. *World J Surg.* 2016;40(11):2735-44.
- 13.** Bundy J, Srinivasa RN, Gemmete JJ, et al. Percutaneous Cholecystostomy: Long-Term Outcomes in 324 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(6):928-34.
- 14.** Stanek, A, Dohan, A, Barkun, J, et al. Percutaneous cholecystostomy: A simple bridge to surgery or an alternative option for the management of acute cholecystitis? *Am J Surg.* 2018;216:595-603.
- 15.** Colonna AL, Griiths TM, Robison DC, et al. Cholecystostomy: Are we using it correctly? *Am J Surg.* 2019;217(6):1010-5.
- 16.** Hultman CS, Herbst CA, McCall JM, et al. The efficacy of percutaneous cholecystostomy in critically ill patients. *Am Surg.* 1996; 62: 263-9.
- 17.** Little MW, Briggs JH, Tapping CR, et al. Percutaneous cholecystostomy: the radiologist's role in treating acute cholecystitis. *Clin Radiol.* 2013;68(7):654-60.
- 18.** Chou C K, Lee K C, Chan C C, et al. Early percutaneous cholecystostomy in severe acute cholecystitis reduces the complication rate and duration of hospital stay. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1096.
- 19.** Winbladh A, Gullstrand P, Svanvik J, Sandström P. Systematic review of cholecystostomy as a treatment option in acute cholecystitis. *HPB (Oxford).* 2009;11(3):183-93.
- 20.** Yildirim M, Yildirim UM, Özyer U. Akut kolesistit tedavisinde perkütan kolesistostomi: 10-yıllık tek merkez deneyimi. *Cukurova Med. J.* 2017;42(3):465-9.
- 21.** McKay A, Abulfaraj M, Lipschitz J. Short- and long-term outcomes following percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in high-risk patients. *Surg Endosc* 2012;26:1343-51.

SÜBSTİTÜE BENZİMİDAZOL LİGANDLARI TAŞIYAN BAZI YENİ PLATİN (II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER AKTİVİTESİ

SYNTHESIS AND ANTICANCER ACTIVITY OF SOME NEW PLATINUM (II) COMPLEXES BEARING SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE LIGANDS

Mevlüt AKDAĞ¹, Meral SARPER², Azime Berna ÖZÇELİK³, Semra UTKU⁴

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

²Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Araştırma Merkezi

³Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

⁴Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Platin bazlı bileşikler, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde önemli terapötik ilaçlar olarak rol alırlar. Sisplatinin (cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂]) tedaviye sunulması platini ve diğer metalleri baz alan bileşiklerin kanser tedavisinde potansiyel tedaviler olarak kullanılmasında önemli bir gelişme olmuştur. Karboplatin ve oksaliplatin dünya çapında biliniyorken birkaç ilaç sadece belli bölgelerde onay almıştır. Yeni antikanser terapilerin geliştirilmesine acil ihtiyaç vardır çünkü mevcut ilaçların toksisitesi çok yüksektir ve bu da kullanımlarını kısıtlayan en önemli faktörlerden biridir. Bu çalışma antikanser aktiviteye sahip yeni platin kompleksleri bulmayı hedeflemektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Yeni platin türevlerinin geliştirilmesine yönelik bir strateji ayrılmayan grupların modifikasyonudur. Bu çalışmada 2-(2 or 4- triflorometil)fenil benzimidazol taşıyıcı ligandlarını içeren platin (II) kompleksleri sentezlenmiş ve MCF-7 hücrelerine karşı değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Sonuçlarımız kompleks 1 ve 2'nin MCF-7 hücrelerine karşı sırasıyla 141.57 µM ve 125.59 µM IC₅₀ değeriyle inhibitör aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur.

SONUÇ: Bu kompleksler ileriki çalışmalar için lider bileşikler olarak değerlendirilebilir. Çeşitli modifikasyonlarla oluşturulan yeni serilerden *in vitro* aktivitesi daha yüksek ajanlar geliştirilebilir.

ANAHTAR KELİMELE: Platin, Sentez, Kanser, Kompleks, Farmasötik kimya.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Platinum-based compounds serve as crucial therapeutic remedies for treating various types of cancer. The introduction of cisplatin, or cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂], marked a significant breakthrough in harnessing platinum and other metal-based compounds as potential treatments for cancer. While carboplatin and oxaliplatin have secured global recognition, a few drugs have obtained approval in only specific regions. There is an urgent need of new anticancer therapies, since the available drugs are so toxic which is one of the main reasons restricting the application of these drugs. This study aims to find new platinum complexes endowed with anticancer activity.

MATERIAL AND METHODS: One strategy to develop novel platinum derivatives involves modifying the non-leaving groups. In this research, platinum (II) complexes bearing 2-(2 or 4-trifluoromethyl)phenyl benzimidazole carrier ligands were synthesized and evaluated against MCF-7 cells.

RESULTS: Our results showed that complex 1 and 2 showed inhibitory activity against MCF-7 cells with IC₅₀ values 141.57 µM and 125.59 µM respectively.

CONCLUSIONS: These complexes can be evaluated as lead compounds for further studies. New series created with various modifications may yield agents with higher *in vitro* activity.

KEYWORDS: Platinum, Synthesis, Cancer, Complex, Pharmaceutical chemistry.

Geliş Tarihi / Received: 10.01.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 27.05.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt AKDAĞ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

E-mail: mevlut.akdag@afsu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8783-6139, 0000-0002-9741-0641, 0000-0002-3160-5753, 0000-0003-3181-9134

INTRODUCTION

The development of cancer is a complicated process stemming from mutations and epigenetic factors in the cells. Until now, many therapeutic interventions have been utilized to treat malignancies; however, the efforts remain inefficient due to the complex nature of cancer cells (1-4).

One group of widely used chemotherapeutics for cancer treatment is platinum complexes (5). These agents have a broad spectrum of activity for different cancer types including gynaecological cancers, germ cell tumors, throatic cancers, head and neck cancers, and bladder cancer. The representative and the first member of this group is cisplatin, cis-diamminedichloroplatinum(II), which has a well-recognized toxicity profile (6,7). Cisplatin has been reported as one of the most used chemotherapeutic agents due to its wide range of activity against different cancer types (8,9). The clinical success of cisplatin brought about the discovery of different organometallic anticancer compounds (10-12).

The effect of cisplatin is not fully exerted because of its high toxicity and problems related to drug resistance mechanisms. Therefore, there is a need for novel platinum based drugs with fewer side effects and a broader range of anticancer activity (13). There are three platinum complexes used in clinical applications throughout the world: cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin, as well as several agents only used in certain countries (14-16).

It is well understood that cisplatin attaches to DNA covalently bonded, forming mostly 1,2-intrastrand cross-links, which distorts the DNA structure, precluding DNA from duplication and transcription, and prompts the apoptotic pathway, provoking cell death (17). Switching of the amine groups can arouse different structural and formational changes in target DNA, which may have an influence upon the character of the biological activity of the analogues (18). A notable strategy in designing novel platinum-based anticancer medications involves incorporating physiologically active compounds as ligands. The benzimidazole ring, present in vitamin B12 and its derivatives, purine bases, and various metalloproteins, stands

out as a bioactive ligand. Furthermore, it demonstrates effective ligand properties within different transition metal complexes (19). Building on our prior research, where we observed that altering the chemical structure of cisplatin's amine groups could significantly influence the cytotoxicity and toxicity of platinum complexes, we embarked on a study to investigate the impact of benzimidazole ligands on the cytotoxic properties of platinum(II) complexes (13,20-24). Thus, we synthesized several platinum (II) complexes incorporating substituted benzimidazole ligands for biological evaluation.

MATERIALS AND METHODS

To synthesize the complex 1 and 2, firstly, the non leaving ligands were synthesized according to previously reported papers (25,26). The aldehydes and equimolar sodium metabisulfide were mixed in Ethanol. The final products were mixed with *o*-phenyldiamine under reflux for 3 hours to obtain benzimidazole ligands. Then, for the chelate formation, the benzimidazole derivatives were heated and mixed with K_2PtCl_4 in isopropil alcohol to obtain final products (**Figure 1**).

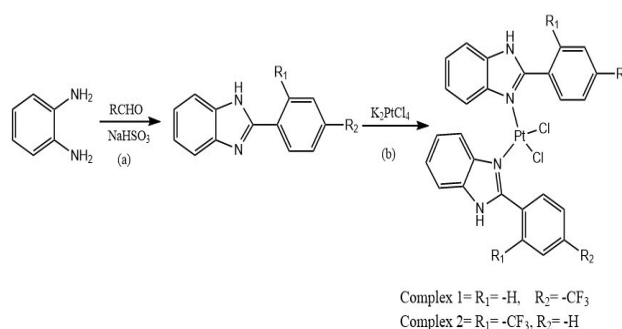


Figure1: Synthesis of the compounds.

The structures of the complexes were elucidated by evaluation of Mass and NMR spectra. 1H NMR spectrum was obtained in $DMSO-d_6$ on a Varian Mercury 400 MHz spectrometer using tetramethylsilane as the internal standard. Reporting 1H -NMR data, abbreviations were used, which are s, d, dd, ddd, t, td, and m (which means singlet, doublet, doublet of doublets, doublet of doublets of doublets, triplet, triplet of doublets, and multiplet respectively). High resolution mass spectra data (HRMS) was collected using Waters LCT Premier XE Mass Spectrometer (high sensitivity orthogonal acceleration

time-of-flight instrument) operating in ESI (+) method, also coupled to an AQUITY Ultra Performance Liquid Chromatography system (Waters Corporation, Milford, MA, USA) using a UV detector monitoring at 254 nm (UPLC/MS method: (A) water + 0.1% Formic Acid and (B) acetonitrile + 0.1% Formic Acid; flow rate = 0.3 mL/min, Column: Aquity BEH C18 column (2.1 × 100 mm, 1.7 mm, Waters Corporation, Milford, MA, USA)).

Synthesis of the Complexes

2 mmol of the benzimidazole ligands and 1 mmol of K₂PtCl₄ were dissolved in a mixture of isopropyl alcohol and water. This reaction mixture, shielded from light exposure, underwent heating at 60°C for 7 days. After the stipulated time, the formed precipitate was isolated by filtration, subsequently rinsed multiple times using small amounts of water, ethanol, and diethyl ether, and finally dried under vacuum.

Cell Culture

In this study MCF-7 (ATCC-HTB-22TM) cell line was used. This cell line, which was stored frozen in a cryovial in a liquid nitrogen tank, was quickly thawed in a 37°C water bath, then the contents of the tube were transferred to a 15 mL falcon (conical) tube and mixed with PBS (Phosphate Buffer Solution) at a rate of 3 times the product volume. It was centrifuged at 800 rpm for 5 minutes. The supernatant was discarded and the cells in the pellet were transferred to a 25 cm² flask diluting by RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640) containing 10% Fetal bovine serum (FBS) (Capricorn Scientific, FBS-H11B, Germany) and 1% penicillin/streptomycin culture solution (Capricorn Scientific, PS-B, Germany). The flask containing 5% CO₂ was put into a 37 °C incubator to induce the proliferation of the cells. After the cells had covered the 80 % of the surface of the flask, the cells were transplanted in a 75 cm² flask to produce more cells.

MCF-7 cells defined by using trypan blue and Thoma counting chamber were dispersed in the 96 well plates as each plate contains 1X10⁴ cells in 100 µl. After 24 hours of incubation, 100 µl of the determined doses of cisplatin and the synthesized compounds were added, and this procedure was repeated 6 times. Wells of the control group were filled with 100 µl of culture

solution containing 10% FBS, and vehicle control wells were filled with 100 µl of culture solution containing 1% DMSO, which is used for dissolving the synthesized compounds. At the 24th, 48th and 72nd hours, after the incubation period, MTT (Goldbio St. Louis MO, USA) (5 mg/mL) solution was added to each well.

5 mg/mL MTT was dissolved in an empty media (in RPMI) which did not contain FBS and Pen-Strep and made ready for use after passing through a 0.22 µl filter. The plate containing 20 µl MTT in each well incubated in an incubator containing 5% CO₂ at 37 °C for 3-4 hours. After the incubation period, the contents of the wells were removed carefully and 100 µl isopropyl alcohol were added to each well. Thus, MTT crystals were made soluble. The cells were incubated at room temperature for 1 and 2 hours. Viability of the cells was measured spectrophotometrically at 570 nm by Microplate Reader. Cell viability % values were calculated according to given formula below by measuring the absorbance values and the effect of the compounds on the cell line was determined.

$$\text{Cell viability \%} = \frac{\text{Absorbance of the test well}}{\text{Absorbance of the control well}}$$

RESULTS

The NMR and HRMS results for Complex 1 and Complex 2 are presented as follows.

Complex 1

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34-8.01 (12H, m), 8.19-8.20 (2H, m), 8.61 (2H, d, J =8.4 Hz), 13.57 (2H, s). FTIR (KBr): ν 3255-3195 (N-H) cm⁻¹. HMRS (ESI+) m/z calculated for C₂₈H₁₉N₄F₆Cl₂Pt: 790.0539, found: 790.0507.

Complex 2

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.92 (2H, t, J =7.6 Hz), 7.084 (2H, t, J =8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J =8.0 Hz), 7.34 (4H, d, J =8.0 Hz), 7.11 (2H, d, J =8.0 Hz), 8.24 (4H, d, J =8.0 Hz). ν 3255-3195 (N-H) cm⁻¹. HMRS (ESI+) m/z calculated for C₂₈H₁₉N₄F₆Cl₂Pt: 790.0539, found: 790.0544.

After the biological evaluation, the IC₅₀ values of the compounds were determined by interpreting the %cell viability- concentration (**Table 1**).

Table 1: The IC₅₀ values of the compounds on the MCF-7 cell line after 24 hours of incubation time

Compounds	IC ₅₀ values (μM)
Complex 1	141.57
Complex 2	125.59
Cis-platin	40.84

DISCUSSION

In this work, we synthesized two platinum(II) complexes denoted as cis-[PtL₂Cl₂], in which L represents a 2-substituted benzimidazole serving as the "non-leaving groups." Notably, the IR spectra of the prepared complexes exhibited distinct alterations. Additionally, the ¹H-NMR spectra of these entities aligned well with the anticipated chemical shift values and the associated hydrogen counts. Furthermore, the HRMS peaks detected within the samples substantiated the anticipated molecular structures of the synthesized compounds. The ¹H-NMR spectra of the complexes revealed remarkable differences from those of the benzimidazole ligands. An increase in the N1-H acidic character after platinum binding ensued observable downfield shifts in the imidazole N1-H signal of the complexes compared to their free ligands (27). The alterations in the chemical shift observed upon coordination ($\Delta\delta = \delta \text{ complex} - \delta \text{ free ligand}$) are commonly positive, remarking a reduction in electronic density on the 2-substituted benzimidazole ligands after coordination of the platinum. The NH signal is observed at approximately 12 ppm in L1 and L2, and it has been determined that it shifts downfield at 13.2 and 13.4 ppm in complexes 1 and 2, respectively.

According to our in vitro data, 2-CF₃ phenyl substitution (complex 2) improved the biological activity. These complexes may bind directly to DNA, yet this cannot explain their cytotoxic effects directly. Their cytotoxic activity may also be related to interactions with various cellular proteins or structures, such as those involved in apoptosis or DNA repair pathways. For example, while the 2-CF₃ group may influence drug-target interaction, potentially boosting DNA binding affinity, at the same time, it can have an influence on the complex's ability to interact with other cellular targets.

These factors may have an influence on the observed anticancer activity, although further studies, including in vitro validation, would be necessary to support these hypotheses.

As a result, we designed and synthesized two new platinum(II) complexes and evaluated them against MCF-7 cell line. The compounds showed mild activity against MCF-7 cells. The complex with a 2-CF₃ phenyl substitution (compound 2) has been found to be more active. This compound can be taken into consideration for further improvement when designing new series.

REFERENCES

1. Akdağ M, Özçelik Ab. Geniş Spektrumlu Antikanser Bileşikler Geliştirmeye Yönelik Potansiyel Bir Hedef: Heksokinaz-II. *Journal Of Faculty Of Pharmacy Of Ankara University*. 2022;46(1):182-92.
2. Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, et al. The Genomic Complexity Of Primary Human Prostate Cancer. *Nature*. 2011;470(7333):214-20.
3. Ikushima H, Miyazono K. Tgfβ Signalling: A Complex Web In Cancer Progression. *Nat. Rev. Cancer*. 2010;10(6):415-24.
4. Alkaç İM, Keskin S, Çerçi B. Nanotaşıyıcıların Kansere Hücresine Aktif ve Pasif Olarak Hedeflenmesinde Kullanılan yöntemler. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2024;25(3):396-406.
5. Czarnomysy R, Radomska D, Szewczyk OK, et al. Platinum And Palladium Complexes As Promising Sources For Antitumor Treatments. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2021;22(15):8271.
6. Ho GY, Woodward N, Coward JI. Cisplatin Versus Carboplatin: Comparative Review Of Therapeutic Management In Solid Malignancies. *Critical Reviews In Oncology/Hematology*. 2016;102:37-46.
7. Kabasakal G, Tural E, Ünal MS. Deneysel Overyan Yetmezliklerde Mezenkimal Kök Hücrelerin Ovaryum Dokusuna Etkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2023;24(2):249-53.
8. Galanski M, Jakupec MA, Keppler BK. Update Of The Preclinical Situation Of Anticancer Platinum Complexes: Novel Design Strategies And Innovative Analytical Approaches. *Current Medicinal Chemistry*. 2005;12(18):2075-94.
9. Zhu H, Luo H, Zhang W, et al. X. Molecular Mechanisms Of Cisplatin Resistance In Cervical Cancer. *Drug Design, Development And Therapy*. 2016;1885-95.
10. Liu W, Gust R. Update On Metal N-Heterocyclic Carbene Complexes As Potential Anti-Tumor Metallodrugs. *Coordination Chemistry Reviews*. 2016;329:191-213.

- 11.** Afzal M, Alarifi A, Abduh NA, et al. Identification Of Anti-Cancer Organometallic Compounds By Inhibition Of BCL-2/Bax Interactions. *Computers In Biology And Medicine*. 2023;167:107657.
- 12.** Almeida CM, S. Marcon PH, Nascimento ÉC, et al. Organometallic Gold (III) And Platinum (II) Complexes With Thiosemicarbazone: Structural Behavior, Anticancer Activity, And Molecular Docking. *Applied Organometallic Chemistry*. 2022;36(8):E6761.
- 13.** Özçelik AB, Utku S, Gümüş F, et al. Cytotoxicity And DNA Interactions of Some Platinum (II) Complexes With Substituted Benzimidazole Ligands. *Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry*. 2012;27(3):413-8.
- 14.** Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The Side Effects Of Platinum-Based Chemotherapy Drugs: A Review For Chemists. *Dalton Transactions*. 2018;47(19):6645-53.
- 15.** Kopacz-Bednarska A, Król T. Selected Platinum Complexes In Standard And Modern Anti-Cancer Therapies. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory*. 2022;7(2):106-15.
- 16.** Alassadi S, Pisani MJ, Wheate NJ. A Chemical Perspective On The Clinical Use Of Platinum-Based Anticancer Drugs. *Dalton Transactions*. 2022;51(29):10835-46.
- 17.** Yu C, Wang Z, Sun Z, et al. Platinum-Based Combination Therapy: Molecular Rationale, Current Clinical Uses, And Future Perspectives. *Journal Of Medicinal Chemistry*. 2020;63(22):13397-412.
- 18.** Ghosh S. Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug. *Bioorganic Chemistry*. 2019;88:102925.
- 19.** Curini R, Materazzi S, D'Ascenzo G, et al. Thermal Behaviour Of Biologically Interesting Coordination Compounds Of Benzimidazole With Divalent Metal Ions. *Thermochimica Acta*. 1990;161(2):297-307.
- 20.** Özçelik AB, Gümüş F, Süloğlu Ak, et al. Cytotoxic Activity Studies Of Some Platinum (II) Complexes With 2-Substitutedbenzimidazole Ligands. *Revue Roumaine De Chimie*. 2019;64(9):829-34.
- 21.** Özçelik AB, Gümüş F, Sağkan RI, Muşabak U. Synthesis Of Platinum (II) Complexes Of 2-Cycloalkyl-Substituted Benzimidazoles And Their Cytotoxic Effects. *Zeitschrift Für Naturforschung C*. 2015;70(9-10):243-50.
- 22.** Utku S, Özçelik AB, Gümüş F, et al. Synthesis, In-Vitro Cytotoxic Activity And DNA Interactions Of New Dicarboxylatoplatinum (II) Complexes With 2-Hydroxymethylbenzimidazole As Carrier Ligands. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*. 2014;66(11):1593-605.
- 23.** Aljendy Y, Demirbağ HO, Bayram G, Utku S. 2, 5 (6)-Disubstitüebenzimidazol Türevi Ligandları Taşıyan Platin Komplekslerinin Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2023;47(2):531-42.
- 24.** Doğan U, Özcan Ö, Alaca G, et al. Novel Benzimidazole-Platinum (II) Complexes: Synthesis, Characterization, Antimicrobial And Anticancer Activity. *Journal Of Molecular Structure*. 2021;1229:129785.
- 25.** Nagasawa Y, Matsusaki Y, Hotta T, et al. Aerobic Photo-oxidative Synthesis Of Benzimidazoles From Aromatic Aldehydes And Diamines Using Catalytic Amounts Of Magnesium Iodide. *Tetrahedron Letters*. 2014;55(48):6543-6.
- 26.** Huynh T-K-C, Nguyen T-H-A, Tran N-H-S, Nguyen T-D, Hoang T-K-D. A Facile And Efficient Synthesis Of Benzimidazole As Potential Anticancer Agents. *Journal Of Chemical Sciences*. 2020;132:1-9.
- 27.** Lippert B. Platinum Nucleobase Chemistry. *Progress In Inorganic Chemistry*. 2009;37:1-97.

DİŞ HEKİMLERİNİN ANAFİLAKSİ VE TEDAVİSİ HAKKINDAKİ DENEYİM VE BİLGİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, ANKET ÇALIŞMASI

EVALUATION OF THE EXPERIENCE AND KNOWLEDGE LEVELS OF DENTISTS ABOUT ANAPHYLAXIA AND TREATMENT SURVEY STUDY

Yasemin AKÇAALAN¹, Boran YILDIZ², Çağla ÖZKARANFİL², Ilknur AÇIKMEŞE², Kaan ORHAN³

¹Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Stajyer Öğrenci

³Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma ile ani gelişen ve zaman zaman hayatı tehdit eden boyutlara da ulaşabilen, hızlı ve etkin müdahale gerektiren anafilaksi durumu hakkında diş hekimlerinin bilgi ve farkındalığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya katılmaya gönüllü olan diş hekimliği eğitimini Türkiye’de tamamlamış tüm diş hekimlerine 20 sorudan oluşan bir anket formu doldurtuldu. Bu anket formunda katılımcıların kimlik bilgilerine dair herhangi bilgi bulunmamaktadır. Anketteki 4 soru katılımcıların demografik özellikleri ile ilgili, 4 soru günlük klinik pratikleri ile ilgili iken geriye kalan 12 soru anafilaksi tanı ve tedavisi ilgili sorulardan oluşmaktadır. Çalışmada yer almaya kabul eden tüm katılımcılara anketler fiziken verilmiş ve anket tamamlandıktan sonra araştırmacılar tarafından toplanmıştır.

BULGULAR: Toplamda 228 diş hekimi ankete katılım gösterdi. 18-24 ve 25-32 yaş grubundakiler daha yüksek anafilakside ilk tercih edilen ilacın hangisi olduğu sorusuna “Epinefrin” cevabını verdiler ($p=0,001$). Anafilaksi tedavisinde epinefrinin hangi yol ile uygulanması gerektiği sorusuna 33 - 47 yaş grubundakilerin tamamı bilmiyorum cevabını verdi ($p=0,001$). “Diş hekimliği fakültesinden mezuniyet veya Uzmanlık eğitiminiz sonrasında anafilaksi tanı kriterleri ve tedavisi konusunda herhangi bir literatür, kitap bölümü veya rehber okudunuz mu?” sorusuna 33-47 yaş grubundakilerin tamamının “Okumadım, bilgimin yeterli olduğunu düşünüyorum” cevabını verdi ($p=0,0001$).

SONUÇ: Mezuniyetleri üzerinden daha kısa süre geçen diş hekimlerinin anafilaksi ve tedavisi hakkındaki bilgi ve farkındalık seviyesi diğer gruplara göre daha yüksektir.

ANAHTAR KELİMELEER: Anafilaksi, Diş Hekimi, Anestezi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the knowledge and awareness of dentists about anaphylaxis, which develops suddenly and sometimes reaches life-threatening dimensions, and requires rapid and effective intervention.

MATERIAL AND METHODS: A questionnaire consisting of 20 questions was administered to all dentists who volunteered to participate in the study and completed their dental education in Türkiye. This questionnaire form did not contain any information about the identity of the participants. Four questions in the questionnaire were related to the demographic characteristics of the participants, four questions were related to their daily clinical practice, and the remaining 12 questions were related to the diagnosis and treatment of anaphylaxis. The questionnaires were physically given to all participants who agreed to take part in the study and were collected by the researchers after the questionnaire was completed.

RESULTS: A total of 228 dentists participated in the survey. 18-24 and 25-32 age groups were more likely to answer "Epinephrine" to the question "Which drug is the first drug of choice in anaphylaxis" ($p=0.001$). All participants in the 33-47 age group answered "I don't know" to the question "Which route should epinephrine be administered in the treatment of anaphylaxis" ($p=0.001$). To the question "Have you read any literature, book chapters or guidelines on the diagnostic criteria and treatment of anaphylaxis after graduation from dental school or after your specialty training?", all of those in the 33-47 age group answered "I have not, I think my knowledge is sufficient" ($p=0.0001$).

CONCLUSIONS: Dentists who graduated more recently had a higher level of knowledge and awareness about anaphylaxis and its treatment compared to other groups.

KEYWORDS: Anaphylaxis, Dentist, Anesthesia.

Geliş Tarihi / Received: 12.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 27.06.2025

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

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı

E-mail: ypiskinel@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-0011-3489, 0009-0008-5255-452X, 0009-0003-9971-6737, 0009-0002-4319-264X, 0000-0001-6768-0176

Etik Kurul (Ethical Committee): Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu (2024/38).

INTRODUCTION

Anaphylaxis is defined as the most severe form of allergy, so it is very important to make a rapid diagnosis and start treatment (1,2). It is very difficult to make a diagnosis if the patient has no previous history of anaphylaxis in his/her medical history or if the patient presents clinically with atypical symptoms (3,4). The general incidence of anaphylaxis varies between 50-112 per 100.000 person-years, but the approximate incidence is considered to be 0.3-5.1% (5). The incidence of anaphylaxis has increased in recent years (6). The incidence of anaphylaxis in dental practice is lower than the general incidence and 0.004-0.015 cases/dentist/year. Although the overall mortality rate seems to be stable, the rate of drug-related fatal anaphylaxis is increasing (3).

Anaphylaxis in dental practice is generally due to antibiotics, latex, topical skin preparations, and anesthetic drugs (7,8). Local anesthetics are among the most commonly used drugs in dental practice. 6 million people worldwide are exposed to local anesthetics every day during dental procedures and the majority of them do not know whether they are allergic to these drugs (9). Allergic reactions caused by local anesthesia are caused either by the anesthetic itself or by the additives in the solution. The development of allergic reactions due to local anesthesia alone is extremely rare, less than 1% of all reported adverse reactions (10,11).

All dentists should be properly trained to deal with medical emergencies that may arise during dental practice. When an immune-mediated hypersensitive reaction, such as an anaphylactic reaction develops during dental practice, regardless of the cause, it can be life-threatening. It is thought that physicians worldwide are still performing critically inadequate interventions in the treatment of anaphylaxis (12). However, there are not many studies in the literature that demonstrate the level of knowledge and intervention skills of dentists in anaphylaxis.

With this questionnaire-based study, we aimed to evaluate the level of knowledge and experience of dentists about anaphylaxis and

the treatment to be applied in case of anaphylaxis and to make inferences about the applications that can be made in daily practice in the light of the data we will obtain.

MATERIALS AND METHODS

This study was designed as a prospective, single-center and questionnaire-based study. Dentists who are currently working in our hospital and have completed their dental education in Türkiye were informed about the study, and anyone who volunteered to participate in the study and signed the voluntary consent form was included in the study. The exclusion criteria were not having completed their dental education or having completed their education in a country other than Turkey.

The questionnaire forms to be filled out by the participants were created by a team consisting of an anesthesiologist, a dental specialist and a dental student who have experience in the subject. This questionnaire was evaluated and approved by 3 anesthesiologists working outside the center where the study was conducted and who have experience in anaphylaxis treatment. During the creation of the questionnaire, the questionnaire study used in the study conducted by Krishnamurthy (13) and colleagues was also taken as a reference. The questionnaire forms were physically given to all volunteers participating in the study and collected from the volunteers by the researchers after they were filled out. There is no section in the questionnaire that questions the identity information of the participants. There are 20 questions in total in the questionnaire. Four of them are questions describing the demographic characteristics of the participants, four of them are questions about daily dental practice and the remaining 12 questions are related to anaphylaxis knowledge level and intervention ability.

The questionnaire form filled out by the participants is shown in **Figure 1**. After the questionnaire forms collected from the participants the answers were categorized and transferred to electronic media. All data were statistically evaluated after categorization.

1. Age of dentist ?
 - o 18-24
 - o 25-32
 - o 33-40
 - o 41-47
 - o >47
2. Gender :
 - o Female
 - o Male
3. Duration of dental practice(year) :
 - o <5
 - o 5-10
 - o 11-15
 - o 16-20
 - o >20
4. What's your position ?
 - o General Dentist
 - o Specialist Dentist
 - o Lecturer(Asc. Prof., Prof. Etc.)
5. Which of the following local anesthetics do you mostly use in your daily routine?
 - o Lidocaine
 - o Articaine
 - o Prilocaine
 - o Others
6. Do you prefer local anesthesia with adrenaline or without adrenaline?
 - o With Adrenaline
 - o Without Adrenaline
7. Do you ask your patients if they have any drug allergies before treatment procedures?
 - o Yes
 - o No
8. Do you apply local anesthetic test dose to your patients?
 - o Yes
 - o No
9. How many times have you encountered anaphylaxis before?
 - o 1-2 times
 - o 3-5 times
 - o 5-10 times
 - o >10 times
 - o Never
10. Have you ever had hesitations about the treatment of an anaphylaxis case?
 - o Yes
 - o No
11. Do you have a treatment plan for anaphylaxis in your clinic?
 - o Yes
 - o No
12. Which emergency medicine do you keep in your clinic?
 - o Dopamine
 - o Epinephrine
 - o Corticosteroid
 - o Antihistamine
 - o Salbutamol
 - o Glucagon
13. How many of the anaphylaxis cases you encountered resulted in death?
 - o 0
 - o 1
 - o 2
 - o 3
 - o >3
14. Do you know basic life support and its stages?
 - o Yes
 - o No
15. Which of the following symptoms and findings do you think are associated with anaphylaxis?
(You can tick more than one option)
 - o Nausea - Vomiting
 - o Respiratory distress
 - o Cough
 - o Itching in palms
 - o Urticaria-Angioedema
 - o Hypotension
 - o Anxiety-Fear of Death
 - o Loss of Consciousness
 - o Itchy throat
 - o Cramping abdominal pain
16. Which is your first choice for the treatment of anaphylaxis?
 - o Dopamine
 - o Epinephrine
 - o Corticosteroid
 - o Antihistamine
 - o Salbutamol
 - o Glucagon
17. In your opinion, which drug should be administered first in the treatment of anaphylaxis?
 - o Intravenous
 - o Subcutaneous
 - o Intramuscular
 - o I don't know
18. How do you act when you see a patient who is not allergic to drugs but has other allergic diseases such as asthma?
 - o I perform the treatment ignoring allergic problems.
 - o I accept these problems as risk factors and consult the patient
19. Have you read any literature, book chapters or guidelines on the diagnostic criteria and treatment of anaphylaxis after graduation from the faculty of dentistry or your specialist training?
(can be printed source or from the internet)
 - o I haven't read it, I don't think it's related to my profession.
 - o I haven't read it, I think my knowledge is sufficient
 - o I felt the need to read it when I encountered such a patient.
 - o I haven't read it, I would prefer a treatment scheme that is easy to understand and apply that I can refer to in case of emergency.
20. Which one would you choose for a patient in whom you suspect anaphylaxis?
 - o I do not start treatment
 - o I do a skin test myself with the suspected drug
 - o I consult the patient with the suspected drug to an allergist for testing
 - o I treat patients without local anesthetic

Figure 1: Survey form questioning the level of knowledge of dentists about anaphylaxis and anaphylaxis treatment.

Ethical Committee

Data collection for the study was started after the ethics committee permission of our university. Ankara University Faculty of Dentistry Clinical Research Ethics Committee 38/2024.

Statistical Analysis

The data obtained in this study were analyzed using SPSS 22 package program. In addition to the percentage distribution of the data, the relationship/difference between the answers given to the questions was analyzed by Chi-Square analysis. In case of insufficient number of responses per cells/eyes in the tables, Fisher's Exact test and/or Chi-Square analysis with the help of Montecarlo simulation technique were used. 0.05 was used as the significance level and if $p < 0.05$, it was stated that there was a significant relationship/difference.

RESULTS

A total of 228 dentists participated in the study. When we look at the distribution of the participants according to age groups, 103 (45.2%) of them are in the 18-24 age group, 113 (49.6%) in the 25-32 age group, six (2.6%) in the 33-40 age group and six (2.6%) in the age group over 47 years. When the answers of the participants to the third question in the questionnaire form inquiring about the years of professional experience were evaluated, it was found that 197 (86.4%) of the participants had less than 5 years of professional experience, and 27 (11.8%) of them had 5-10 years of professional experience. 126 (55.3%) of the participants were general practitioner dentists, 79 (34.6%) were specialist dentists, and 23 (10.1%) were lecturers.

When the relationship between the answers given by age groups was analyzed :

- There was no significant difference in the answers to the question "How many of the anaphylaxis cases you have encountered resulted in death?" ($p > 0.05$).
- There was a significant difference between the age groups in terms of the answers given to the question "Do you know basic life support and its stages?" ($p < 0.05$). It is seen that those in the 33-47 age group answered no significantly higher than the other groups.

• There was a significant difference between the age groups in terms of the answers given to the question "Which drug would you prefer first in the treatment of anaphylaxis?" ($p < 0.05$). The results indicated that those in the 18-24 and 25-32 age groups gave "Epinephrine" response at a higher rate.

• There was a significant difference between the age groups in terms of the answers given to the question "Which route do you think the drug should be administered first in the treatment of anaphylaxis?" ($p < 0.05$). It is seen that all of those in the 33-47 age group answered "I don't know."

• There was a significant difference between the age groups in terms of the answers given to the question "How do you act when you see a patient who is not allergic to any drug but has other allergic diseases such as asthma, hay fever?" ($p < 0.05$). It is seen that all of those in the 25-32 and 33-47 age groups answered "I accept these problems as a risk factor and refer the patient to a specialist."

• There was a significant difference between the age groups in terms of the answers given to the question "Have you read any literature, book chapters or guides on the diagnostic criteria and treatment of anaphylaxis after graduation from the faculty of dentistry or after your specialty training?" ($p < 0.05$). It is seen that all of those in the 33-47 age group answered "I have not read, I think my knowledge is sufficient."

• There was a significant difference between age groups in terms of the answers given to the question "Which of the following is the attitude you would exhibit in the face of a patient suspected of anaphylaxis?" ($p < 0.05$). It is seen that those in the 25-32 and 33-47 age groups gave the answer "I would perform a skin test myself with the suspected drug" at a higher rate.

The data on the comparison of the answers given to the questions according to the years spent in the profession are shown in **Table 1**.

The data on the relationship between the professional status of the dentists participating in the study and their responses to the questions in the questionnaire are presented in **Table 2**.

Table 1: Data on the relationship between the length of time dentists have spent in the profession and the answers they gave.

		How many years have you been practicing this profession?						p values
		<5 years		5-15 years		Total		
		n	%	n	%	n	%	
How many of the anaphylaxis cases you encountered resulted in death?	1	196	99.5	31	100.0	227	99.6	0,998
	2	1	0.5	0	0.0	1	0.4	
	Total	197	100.0	31	100.0	228	100.0	
Do you know basic life support and its stages?	Yes	189	95.9	5	16.1	194	85.1	0,0001
	No.	8	4.1	26	83.9	34	14.9	
	Total	197	100.0	31	100.0	228	100.0	
Which drug is your first choice for treating anaphylaxis?	Dopamine	1	0.5	2	6.5	3	1.3	0,0001
	Epinephrine	189	95.9	5	16.1	194	85.1	
	Corticosteroid	6	3.0	0	0.0	6	2.6	
	Antihistamine	1	0.5	24	77.4	25	11.0	
	Total	197	100.0	31	100.0	228	100.0	
Which route do you think should be the first drug to be administered in the treatment of anaphylaxis?	Intravenous	92	46.7	0	0.0	92	40.4	0,0001
	Subcutaneous	10	5.1	0	0.0	10	4.4	
	Intramuscular	87	44.2	19	61.3	106	46.5	
	I don't know	8	4.1	12	38.7	20	8.8	
	Total	197	100.0	31	100.0	228	100.0	
What do you do when you see a patient who is not allergic to any medication but has other allergic diseases such as asthma or hay fever?	I do the treatment without considering other allergic problems	90	45.7	0	0.0	90	39.5	0,0001
	I recognize these problems as risk factors and refer the patient to a specialist	107	54.3	31	100.0	138	60.5	
	Total	197	100.0	31	100.0	228	100.0	
Have you read any literature, book chapters or guidelines on the diagnostic criteria and treatment of anaphylaxis after graduation from dental school or after your specialty training (can be printed source or from the internet)?	I haven't read it, I don't think it's related to my branch	14	7.1	6	19.4	20	8.8	0,0001
	I have not read it, I think my knowledge is sufficient	41	20.8	24	77.4	65	28.5	
	When I encountered such a patient, I felt the need to read	38	19.3	0	0.0	38	16.7	
	I haven't read it, I would prefer a treatment scheme that is easy to understand and easy to implement that I can refer to in an emergency.	104	52.8	1	3.2	105	46.1	
	Total	197	100.0	31	100.0	228	100.0	
Which of the following is your attitude towards a patient with suspected anaphylaxis?	Starting treatment	50	25.4	1	3.2	51	22.4	0,009
	I do my own skin test with the suspected drug	145	73.6	30	96.8	175	76.8	
	I treat patients without local anesthetics	2	1.0	0	0.0	2	0.9	
	Total	197	100.0	31	100.0	228	100.0	

Table 2: Data on the relationship between the professional status of dentists and their answers to the questions in the questionnaire.

		Your professional status:								P values
		General practitioner dentist		Specialist dentist		PhD, professor		Total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
How many of the anaphylaxis cases you encountered resulted in death?	1 piece	126	100.0	79	100.0	22	95.7	227	99.6	0,101
	2 pieces	0	0.0	0	0.0	1	4.3	1	0.4	
	Total	126	100.0	79	100.0	23	100.0	228	100.0	
Do you know basic life support and its stages?	Yes	123	97.6	71	89.9	0	0.0	194	85.1	0,0001
	No.	3	2.4	8	10.1	23	100.0	34	14.9	
	Total	126	100.0	79	100.0	23	100.0	228	100.0	
Which drug is your first choice for treating anaphylaxis?	Dopamine	1	0.8	2	2.5	0	0.0	3	1.3	0,0001
	Epinephrine	124	98.4	70	88.6	0	0.0	194	85.1	
	Corticosteroid	0	0.0	0	0.0	6	26.1	6	2.6	
	Antihistamine	1	0.8	7	8.9	17	73.9	25	11.0	
	Total	126	100.0	79	100.0	23	100.0	228	100.0	
Which route do you think should be the first drug to be administered in the treatment of anaphylaxis?	Intravenous	92	73.0	0	0.0	0	0.0	92	40.4	0,0001
	Subcutaneous	10	7.9	0	0.0	0	0.0	10	4.4	
	Intramuscular	22	17.5	79	100.0	5	21.7	106	46.5	
	I don't know	2	1.6	0	0.0	18	78.3	20	8.8	
	Total	126	100.0	79	100.0	23	100.0	228	100.0	

DISCUSSION

The most important finding of this study is that dentists who are younger and have less pro-

fessional experience, i.e. who have graduated from dental school in a shorter period of time, have a better level of awareness and knowledge about anaphylaxis and its treatment compared to others. The authors comment that the usual reason for this may be that the groups with less awareness may not have read any literature, book chapters or guidelines on anaphylaxis diagnostic criteria and treatment, or that it may not have been included in the training curriculum during their training period.

Altman et al. included 266 physicians with different specialties in their study and stated that 81-98% of the participating physicians had knowledge that epinephrine was the first treatment option in anaphylaxis intervention (14). Arga and included 391 physicians, 98 dentists, 102 pharmacists and 105 school staff in their study in which they evaluated the level of knowledge of healthcare professionals about the use of epinephrine auto-injectors in case of anaphylaxis (15). In light of the data obtained as a result of the study, they stated that the level of knowledge of healthcare professionals regarding anaphylaxis management was not sufficient and their ability to use epinephrine auto-injectors correctly was also not sufficient. In this study, the rate of physicians knowing the diagnostic criteria for anaphylaxis was 47.6% and 31.6% of dentists. The rate of having correct information about the correct first intervention in case of anaphylaxis was 87.2% among physicians and 79.6% among dentists. Krishnamurthy et al. (13), in their questionnaire-based study in which they evaluated the knowledge attitude of dentists in anaphylactic cases developing due to local anesthesia in a certain region of India, concluded that dentists lacked knowledge about anaphylactic reactions and management. When the knowledge of dentists about the first drug to be administered in case of an anaphylactic reaction was questioned, a lower rate of epinephrine response was encountered in this study group than in other studies. Which is your first choice for the treatment of anaphylaxis?" 85.1% answered epinephrine, which is a rate parallel to the level of knowledge in other studies in the literature.

The National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the Food Allergy Research and

Education define anaphylaxis as any serious allergic reaction with a rapid onset that can cause death (16). When an anaphylactic reaction develops, signs and symptoms may be as mild as urticarial rash or swelling of the lips or more severe such as difficulty breathing, wheezing and bronchospasm. In addition to these symptoms, atypical symptoms such as persistent cough, persistent dizziness or cutaneous symptoms may also occur and diagnosis may be difficult (17,18). In his study, Krishnamurthy et al. (13) asked the participants which symptoms and signs may be associated with anaphylaxis in order to question the knowledge of dentists about anaphylaxis and found very low rates of correct answers especially in atypical findings. In our study, we further expanded these symptoms and signs and aimed to investigate whether the participants were aware of the relationship between atypical symptoms and anaphylaxis by asking the participants in the study. We reached very satisfactory correct answer rates in all answers except for the complaints of itching in the throat and abdominal pain among atypical symptoms. Considering that these symptoms are associated with anaphylaxis in very rare cases, it can be considered that our study group has satisfactory knowledge of the presentation of atypical anaphylaxis. One of the biggest factors for this may be the standardized dental education in Turkey. Because in order to be able to practice dentistry in Turkey, it is necessary to graduate from a dental school in a university, and in order to be admitted to a dental school, it is necessary to do well in a very difficult and competitive exam after graduating from high school. The educational process and educational programs determined to become a dentist in Turkey are the same as in American and European schools.

Although the treatment approach for anaphylaxis does not differ in terms of age, gender or comorbid diseases, there is still controversy about the appropriate indications, timing, dose, route of administration and safety of epinephrine administration (19,20). Epinephrine by the intramuscular (IM) route is the recommended therapy of choice in current guidelines or consensus statements from the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAA-

AI) anaphylaxis guidelines, the World Allergy Organization (WAO) anaphylaxis guidelines, the NIAID/FARE food allergy guidelines, and a newer consensus recommendation (the International Consensus ON [ICON] food allergy) from the International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology (iCAALL) group (21–24). In their study, Arga et al. also questioned whether epinephrine was administered with the correct dose and route of administration in addition to knowing the correct treatment approach, but they encountered very low rates of correct answers, especially in dentists (15). Similarly, Krishnamurthy et al. (13) asked dentists questions about the mode of administration of epinephrine and received correct answers from only 56 dentists in this study involving 200 dentists. In our study, we were able to get correct answers from 47% of the participants in the question we asked about the mode of administration of epinephrine in case of anaphylaxis. Both in the literature and in our study, the rate of correct answers to the questions about the mode of administration of epinephrine remained below the rate of correct answers to the questions measuring the level of knowledge about anaphylaxis. This shows us that knowledge and awareness about intervention in anaphylaxis is inadequate, especially the fact that although 85% of the participants were trained and knowledgeable about basic life support, approximately 38% of them stated that they would be concerned about intervention in case of anaphylaxis, which is another indicator of this. In particular, the fact that a high proportion of the participants, 82%, stated that there was no treatment plan for anaphylaxis in their clinics was accepted by the authors as one of the important reasons for the lack of awareness on this issue.

In particular, the fact that the study was conducted in a single center and included only questionnaire-based data is one of the most prominent limitations. Since the study was conducted in a single center, this creates limitations in the generalizability of the information. The fact that the survey questions consisted of options and did not contain clear descriptive information can also be counted among the limitations. However, the large number of

participants, the fact that the questionnaire consisted of a large number of questions about anaphylaxis and the fact that there are not many studies on this subject in the literature can be considered as the strengths of the study.

In conclusion, the level of knowledge and awareness about anaphylaxis and its treatment is statistically higher in dentists who have graduated from a faculty for a shorter period of time compared to other groups. In order to increase the level of awareness and knowledge about anaphylaxis, which is a very important and vital medical condition, it is inevitable to provide training that includes up-to-date information both during and after faculty education.

REFERENCES

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
2. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022;77(2):357-77.
3. Rossi CM, Lenti MV, Di Sabatino A. Adult anaphylaxis: A state-of-the-art review. *Eur J Intern Med.* 2022;100:5-12.
4. Bilò MB, Martini M, Tontini C, et al. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021;53(1):4-17.
5. Tanno LK, Bierrenbach AL, Simons FER, et al. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(1):2.
6. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1169-76.
7. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):761-89.
8. Simons FER. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):625-36.
9. Janas-Naze A, Osica P. The incidence of lidocaine allergy in dentists: an evaluation of 100 general dental practitioners. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019;32(3):333-9.
10. Fisher MM, Pennington JC. Allergy to local anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1982;54(8):893-4.
11. Kennedy KS, Cave RH. Anaphylactic reaction to lidocaine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;112(6):671-3.

- 12.** Ribeiro MLKK, Chong Neto HJ, Rosario Filho NA. Diagnosis and treatment of anaphylaxis: there is an urgent needs to implement the use of guidelines. *Einstein* (Sao Paulo). 2017;15(4):500-6.
- 13.** Krishnamurthy M, Venugopal NK, Leburu A, et al. Knowledge and attitude toward anaphylaxis during local anesthesia among dental practitioners in Chennai -a cross-sectional study. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2018;10:117-21.
- 14.** Altman AM, Camargo CA, Simons FER, et al. Anaphylaxis in America: A national physician survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):830-3.
- 15.** Arga M, Topal E, Yılmaz S ve ark. Healthcare workers` knowledge level regarding anaphylaxis and usage of epinephrine auto-injectors. *Turk J Pediatr*. 2021;63(3):372-83.
- 16.** Wood JP, Traub SJ, Lipinski C. Safety of epinephrine for anaphylaxis in the emergency setting. *World J Emerg Med*. 2013;4(4):245.
- 17.** Rutkowski K, Wagner A, Rutkowski R, et al. Alpha-gal syndrome: An emerging cause of food and drug allergy. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(8):894-903.
- 18.** Wilson JM, Platts-Mills TAE. Red meat allergy in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):229-35.
- 19.** Kanwar M, Irvin CB, Frank JJ, et al. Confusion about epinephrine dosing leading to iatrogenic overdose: a life-threatening problem with a potential solution. *Ann Emerg Med*. 2010;55(4):341-4.
- 20.** Hoyle JD, Davis AT, Putman KK, et al. Medication dosing errors in pediatric patients treated by emergency medical services. *Prehospital emergency care*. 2012;16(1):59-66.
- 21.** Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37.
- 22.** Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906-20.
- 23.** NIAID-Sponsored Expert Panel; Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1-58.
- 24.** Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):477-80.

BORAKS PROSTAT KANSERİ HÜCRELERİNDE OTOFAJİ YOLAĞINI REGÜLE EDEREK PROLİFERASYONU ENGELLER

BORAX INHIBITS PROLIFERATION BY REGULATING THE AUTOPHAGY PATHWAY IN PROSTATE CANCER CELLS

Ekrem BAŞARAN¹, Ceyhan HACIOĞLU², Sare UYURCA², Dursun BABA¹,
Arda Taşkın TAŞKIRAN¹, Ahmet Yıldırım BALIK¹

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Otofaji, kanser hücrelerinin hayatta kalmasında ve tedaviye karşı direnç geliştirmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Esansiyel bir iz element olan bor, çeşitli biyolojik süreçlerde yer almaktadır; ancak, prostat kanserinde boraksın antitümör etkileri üzerine yapılan araştırmalar sınırlı olup, bu bağlamda otofajinin rolü hâlen yeterince anlaşılmamıştır. Bu çalışma, boraksın DU-145 insan prostat kanseri hücrelerinde otofaji üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin moleküler düzeydeki mekanizmaları araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: : DU-145 hücreleri in vitro koşullarda kültürlenmiş ve boraks ile muamele edilmiştir. Hücre canlılığı ve proliferasyonu, MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) testi ve BrdU (5-bromo-2'-deoksiüridin) inkorporasyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Sitotoksik boraks konsantrasyonları belirlendikten sonra, otofaji ile ilişkili belirteçler olan Beclin1, mikrotübül ilişkili protein 1 hafif zincir 3 (LC3-II) ve sequestosome-1 (SQSTM1) ekspresyon düzeyleri ölçülmüştür.

BULGULAR: Elde edilen sonuçlar, boraksın DU-145 hücre canlılığını doz bağımlı olarak anlamlı biçimde azalttığını göstermiştir. Ayrıca, boraks hücre proliferasyonunu baskılamış ve hücre döngüsünün S fazındaki hücre oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Moleküler düzeyde ise boraks uygulaması, SQSTM1'in azalmasına, Beclin1 ve LC3-II'nin ise artmasına yol açarak otofajinin induklendiğine işaret etmiştir.

SONUÇ: Bu bulgular, boraksın DU-145 prostat kanseri hücrelerinin proliferasyonunu otofajik yolları aktive ederek inhibe ettiğini göstermektedir. Gözlemlenen etkilerin, büyük ölçüde Beclin1/LC3-II/SQSTM1 sinyal yolunun modülasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, boraksın bir otofaji aktivatörü ile kombinasyonu, antitümör etkinliğini artırabilir ve prostat kanseri tedavisinde umut verici bir strateji sunabilir.

ANAHTAR KELİMELE: Otofaji, Boraks, Prostat kanseri.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Autophagy plays a critical role in the survival of cancer cells and the development of resistance to therapeutic agents. Boron, an essential trace element, is involved in various biological processes; however, limited research has investigated the antitumor effects of borax in prostate cancer, and the role of autophagy in this context remains inadequately understood. The present study investigated the effects and underlying mechanisms of borax on autophagy in DU-145 human prostate cancer cells.

MATERIAL AND METHODS: DU-145 cells were cultured in vitro and treated with borax. Cell viability and proliferation were assessed using the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay and the 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) incorporation method. Following the determination of cytotoxic borax concentrations, the expression levels of autophagy-related markers Beclin1, microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3-II), and sequestosome-1 (SQSTM1) were measured.

RESULTS: The results demonstrated that borax significantly reduced DU-145 cell viability in a dose-dependent manner. Moreover, borax suppressed cell proliferation and markedly decreased the proportion of cells in the S phase of the cell cycle. At the molecular level, borax treatment led to a reduction of SQSTM1 and an increase of Beclin1 and LC3-II, indicating the induction of autophagy.

CONCLUSIONS: These findings suggest that borax inhibits the proliferation of DU-145 prostate cancer cells by activating autophagic pathways. The observed effects appear to be mediated through the modulation of the Beclin1/LC3-II/SQSTM1 signaling axis. Furthermore, the combination of borax with an autophagy activator may enhance its antitumor efficacy, presenting a promising strategy for therapeutic intervention in prostate cancer.

KEYWORDS: Autophagy, Borax, Prostate cancer.

Geliş Tarihi / Received: 24.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 21.08.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Ceyhan HACIOĞLU
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

E-mail: ceyhanhacioglu@duzce.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-8319-512X, 0000-0002-0993-6118, 0000-0003-2869-9629, 0000-0002-4779-6777, 0000-0003-4556-3475, 0000-0001-8051-5802

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK), gelişmiş ülkelerde erkek popülasyonda kanser ilişkili mortalitenin primer etiyolojik faktörleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (1). Epidemiyolojik veriler, kanser mortalitesi ile korelasyon gösteren majör risk faktörlerini tütün kullanımı, obezite/hiper-nutrisyon ve sedanter yaşam tarzı olarak tanımlamaktadır (2). Son dönemde yürütülen klinik ve translaşyonel araştırmaların ortaya koyduğu bulgular ışığında, 2015 Avrupa onkoloji verileri prostat kanseri mortalite oranlarında yaşa bağlı varyasyonlarla %9-17 aralığında regresyon öngörmektedir (3). Ancak projeksiyon modelleri, önümüzdeki dekada beklenen kanser mortalite insidansının halen kabul edilebilir eşiklerin üzerinde seyredeceğini göstermekte olup, mevcut terapötik protokollerin optimizasyonu ile önemli ölçüde profilaksi sağlanabileceği değerlendirilmektedir. Lokalize prostat kanseri tedavi algoritmaları radikal prostatektomiden radyoterapiye, adjuvan androjen deprivasyon terapisine kadar geniş bir spektrum sergilemektedir (4). Patolojik progresyon sürecinde hormon-resistan klonların seleksiyonu, kaçınılmaz olarak kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) fenotipinin gelişimine ve nükse yol açmaktadır. Metastatik KDPK'da birinci basamak tedavi seçeneği olan doksetaksel bazlı kemoterapi rejimlerine karşı gelişen sistemik toksisite ve intrinsik/edinsel direnç mekanizmaları, tedavi başarısını limitlendiren kritik parametrelerdir. Bu nedenle, terapötik etkinliği artırmaya yönelik yenilikçi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi acil bir klinik ihtiyaç olarak öne çıkmaktadır.

Otofaji, ökaryotik hücrelerde metabolik stresi önleyerek hücresel homeostazın sürekliliğini sağlar. Bu metabolik yolak, düşük seviyelerde gerçekleşen bir korunma mekanizması olarak, kanser hücrelerindeki hasarlı organellerin ve proteinlerin lizozomal yıkımını içeren otofagozomlar aracılığıyla işlev görür (5). Bu çok aşamalı bir süreç olup, otofagozom oluşumu, mikrotübül ilişkili protein 1 hafif zincir 3'ün (LC3) ardışık modifikasyonunu gerektirir. Sentez sonrasında, LC3'ün C-terminali öncelikle bir sistein proteaz olan otofaji ilişkili proteinler (ATG) tarafından kesilerek otofagozomla ilişkili LC3-I ve LC3-II üretilir. Bu süreçte, hasarlı organeller ve

sitoplazmik proteinler, çift zarlı veziküller olan otofagozomlar tarafından kuşatılır ve ardından lizozomlarla birleşir (6). Ortaya çıkan otolizozomların içeriği, amino asitler ve diğer anabolik öncül maddelere parçalanır. Çoğu hücrede otofaji düşük seviyelerde gerçekleşir ve bu süreçteki bozulmalar, kanser, nörodejenerasyon ve kalp hastalığı gibi çeşitli hastalıklara yol açabilir (7). Ayrıca, otofajinin tümörlerin radyoterapi ve kemoterapiye direncine katkıda bulunduğu da öne sürülmüştür (8). Dolayısıyla otofaji, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını ve antikanser ilaçlara direnç gelişimini destekleyen bir hücresel süreç olarak kabul edilmektedir. Günümüzde otofaji inhibisyonu, böbrek, karaciğer ve prostat kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde uygulanan yeni bir tedavi stratejisi olarak öne çıkmıştır (9).

Bor doğal bir elementtir ve Türkiye, dünya bor rezervlerinin %73'üne sahip olarak küresel lider konumdadır (10). Biyolojik açıdan önemli bir iz element olan bor, deniz suyunda 414 μM konsantrasyonla dokuzuncu en bol bulunan element olan bor, doğada boraks (sodyum tetraborat) ve borik asit (BA) formlarında bulunmakta olup, insan plazmasındaki konsantrasyonu 10-20 μM aralığında bildirilmiştir (11). Doğal bor bileşikleri antiviral, antibakteriyel ve antikanser etkileri nedeniyle farmasötik formülasyonlarda kullanılmaktadır. Borun fizyolojik fonksiyonlarına ilişkin çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, BA'nın hücresel fonksiyonlar ve canlılık üzerinde hem koruyucu hem de zarar verici etkileri olduğu rapor edilmiş olup, bu farklılıkların kullanılan model sistemler ve konsantrasyonlara bağlı olabileceği düşünülmektedir (12). Dikkat çekici bir şekilde, prostat hücre hatları üzerinde yapılan bir çalışmada, tümör oluşturmayan hücrelerin kanser hücre hatlarına kıyasla BA'ya karşı daha az duyarlı olduğu gözlemlenmiştir (13). Benzer şekilde önceki çalışmalarımızda, BA'nın prostat kanser hücrelerinde proliferasyon, apoptoz ve redoks durumu etkilediğini bulduk (14). Ayrıca insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, BA alımı ile prostat kanseri riskinde azalma arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (15).

Bu çalışmada, androjen-dirençli DU-145 boraks tedavisine karşı gelişen otofajik yanıtların incelenmesi amaçlanmıştır. Boraks maruziyeti sonrası prostat kanser hücrelerinin üzerinde sitotoksik

etkiler hücresel canlılık ve hücresel proliferasyon yöntemleri ile belirlenmiştir. Dahası, boraksın bu hücrelerde regüle ettiği otofajik sinyalizasyonun belirlemek için Beclin-1, LC3-II ve sekestom-1 (SQSTM1) seviyeleri de analiz edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hücre Kültürü ve Boraks Maruziyeti

Hücre hatları, maksimum proliferasyonu destekleyen besiyerlerinde kültüre edilmiştir. Prostat kanseri hücre hattı (DU-145), American Type Culture Collection (ATCC)'den temin edilmiş ve %10 FBS, penisilin/streptomisin (100 U/ml; 100 µg/ml) ve L-glutamin (200 mM) (Gemini Bioproducts, Woodlands, CA) ile desteklenmiş RPMI 1640 (Invitrogen) besiyerinde kültüre edilmiştir. Hücreler, %5 CO₂ içeren nemlendirilmiş bir inkübatörde (Thermoscientific, MA, ABD) 37°C'de muhafaza edilmiştir. DU-145 hücreleri, hazırlanan kültür ortamı ile 75 cm²'lik kültür flasklarına ekilmiştir. Tedavi işlemi, 100 µM, 200 µM, 400 µM, 800 µM, 1,6 mM, 3,2 mM ve 6,4 mM konsantrasyonlarında boraksın (Merck) doğrudan kültür ortamına eklenmesiyle 24 saat boyunca uygulanmıştır.

Hücre Canlılığı ve Proliferasyon Analizleri

MTT analizi için hücreler, 96 kuyulu plakalara her kuyuya 5×10³ hücre olacak şekilde ekilmiştir. İlk olarak, hücrelerin flasklara yapışması için boraks tedavisinden önce 24 saat bekletilmiştir. Boraksın stok solüsyonu çift distile suda hazırlanmış ve 0,21-µm filtreler ile süzölmüştür. Çalışma solüsyonu, tedaviden hemen önce hücre besiyeri kullanılarak hazırlanmıştır. Boraksın konsantrasyon aralığı, laboratuvarımızda yapılan ön deneyler sonucunda belirlenmiştir. 0'dan 6,4 mM'e kadar değişen boraks konsantrasyonları, 96 kuyulu plakalarda yapışık halde bulunan hücrelere 24 saat süreyle uygulanmıştır. Daha sonra, boraks ilaveli besiyeri uzaklaştırılarak yerine 200 µl MTT ilaveli besiyeri eklenmiş ve 5 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrasında MTT çözeltisi uzaklaştırılmış ve 200 µl DMSO eklenerek formazan kristallerinin çözünmesi için iyice karıştırılmıştır. MTT formazan ürününün optik yoğunluğu, mikroparka okuyucuda (BioTek) 590 nm dalga boyunda ölçölmüştür. Boraks uygulanmayan hücrelerin canlılığı %100 olarak kabul edilmiş ve deneysel hücrelerin canlılığı buna göre hesaplanmıştır.

5-bromo-2'-deoksiüridin (BrdU) inkorporasyon yöntemi, in vitro'da hücre proliferasyonunu ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir analizdir. Bu yöntem, BrdU'nun aktif olarak bölünen hücrelerin DNA'sına hücre döngüsünün S fazında entegre olması ve BrdU'ya karşı geliştirilmiş bir antikor kullanılarak tespit edilebilmesi prensibine dayanmaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi, hücreler (3 × 10³ hücre/kuyu) %80 konfluens seviyesine ulaşana kadar kültüre edilmiştir. Hücreler, MTT analizi ile belirlenen IC₂₅ ve IC₅₀ boraks konsantrasyonları ile 24 saat boyunca tedavi edilmiştir. Daha sonra, hücre proliferasyonu BrdU hücre proliferasyon assay kiti (2750, Sigma-Aldrich) kullanılarak üretici firmanın talimatlarına göre belirlenmiştir. Absorbans değerleri 450 nm'de ölçölmüştür.

Hücre Lizatı Hazırlığı

Hücre lizatlarının hazırlanması buz üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kültür ortamı uzaklaştırıldıktan sonra hücreler iki kez soğuk fosfat tamponu ile yıkanmış, ardından hücreler soğuk lizis tamponu (10 mM Tris-HCl, pH 8.0; 20 mM EDTA; 1 mM ditiotreitol; 50 mM HEPES, pH 7.0; 1 mg/mL proteinaz K) ile lizize edilmiştir. Lizatlar, 4°C'de çalkalayıcı plakalar üzerinde 30 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra hücre lizatları, 4°C'de 15 dakika boyunca 15.000×g'de mikro santrifüj ile santrifüjlenmiştir. Elde edilen hücre lizatları, analizlerde kullanılmak üzere derhal kullanılmıştır.

Beclin1, LC3-II, SQSTM1 Protein Düzeylerinin Analizi

Hazırlanan hücre lizatlarının Beclin1, LC3-II, ATG5 ve SQSTM1 seviyeleri, üretici firma talimatları doğrultusunda ticari kitler (sırasıyla EH1146, CBA-5116 ve ELK3211) kullanılarak analiz edilmiştir. İlk aşamada, tüm reaktiflerin oda sıcaklığına gelmesi sağlanmıştır. Analiz edilecek proteine özgü yakalama antikorları ile kaplanmış 96 kuyulu ELISA plakalarına, önerilen miktarlarda hücre lizatı eklenmiş ve belirtilen süre aralığında inkübasyon gerçekleştirilmiştir. Sonrasında, bağlanmamış proteinleri uzaklaştırmak için plakalar yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır. Takip eden işlemlerde, horseradish peroksidaz (HRP) ile konjuge edilmiş sekonder antikor eklenmiş, bağlanmamış antikorlar 3 kez yıkama tamponu ile uzaklaştırılmış, substrat çözeltisi ilave edilmiş ve son olarak önerilen inkübasyon süreleri dahilinde durdurma çözel-

tisi eklenmiştir. Son aşamada, her bir kuyudaki protein konsantrasyonunu hesaplamak üzere, mikroparka okuyucu kullanılarak önerilen dalga boylarında absorbans değerleri ölçülmüştür.

Etik Kurul

Çalışmamızda *in vitro* analizler sırasında ticari olarak satılan hücre kültür hattı kullanıldığı için bu çalışma için etik kurul onayına ihtiyaç yoktur.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, yedi bağımsız deneyin ortalaması $\pm$ standart sapma (mean $\pm$ SD) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel analizler için GraphPad Prism 8 programı kullanılmıştır. DeneySEL verilerin normallik analizi Shapiro–Wilk normallik testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki fark, tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve ardından Tukey post-hoc testleri ile analiz edilmiştir. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

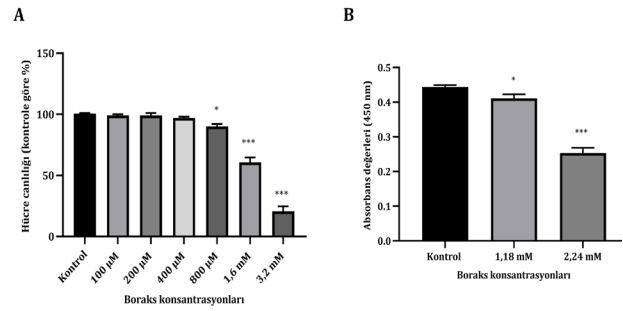
BULGULAR

Boraksın Prostat Kanser Hücre Canlılığı Üzerindeki Antiproliferatif Etkileri

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 24 saat boyunca 100 μ M, 200 μ M ve 400 μ M boraks uygulamalarının hücre canlılığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla %99,2, %98,5 ve %97,1) (**Şekil 1**). İlk anlamlı düşüş, 800 μ M boraks konsantrasyonunda gözlenmiş olup bu grupta hücre canlılığı %93,7 olarak kaydedilmiştir ($p = 0,012$). 1,6 mM ve 3,2 mM boraks konsantrasyonlarında ise canlılık oranı sırasıyla %35,8 ve 75,9'a kadar inhibe etmiştir ($p < 0,001$). DU-145 hücrelerinde 24 saatlik boraks maruziyetine ait IC50 ve IC25 değerleri sırasıyla 2,24 mM ve 1,18 mM olarak hesaplanmıştır.

MTT analizleriyle uyumlu olarak, BrdU analizi ile 24 saatte 1,18 mM ve 2,24 mM boraks konsantrasyonlarının DU-145 hücrelerinde antiproliferatif etkiler gösterdiği belirlenmiştir (**Şekil 1**). 1,18 mM boraks uygulaması kontrol grubuna kıyasla DU-145 hücre proliferasyonunu %9,4 oranında inhibe etmiştir ($p = 0,017$). Ayrıca, 24 saat boyunca 2,24 mM boraks konsantrasyonlarına maruz bırakılan DU-145 hücre proliferasyonu %52,6 oranında baskılanmıştır

(kontrol grubuna kıyasla $p < 0,001$). Genel olarak, 24 saatlik boraks uygulamasının DU-145 hücrelerinde konsantrasyon-bağımlı bir antiproliferatif etki gösterdiği gözlemlenmiştir.



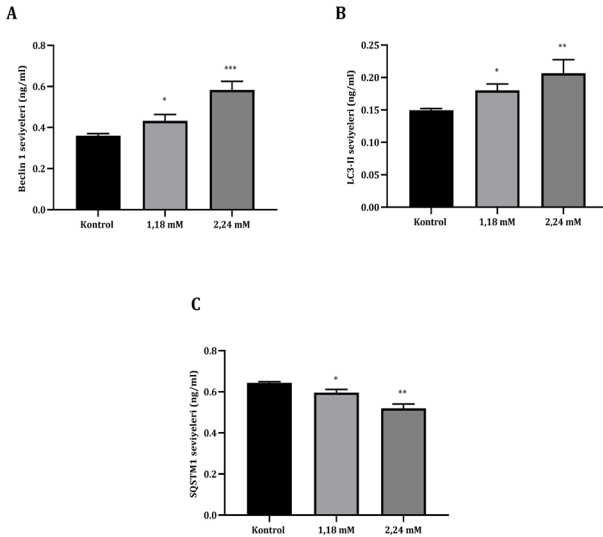
Şekil 1: (A) DU-145 hücrelerinde MTT sonuçlarını ve (B) DU-145 hücrelerinde BrdU inkorporasyonunu göstermektedir. * $p < 0,05$ ve *** $p < 0,001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Boraks uygulaması prostat kanser hücrelerinde oto-fajik sinyal yolağını indükler

ELİSA sonuçlarına göre, DU-145 hücrelerindeki otofajiyi aktive etmek için saatte 1,18 mM ve 2,24 mM boraks konsantrasyonları seçildi ve otofaji ile ilişkili Beclin1, LC3-II ve SQSTM1 protein seviyeleri analiz edildi. 1,18 mM ve 2,24 mM boraks uygulamaları, kontrol grubuna kıyasla artan konsantrasyonlarda maruz bırakılan DU-145 hücrelerinde Beclin1 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur (**Şekil 2**). 2,24 mM boraks konsantrasyonu, Beclin1 seviyelerinde kontrole göre yaklaşık 2 katlık bir artış neden olmuştur ($p = 0,014$ ve $p < 0,001$).

Otofaji aktivasyonu sırasında, LC3, diffüz sitoplazmik LC3-I formundan, yeni oluşan otofagozom zarına alınan lipitlenmiş form olan LC3-II'ye dönüştürülür. ELİSA yöntemi ile hücre içi LC3-II dağılımını analiz ettik. 24 saatlik boraks uygulamasının DU-145 hücrelerinde LC3 seviyelerini arttığı belirlenmiştir ($p = 0,021$ ve $p < 0,001$) (**Şekil 2**).

Daha sonra, poliübikitinlenmiş proteinlere bağlanarak onların otofagozomlara taşınmasını sağlayan otofaji adaptörü SQSTM1'i analiz ettik. Beclin1 ve LC3-II için bildirildiğinin aksine, SQSTM1 seviyeleri otofaji aktivasyonu sırasında azalmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre, DU-145 hücrelerinde 24 saatlik boraks uygulamasının p62 protein seviyelerini düşürerek otofajik aktivasyonu indüklediği bulunmuştur ($p = 0,015$ ve $p < 0,001$) (**Şekil 2**).



Şekil 2: (A) Beclin1 düzeylerini, (B) LC3-II düzeylerini ve (C) SQSTM1 düzeylerini göstermektedir.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ ve *** $p < 0,001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Kemodirenç gelişimi, kanser tedavisindeki önemli sorunlardan biridir ve bu süreçte otofajinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Otofajinin, kemoterapi veya radyoterapi gibi stresli koşullar altında kanser hücrelerini öldürdüğü mü yoksa bunların sağ kalımını desteklediği mi halen tartışmalıdır. Birçok çalışma, otofajinin kanser hücrelerinin kemoterapiye direncinde rol oynadığını ve dolayısıyla otofaji inhibisyonunun, kanser hücrelerini kemoterapiye yeniden duyarlı hale getirerek tedavi etkinliğini artırabileceğini ileri sürmektedir (16). Bununla birlikte, diğer araştırmalar otofajinin kemoterapi ve radyoterapinin hücre ölümünü indükleyici etkisini güçlendirdiğini öne sürmektedir (17). Benzer şekilde, bitkisel kökenli ajanların prostat kanseri hücre hatları üzerindeki antiproliferatif etkileri de daha önce Koca ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (18). Bu çelişkili bulgular, otofajinin hücre tipine, uyarıcı maddeye ve mikroçevresel koşullara bağlı olarak farklı roller üstlenebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada gözlemlenen Beclin1 ve LC3-II artışı ile birlikte SQSTM1 azalması, boraksın DU-145 hücrelerinde otofajiyi hücre ölümüne aracılık edecek şekilde aktive ettiğini göstermektedir.

Son yıllarda farklı çalışmalar, bor ve türevlerinin hücre canlılığı ve çoğalması üzerinde koruyucu/mitojenikten hasar verici/antiproliferatife kadar değişen büyük ölçüde farklı etkiler gösterebile-

ceği bildirmiştir (19-21). Bu çalışmada MTT ve BrdU testi sonuçları, boraksın DU-145 hücrelerinin canlılığını ve proliferasyonunu kovantrasyon bağımlı bir şekilde anlamlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durum, boraksın DU-145 hücre ölümünü indüklediğini düşündürmektedir. Dikkat çekici şekilde, ilk kez bu çalışmada, DU-145 hücrelerinde boraksın, Beclin1, LC3-II ve SQSTM1 otofaji belirteçlerini indükleyerek otofajiyi sinyalizasyonunu aktive ettiği gösterilmiştir.

Otofaji, apoptozdan farklı bir hücre ölümü sürecidir. Hücresel savunma ve stres düzenleme mekanizması olarak otofaji, kanser araştırmalarında kapsamlı biçimde incelenmiştir (22). Otofaji, ökaryotik hücrelerde sitoplazmanın bir bölümünü ve yıkıma uğrayacak hücre içi organel ve proteinleri saran çift zar yapısının oluşmasıyla karakterize edilir; bu yapı otofagozom olarak adlandırılır (23). Otofagozom, endozomlarla birleşerek amfizom oluşturur; bu yapı da daha sonra lizozomlarla birleşerek otofagolizozomu meydana getirir ve içeriği parçalayarak yok eder (24). Fizyolojik koşullar altında otofaji düşük düzeylerde gerçekleşir. Ancak hücreler yetersiz besin, büyüme faktörlerinin eksikliği ve hipoksi gibi çeşitli stres koşullarına maruz kaldığında otofaji başlatılır (25). Bu süreç, hücre içi ortamın stabilitesinin korunması ve normal fizyolojik işlevlerin sürdürülebilmesi açısından kritik öneme sahiptir (26). Daha önce yapılan çalışmalar, otofajinin tümör patogenezi ve ilerleyişinde yakından rol oynadığını ortaya koymuştur (27). Otofaji, özellikle tümör oluşumunun erken evrelerinde tümör büyümesini baskılamaktadır; ancak ilerleyen dönemlerde tümör hücrelerinin olumsuz metabolik stres koşullarına adaptasyonunu sağlayarak hayatta kalmalarına da olanak tanıyabilir (28). Ayrıca, çok sayıda antitümör ajan otofajiyi indüklemektedir; ancak bu durumun tümör hücre ölümüne mi yoksa hücre hayatta kalmasına mı yol açtığı hâlen tartışmalıdır (29). Önceki bir çalışmada, DU-145 hücreleri transmisyon elektron mikroskopu ile incelenmiş ve diosgenin ile muamele edilen hücrelerin sitoplazmalarında çeşitli boyutlarda çok sayıda otofajik vakuol gözlemlenmiştir (30). Ayrıca otofagozom oluşumu da tespit edilmiştir. Bu bulgular, prostat kanser hücrelerinde otofajiyi indüklediğini doğrulamaktadır. Önceki çalışmalarla tutarlı şekilde bu

çalışmada, boraks tedavisinin DU-145 prostat kanseri hücrelerinde otofajik aktivasyonu artırdığı ve hücrenin canlılığını baskıladığı saptanmıştır.

Beclin1, tümör oluşumu ile otofagozom oluşumunda temel düzenleyici bir rol oynamaktadır (31). Beclin1, otofajiyi indükleyici etki göstermektedir (32). Bu nedenle hücrenin Beclin 1 seviyeleri, otofajinin önemli bir düzenleyicisidir. Önceki çalışmada, prostat kanser hücrelerinde Beclin 1 mRNA düzeylerinin anlamlı biçimde artması bu hücrelerde otofajiyi indüksiyonunun gerçekleştiğini bildirmiştir (33). Benzer şekilde bu çalışmada, kontrol hücreleriyle karşılaştırıldığında boraksla tedavi edilen hücrelerde daha fazla Beclin1 seviyeleri tespit edildi; bu da boraksın otofajiyi indüklediğini düşündürmektedir. LC3, memeli hücrelerde otofajinin bir belirteci olarak görev yapar (34). Tümör hücrelerinde LC3, sitoplazmik LC3-I formuna dönüştürülür ve daha sonra otofagozom zarında fosfatidiletanolamin ile kovalent bağlanarak LC3-II formunu oluşturur. LC3-II düzeyinin otofaji düzeyiyle doğru orantılı olduğu bilinmektedir (35); dolayısıyla LC3-II protein düzeylerinin ölçülmesi, otofajinin başladığını göstermek için kullanılabilir. Nie ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada western blot analizi ile LC3-II protein düzeyleri belirlenmiş ve diosgenin ile muamele edilen DU-145 hücrelerinde LC3-II/LC3-I oranının arttığı saptanmıştır (30). Bu bulgu, diosgenin'in tümör hücrelerinde otofajiyi indüklediğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bir başka çalışmada, valproik asit uygulamasının DU-145 hücrelerinde LC3-II seviyelerini arttırarak otofajik aktivasyona neden olduğu bildirilmiştir (34). Bahsi geçen çalışmalarda tutarlı şekilde, boraks uygulaması sonucu DU-145 hücrelerinde LC3-II seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu da, boraksın prostat kanser hücrelerinde otofajiyi indükleyebileceğini göstermektedir.

Otofaji akışının izlenmesinde SQSTM1 (ubiquitin bağlayıcı protein p62 olarak da bilinir) düzeyi de kullanılmaktadır, zira otofaji engellendiğinde bu protein hücrelerde birikir. Bir otofaji adaptör proteini olan SQSTM1, LC3-II ile doğrudan etkileşime girer ve ubiquitinlenmiş protein agregatlarının hedeflenmiş yıkımını düzenler (36). SQSTM1, otofaji sırasında yıkıma uğraya-

bilen bir proteindir ve otofaji engellendiğinde hücrede birikir; bu nedenle otofaji akışının izlenmesinde bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu bağlamda, DU145 hücrelerinde SQSTM1 protein düzeyinin, LNCaP ve PC-3 hücrelerine kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (35). Mevcut çalışmada, boraks uygulaması DU-145 hücrelerinde SQSTM1 düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Bu durum, SQSTM1'in otofaji sırasında lizozomal yıkıma uğradığını ve otofajik akışın gerçekleştiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, boraksın DU-145 prostat kanseri hücre hattında belirgin antitümör aktivite gösterdiğini ortaya koymaktadır. Boraks, DU-145 hücrelerinin proliferasyonunu otofajiyi aktive ederek baskılamaktadır ve bu etkinin temelinde Beclin1/LC3-II/SQSTM1 sinyal yolunun aktivasyonunun yer aldığı düşünülmektedir. Buna ek olarak, boraks aracılığıyla otofajinin indüklenmesi, hücrenin canlılığını baskılamakta ve böylece terapötik etkiyi güçlendirmektedir. Bu doğrultuda, boraks ile bir otofaji aktivatörünün kombinasyonu, boraksın antitümör etkisini daha da artırabilecek potansiyel olarak etkili bir tedavi stratejisi olabilir. Bununla birlikte, in vitro olarak gözlemlenen etkin konsantrasyonların in vivo sistemlerdeki karşılığı halen net değildir. Literatürde bildirilen boraks plazma düzeyleri genellikle mikromolar düzeyde olup, bu çalışmada etkili olan milimolar konsantrasyonların klinik olarak tolere edilebilirliği tartışmalıdır. Bu nedenle, boraksın terapötik potansiyelinin doğrulanması için farmakokinetik ve toksisite çalışmaları gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87-108.
2. De Nunzio C, Presicce F, Lombardo R, et al. Physical activity as a risk factor for prostate cancer diagnosis: a prospective biopsy cohort analysis. *BJU Int.* 2016;117(6B):29-35.
3. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol.* 2015;26:779-86.
4. Cha EK, Eastham JA. Chemotherapy and novel therapeutics before radical prostatectomy for high-risk clinically localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2015;33(5):217-25.

5. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(3):460-73.
6. Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 conjugation system in mammalian autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:2503-18.
7. Debnath J, Gammoh N, Ryan KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24(8):560-75.
8. Livesey KM, Tang D, Zeh HJ, Lotze MT. Autophagy inhibition in combination cancer treatment. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(12):1269-79.
9. Jones TM, Carew JS, Nawrocki ST. Therapeutic Targeting of Autophagy for Renal Cell Carcinoma Therapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1185.
10. Eroglu Gunes C. Boric Acid Shows ER Stress and Apoptosis Mediated Anticancer Activity in Human Pancreatic Cancer MIA PaCa-2 and PANC-1 Cells. *Selcuk Med J*. 2023;39(1):1-6.
11. Devirian TA, Volpe SL. The physiological effects of dietary boron. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2003;43(2):219-31.
12. Khaliq H, Juming Z, Ke-Mei P. The Physiological Role of Boron on Health. *Biol Trace Elem Res*. 2018;186(1):31-51.
13. Barranco WT, Eckhert CD. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation. *Cancer Lett*. 2004;216(1):21-9.
14. Hacioglu C, Kar F, Kacar S, Sahinturk V, Kanbak G. High Concentrations of Boric Acid Trigger Concentration-Dependent Oxidative Stress, Apoptotic Pathways and Morphological Alterations in DU-145 Human Prostate Cancer Cell Line. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(2):400-9.
15. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, et al. Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncol Rep*. 2004;11(4):887-92.
16. Xu Y, Yu H, Qin H, et al. Inhibition of autophagy enhances cisplatin cytotoxicity through endoplasmic reticulum stress in human cervical cancer cells. *Cancer Lett*. 2012;314(2):232-43.
17. Rosenfeld MR, Ye X, Supko JG, et al. A phase I/II trial of hydroxychloroquine in conjunction with radiation therapy and concurrent and adjuvant temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Autophagy*. 2014;10(8):1359-68.
18. Koca HB, Köken T, Akan T. Effect of *Apium Graveolens* Extracts on Caspase-3, -8, -9 and Apaf-1 in Lncap Cells. *KTD*. 2024;25:300-6.
19. Tuncer C, Hacioglu C. Borax induces ferroptosis of glioblastoma by targeting HSPA5/NRF2/GPx4/GSH pathways. *J Cell Mol Med*. 2024;28(7):e18206.
20. Hacioglu C, Kar F, Davran F, Tuncer C. Borax regulates iron chaperone- and autophagy-mediated ferroptosis pathway in glioblastoma cells. *Environ Toxicol*. 2023;38(7):1690-1701.
21. Hacioglu C, Oral D. Borax affects cellular viability by inducing ER stress in hepatocellular carcinoma cells by targeting SLC12A5. *J Cell Mol Med*. 2024;28(10):e18380.
22. Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. *Cell Res*. 2014;24(1):24-41.
23. Klionsky DJ, Codogno P. The mechanism and physiological function of macroautophagy. *J Innate Immun*. 2013;5(5):427-33.
24. Münz C. Regulation of innate immunity by the molecular machinery of macroautophagy. *Cell Microbiol*. 2014;16(11):1627-36.
25. Hönscheid P, Datta K, Muders MH. Autophagy: detection, regulation and its role in cancer and therapy response. *Int J Radiat Biol*. 2014;90(8):628-35.
26. Patel AS, Morse D, Choi AM. Regulation and functional significance of autophagy in respiratory cell biology and disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(1):1-9.
27. Lorin S, Hamaï A, Mehrpour M, Codogno P. Autophagy regulation and its role in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2013;23(5):361-79.
28. Thorburn A, Thamm DH, Gustafson DL. Autophagy and cancer therapy. *Mol Pharmacol*. 2014;85(6):830-38.
29. Chen HY, White E. Role of autophagy in cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(7):973-83.
30. Nie C, Zhou J, Qin X, et al. Diosgenin-induced autophagy and apoptosis in a human prostate cancer cell line. *Mol Med Rep*. 2016;14(5):4349-59.
31. Won KY, Kim GY, Lim SJ, et al. Autophagy is related to the hedgehog signaling pathway in human gastric adenocarcinoma: prognostic significance of Beclin-1 and Gli2 expression in human gastric adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*. 2015;211(4):308-15.
32. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Beclin 1 interactome controls the crosstalk between apoptosis, autophagy and inflammasome activation: impact on the aging process. *Ageing Res Rev*. 2013;12(2):520-34.
33. Slobodkin MR, Elazar Z. The Atg8 family: multifunctional ubiquitin-like key regulators of autophagy. *Essays Biochem*. 2013;55:51-64.
34. Romao S, Münz C. LC3-associated phagocytosis. *Autophagy*. 2014;10(3):526-8.
35. Ouyang DY, Xu LH, He XH, et al. Autophagy is differentially induced in prostate cancer LNCaP, DU145 and PC-3 cells via distinct splicing profiles of ATG5. *Autophagy*. 2013;9(1):20-32.
36. Korolchuk VI, Menzies FM, Rubinsztein DC. A novel link between autophagy and the ubiquitin-proteasome system. *Autophagy*. 2009;5(6):862-3.

VÜCUT SIVISI HÜCRE SAYIMINDA OTOMATİK HEMATOLOJİ ANALİZÖRÜ İLE MANUEL MİKROSKOPİ SONUÇLARININ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE CONCORDANCE OF MANUAL MICROSCOPY RESULTS WITH AUTOMATIC HEMATOLOGY ANALYZER IN CELL COUNTING IN BODY FLUIDS

Nihan ÇEKEN¹, Medine ALPDEMİR², Hülya DURAN¹, Mehmet Fatih ALPDEMİR³, Tuğba KULA ATİK⁴

¹Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

³Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

⁴Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada otomatik kan sayım analizörü kullanılarak elde edilen beyaz küre hücre (WBC) sayım sonuçlarının referans yöntem olan manuel mikroskopi ile elde edilen sonuçlarla uyumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2019-2020 yılları arasında tıbbi biyokimya laboratuvarına otomatize vücut sıvısı hücre sayımı, tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına manuel hücre sayımı yapılması amacıyla gönderilen steril vücut sıvısı örnekleri retrospektif olarak incelendi. Manuel mikroskopi aşamasında örnekler iki farklı araştırmacı tarafından Thoma lamı ile ışık mikroskopunda bakılarak değerlendirildi. Vücut sıvısının otomatize WBC ölçümü Sysmex XN-10 kan sayım cihazında vücut sıvısı modülü (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) kullanılarak analiz yapıldı.

BULGULAR: Çalışmamızda toplam 79 steril vücut sıvısı (40 sinovyal sıvı, 21 plevra sıvı, 14 periton sıvısı, 4 beyin omurilik sıvısı) analiz edildi. Manuel beyaz küre hücre sayımına göre medyan (25%-75%) değeri 1520 (60-8340) hücre/μL, Sysmex XN-10'a göre ise 1615 (68-6091) hücre/μL olarak saptandı. XN-10 ve manuel mikroskopi arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir korelasyon tespit edildi. Passing-Bablok regresyon ve Bland-Altman farklar analizi ile yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda manuel beyaz küre hücre sayımı ve XN-10 arasında iyi bir uyum tespit edildi. 500 hücre/μL eşik değeriyle yapılan değerlendirmede, otomatik analizör yüksek tanısal performans göstermiştir (duyarlılık %93,9, özgüllük %87,1). PPV %92,0, NPV %90,0 ve doğruluk %91,2 olarak hesaplanmıştır.

SONUÇ: Steril vücut sıvılarında hücre sayımının otomatik cihaz ile yapılması giderek yaygınlaşmaktadır. Yaptığımız çalışmada vücut örneklerinde manuel mikroskopiyle genel olarak uyumlu sonuçlar verdiği saptandı.

ANAHTAR KELİMELEER: Hücre sayımı, Vücut sıvıları, Akış sitometrisi, Manuel mikroskopi, Otomatik vücut sıvısı analizi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, it was aimed to evaluate the compatibility of white blood cell (WBC) count results obtained using an automatic blood count analyzer with the results obtained by manual microscopy, which is the reference method.

MATERIAL AND METHODS: Between 2019 and 2020, sterile body fluid samples sent simultaneously to the medical biochemistry laboratory for automated body fluid cell count and to the medical microbiology laboratory for manual cell count were examined. During the manual microscopy stage, the samples were evaluated by looking at the microscope with a Thoma slide by two different researchers. WBC measurement was performed using the body fluid module (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) on the Sysmex XN-10 blood counting analyzer.

RESULTS: In our study, a total of 79 sterile body fluids (40 synovial fluid, 21 pleural fluid, 14 peritoneal fluid, 4 cerebrospinal fluid) were analyzed. "Median (25%-75%) value was determined as 1520 (60-8340) cells/μL according to manual white blood cell count and 1615 (68-6091) cells/μL according to Sysmex XN-10. A statistically significant strong correlation was found between Sysmex XN-10 and manual microscopy. Statistical comparisons conducted with Passing-Bablok regression and Bland-Altman regression analyses revealed good agreement between manual white blood cell count and XN-10. Based on the 500 cells/μL cut-off value, the automated hematology analyzer demonstrated high diagnostic performance (sensitivity 93.9%, specificity 87.1%). The PPV, NPV, and overall accuracy were calculated as 92.0%, 90.0%, and 91.2%, respectively.

CONCLUSIONS: Cell counting in sterile body fluids using an automatic analyzer is becoming increasingly common. In our study, it was determined that body samples gave generally compatible results with manual microscopy.

KEYWORDS: Cell count, Body fluids, Flow cytometry, Manual microscopy, Automated body fluid analysis.

Geliş Tarihi / Received: 08.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 21.08.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Medine ALPDEMİR
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

E-mail: bitigic@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1877-7320, 0000-0003-2625-0246, 0000-0002-4838-0730,
0000-0003-3015-1478, 0000-0002-2433-1977

Etik Kurul / Ethical Committee: Balıkesir Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (10.08.2022/86).

GİRİŞ

Steril vücut sıvı örneklerinde, örneğin beyin omurilik sıvısı (BOS), plevra sıvısı, periton sıvısı, perikardiyal sıvı, sinovyal sıvı vb., hücre sayımı gerek tanıda gerekse prognoz takibinde önemli bir yer tutmaktadır (1,2).

Vücut sıvılarında hücre sayımı için manuel mikroskopi altın standart yöntemdir. Ancak uygulayıcılar arasındaki varyasyonun yüksek olması en önemli dezavantajıdır. Vücut sıvıları için otomatik hücre sayımının kullanımı her geçen gün artmaktadır. Otomatize hücre sayımı analizörlerinin, gelişmiş doğruluk, verimlilik, hızlilik ve standardizasyonu en önemli avantajlarıdır. Günümüzde bazı hematoloji analiz cihazlarına vücut sıvısı modlarının eklenmesi, teknolojiyi ve yazılımı vücut sıvısı analizine göre planlanması büyük bir kazanım olmuştur. Ancak bu avantajlara rağmen düşük hücre sayıları için fonksiyonel hassasiyet, şu anda otomatik yöntemlerin her tür vücut sıvısına uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır (3-5).

Sysmex XN-10, tam kan sayımı incelenmesi için kullanılan otomatik bir hematoloji cihazıdır. Beyaz kan hücrelerinin (WBC) (WBC ölçüm kanalı) ölçümü ve farklılaşması (polimorfonükleer ve mononükleer) için floresans akış sitometrisi teknolojisini kullanır. Vücut sıvısı hücre sayımında, hücresel komponent otomatik olarak analiz edilir ve kırmızı kan hücreleri, WBC sayısı ve mononükleer veya polimorfonükleer lökosit ayrımı, total nükleer hücre sayısı belirlenmektedir. Bu çalışmada, steril vücut sıvılarında beyaz küre hücre sayımında referans yöntem olan manuel mikroskopi ile Sysmex XN-10 hematoloji analizörünün vücut sıvısı moduyla elde edilen otomatik sonuçlar arasındaki istatistiksel uyumu değerlendirerek, otomatik sistemlerin klinik uygulamalardaki geçerliliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2019–2020 yılları arasında Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na otomatize vücut sıvısı hücre sayımı, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ise manuel hücre sayımı ve kültür amacıyla eş zamanlı olarak gönderilen steril vücut sıvısı örnekleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Tüm vücut sıvısı örnekleri antikoagülan içermeyen steril tüplere alındı ve Örnekler, analiz türüne göre uygun olacak şekilde, +4°C'de en kısa sürede (<30 dk) laboratuvara ulaştırıldı. Laboratuvar da kabul edilen örnekler dikkatlice karıştırıldıktan sonra mikroskobik ve cihaz analizleri için iki eşit parçaya ayrıldı ve tüm örnekler, laboratuvara ulaştıktan sonra bir saat içerisinde analiz edildi.

Manuel mikroskopi aşamasında, örnekler iki farklı araştırmacı tarafından Thoma lamı (Iso-lab, Türkiye) kullanılarak ışık mikroskobunda değerlendirildi. 40X büyütme altında her iki tarafta bulunan kareler sayıldı, bu iki ölçümün ortalaması alınarak sonuç elde edildi. Ortalama hücre sayısı, 10 ile çarpılarak 1 mm³'teki hücre sayısı hesaplandı. Eğer örneğe dilüsyon uygulanmışsa, sonuç bu oranla çarpılarak düzeltildi.

Hücre konsantrasyonu aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{hücre}/\mu\text{L} = (\text{Sayılan hücre sayısı} \times \text{Seyreltme faktörü}) / (\text{Sayılan kare sayısı} \times \text{Oda derinliği})$$
 Bu hesaplamada 1 mm³ = 1 µL olarak kabul edilmekte olup, kullanılan sayım odasının derinliği 0,1 mm'dir.

Toplam beyaz küre hücre (WBC) sayımı, Sysmex XN-10 hematoloji analizöründe bulunan vücut sıvısı modülü (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) kullanılarak otomatik olarak gerçekleştirildi (6).

Etik Kurul

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:10.08.2022, Karar No:2022/86).

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 (IMD SPSS INC, Chicago, USA) yazılımı ile yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel analizlerden öncesi, aşırı uç değerler (3* interkuartil aralık) Box-Plot (Kutu Grafik) yöntemi ile değerlendirilerek analiz dışı bırakılmıştır. Grupların normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Sayısal veriler yüzde, ortalama (x) ± standart sapma (SD) ve ortanca medyan (25.–75. persentil) olarak ifade edildi. Sysmex XN-10 analiz ve manuel mikroskopi sayısal değerleri arasındaki yön-

tem karşılaştırma, Passing-Bablok regresyon analizi, Pearson korelasyon katsayısı (r) ve Bland-Altman bias farklar grafiği kullanılarak değerlendirildi. Bu çalışmada Pearson korelasyon katsayısının yorumlanmasında şu sınıflandırma esas alınmıştır: 0.00–0.19: çok zayıf, 0.20–0.39: zayıf, 0.40–0.59: orta, 0.60–0.79: güçlü, 0.80–1.00: çok güçlü korelasyon (7). $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 79 steril vücut sıvısı (40 sinovyal sıvı, 21 plevra sıvı, 14 periton sıvısı, 4 BOS) analiz edildi. Manuel mikroskopi WBC sayımına göre medyan (25%-75%) değeri 1520 (60-8340) hücre/ μ L, XN-10'a göre ise 1615 (68-6091) hücre/ μ L olarak belirlendi (**Tablo 1**). XN-10 ve manuel mikroskopi hücre sayımı arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir korelasyon tespit edildi ($r:0.764$, $p<0.001$) Tablo-1.

Tablo 1: Sysmex XN-10 ve manuel mikroskopi (Thoma) hücre sayımı sonuçları

	Manuel mikroskopi Medyan (25%-75%)	XN-10 Medyan (25%-75%)	Pearson's korelasyon r (%95 GA)
WBC, hücre/ μ L	1520 (60-8340)	1615 (68-6091)	0.764 (0.654- 0.842)

GA: Güven aralığı, r: Korelasyon katsayısı, WBC: Beyaz kan hücreleri

Tablo 2'de Passing-Bablok regresyon ve Bland-Altman farklar analizi ile yapılan manuel WBC sayımı ve sysmex XN-10 arasındaki uyumun karşılaştırma sonuçları sunuldu.

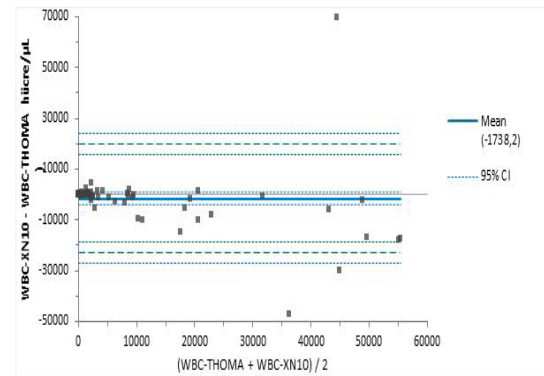
Tablo 2: Passing-Bablok regresyon ve Bland-Altman farklar analizleri kullanılarak manuel mikroskopi (Thoma) ile Sysmex XN-10 hücre sayımı arasındaki uyumun değerlendirilmesi

	Mean Bias (%95 GA)	Bland-Altman farklar analizi		Passing-Bablok regresyon analizi	
		%95 alt uyum limit (%95 GA)	%95 üst uyum limit (%95 GA)	Slope (%95 GA)	Intercept (%95 GA)
Manuel mikroskopi (Thoma) ve XN-10	-1738 (-4166)-(689)	-23122 (-27289)-(-18955)	19646 (15479-23812)	1.282 (1.089-1.405)	-14.6 (-39.2)-(-38.7)

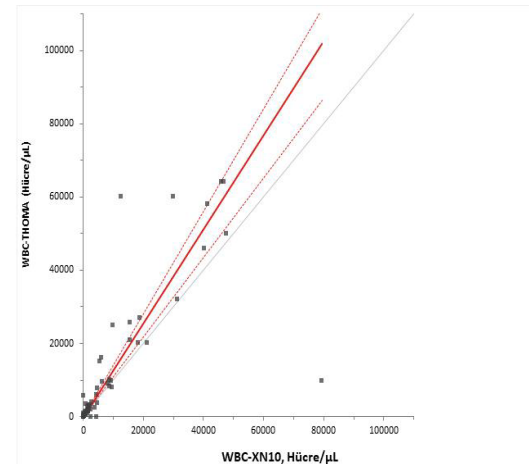
GA: Güven aralığı

Bland-Altman analizine göre sysmex XN-10 ve manuel mikroskopi WBC sayımı arasındaki uyum **Şekil 1'de** gösterildi. Passing-Bablok regresyon analizine göre sysmex XN-10 ve manuel mikroskopi WBC sayımı arasındaki uyum **Şekil 2'de** gösterildi. İstatistiksel analizlere göre XN-10 ve manuel mikroskopiye WBC sayımı arasında iyi bir uyum tespit edildi. Sysmex XN-10 ve manuel mikroskopi arasındaki regresyon formülü "Manuel WBC sayımı = $1,282 * \text{XN-10 WBC} - 14,62$ 'ydi. 500 hücre/ μ L eşik değeri referans alınarak yapılan değerlendirmede, otomatik hematoloji analizörünün referans yöntemle karşılaştırmalı tanısal performansı yüksek bulunmuştur. Buna göre, duyarlılık (sensitivity) %93,9, özgüllük (specificity) %87,1 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, pozitif prediktif değer (PPV) %92,0, negatif prediktif değer (NPV) %90,0 ve genel doğruluk (accuracy) oranı ise %91,2 olarak bulunmuştur.

roskopi arasındaki regresyon formülü "Manuel WBC sayımı = $1,282 * \text{XN-10 WBC} - 14,62$ 'ydi. 500 hücre/ μ L eşik değeri referans alınarak yapılan değerlendirmede, otomatik hematoloji analizörünün referans yöntemle karşılaştırmalı tanısal performansı yüksek bulunmuştur. Buna göre, duyarlılık (sensitivity) %93,9, özgüllük (specificity) %87,1 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, pozitif prediktif değer (PPV) %92,0, negatif prediktif değer (NPV) %90,0 ve genel doğruluk (accuracy) oranı ise %91,2 olarak bulunmuştur.



Şekil 1: Bland-Altman farklar analizine göre Sysmex XN-10 ve manuel mikroskopi (Thoma) hücre sayımı arasındaki uyumun grafiği



Şekil 2: Passing-Bablok regresyon analizine göre Sysmex XN-10 ve manuel mikroskopi (Thoma) hücre sayımı arasındaki uyum

TARTIŞMA

Çalışmamızda Sysmex XN-10 kan sayım analizörü vücut sıvısı ölçüm modu ile manuel mikroskopi hücre sayımı arasındaki uyumun değerlendirilmesi amacıyla 79 vücut sıvısı incelenmiştir. Bland-Altman analizine göre sonuçlar alt ve üst limitler arasında çıkmış ve genel olarak uyumlu bulunmuştur. Passing-Bablok analizine göre ise üst limitlerde biraz sapma olmasına rağmen yöntemlerin genel olarak uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Bunlara ek

olarak, her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir korelasyon saptanmıştır.

Steril vücut sıvılarında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından manuel mikroskopi ile hücre sayımı yapılması klinisyenler tarafından sıklıkla tercih edilen ve rehberlerde önerilen temel bir tanısal yöntemdir. Manuel mikroskopinin hücre sayımında altın standart yöntem olması en önemli avantajdır. Ancak bu analizin değerlendiren kişiler arası farklılıklar gösterebilmesi, deneyim gerektirmesi, emek yoğun ve zaman alıcı olması gibi birçok durum dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (8-10). Manuel hücre sayımında karşılaşılan bu kısıtlamalar, idrar ve kan sayımı için kullanılan otomatik analizörler ile hücre sayımı yapılabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir (8). Son yıllarda yapılan bu konu üzerine çeşitli vardır. Evren ve ark. (11) yaptıkları çalışmada 71 steril vücut sıvısı örneğini hem manuel mikroskopi hem de Sysmex UF-1000i otoanalizöründe vücut sıvısı modunu karşılaştırdı. Çalışmaları sonucunda makroskobik olarak pürülan özelliğe sahip örnekler için, manuel mikroskopinin WBC sayımı için üstün olduğunu, makroskobik olarak pürülan olmayan örnekler için Sysmex UF-1000i cihazının steril vücut sıvılarının hücre sayımında iyi bir alternatif yöntem olduğunu raporladılar. Seghezzi ve ark. (1) 100 vücut sıvısı örneğini UF-5000 otoanalizörünün vücut sıvısı modu ve manuel hücre sayımı ile karşılaştırdığında, otoanalizörün asit, plevral sıvı ve sinovyal sıvı performansının iyi olduğunu tespit etmişlerdir.

Paris ve ark. (12) 174 örnekte (81 asit sıvısı, 32 BOS, 26 plevral sıvı, 18 sinovyal sıvı, 13 periton sıvısı, dört diğer) Sysmex XE-5000 serisi otomatize hematoloji analizörüne ait vücut sıvısı modunun performansını manuel hücre sayımı ile karşılaştırdı. Onlar otomatize vücut sıvısı analizinin asit sıvısı, periton sıvısı, sinovyal sıvı veya plevral sıvı değerlendirmeleri mikroskobik inceleme için bir alternatif olduğunu, ek olarak onkoloji hastalarından alınan vücut sıvısı örneklerinin sonuçlarının iki yöntem arasında farklılıklar gösterdiğini tespit ettiler. Çalışmalarının sonucunda XE-5000 otoanalizörünün, vücut sıvısının hücre sayımı için iyi bir alternatif yöntem olabileceğini, ancak lösemi veya lenfoma hastalarından alınan BOS numunelerinin hücre sayımının mikroskobik referans yöntem ile yapılmasının önerdiler.

Yapılan diğer çalışmaları incelediğimizde asit sıvısı, plevral sıvı, sinovyal sıvı ve periton sıvılarına ait otoanalizör sonuçlarının manuel hücre sayımı ile iyi korele olduğu bildirilmektedir. BOS numunesinde otoanalizör ile manuel hücre sayımı arasında fark tespit eden çalışmalar mevcuttur (13-17). Örneğin, Danise ve ark. (13) ise asit sıvısı ve plevra sıvısında elde edilen sonuçlar arasında otomatik cihaz ve manuel mikroskopinin istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiğini ancak BOS'nın göstermediğini saptadılar. Siatkowski ve ark. (16) UF-4000 cihazının vücut sıvısı modunun BOS da dahil olmak üzere farklı vücut sıvıları için manuel hücre sayımının yerini alabileceğini, hızlı ve doğru sonuçlar verdiğini raporladılar. Ek olarak enfeksiyon veya malignite varlığında tanısal performanslarını daha iyi değerlendirmek için daha fazla çalışmaya gerek olduğunu belirtirler. Diğer bir çalışmada ise Baran ve ark. (17) Sysmex UF-5000'in vücut sıvısı modunda WBC ve bakteri sayımı performansını değerlendirerek manuel mikroskopi, Gram boyama ve kültürle karşılaştırdılar. Çalışmalarında 634 vücut sıvısı örneği (433 BOS, 101 periton sıvısı, 100 plevra sıvısı) değerlendirildi. UF 5000-BF modunun uyumunun BOS için çok güçlü, plevral ve peritoneal örnekler için iyi olduğunu saptadılar. Çalışmalarının sonucu olarak akış sitometri teknolojisinin, Sysmex UF-5000 vücut sıvısı modunun özellikle BOS örneklerinde bir alternatif olabileceğini belirtmişlerdir.

Seghezzi ve ark. (1) tarafından belirtildiği gibi otomatik analizörlerin düşük hücre sayımı aralıklarında hassasiyetlerinin azaldığı raporlanmıştır. Çalışmamızda, BOS gibi düşük hücre içeriğine sahip örneklerin sınırlı sayıda olması bu durumun sistematik olarak test edilmesini engellemiştir (18-19). Bu nedenle, özellikle <100 hücre/ μ L düzeyinde sonuç veren örneklerde cihaz performansının ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Otomatik analizörlerin vücut sıvısı hücre sayımında kullanımı sadece laboratuvar içi iş akışını kolaylaştırmakla kalmayıp, aynı zamanda klinik karar verme sürecine hızlı veri akışı sağlayarak hasta yönetimini de olumlu yönde etkileyebilir (20). Özellikle yoğun bakım, acil servis ve enfeksiyon riski yüksek durumlarda otomatik sistemlerin hızlı ve tekrarlanabilir sonuç sağlaması önemli bir avantajdır. Ancak bu verilerin yorum-

lanmasında laboratuvar uzmanları ile klinisyenler arasındaki iletişimin önemi unutulmamalıdır. Otomatik sistemlerin verileri ile manuel hücre sayım sonuçları arasında sayısal benzerlik olsa da, her iki yöntemin tanısallık eşiklerine etkisi farklı olabilir. Örneğin, bir örnekte 500 hücre/ μ L sınırı üzerinde çıkmak, bakteriyel enfeksiyon yönünden klinik olarak anlamlı kabul edilebilir (21). 500 hücre/ μ L eşik değeri referans alınarak yapılan değerlendirmede, otomatik sistemin hem doğru pozitifleri hem de doğru negatifleri ayırt etme konusunda güvenilir bir performans sunduğunu ve 500 hücre/ μ L cut-off değeri ile klinik karar verme süreçlerine etkili biçimde katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızda otomatize kan sayımı sysmex XN-10 cihazının vücut sıvısı modu ile manuel mikroskopi arasındaki uyum oranı değerlendirirken steril vücut sıvıları türlerine göre ayrı ayrı bir değerlendirileme yapılmadı. Ek olarak çalışmamızda BOS numunesinin çok az sayıda olması, çalışmanın retrospektif planlanması, hastaların klinik ve malignite öyküsünün bilinmemesi çalışmamızın diğer kısıtlayıcı özellikleridir. Son olarak, analiz edilen vücut sıvılarına (örneğin BOS, plevral sıvı, periton sıvısı) yönelik olarak kabul görmüş analitik kalite spesifikasyonları örneğin 'desirable bias' ya da 'total allowable error' (TEa) literatürde yeterince tanımlanmadığından, sonuçların değerlendirilmesinde bu tür referans kriterlerin eksikliği bir kısıt oluşturmuştur. Bu durum, özellikle analitik performansın yorumlanmasında ve karşılaştırmalarda sınırlayıcı etki yaratabilir.

Sonuç olarak, steril vücut sıvılarında hücre sayımının otomatik cihaz ile yapılması giderek yaygınlaşmaktadır. Standardizasyon sağlanması, deneyim gerektirmemesi ve hızlı sonuç vermesi gibi potansiyel faydalar sunmaktadır. Özellikle plevra sıvısı, periton sıvısı ve sinovyal sıvısı gibi vücut örneklerinde manuel mikroskopiyle uyumlu sonuçlar verdiği saptandı. Bu nedenle Sysmex-XN cihazının hücre sayım modunun manuel mikroskopiye uygun klinik senaryolarda alternatif yöntem olarak tercih edilebileceğini düşünüyoruz. Ancak, malignite varlığında ve numunenin pürülan olması durumlarda uyumsuz sonuçlar alınabilece-

ği unutulmamalıdır. BOS numunesi için farklı görüş bildiren çalışmalar olduğu ve çalışmamıza az sayıda BOS numunesi dahil edilebildiği için farklı cihazlar ve manuel mikroskopiye karşılaştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Seghezzi M, Previtali G, Moioli V, et al. Performance evaluation of automated cell counts compared with reference methods for body fluid analysis. *Diagnosis (Berl)* 2021;9(3):369-78.
2. Buoro S, Seghezzi M, Dominoni P, Moioli V, et al. Lack of harmonization in high fluorescent cell automated counts with body fluids mode in ascitic, pleural, synovial, and cerebrospinal fluids. *Int J Lab Hematol* 2019;41(2):277-86.
3. Aguadero V, Cano-Corres R, Berlanga E, et al. Evaluation of biological fluid analysis using the Sysmex XN automatic hematology analyzer. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94(5):680-8.
4. Sandhaus LM. Body fluid cell counts by automated methods. *Clin Lab Med* 2015;35(1):93-103.
5. Andrews J, Setran E, McDonnell L, et al. An evaluation of the cell-dyn 3200 for counting cells in cerebrospinal and other body fluids. *Lab Hematol* 2005;11(2):98-106.
6. Cho J, Oh J, Lee S, et al. Performance evaluation of body fluid cellular analysis using the Beckman Coulter UniCel DxH 800, Sysmex XN-350, and UF-5000 automated cellular analyzers. *Ann Lab Med* 2020;40:122-30.
7. Dancey CP, Reidy J. *Statistics Without Maths for Psychology*. 8th Edition, Pearson Education. 2020:145-56.
8. Fleming C, Russcher H, Lindemans J, et al. Clinical relevance and contemporary methods for counting blood cells in body fluids suspected of inflammatory disease. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1689-706.
9. Findik D. Steril Vücut Sıvıları Laboratuvar İnceleme Rehberi, KLİMUD, 2. Baskı. https://www.klimud.org/uploads/content/Steril%20vucut%20sivileri_ver02_yeni%20dizgi%20291020_1.pdf, Erişim Tarihi: 20.04.2025
10. Ivady G, Barath S, Szaraz-Szeles M, et al. Comparative Evaluation of body fluid analysis by Sysmex XN hematology analyzers, CellaVision, manual microscopy and multicolor flow cytometry. *Ann Clin Lab Sci* 2022;52(2):314-22.
11. Evren E, Us E, Karahan ZC. Determining white blood cell count in sterile body fluids: cell counting chamber vs Sysmex UF-1000i. *GMJ* 2020;31:19-21.
12. Paris A, Nhan T, Cornet E, et al. Performance evaluation of the body fluid mode on the platform Sysmex XE-5000 series automated hematology analyzer. *Int J Lab Hematol* 2010;32(5):539-47.

- 13.** Danise P, Maconi M, Rovetti A, et al. Cell counting of body fluids: comparison between three automated haematology analysers and the manual microscope method. *Int J Lab Hematol* 2013;35(6):608-13.
- 14.** Glasser L, Murphy CA, Machan JT. The clinical reliability of automated cerebrospinal fluid cell counts on the Beckman-Coulter LH750 and Iris iQ200. *Am J Clin Pathol* 2009;131(1):58-63.
- 15.** Heller T, Nagel I, Ehrlich B, et al. Automated cerebrospinal fluid cytology. *Anal Quant Cytol Histol* 2008;30(3):139-44.
- 16.** Siatkowski M, Dahyot S, Pestel-Caron M, et al. Performance evaluation of UF-4000 body fluid mode for automated body fluid cell counting. *Clin Chim Acta* 2022;531:152-6.
- 17.** Baran E, Ilki AA. Evaluation of Sysmex-UF 5000-BF Module for sterile body fluids. An alternative for conventional methods? *Clin Lab* 2023;69(4).
- 18.** Boer K, Deufel T, Reinhoefer M. Evaluation of the XE-5000 for the automated analysis of blood cells in cerebrospinal fluid. *Clin Biochem* 2009;42:684-91.
- 19.** Buoro S, Apassiti Esposito S, Alessio M, et al. Automated cerebrospinal fluid cell counts using the new body fluid mode of Sysmex UF-1000i. *J Clin Lab Anal* 2016;30:381-91.
- 20.** Alcaide Martín MJ, Altimira Queral L, Sahuquillo Frías L, et al. Automated cell count in body fluids: a review. *Adv Lab Med* 2021;2(2):149-77.
- 21.** American Academy of Pediatrics. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2021;(32): 572–6.

E-SAĞLIK OKURYAZARLIĞI VE HASTANE SEÇİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER: KESİTSEL BİR ÇALIŞMA

E-HEALTH LITERACY AND FACTORS INFLUENCING HOSPITAL CHOICE: A CROSS-SECTIONAL STUDY

İsa GÜL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Günümüzde insanlar, hastaneler hakkında bilgiye ulaşmak için internet üzerindeki zengin veri kaynaklarını kullanmaktadır. Ancak, hastane seçiminde bu bilgileri değerlendirmek için e-sağlık okuryazarlığı becerileri gereklidir. Bu sayede kişiler, hastane bilgilerini doğru bir şekilde ele alabilir ve daha rasyonel kararlar verebilirler. Bu çalışmanın amacı, toplumdaki insanlar arasında e-sağlık okuryazarlığı ve hastane seçimini etkileyen faktörleri incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada tanımlayıcı ve kesitsel bir tasarım kullanılmıştır. Çalışmanın örneklem grubunu Türkiye'de Afyonkarahisar il merkezinde yaşayan 420 kişi oluşturmaktadır. Araştırma verileri e-sağlık okuryazarlığı ölçeği ve hastane seçim anketi kullanılarak elde edilmiştir. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, korelasyon analizi, kümeleme analizi ve PLS-SEM yöntemi kullanılmıştır.

BULGULAR: Katılımcıların e-sağlık okuryazarlığı puan ortalaması $3,73 \pm 0,74$ ve toplam puan ortalaması $29,92 \pm 5,92$ 'dir. Hastane seçiminde en önemli faktörler hijyen, hekim tutumu ve hastane donanımdır. Katılımcılar hastane seçimlerinde sırasıyla hizmet kalitesi, tüketiciye maliyet, personel, fiziksel unsurlar ve tanınırlığa önem vermiştir. Kümeleme analizi, katılımcıları üç kümeye ayırmıştır. Kümelerin e-sağlık okuryazarlığı ve hastane seçimi puanları arasında anlamlı farklılıklar vardı ($p < 0,05$). Buna ek olarak, e-sağlık okuryazarlığı hasta hizmet kalitesi ($\beta = 0,256$), tüketiciye maliyet ($\beta = 0,198$), personel ($\beta = 0,305$), fiziksel unsurlar ($\beta = 0,219$) ve itibar ($\beta = 0,19$) boyutları için anlamlı bir yordayıcıdır.

SONUÇ: Kişilerin hastane seçiminde önemli olduğunu düşündükleri faktörler, hastaneler için öncelikli iyileştirme alanları sağlayabilir. Hastaneler, bu önemli faktörlere daha fazla kaynak ayırabilir. E-sağlık okuryazarlığı, hastane seçimi boyutlarının önemli üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. E-sağlık okuryazarlığı artırılarak kişilerin hastane tercihlerini bilinçli bir şekilde yapmaları mümkün olabilir.

ANAHTAR KELİMELE: Karar Verme, E-Sağlık Okuryazarlığı, Hastane, Hastane Seçimi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Today, people seek information about hospitals from rich data sources on the Internet. However, evaluating this information requires e-health literacy skills when choosing a hospital. In this way, individuals can handle hospital information correctly and make more rational decisions. This study aimed to examine e-health literacy and factors influencing hospital choice among individuals in society.

MATERIAL AND METHODS: The study adopted a descriptive and cross-sectional research design. The sample consisted of 420 participants residing in the central area of Afyonkarahisar, Turkey. The data for this research were collected utilizing the e-health literacy scale and the hospital choice questionnaire. Descriptive statistics, correlation analysis, cluster analysis and PLS-SEM method were used to analyze the data.

RESULTS: The mean e-health literacy score of the participants was 3.73 ± 0.74 and the mean total score was 29.92 ± 5.92 . The most important factors in hospital choice are hygiene, physician attitude and hospital equipment. Individuals gave importance to service quality, cost to the consumer, staff, physical elements and reputation as dimensions in hospital choices, respectively. Cluster analysis categorized the respondents into three clusters. There were significant differences between the e-health literacy and hospital choice scores of the clusters ($p < 0.05$). Moreover, e-health literacy is a significant predictor for the dimensions of service quality ($\beta = 0.256$), cost to the consumer ($\beta = 0.198$), staff ($\beta = 0.305$), physical elements ($\beta = 0.219$) and reputation ($\beta = 0.19$).

CONCLUSIONS: The factors that individuals consider important in hospital choice can provide important areas of improvement for hospitals. Hospitals can allocate more resources to these important factors. Enhancing e-health literacy positively influences the significance of factors considered when choosing a hospital. With improved e-health literacy, individuals can make well-informed decisions regarding hospital selection.

KEYWORDS: Decision Making, E-Health Literacy, Hospital, Hospital Choice.

Geliş Tarihi / Received: 19.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 21.08.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. İsa GÜL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Ana Bilim Dalı

E-mail: isagul233@gmail.com ve isa.gul@afsu.edu.tr

Orcid No: 0000-0002-9419-4816

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (10.10.2023/426).

INTRODUCTION

The rapid development of the internet and information technologies in the field of health has increased the importance of e-health literacy in health-related decision-making processes (1). Today, patients can easily compare healthcare providers and hospitals because of the rich data sources on the internet making their healthcare choices more informed (2). However, the link between the level of e-health literacy of people in the community and hospital choice factors has not been sufficiently investigated. Particularly for elective care, which hospital patients will choose, how the qualifications of hospitals affect their choice decisions, and the impact of healthcare organizations on patient volume are important research topics (3). When choosing a hospital for treatment, patients often use hospital websites to search for the information they need on these platforms (4). Furthermore, public health institutions use social media effectively to disseminate reliable health information and raise social awareness (5). Research has highlighted that the internet serves as an important source of information when choosing a hospital (6). However, the ability of patients to correctly evaluate the data they obtain after accessing these information sources largely depends on their level of health literacy (7). Therefore, e-health literacy is crucial for enabling people to take an active role in the health process and make informed hospital choices (2).

E-health literacy refers to the capability to locate, comprehend, and assess health information from digital sources and to utilize this information to tackle or resolve health issues (8). This concept encompasses personal and social elements, as well as technological limitations, in the use of digital tools to search for, obtain, interpret, evaluate, communicate, and generate health information, with the aim of maintaining or enhancing quality of life throughout one's life (9). Factors such as personal characteristics, socioeconomic and cultural backgrounds, health conditions, and attitudes towards the internet have been recognized as precursors to e-health literacy (10). Health literacy is essential for patients to make informed decisions regarding their health (11). Consequently, pe-

ople with limited health literacy may lack the necessary skills to acquire and comprehend health information, thereby hindering their ability to make optimal health-related decisions (12). Research has underscored the need for additional support for groups with low health literacy in making health-related decisions (13).

Hospital choice is the process by which people identify the healthcare provider that meets their selection criteria. Theoretically, hospital choice should lead to higher-quality care and lower costs (14). Hospital choice is also a critical factor in patient empowerment through decision-making and better service outcomes. Service responsiveness to patient choice is an important aspect of the provider-patient experience (15). Hospital choice encourages healthcare providers to be more responsive to patient selection (16). Studies have analyzed the information people need to select a provider and the factors they consider when selecting a hospital for treatment (15). Smith (3) reported that the factors influencing hospital choice included distance to the hospital, number of beds, waiting time, parking, cleanliness of the ward, cost, and staff. Mosadeghrad (16) identified several factors influencing service quality, hospital type, including service type, facilities, health insurance, recommendations, physical environment, cost, location, the expertise and interpersonal behavior of service providers, and hospital reputation. Chauhan (15) examined the primary determinants of patient choice and decision-making, categorizing them into five distinct areas. These include payment and food options, hospital facilities, hospital cleanliness and reputation, cost concerns, and quality of care. Furthermore, critical considerations in selecting a hospital include the quality of medical personnel, institutional expertise, hygiene standards, personal experience, recommendations, the hospital's reputation, geographical proximity and accessibility, the adequacy of time allocated to patient care, and the friendliness of the staff (6).

Healthcare services have increasingly adopted a patient-centered approach, positioning patients at the core of the decision-making process (16). Considering that today's patients play a more active role in making decisions re-

garding the treatment process, it is important to consider individual choices (17). Since family medicine and the referral chain system are not fully implemented in Turkey, decisions about hospital choices are made by patients and their relatives. In addition, according to the Patient Rights Regulation, patients have the right to choose health institutions and organizations, and to receive health services in the health institution of their choice (18). Understanding the determinants that influence patients' selection of healthcare institutions is crucial for managers and policymakers. This knowledge enables them to allocate resources effectively in these critical areas and enhance service aspects to attract a larger patient base (16). Furthermore, identifying the factors that affect hospital choice and assessing their impact can guide management efforts towards key areas and inform the revision of marketing strategies to sustain and expand patient potential (19).

There has been limited research on e-health literacy and hospital choices in Turkey. Tengilimoğlu et al. (20) reported that individuals commonly use Internet-based social media to choose doctors, dentists, and hospitals. Several studies have examined e-health literacy and social media use in hospital choices (21,22). A study conducted with teachers investigated the relationship between e-health literacy and the severity of cyberchondria (23). Dağ et al. (24) examined the relationships between digital health literacy, distrust of the healthcare system, and health anxiety among health science students. Kaya (2) analyzed the e-health literacy level of inpatients and factors affecting hospital choice. There is a lack of sufficient evidence regarding the e-health literacy levels of people within society and the factors influencing their hospital selection. In this context, a more comprehensive analysis of the relationship between e-health literacy and hospital selection criteria is crucial for the formulation of health policies and the enhancement of patients' decision-making processes. This study aims to investigate the e-health literacy levels of people and the factors that affect their hospital choices. The study also aimed to reveal the relationship between e-health literacy and hospital choice dimensions.

The hypotheses of this study are as follows:

H1: E-health literacy influences the importance of consumer cost in hospital choice.

H2: E-health literacy influences the importance of physical elements in hospital choice.

H3: E-health literacy influences the importance of reputation in hospital choice.

H4: E-health literacy influences the importance of service quality in hospital choice.

H5: E-health literacy influences the importance of staff in hospital choice.

MATERIALS AND METHODS

Settings and Sample

This study has a descriptive and cross-sectional research design and was conducted between November 2023 and May 2024. The population of this study was people living in the city center of Afyonkarahisar in the Aegean region of Turkey. The inclusion criteria were to be over 18 years of age, to have been admitted to a hospital in the last six months, and to be willing to participate in the study. According to the population system data of the Turkish Statistical Institute, the population of the city center of Afyonkarahisar is 328,319 people (25). According to the formula $n = [N \cdot t^2 \cdot p \cdot q] / [d^2 \cdot (N-1) + t^2 \cdot p \cdot q]$, which is used for limited populations, the required sample size is 384 (26). This study was completed by reaching 420 participants using the convenience sampling method.

Data Collection Tools

An online questionnaire was used as a data collection tool in this study. The questionnaire consisted of demographic information, an e-health literacy scale, and a hospital choice questionnaire.

Demographic Information: This section provides details on participants' age, gender, marital status, level of education, status of chronic illnesses, and regular medication consumption.

The E-Health Literacy Scale (eHeals): This scale developed by Norman and Skinner (27) assesses consumers' perceived competencies and comfort levels with e-health. eHeals comprises eight items and demonstrates Cronbach's Alpha value of 0.88, indicating high internal consistency.

The scale employs a 5-point Likert format, with responses ranging from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree) (27). The Turkish version of the scale, including its adaptation, validity, and reliability, was examined by Gencer (28). The Turkish adaptation study showed that the scale had a one-dimensional structure, and the internal consistency coefficient was 0.863 (28). Cronbach's Alpha for the scale was calculated as 0.931 in this study.

Hospital Choice Questionnaire: This questionnaire was developed by Çiftçi (29) to assess individuals' perceptions of hospital choice. In the questionnaire form, there are 23 statements created to determine the factors that affect hospital choice. The questionnaire has five dimensions: service quality (9 items), reputation (5 items), physical elements (3 items), staff (3 items), and cost to the consumer (3 items). The statements in the questionnaire have a 5-point Likert scale ranging from 1 = not at all important to 5 = very important. In the pilot application of the questionnaire, the Cronbach's Alpha was determined to be 0.85, indicating a high level of reliability (29). Cronbach's Alpha for the questionnaire was calculated as 0.926 in this study.

Data collection procedure

The study used an online Google Forms questionnaire to reach the participants. The researcher shared the survey link on online platforms and invited participants to the study. Participants voluntarily completed the online questionnaire and were included in the study.

Ethical Committee

This study was approved by Afyonkarahisar Health Sciences University Clinical Research Ethics Committee (meeting date: 10.10.2023, approval number: 2023-426).

Statistical Analysis

SPSS for Windows and SmartPLS statistical programs were used for data analysis. Descriptive statistics were reported as percentage, frequency, mean and standard deviation. Scales were evaluated using factor analysis, reliability analysis, and correlation analysis. Hierarchical clustering analysis was performed using Ward's method to classify participants according to their level of

e-health literacy. Euclidean distance was used as the distance criterion in the analysis. The differences between the scale scores of the obtained clusters were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA). Tukey HSD, one of the post-hoc tests, was used to compare significant differences between groups in ANOVA analysis. The effect of e-health literacy on dimensions influencing hospital choice was examined using partial least squares structural equation modeling (PLS-SEM). The significance level of $p < 0.05$ was accepted in statistical analyses.

RESULTS

Demographic characteristics of the participants

The mean age of the participants was 30.22 ± 10.93 years. 51.4% ($f = 216$) of the participants were female, 57.4% ($f = 241$) had a bachelor's degree, 62.6% ($f = 263$) were single, 11% ($f = 46$) had chronic diseases, and 15.5% ($f = 65$) were constantly taking medication. 44% ($f = 185$) of the participants spent between 2-3 hours on the Internet, and 46.7% ($f = 196$) defined their general health status as moderate. In addition, 65.2% ($f = 274$) of the participants found the internet "useful" in making decisions about their health, and 60.5% ($f = 254$) found it "important" to access health resources.

Descriptive statistics, validity and reliability results

Table 1 presents the average, standard deviation, Cronbach's Alpha, composite reliability (CR), and average variance extracted (AVE) for the variables (**Table 1**). The mean of the eHeals is $M = 3.73$, $SD = 0.74$. The mean values of hospital choice dimensions are service quality ($M = 4.53$, $SD = 0.49$), staff ($M = 4.43$, $SD = 0.58$), cost to the customer ($M = 4.51$, $SD = 0.53$), physical elements ($M = 4.11$, $SD = 0.63$), and reputation ($M = 3.94$, $SD = 0.72$). Cronbach's Alpha, rho A and CR values, which indicate the internal consistency of the variables, are above 0.70. In addition, the AVE values are above the critical limit of 0.50. These results indicate that the variables meet the criteria of adequate validity and reliability.

In the hospital choice questionnaire, the lowest mean was for hospital logo ($M = 3.25$, $SD = 1.20$), media ($M = 3.87$, $SD = 1.04$), and reputation ($M = 3.95$, $SD = 0.95$), while the hi-

ghest mean was for hygiene ($M = 4.72$, $SD = 0.56$), physician attitude ($M = 4.70$, $SD = 0.66$), and hospital equipment ($M = 4.63$, $SD = 0.62$).

Table 1: Descriptive statistics, validity and reliability of the variables

Variables	Mean	SD	α	ρ_A	CR	AVE
1. eHeals	3.73	0.74	0.931	0.97	0.941	0.666
2. Service quality	4.53	0.49	0.913	0.921	0.929	0.624
3. Staff	4.43	0.58	0.758	0.768	0.863	0.680
4. Cost to costumer	4.51	0.53	0.794	0.839	0.876	0.702
5. Physical elements	4.11	0.63	0.726	0.767	0.842	0.641
6. Reputation	3.94	0.72	0.794	0.805	0.853	0.542

Correlations

Bivariate correlation analysis was performed to determine the relationships between eHeals and hospital choice factors. The analysis indicates that there are relationships between eHeals and staff ($r = 0.260$; $p < 0.01$), between eHeals and service quality ($r = 0.221$; $p < 0.01$), between eHeals and cost to the customer ($r = 0.163$; $p < 0.01$), between eHeals and physical elements ($r = 0.185$; $p < 0.01$), and between eHeals and reputation ($r = 0.155$; $p < 0.01$).

Discriminant validity

Fornell and Larcker criteria were used to assess the discriminant validity of the variables. The analysis revealed that the square root values of the AVE of the variables were higher than the correlations (30).

Cluster analysis

The study used cluster analysis to classify participants according to their e-health literacy scores. Hierarchical clustering analysis and Ward's method were used for classification. The distance between measurements was determined by Euclidean distance. The dendrogram graph obtained from the clustering analysis is shown in **Figure 1**.

As shown in Figure 1, participants were first divided into two clusters. One cluster was then divided into two groups. Finally, three clusters were obtained at a distance level of 10. The scores of these three clusters on the eHeals and hospital choice dimensions were analyzed by ANOVA, and the results are shown in **Table 2**.

As shown in Table 2, the cluster eHeals and hospital choice scores differed significantly. eHeals means were calculated for cluster 1 ($M = 2.57$,

$SD = 0.55$), cluster 2 ($M = 3.79$, $SD = 0.24$), and cluster 3 ($M = 4.63$, $SD = 0.34$). Cluster 1 ($n = 82$) had low scores on the eHeals and importance of hospital choice dimensions. Cluster 2 ($n = 246$) had moderate scores on the eHeals and importance of hospital choice dimensions. Cluster 3 ($n = 90$) had high scores on eHeals and importance of hospital choice dimensions. The people with high eHeals scores place more importance on hospital choice factors.

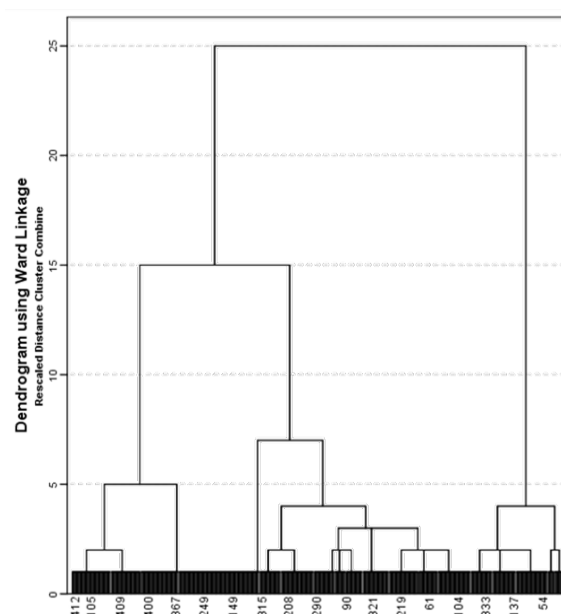


Figure 1: Dendrogram graph

Table 2: Comparison of variable scores by cluster

Variable	Cluster-1 $n = 82$ ($M \pm SD$)	Cluster-2 $n = 246$ ($M \pm SD$)	Cluster-3 $n = 90$ ($M \pm SD$)	F - test p - value
eHeals	2.57 ± 0.55^a	3.79 ± 0.24^b	4.63 ± 0.34^c	$F = 758.344$ $p < 0.01$
Service quality	4.37 ± 0.70^a	4.52 ± 0.39^b	4.72 ± 0.44^c	$F = 12.012$ $p < 0.01$
Staff	4.19 ± 0.82^a	4.42 ± 0.50^b	4.70 ± 0.41^c	$F = 17.966$ $p < 0.01$
Cost to costumer	4.37 ± 0.70^a	4.49 ± 0.47^a	4.71 ± 0.40^b	$F = 9.637$ $p < 0.01$
Physical elements	3.90 ± 0.83^a	4.10 ± 0.53^b	4.32 ± 0.60^c	$F = 10.048$ $p < 0.01$
Reputation	3.57 ± 0.92^a	3.93 ± 0.65	4.13 ± 0.67^b	$F = 5.988$ $p = 0.003$

Post-Hoc Tukey HSD (a, b, c): Values between different letters are statistically significant.

Structural equation modeling

In the study, the impact of eHeals on the dimensions of hospital choice was analyzed using PLS-SEM. Several criteria are explained in the research models analyzed with PLS-SEM (31). These criteria include Variance Inflation Factor (VIF) value for linearity ($VIF < 5$), R^2 value for predictive accuracy ($0.25 = \text{weak}$, $0.50 = \text{moderate}$, and $0.70 = \text{significant}$), f^2 value for effect size ($0.02 = \text{weak}$, $0.15 = \text{moderate}$, and $0.35 = \text{strong}$), and Q^2 value for predictive power of the model ($Q^2 > 0$). In addition, path

coefficients, t-values and significance values are calculated by selecting 5,000 subsamples using the bootstrap method (31). The results of the PLS-SEM analysis are shown in **Figure 2**.

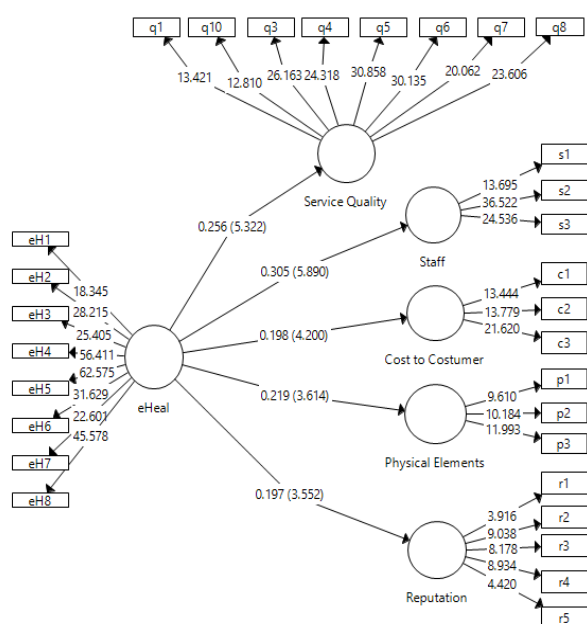


Figure 2: PLS-SEM output

The evaluation results of the structural model shown in Figure 2 are presented in detail in Table 3. As can be seen in **Table 3**, the multicollinearity values are below the critical value of 5. All path coefficients are significant, and the effect sizes f^2 are small.

Table 3: Structural model results

Path	B	f^2	95% CI		p	VIF	R^2
			LL	UL			
eHeals → Cost to customer	0.198	0.041	0.119	0.300	<0.01	1.000	0.039
eHeals → Physical elements	0.219	0.051	0.118	0.332	<0.01	1.000	0.048
eHeals → Reputation	0.197	0.040	0.126	0.306	<0.01	1.000	0.039
eHeals → Service quality	0.256	0.070	0.177	0.361	<0.01	1.000	0.066
eHeals → Staff	0.305	0.103	0.209	0.413	<0.01	1.000	0.093

Note. CI, confidence interval (BCa); LL, lower limit; UL, upper limit; VIF, variance inflation factor.

Q2 values of the dependent variables are greater than zero. eHeals is a significant predictor for customer cost ($\beta = 0.198$, $p < 0.01$), physical elements ($\beta = 0.219$, $p < 0.01$), reputation ($\beta = 0.197$, $p < 0.01$), service quality ($\beta = 0.256$, $p < 0.01$), and staff ($\beta = 0.305$, $p < 0.01$). The results confirmed hypotheses H1, H2, H3, H4, and H5. According to these hypotheses, as the level of eHeals increases, the importance of hospital choice dimensions increases. The highest path coefficient in the model is between eHeals and staff ($\beta = 0.305$, $f^2 = 0.103$). This result indicates that eHeals has a higher impact

on the staff factor in hospital choice. In addition, eHeals explained 3.9% of the variance in cost to the consumer, 4.8% of the variance in physical elements, 3.9% of the variance in reputation, 6.6% of the variance in service quality, and 9.3% of the variance in staff (Table 3).

DISCUSSION

This study was conducted to investigate the e-health literacy level and factors influencing hospital choice among people in the community. In this study, the average e-health literacy scale score was above the intermediate level. The most effective factors in hospital choice were hygiene, physician attitude, and hospital equipment. The most effective dimensions of hospital choice were service quality, cost of consumption, and staff. E-health literacy had a significant effect on the importance of hospital choice dimensions.

In this study, the mean score of the e-health literacy scale was calculated as 3.73 (mean total score 29.92). In a similar study, the e-health literacy level of the patients participating in the study was calculated as moderate with a mean score of 29.06 (2). In the study conducted by Dalkılıç (32) on healthcare consumers, the participants' e-health literacy score was reported to be 3.75. Kaya and Eke's (33), study found that participants' e-health literacy score was 3.76. Furthermore, Uslu and İpek's (34) study of persons living in Ankara found the e-health literacy level of participants to be medium, with an average score of 3.76. A study of vocational college students found that their level of e-health literacy was above average (35). Therefore, similar findings in the literature support our results.

This study found that hygiene, physician attitude, and hospital equipment were the most important factors in choosing a hospital. The least important factors were the hospital logo, media influence, and reputation of the institution. Similarly, in a study conducted in Giresun province, hospital hygiene, physician attitude, and technical equipment stood out as the three most important factors, while hospital signs, logos, and color were among the least important factors (36). Kaya's (2) study identified hygiene, physician and staff attitudes, and health facility

reliability as the most important factors. Similarly, Erdeo and Yeşiltaş (37) found that hygiene and cleanliness were the most important factors, while signage/logo was the least effective factor. In some studies, hospital atmosphere and waiting time were rated as the least important factors (4), while physician expertise and communication skills were rated as more important (38). Patient prioritization of hygiene is related to the fact that healthcare facilities are also at risk of disease transmission. In addition, patients prefer doctors who demonstrate not only technical competence but also human qualities, such as empathy, respect, and kindness (16).

This study determined that participants attached importance to service quality, consumer cost, staff, physical elements, and reputation among the hospital choice dimensions. This result is similar to those of previous studies. In a study by Erdeo and Yeşiltaş (37), the dimensions of service quality and consumer cost ranked first in hospital choice, while reputation and physical elements were found to be less important. Some studies have found that factors such as service quality and staff are the most important factors in hospital choice, while consumer cost, physical elements, and hospital reputation are considered less important factors (2,36). Işık et al. (39) determined that cleanliness, fast registration procedures, the presence of specialist physicians, and adequate information were the most important factors in hospital selection. The least influential factor was the gender of physicians and nurses (39). If patients attach importance to quality factors, they are likely to emphasize this characteristic as a determining factor in hospital choice (4). Service quality in healthcare is a subjective, complex, and multidimensional concept. Therefore, quality healthcare for patients is provided by solving medical problems, protecting privacy, participating in treatment decisions, and caring for competent healthcare professionals (16).

In this study, the e-health literacy scores were classified into three clusters. The e-health literacy score and the importance level of hospital choice dimensions are low in cluster 1, medium in cluster 2, and high in cluster 3. It was observed that people with high e-health literacy scores

attached more importance to the hospital choice dimensions. Zhang et al. (1) reported that patients who wanted to use the Internet for information seeking had high e-health literacy scores. These findings suggest that persons with high e-health literacy can use more informed and higher-quality information when making health-related decisions (40). The people with low e-health literacy have been found to have low levels of information seeking and participation in health services, and people in this group need more support when making health-related decisions (13). Cartwright et al. (41) emphasized that the difficulties faced by persons with low health literacy in the health care system can negatively affect their decision-making process. Seo et al. (42) noted that patients with low health literacy had inappropriate decision-making choices regarding healthcare services.

The results of the current study showed that e-health literacy had a significant impact on the cost to customers, physical elements, reputation, service quality, and staff. Similarly, Kaya (2) found a positive relationship between e-health literacy and the hospital choice dimensions. Rademakers et al. (43) reported that both low literacy and low patient activation levels are negatively associated with active provider choice. Another study found that health literacy increases interest in health services, promotes health behaviors, triggers active decision-making, and ultimately improves the quality of life (10). Çavmak's study (21) revealed a moderately positive relationship between e-health literacy level and social media use in hospital selection. Based on these results, it can be said that as the level of e-health literacy increases, people pay attention to more factors when choosing a hospital and make more informed decisions in hospital choice.

In conclusion, this study showed that individuals' e-health literacy was slightly above average. This result may be attributed to the characteristics of the sample groups. The most influential factors in hospital choices were hygiene, physician attitude, and hospital equipment, whereas the most important dimensions were service quality, consumer cost, and staff. Healthcare organizations can regularly measure the servi-

ces that are important to people and develop strategies accordingly. In addition, healthcare managers can increase patient potential and allocate more resources to these areas by focusing on hygiene, physician attitudes, and equipment. High e-health literacy can help people to make informed decisions. Therefore, increasing e-health literacy may allow more rational health choices. In this context, it is recommended that e-health literacy be increased through education and individual interventions. Interventions include providing access to reliable health information websites, using the information on these sites for questioning and learning purposes, and communicating with health professionals (44).

REFERENCES

1. Zhang Y, Xu P, Sun Q, et al. Factors influencing the e-health literacy in cancer patients: a systematic review. *Journal of Cancer Survivorship*. 2023;17(2):425–40.
2. Kaya E. E-health literacy and evaluation of factors affecting hospital choice. [Master's thesis on the Internet]. Kırıkkale: Kırıkkale University; 2023.
3. Smith H, Currie C, Chaiwuttisak P, Kyprianou A. Patient choice modelling: how do patients choose their hospitals? *Health Care Manag Sci*. 2018;21(2):259–68.
4. Marang-Van De Mheen PJ, Dijks-Elsinga J, Otten W, et al. The relative importance of quality of care information when choosing a hospital for surgical treatment: A hospital choice experiment. *Medical Decision Making*. 2011;31(6):816–27.
5. Şenol Y, Avcı K. Sağlık alanında kamu kurumlarının sosyal medya kullanımına bir örnek: Sağlık Bakanlığı 2017 yılı Twitter hesabının incelenmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2019;20:52–7.
6. De Cruppé W, Geraedts M. Hospital choice in Germany from the patient's perspective: A cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):1–10.
7. Fischer S, Pelka S, Riedl R. Understanding patients' decision-making strategies in hospital choice: Literature review and a call for experimental research. *Cogent Psychol*. 2015;2(1):1–24.
8. Norman CD, Skinner HA. eHealth literacy: Essential skills for consumer health in a networked world. *J Med Internet Res*. 2006;8(2):e506.
9. Griebel L, Enwald H, Gilstad H, Pohl AL, Moreland J, Sedlmayr M. eHealth literacy research-Quo vadis? *Inform Health Soc Care*. 2018;43(4):427–42.
10. Jung SO, Son YH, Choi E. E-health literacy in older adults: an evolutionary concept analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022;22(1):1–13.
11. Kim H, Goldsmith JV, Sengupta S, et al. Mobile health application and e-health literacy: opportunities and concerns for cancer patients and caregivers. *J Cancer Educ*. 2019;34(1):3–8.
12. Monkman H, Kushniruk AW, Barnett J, et al. Are health literacy and ehealth literacy the same or different? *Stud Health Technol Inform*. 2017; 245:178–82.
13. McCaffery KJ, Holmes-Rovner M, Smith SK, et al. Addressing health literacy in patient decision aids. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13(Suppl 2):10.
14. Salampessy BH, Ikkersheim D, Portrait FRM, Koolman X. Do patients' preferences prevail in hospital selection?: A comparison between discrete choice experiments and revealed hospital choice. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):1–13.
15. Chauhan V, Sharma A, Sagar M. Exploring patient choice in India: A study on hospital selection. *Int J Healthc Manag*. 2021;14(2):610–20.
16. Mosadeghrad AM. Patient choice of a hospital: Implications for health policy and management. *Int J Health Care Qual Assur*. 2014;27(2):152–64.
17. Ranjbar M, Bazayr M, Pahlevanshamsi Id F, et al. What do Iranians value most when choosing a hospital? Evidence from a discrete choice experiment. Bastani P, editor. *PLoS One*. 2024;19(10):e0293241.
18. Ministry of Health of Turkey. Hasta hakları yönetmeliği [Patient rights regulation]. Official Gazette No: 23420; 1998.
19. Akinci F, Esatoğlu AE, Tengilimoğlu D, et al. Hospital choice factors: a case study in Turkey. *Health Mark Q*. 2004;22(1):3–19.
20. Tengilimoğlu E, Parıltı N, Yar CE. Social media usage level in the choice of hospital and doctors: Ankara case study. *Ankara Hacı Bayram Veli University Journal of the Faculty of Economics and Administrative Sciences*. 2015;17(2):76–96.
21. Çavmak Ş. The relationship between e-health literacy and social media use in hospital preference. *The Journal of Business Science*. 2023;11(1):79–90.
22. Küçük Ş, Düzcü T. The effect of e-health literacy level on social media use before and after hospital preference. *Journal of Business Research-Turk*. 2025;17(1):358–72.
23. Demir Y, Özpınar S, Dağ E. Öğretmelerde e-sağlık okuryazarlığı ve siberkondri ilişkisi: Kesitsel bir araştırma. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi*. 9(3):281–95.
24. Dağ E, Demir Y, Kayar Z, Nal M. Relationship between digital health literacy, distrust in the health system and health anxiety in health sciences students. *BMC Med Educ*. 2025;25(1):354.

- 25.** Turkish Statistical Institute (TUIK). Address based population registration system results, 2024. Report 2025. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-Sonuclari-2024-53783>.
- 26.** Baş T. (Edit by). Anket. Ankara: Seçkin Yayıncılık; 2011.
- 27.** Norman CD, Skinner HA. eHEALS: The eHealth Literacy Scale. *J Med Internet Res*. 2006;8(4):e27.
- 28.** Gencer ZT. Analysis of validity and reliability of Norman and Skinner's e- health scale literacy for cultural adaptation. *Istanbul University Faculty of Communication Journal*. 2017;(52):131–45.
- 29.** Çiftçi GE. Positioning strategies in marketing health service (example of Kırıkkale province). [Master's thesis on the Internet]. Ankara: Gazi University; 2010.
- 30.** Fornell C, Larcker DF. Evaluating structural equation models with unobservable variables and measurement error. *J Mark Res*. 1981;18(1):39–50.
- 31.** Hair JF, Hult GTM, Ringle CM, Sarstedt M. A primer on partial least squares structural equation modeling (PLS-SEM). 2nd ed. Thousand Oaks (CA): Sage Publications; 2017.
- 32.** Dalkılıç S. The effect of consumer behavior in health services and health-related internet use on patient empowerment: the intermediate role of e-health literacy. [Dissertation on the Internet]. Yozgat: Yozgat Bozok University; 2022.
- 33.** Kaya E, Eke E. The relationship of individuals use of mobile health application and e-health literacy. *The Journal of Business Science*. 2023;11(1):1–15.
- 34.** Uslu D, İpek K. The effect of individuals e-health literacy level on the perceptions of the use of the E-Nabız System. *Hacettepe Journal of Health Administration*. 2022; 25(1):69–86.
- 35.** Yüksel O. Bir meslek yüksekokulunda öğrencilerin e-sağlık okuryazarlığı düzeylerinin incelenmesi. *Int J Eurasia Soc Sci*. 2024;15(56):723–40.
- 36.** Şantaş F, Kurşun A, Kar A. Factors affecting hospital preference: field research from the perspective of health services marketing. *Hacettepe Journal of Health Administration*. 2016;19(1):17–33.
- 37.** Erdeo F, Yeşiltaş A. Influential factors of hospital selection: A sample of people with disabilities. *Journal of Health Sciences of Adıyaman University*. 2023;9(1):39–48.
- 38.** De Groot IB, Otten W, Dijks-Elsinga J, et al. Choosing between hospitals: the influence of the experiences of other patients. *Med Decis Making*. 2012;32(6):764–78.
- 39.** Işık O, Erişen M, Fidan C. Tüketicilerin hastane seçiminde etki eden faktörlere ilişkin algılamaları. *İşletme Bilimi Dergisi*. 2016;4(1):99–110.
- 40.** Bodie GD, Dutta MJ. Understanding health literacy for strategic health marketing: eHealth literacy, health disparities, and the digital divide. *Health Mark Q*. 2008;25(1–2):175–203.
- 41.** Cartwright LA, Dumenci L, Cassel JB, et al. Health literacy is an independent predictor of cancer patients' hospitalizations. *Health Lit Res Pract*. 2017;1(4):e153.
- 42.** Seo J, Goodman MS, Politi M, Blanchard M, Kaphingst KA. Effect of health literacy on decision-making preferences among medically underserved patients. *Med Decis Making*. 2016;36(4):550–6.
- 43.** Rademakers J, Nijman J, Brabers AEM, de Jong JD, Hendriks M. The relative effect of health literacy and patient activation on provider choice in the Netherlands. *Health Policy*. 2014;114(2–3):200–6.
- 44.** Wang C, Wu X, Qi H. A comprehensive analysis of e-health literacy research focuses and trends. *Healthcare*. 2022;10(1):1–17.

ÇOCUK VE ERGENLERDE SELEKTİF MUTİZM TANILI OLGULARIN KLİNİK, DEMOGRAFİK VE İLAÇ KULLANIM ÖZELLİKLERİ

CLINICAL, DEMOGRAPHIC, AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS DIAGNOSED WITH SELECTIVE MUTISM

Utku KAÇMAZ¹, Mert ÇOBAN², Tuğçem ŞAR³, Nagihan CEVHER BİNİCİ⁴, Fatma Sibel DURAK⁴

¹Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Ana Bilim Dalı

²Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği

³İzmir Şehir Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kliniği

⁴İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Ülkemizde Selektif Mutizm (SM) tanısına sahip olguların sosyodemografik ve klinik özelliklerine dair bilimsel kanıtların genelde olgu sunumları düzeyinde olduğu görülmektedir. Bu araştırmada bir bölge çocuk hastanesinde 10 yıllık zaman dilimi içerisinde bu tanı ile izlenen çocukların sosyodemografik, klinik ve ilaç kullanım özellikleri değerlendirilmiş ve bu alana yönelik klinik verilerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesinde son 10 yıl içerisinde ICD-10 tanı kriterlerine göre SM tanısı ile izlenen 1-18 yaş arası olguların hastane kayıtları geri dönük olarak taranmış, ilgili değişkenler olgu rapor formuna işlenmiş, ölçme ve dışlama kriterleri açısından değerlendirilerek incelenmiştir. Olgu grubunda eşlik eden psikoz, mental retardasyon ve/veya gelişim geriliği, otizm spektrum bozuklukları, işitme problemi olanlar, konuşma ve dilde tanımlanmış özel gelişimsel bozukluğu olanlar dışlanmıştır.

BULGULAR: Araştırmanın örneklemini 51 olgudan oluşmaktadır. Değerlendirme sonucunda baskın bir cinsiyet olmadığı, hastane başvuru oranlarının okul döneminde arttığı, en sık eşlik eden ruhsal bozukluğun %23,5'lik oran ile (n=12) sosyal fobi olduğu belirlenmiştir. İlaç kullanım oranlarına bakıldığında olguların %64,7'sinin (n=33) fluoksetin kullandığı tespit edilmiştir. Ek psikiyatrik hastalık varlığının olguların poliklinikte takipte kalma süresini uzattığı ve ilaç kullanım sıklığını artırdığı gözlenmiştir (p<0,05).

SONUÇ: SM alanında yetersiz bilimsel veriler, kanıta dayalı çıkarımda bulunmayı zorlaştırmakta, erken tanı ve tedavi şansını azaltmaktadır. Bu alanda yapılacak ileri araştırmalar ebeveynlerin ve klinisyenlerinin farkındalığını artırarak, tedavi seçeneklerini çeşitlendirebilir ve gidişata olumlu katkılarda bulunabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Selektif Mutizm, Klinik ve Demografik özellikler, Komorbidite, Farmakoterapi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our country, scientific evidence regarding the sociodemographic and clinical characteristics of individuals diagnosed with Selective Mutism (SM) is predominantly limited to case reports. This study aimed to identify and describe the sociodemographic, clinical, and pharmacological treatment characteristics of children diagnosed with SM over a ten-year period in a regional pediatric hospital, in order to contribute systematic clinical data to the limited national literature on this condition.

MATERIAL AND METHODS: Medical records of patients aged 1 to 18 years who were diagnosed with SM according to ICD-10 diagnostic criteria and followed at İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital over the past ten years were retrospectively reviewed. Relevant variables were recorded using a standardized case report form and evaluated in accordance with predefined inclusion and exclusion criteria. Patients with comorbid psychotic disorders, intellectual disability, and/or developmental delay, autism spectrum disorders, hearing impairments or specific developmental disorders of speech and language were excluded from the study.

RESULTS: The study sample consisted of 51 cases. Evaluation revealed no significant gender predominance. Hospital admission rates were found to increase during the school-age period. Social phobia was identified as the most common comorbid psychiatric disorder, present in 23.5% of the cases (n = 12). Regarding pharmacological treatment, 64.7% of the patients (n = 33) were prescribed fluoxetine. The presence of additional psychiatric disorders was associated with longer durations of outpatient follow-up and an increased frequency of medication use (p < 0.05).

CONCLUSIONS: The limited scientific data in the field of SM hinders evidence-based inference, thereby reducing the chances of early diagnosis and treatment. Advanced research to be conducted in this area may increase awareness among parents and clinicians, diversify treatment options, and contribute positively to the course of the disorder.

KEYWORDS: Selective Mutism, Clinical and Demographic Characteristics, Comorbidity, Pharmacotherapy.

Geliş Tarihi / Received: 20.05.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 21.08.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Utku KAÇMAZ

Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatri Ana Bilim Dalı

E-mail: kacmazutku@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0009-0009-5358-5632, 0000-0003-4788-7836, 0009-0007-0934-0860,

0000-0002-4715-1768, 0000-0003-0205-4654

Etik Kurul / Ethical Committee: S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (13.05.2022/09-14).

GİRİŞ

Selektif Mutizm (SM) kişinin gelişim düzeyine uygun konuşma becerisi olmasına rağmen bazı ortam ve durumlarda konuşamaması durumudur (1). Çoğu SM'li çocuk ve/veya ergen ev gibi güvende hissettikleri ortamlarda konuşmada sorun yaşamazken okul gibi sosyal ortamlarda sıkıntılı ve içe kapanık davranışlar gösterirler, konuşmada azalma veya suskunluk gibi belirtiler göstermektedirler (2). Eğitim döneminin başlangıcına kadar tanı maskelenebilmekte, bu durum da tanı ve tedavide gecikmelere neden olabilmektedir (3).

SM sıklığı yapılan araştırmalarda %0,5 ile %2 arasında değişmektedir (4-7). Cinsiyet dağılımı açısından verilerin tutarsız olduğu görülmektedir. Kızlarda daha sık olduğuna ilişkin veriler bulunurken, kızlar ve erkekler arasında fark olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (8,9). SM genellikle 2 ila 4 yaş arasında başlamasına rağmen belirtiler okul öncesi dönemde maskelenebilmekte ya da çocuk çekingen olarak tariflenip dikkate alınmamaktadır, birçok vaka eğitim sistemine dahil olunca belirtilerin netleşmesi ile tanı almaktadır. Ortalama tanı yaşı ilkökul dönemine kadar uzamaktadır (2,10).

SM anksiyete bozuklukları altında sınıflandırılmakla birlikte komorbid anksiyete bozukluğunun eşlik etme oranı çok yüksektir. En sık eşlik eden anksiyete bozukluğu sosyal fobi olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer yaygın eşlik eden anksiyete bozuklukları ise sırasıyla ayrılık anksiyetesi bozukluğu, özgül fobi ve yaygın anksiyete bozukluğudur. Dışa atım bozuklukları, karşıt olma karşıt gelme bozukluğu sık eşlik ettiği görülen diğer psikiyatrik bozukluklardır (8,11-13).

SM için daha çok önerilen ve etkinliği konusunda daha fazla kanıt bulunan tedavi seçenekleri bilişsel davranışçı müdahaleler ve/veya farmakoterapidir. Daha küçük yaş bireylerde oyun terapisi ya da bilişsel davranışçı oyun terapisi de sağaltımda kullanılabilir. Literatürde Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) SM için ilk seçenek farmakolojik tedavi olarak ön plana çıkmaktadır. Fluoksetin en sık reçete edilen ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır (14-17).

SM'nin klinik özelliklerini ve ilaç kullanımını gözden geçiren yazın bilgisi sınırlıdır ve ülkemizde yok denecek kadar azdır, ülkemizde SM

ile ilgili çalışmalar olgu sunumları ve olgu serileri şeklindedir (17). Bu çalışmada SM tanısı ile izlenen olguların klinik, demografik özellikleri, ilaç kullanım özelliklerini gözden geçirmek ve bu örüntülerin araştırılması ile bilimsel yazına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

S.B.Ü İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde 01.01.2011-11.02.2022 tarihleri arasında Çocuk Psikiyatri Polikliniklerinde izlenen ya da yeni tanı alan 1-18 yaş aralığında olan ICD-10 tanı kriterlerine göre SM tanısı almış çocukların hastane kayıtları geriye yönelik olarak taranmıştır. Tanı konulabilmesi için ICD-10 tanı kriterlerine göre psikoz, yaygın gelişimsel bozukluk, işitme problemi olanlar, konuşma ve dilde tanımlanmış özel gelişimsel bozukluğu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen olgulardan dosyasında eksik veri olan olgular, gelişim geriliği ve/veya klinik olarak zeka geriliği olan olgular, Türkçe konuşmayan ebeveyni olan olgular dışlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı, kullanılan ilaç grupları, çocuk psikiyatrisi polikliniklerine başvuru sayısı, çocuk psikiyatrisi polikliniklerinde izlem süresi, kronik tıbbi hastalıkları, ek psikiyatrik değerlendirme test mevcudiyeti olgu rapor formuna işlenmiştir.

Etik Kurul

S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (13.05.2022/09-14).

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırmaları Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi ile yapılmıştır. Analizler için anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Psikiyatrisi polikliniklerine 01.01.2011-07.02.2022 arası ICD-10 tanı kriter-

lerine göre SM (f94.0) tanısı 90 olgunun hastane kayıtlarına ulaşılmıştır. Bu olguların daha sonrasında 20 olgu dosyasında eksik veri olması nedeniyle araştırmadan çıkarılmıştır. İzlem sürecinde yaygın gelişimsel bozukluk ön tanısı olan 3 olgu süreçte bu tanıyı aldığı için araştırmadan dışlanmıştır, 1 vaka işitme kaybı tanısı olduğu için 14 vaka hafif, 1 vaka orta gelişim geriliği ve/veya mental retardasyon tanısı olması nedeniyle çalışma grubu dışında bırakılmış, çalışmanın örneklemini 51 vaka oluşturmuştur.

Olguların cinsiyet özellikleri incelendiğinde kızların erkeklere göre daha fazla tanı aldığı, tanı alma yaş ortalamasının 79.1 ($\pm 26,0$) ay olduğu saptanmıştır (**Tablo 1**). Başvuru sıklığı ve takip süresi incelendiğinde, olguların %54,9'unun (n=28) 2 ve daha az başvuru yaptığı, %60,8'inin (n=31) 1 yılın altında bir süre ile takiplerini sürdürdüğü sonucuna ulaşılmıştır (**Tablo 2**).

Tablo 1: Selektif Mutizm Olgularının Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Kız	29	56,9
Erkek	22	43,1
Yaş		
72 ay altı	22	43,1
72 ay üstü	29	56,9

Tablo 2: Selektif Mutizmli Olguların Başvuru Sayıları ve Takip Süreleri

	n	%
Başvuru sayısı		
2 ve altı	28	54,9
3 ve üstü	23	45,1
Takip süresi		
1 yıl altı	31	60,8
1 yıl üstü	20	39,2

Psikiyatrik eş tanımlar incelendiğinde olguların %39,2'sine (n=20) eşlik eden başka bir psikiyatrik bozukluk saptanmazken, %60,8'ine (n=31) en az bir psikiyatrik komorbiditenin eşlik ettiği saptanmıştır. %45,1'ine (n=23) en az bir anksiyete bozukluğunun eşlik ettiği, en sık eşlik eden anksiyete bozukluğunun %23,5'lik (n=12) oranla sosyal fobi olduğu, sonrasında yaygın anksiyete bozukluğunun %17,6 (n=9) oranında ve ayrılık anksiyetesi bozukluğunun %5,8 (n=3) oranında eşlik ettiği belirlenmiştir. Diğer psikiyatrik komorbiditeler sırasıyla %13,7 (n=7) oranında enürezis ve/veya enkoprezis, %9,8 (n=5) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, %9,8 (n=5) özgül öğrenme bozukluğu, %5,8 (n=3) depresif bozukluk ve %3,9 (n=2) karşıt olma karşıt gelme bozukluğu olarak saptanmıştır (**Tablo 3**). Tedavi uygulamaları değerlendirildiğinde olguların %76,4'ünün (n=39) farma-

koterapi ile tedavi edildiği görülmüştür. Tüm olguların %64,7'sinde (n=33) fluoksetin tercih edildiği; fluoksetin dışında kullanılan ajanlar arasında ise %5,8 (n=3) oranında sitalopram ve %3,9 (n=2) oranında sertralin tercih edildiği tespit edilmiştir. Bir olguda psikiyatrik komorbidite nedeniyle farmakolojik tedavi olarak metilfenidat ve risperdal kombinasyonu %1,9 (n=1) oranında kullanıldığı saptanmıştır (**Tablo 4**).

Cinsiyetlere göre ilaç kullanımları ve psikiyatrik komorbiditeler incelendiğinde; ilaç kullanımı açısından (p=0,583) ve psikiyatrik komorbiditeler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,427). Psikiyatrik komorbiditeler ve ilaç kullanımlarına göre başvuru sıklığı ve takip süreleri incelendiğinde; ek psikiyatrik hastalık varlığının olguların poliklinikte takipte kalma süresini uzattığı gözlenmiştir (p=0,02). Ayrıca ikili ilaç kullanımının oransal olarak başvuru sıklığını arttırdığı gözlenmiştir (p=0,02) (**Tablo 5**).

Tablo 3: Selektif Mutizmli Olgulara Eşlik Eden Komorbid Psikiyatrik Hastalıklar

	n	%
Eş tanımlar		
Sosyal anksiyete bozukluğu	12	23,5
Yaygın anksiyete bozukluğu	9	17,6
Ayrılık anksiyetesi bozukluğu	3	5,8
Enürezis ve/veya enkoprezis	7	13,7
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	5	9,8
Özgül öğrenme bozukluğu	5	9,8
Major depresif bozukluk	3	5,8
Karşıt olma bozukluğu	2	3,9

Tablo 4: Selektif Mutizmli Olgularda Tercih Edilen Farmakolojik Tedaviler

	n	%
Farmakoterapi	39	76,4
Fluoksetin	33	64,7
Sitalopram	3	5,8
Sertralin	2	3,9
Metilfenidat ve Risperidon	1	1,9

Tablo 5: Selektif Mutizm Tanılı Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırması

	Kız		Erkek			
Cinsiyet	n	%	n	%	Test İstatistikleri	p
İlaç kullanımı						
Var	23	%79,3	16	%72,7	$\chi^2=0,301$	0,583*
Yok	6	%20,7	6	%27,3		
Psikiyatrik komorbidite						
Var	19	%65,5	12	%54,5	$\chi^2=0,632$	0,427*
Yok	10	%34,5	10	%45,5		
Psikiyatrik Komorbidite	Var		Yok			
	n	%	n	%	Test İstatistikleri	p
Takip süresi						
1 yıl ve üstü	16	%51,6	4	%20	$\chi^2=5,097$	0,02*
1 yıl altı	15	%48,4	16	%80		
İkili ilaç kullanımı	Var		Yok			
	n	%	n	%	Test İstatistikleri	p
Başvuru sayısı						
3 ve üstü	6	%85,7	17	%38,6	$\chi^2=5,406$	0,02**
2 ve altı	1	%14,3	27	%61,4		

(*)Ki-kare Testi

(**)Fisher Kesin Testi

TARTIŞMA

Olguların cinsiyet özellikleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, tanı alma yaş ortalamasının ilkökul başlangıç dönemine denk geldiği saptanmıştır. Psikiyatrik komorbiditenin bulunduğu olgularda en sık eşlik eden psikiyatrik komorbiditenin anksiyete bozuklukları olduğu belirlenmiştir. Tedavi uygulamaları değerlendirildiğinde olguların büyük çoğunluğunun farmakoterapi ile tedavi edildiği görülmüştür. Farmakolojik ajanlardan da en çok fluoksetinin tercih edildiği görülmüştür. Başvuru sıklığı ve takip sürelerine göre psikiyatrik komorbiditeler ve ilaç kullanımları incelendiğinde; ek psikiyatrik hastalık varlığının olguların poliklinikte takipte kalma süresini uzattığı ve ilaç kullanım sıklığını artırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızda cinsiyetler arası tanı alma sıklığı kızlarda 1,3 kat daha fazla saptanmış olup, tanı alma yaş ortalamasının 7 yaş-7 ay olduğu bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından yapılan araştırmalarda kızlarda 1,5-2,6 kat daha sık olduğunu belirten çalışmalar mevcutken, kızlar ve erkekler arasında fark olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (8-10). Literatürde belirtilerin başlangıç yaşı ile olgunun tanı alma yaşı arasında ciddi farklılıklar olabildiği ortalama tanı alma yaşının 6,5 yaş olduğu belirtilmektedir (2). Çalışmamızda ortalama tanı alma yaşının yazın bilgisine uyumlu bir şekilde ilkökul dönemine kadar uzadığı görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda SM'li çocuklarda %48-100 oranında başka bir anksiyete bozukluğu olduğu bildirilmiş, en sık olarak sosyal fobi'nin eşlik ettiği, diğer yaygın eşlik eden anksiyete bozuklukları arasında ayrılma anksiyetesi, özgül fobi ve yaygın anksiyete bozukluğu yer almaktadır. Diğer sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar dışa atım bozuklukları, karşıt olma karşı gelme bozukluğu olduğu bildirilmiştir (8,11-13). Çalışmamızda da en sık eşlik eden komorbiditenin anksiyete bozuklukları olduğu (sırasıyla sosyal fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılık anksiyetesi bozukluğu) ve dışa atım bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, karşıt olma karşı gelme bozukluğu gibi komorbiditelerin eşlik etmesi yazını destekler niteliktedir. Tek başına SM tanısı olan olguların izlemde kalma süresinin daha düşük

olduğu gözlenmiş olup bu durumun tanıda maskelenmeyi artıracakı öngörülebilir. Mevcut belirtilerin, toplumumuzda utangaç ya da yavaş ısınan mizaç olarak görülüp normalize edilmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde farmakolojik tedavi seçeneği olarak en sık fluoksetin tercih edildiği görülmektedir (14-17). Değerlendirdiğimiz farmakolojik tedavi uygulamalarında olguların çoğunluğunun farmakoterapi ile tedavi edildiği görülmüştür. Farmakoterapi ile tedavi edilen olgularda da büyük bir oranda fluoksetin tercih edildiği saptanmıştır. Diğer tercih edilen ajanlar sitalopram ve sertralin olarak karşımıza çıkmıştır. Çalışmamız bu anlamda literatürü destekler niteliktedir. Ülkemizde, SM klinik özelliklerini ve ilaç kullanımını gözden geçiren yazın bilgisi sınırlıdır ve çalışmalar çoğunluk olgu sunumları ve olgu serileri şeklindedir. Bu çalışmada, SM tanısı ile izlenen olguların klinik, demografik, ilaç kullanım özellikleri gözden geçirilmiş olup çalışmamız ülkemiz için öncü çalışmalardan biri olma niteliği taşımakta ve literatüre katkı sağlamaktadır.

Her ne kadar çalışmamız, ülkemizde bu konuyla ilgili yürütülen az sayıdaki araştırmadan biri olma niteliği taşısa da; öncelikle, verilerin hasta dosyalarından retrospektif olarak toplanmış olması temel sınırlılıklardan biridir. Psikiyatrik tanıların yapılandırılmış görüşme yöntemleriyle konmamış olması, kontrol grubunun bulunmaması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması da çalışmamızı kısıtlayan diğer faktörlerdir.

Sonuç olarak, SM, psikiyatrik komorbiditelerin sık eşlik ettiği, psikososyal sorunların yaşam boyu devam ettiği tedavisi zor ve uzun süren bir bozukluktur. Çalışmamızın sonuçlarına bakacak olursak, çalışmaya alınan olgularda en sık eşlik eden psikiyatrik komorbiditenin anksiyete bozuklukları olduğu görülmüştür. Tedavi uygulamaları değerlendirildiğinde olguların büyük çoğunluğunun farmakoterapi ile tedavi edildiği ve en çok fluoksetinin tercih edildiği görülmüştür. Başvuru sıklığı ve takip sürelerine göre psikiyatrik komorbiditeler ve ilaç kullanımları incelendiğinde; ek psikiyatrik hastalık varlığının olguların poliklinikte kalma süresini uzattığı ve ilaç kullanım sıklığını artırdığı saptanmıştır. SM alanında yetersiz bilimsel veriler ve diğer çocukluk çağı psikiyatrik bozukluklarında gü-

venliği kanıtlanmış verilerin kullanılıyor olması kanıta dayalı çıkarımda bulunmayı kısıtlamakta, erken tanı ve tedavi şansını azaltmaktadır. Bu alanda yapılacak ileri araştırmalar ebeveynlerin ve klinisyenlerin farkındalığını artırarak, değerlendirme ve müdahale seçeneklerini belirleme ve çeşitlendirme açısından fayda sağlayabilir ve gidişata olumlu katkılarda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC.2013;55(3):220-3.
2. Ford MA, Sladeczek IE, Carlson J, Kratochwill TR. Selective mutism: phenomenological characteristics. *Sch Psychol Q.* 1998;13(3):192–227.
3. Standart S, Couteur AL. The Quiet Child: A Literature Review of Selective Mutism. *Child Adolesc Ment Health.* 2003Nov;8(4):154-160.
4. Kumpulainen K, Räsänen E, Raaska H, Somppi V. Selective mutism among second-graders in elementary school. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1998;7(1):24–9.
5. Bergman RL, Piacentini J, McCracken JT. Prevalence and description of selective mutism in a school-based sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(8):938–46.
6. Chavira DA, Stein MB, Bailey K, Stein MT. Child anxiety in primary care: prevalent but untreated. *Depress Anxiety.* 2004;20(4):155–64.
7. Kristensen H, Selective mutism and comorbidity with developmental disorder/delay, anxiety disorder, and elimination disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(2):249–56.
8. McInnes A, Manassis K. When silence is not golden: an integrated approach to selective mutism. *Semin Speech Lang.* 2005;26(3):201-10.
9. Steinhausen H-C, Juzi C. Elective mutism: an analysis of 100 cases. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(5):606–14.
10. Dummit ES, Klein RG, Tancer NK, Asche B. Systematic assessment of 50 children with selective mutism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(5):653–60.
11. Yeganeh R, Beidel DC, Turner SM, et al. Clinical distinctions between selective mutism and social phobia: an investigation of childhood psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42(9):1069–75.
12. Black B, Uhde TW. Psychiatric characteristics of children with selective mutism: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34(7):847–56.
13. Cohan SL, Chavira DA, Stein MB. Practitioner review: psychosocial interventions for children with selective mutism: a critical evaluation of the literature from 1990–2005. *J Child Psychol Psychiatr.* 2006;47(11):1085–97.
14. Pionek Stone B, Kratochwill TR, Sladeczek I, Serlin RC. Treatment of selective mutism: a best-evidence synthesis. *Sch Psychol Q.* 2002;17(2):168–90.
15. Kaakeh YS, Janice L. Treatment of selective mutism: focus on selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacotherapy.* 2008;28(2):214–24.
16. Carlson JS, Kratochwill TR, Johnston H. Prevalence and treatment of selective mutism in clinical practice: a survey of child and adolescent psychiatrists. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1994;4(4):281–91.
17. Perçinel I. ve Yazıcı KU, Okul Öncesi Dönem Selektif Mutizm Vakalarında Fluoksetin Tedavisi: İki Olgu Eşliğinde Tartışma *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 2014;21(2):123-30.

AKCİĞER GRAFİSİ İLE AZYGOS LOB SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE FREQUENCY OF AZYGOS LOBE WITH CHEST X-RAY

Esra ARSLAN AKSU

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Azigos lob (AL), sağ akciğer üst lobunda görülen anatomik bir varyasyondur ve azigos fissür tarafından geri kalan akciğer dokusundan ayrılır. Bu fissür, azigos veni, visceral ve parietal plevrayı içerir. AL'nin kendine ait bir sekonder bronşu bulunmadığından gerçek bir lob olarak kabul edilmez. AL genellikle asemptomatik olmakla birlikte, intrapulmoner brakiyosefalik ven, özofageal atrezi ve ekstrapulmoner sekestrasyon gibi anomalilerle birlikte görülebilir. Klinik pratikte, AL'nin ayırıcı tanıda akılda tutulması ve toraks girişimleri öncesinde olası komplikasyonların önlenmesi açısından farkındalık önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmada, Aralık 2022 - Aralık 2024 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve akciğer grafisi çekilen 24.494 hastanın radyografileri değerlendirilerek AL prevalansı ve tipleri araştırılmıştır. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedilmiş, AL tipleri ise azygos ven ile ilişkisine göre Tip A, Tip B ve Tip C olarak sınıflandırılmıştır.

BULGULAR: Toplam 24.494 akciğer grafisi incelendiğinde, AL sıklığı %0,68 (n=167) olarak saptanmıştır (erkeklerde %0,75, n=89; kadınlarda %0,61, n=78). AL tespit edilen hastaların ortalama yaşı $48,1 \pm 15,6$ yıl olarak bulunmuştur. AL tiplerinin dağılımı ise Tip A %6 (n=10), Tip B %41,3 (n=69) ve Tip C %52,7 (n=88) şeklinde idi. Cinsiyet ile AL tipi arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup, hem erkeklerde hem de kadınlarda en yaygın tipin Tip C olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, daha önce akciğer grafisi kullanılarak yapılan çalışmalara kıyasla AL saptanma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılan çalışmalarda AL'nin daha yüksek oranlarda tespit edildiği bildirilmiştir, bu da standart akciğer grafisi ile bazı vakaların gözden kaçabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ: AL, özellikle preoperatif değerlendirmelerde dikkat edilmesi gereken bir anatomik varyasyondur. Direk akciğer grafisi ile tanı konulabilmesine rağmen, bilgisayarlı tomografi daha yüksek tanılabilirliğe sahiptir. Ayrıca, AL'nin bazı konjenital malformasyonlarla birlikte görülebileceği unutulmamalıdır. Çalışmamız, bu anatomik varyasyon ile ilgili farkındalığı artırmayı ve özellikle preoperatif değerlendirmelerde akciğer grafilerinin daha dikkatli incelenmesi gerektiğini vurgulamayı amaçlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELE: Azigos lob, Azigos fissure, Azigos ven, Anatomik varyasyon.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The azygos lobe (AL) is an anatomical variation observed in the upper lobe of the right lung, separated from the remaining lung tissue by the azygos fissure. This fissure contains the azygos vein, visceral, and parietal pleura. Awareness of this variation is crucial for anatomists and clinicians, as it is mostly asymptomatic but has been associated with anomalies such as intrapulmonary brachiocephalic vein, esophageal atresia, and extrapulmonary sequestration. In clinical practice, recognizing AL is essential for differential diagnosis and preoperative evaluations to prevent complications during thoracic procedures.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective study assessed the prevalence and classification of AL using chest radiographs of 24,494 patients who visited the pulmonary disease outpatient clinic of Samsun Training and Research Hospital between December 2022 and December 2024. Patient demographic data, including age and gender, were recorded, and AL types were classified as Type A, Type B, or Type C based on its relationship with the azygos vein.

RESULTS: Among the 24,494 chest radiographs analyzed, AL was identified in 0.68% (n=167) of cases (male: 0.75%, n=89; female: 0.61%, n=78). The distribution of AL types was as follows: Type A (6%, n=10), Type B (41.3%, n=69), and Type C (52.7%, n=88). No significant difference was observed between genders in terms of AL type, though Type C was the most common in both males and females. The prevalence of AL in our study was higher than previous studies using chest radiographs. Studies using computed tomography have reported higher rates of AL detection, suggesting that some cases may be missed with standard chest X-rays.

CONCLUSIONS: AL is an important anatomical variation that should be considered, particularly in preoperative evaluations. While it can be diagnosed using chest radiographs, computed tomography has a higher diagnostic value. AL may be associated with congenital malformations, emphasizing the need for careful radiological assessment. This study aims to raise awareness of AL and highlight the importance of meticulous preoperative imaging evaluations.

KEYWORDS: Azygos lobe, Azygos fissure, Azygos vein, Anatomical variation.

Geliş Tarihi / Received: 02.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 21.08.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Esra ARSLAN AKSU

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: dresraarslan07@gmail.com

Orcid No: 0000-0003-04481801

Etik Kurul / Ethical Committee: Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu (05.02.2025/3-8).

GİRİŞ

Azigos lob (AL) sağ akciğer üst lobunda görülen anatomik bir varyasyondur. Azigos lob, azygos fissür ile diğer geriye kalan akciğer dokusundan ayrılır. Azigos fissürü: azigos veni ,visseral ve parietal plevrayı içerir. Azigos lobun kendisine ait sekonder bronşu bulunmadığından, gerçek bir lob olarak kabul edilmez.

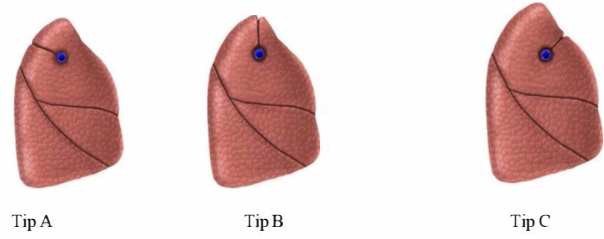
AL 1777 yılında Wrisberg tarafından tanımlanmıştır (1). Bu varyasyonu tanımlamak için farklı terminolojiler kullanılmıştır. "Wrisberg lobu", "lobus vena azygos" ve "pulmonary lobe of azygos vein" bu terimlerden bazılarıdır (2,3). Anatomistler ve klinisyenlerin azigos lobu ile ilgili farkındalığa sahip olmaları önemlidir. AL çoğunlukla asemptomiktir. Ancak intrapulmoner brakioyosefalik ven, ösofagal atrezi ve ekstrapulmoner sekestrasyon gibi anomalilerle birlikte görüldüğü olgular da bildirilmiştir (4-6).

Klinik önemi; ayırıcı tanıda diğer akciğer patolojileri ile karışabileceği ve toraks ile ilgili girişimsel işlemler öncesinde komplikasyonlara yol açabileceği için dikkate alınması gerektiğidir. AL akciğer grafisinde akciğer apeksinden başlayarak sternuma doğru uzanan dışbükey bir çizgi şeklinde izlenir. Azigos lobun tiplendirmesi akciğer apeksi ile azigoz venin çizdiği hat arasındaki ilişkiye göre yapılır.

Literatürde akciğer grafisi ile AL prevalansını değerlendiren çalışmaların büyük çoğunluğunun olgu sunumu şeklinde yapıldığı görülmektedir . Bu çalışmada, diğer çalışmaların aksine geniş bir hasta popülasyonunda bu varyasyonun prevalans ve tiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Aralık 2022 – Aralık 2024 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne herhangi bir neden ile başvuran hastaların değerlendirilmesiyle yapıldı. Akciğer grafisi çekilen 24494 hastanın akciğer grafileri retrospektif olarak değerlendirildi. Akciğer grafileri değerlendirilirken uygun teknikte çekilmeyen akciğer grafileri değerlendirmeye alınmadı. 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri ile akciğer grafilerindeki azigos lob tipleri incelendi. Azigos lob tipleri; Tip A, Tip B ve Tip C olarak sınıflandırıldı. (**Şekil 1**).



Tip A : Azigoz ven apeksin lateraline doğru hat çizer|

Tip B : Azigoz ven apekse doğru vertikal seyir gösterir.

Tip C: Azigoz ven apeksin lateraline , mediastinel alana doğru uzanır

Şekil 1: Azygos lob tipleri

Tip A (klasik/gerçek azygos lob) en sık gözlenen formdur. Bu varyantta azygos ven, akciğer apeksi içerisine doğru ilerlerken belirgin bir plevral duplikasyon oluşturur ve azygos fissür meydana gelir. Fissür içerisinde venöz yapı tipik olarak "teardrop" konfigürasyonunda izlenir. Fissür tarafından çevrelenen akciğer parankimi gerçek anlamda aksesuar bir lob niteliğindedir. Bilgisayarlı tomografide ince, kavisli bir fissür hattı ve içerisinde yer alan vasküler yapı karakteristiktir. Tip B varyantında azygos ven daha medial yerleşimlidir. Plevral kıvrım oluşumu inkomplet olup fissür yüzeyel veya parsiyel olarak izlenir. Bu nedenle tam gelişmiş bir aksesuar lobdan söz edilemez. Görüntülemelerde kısmi fissür oluşumu ve mediale yer değiştirmiş venöz yapı dikkat çeker. Tip C'de belirgin bir azygos fissür oluşumu bulunmaz. Azygos ven anormal bir seyir gösterebilmekle birlikte plevral duplikasyon gelişmediği için azygos lob görünümü oluşmaz. Radyolojik olarak yalnızca venin varyatif yerleşimi izlenir ve fissüral yapı saptanmaz.

Etik Kurul

Çalışmanın etik kurul onayı Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.02.2025 tarihinde 2025/3/8 karar no ile verilmiştir.

BULGULAR

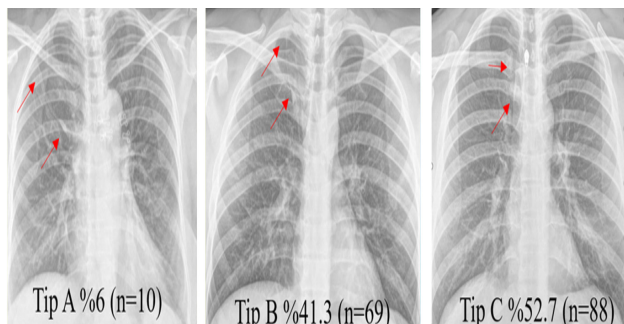
Çalışma kapsamında toplam 24,494 poliklinik hastasına ait akciğer grafileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 11,767'si (%48) erkek, 12,727'si (%52) kadın idi. İncelenen akciğer grafilerinde azigos lob prevalansı %0,68 (n=167) olarak saptandı. Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde, erkek hastalarda azigos lob sıklığı %0,75 (n=89), kadın hastalarda ise %0,61

(n=78) olarak bulundu. Erkeklerde görülme oranı sayısal olarak daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Azigos lob saptanan hastaların yaş ortalaması $48,1 \pm 15,6$ yıl idi. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadın hastalarda ortalama yaş $48,9 \pm 15,6$ yıl, erkek hastalarda ise $47,4 \pm 15,7$ yıl olarak hesaplandı. Yaş dağılımı açısından cinsiyetler arasında belirgin bir fark gözlenmedi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Azigos loblu olguların demografik özellikleri

Yaş	48,1±15,6
Cinsiyet	
Erkek (n %)	11767 (48)
Kadın (n %)	12727 (52)
Azygos lob tipi	
Tip A (n %)	10 (6)
Tip B (n %)	69 (41,3)
Tip C (n %)	88 (52,7)
Azygos lob cinsiyet dağılımı	
Erkek (n %)	89 (0,75)
Kadın (n %)	78 (0,61)

Azygos lob tiplerinin dağılımı incelendiğinde, en sık görülen tipin Tip C olduğu saptandı. Buna göre Tip A %6 (n=10), Tip B %41,3 (n=69) ve Tip C %52,7 (n=88) oranında idi (**Şekil 2**). Cinsiyet ile azygos lob tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hem kadın hem de erkek hastalarda en sık saptanan varyant Tip C olup, bu dağılım her iki cinsiyette de benzer özellik göstermekteydi



Şekil 2: Azygos lob tiplerinin görülme oranları

TARTIŞMA

Çalışmamızda 24.494 hastanın akciğer grafileri değerlendirildi. Bu hasta sayısı literatürde bu konuda yapılan çalışmalar arasında üst sıralarda yer almaktadır (7). Akciğer grafisi ile yapılan çalışmalarda AL saptanma oranı genellikle düşük bulunurken, bizim çalışmamızda bu oran daha yüksek (%0,68) saptanmıştır (8,9). Bilgisayarlı tomografi ile yapılan çalışmalarda ise AL saptanma oranı daha yüksek bildirilmiştir (10-14). Bu durum, azigos fissür görüntüsünün direk grafide gözden kaçabilmesi ile açıklanabilir.

Azigos lobun, sağ arka kardinal venin (üst azigos venin öncüsü) akciğer apeksi üzerinden değil, içinden geçerek hilusa göç etmesi ile oluştuğu bilinmektedir (15,16). Gelişen akciğer ile azigos ven öncüsünün konumsal ilişkisini daha iyi anlayabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bazı çalışmalarda, azigos lobun belirli konjenital anomalilerle birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (7). Özellikle Turner sendromu, bronkojenik kist ve konjenital kalp hastalıklarında normal popülasyona göre dokuz kat fazla görüldüğü saptanmıştır (17). Çalışmamızda konjenital anomalisi olan bir hastaya rastlanmamıştır.

Pediyatrik hasta grubunda yapılan bir çalışmada da akciğer grafileri retrospektif olarak taranmış ve benign anomaliler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada farklı anomalilerin yanında toplam 454 hasta içinde 8 azigos lob saptanmıştır (18). Azigos lobun farkındalığının artması özellikle cerrahi prosedürler öncesinde önemlidir. İntraoperatif komplikasyonlar gelişmemesi için cerrahın bu varyasyon ile ilgili bilgisi olması gereklidir. Video eşliğinde yapılan torakoskopi (VATS) ile sempatektomi sırasında AL varlığı cerrahın işini zorlaştırabilir. Yapılan bir çalışmada saptanan yedi AL olgusunun beşi preoperatif değerlendirme sırasında iki olgu ise intraopertaif olarak belirlenmiştir (19). Cerrahi işlem bittikten sonra ekatire edilen AL'un eski pozisyonuna getirilerek işlemin sonlandırılması önerilmektedir (20). Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmamızın kısıtlılığı değerlendirilen akciğer grafilerinin çekim tekniğinin bazı hastalarda değişkenlik göstermesidir. Uygun teknikle çekilmeyenler çalışmaya alınmadığı için tespit edilen azigos lob sayısı daha az saptanmış olabilir.

Sonuç olarak azigos lob özellikle preoperatif değerlendirilmede dikkat edilmesi gereken anatomik bir varyasyondur. Direk grafi ile tanı koyulabilir. Ancak bilgisayarlı tomografinin tanısal değeri daha fazladır. AL'un başka konjenital malformasyonlarla birlikte olabileceği de akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda bu anatomik varyasyon ile ilgili farkındalığı artırmayı ve özellikle preoperatif değerlendirmelerde bu açıdan grafilerin daha dikkatli incelenmesini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Wrisberg HA. Observationes anatomicae de vena azyga duplici. 1st ed. Gottingae.1778.
2. Suess E. Zur röntgenologie des lobus venae azygae. Med Klin. 1928;24:1790–2.
3. Anson BJ, Siekert RG, Richmond TE, Bishop WE. The accessory pulmonary lobe of the azygos vein. Q Bull Northwest Univ Med Sch. 1950;24:285–90.
4. Arslan G, Çubuk M, Özkaynak C, Sindel T, Lüleci E. Intrapulmonary right brachiocephalic vein associated with azygos lobe. Clin Imaging. 2000;24:84–5.
5. Eradi B, Cusick E. Azygos lobe associated with esophageal atresia: A trap for the unwary. J Pediatr Surg. 2005;40:e11–2.
6. Koksall Y, Unal E, Aribas OK, Oran B. An uncommon extrapulmonary sequestration located in the upper posterior mediastinum associated with the azygos lobe in a child. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:1110–1.
7. Yurasakpong L, Yammine K, Limpanuparb T, et al. The prevalence of the azygos lobe: A meta-analysis of 1,033,083 subjects. Clin Anat. 2021;34:872–83.
8. Jonescu N, Ionescu G. Congenital thoracic defects demonstrated by radiophotography. Pneumoftiziologia. 1991;40:69–74.
9. Zubarenko O, Koval L, Doykova K, et al. Orphan disease in structure of recurrent lower respiratory tract diseases in children from one to five. ARS Med Tomitana. 2017;23:66–71.
10. Heřmanova Z, Čtvrtlík F, Heřman M. Incomplete and accessory fissures of the lung evaluated by high-resolution computed tomography. Eur J Radiol. 2014;83:595–9.
11. Özdemir L, Özdemir B, Duman T. Prevalence of an azygos lobe using thoracic computed tomography. Cyprus J Med Sci. 2016;1:55–7.
12. Song X, Lu Z, Zhu L, et al. Morphologic analysis of congenital heart disease with anomalous tracheobronchial arborization. Ann Thorac Surg. 2020;4:1387–95.
13. de Bakker HM, Tijsterman M, de Bakker-Teunissen OJ, Soerdjbalie Maikoe V, van Hulst RA, de Bakker BS. Prevalence of pulmonary bullae and blebs in postmortem CT imaging with potential implications for diving medicine. Chest. 2020;157:916–23.
14. Al-Mnayyis A, Al-Alami Z, Altamimi N, et al. Azygos lobe: Prevalence of an anatomical variant and its recognition among postgraduate physicians. Diagnostics. 2020;10:470.
15. Salve V, Atram J, Mhaske Y. Azygos lobe presenting as right para-tracheal shadow. Lung India. 2015;32:85–6.
16. Tran CT, Lui F. Anatomy, thorax, lung azygos lobe. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2026 Apr 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538312/>
17. Wang L, Zhao F, Liu H, Chen L. Clinical characteristics of 50 children with azygos lobe: a retrospective study. Eur J Pediatr. 2021;180(8):2687–91.
18. Aslan A, Aslan M, Soysal A, Akpınar İN. Pediatrik yaş grubunda akciğer grafisi bulguları. Kocatepe Tıp Derg. 2015;15(1):32–40.
19. de Andrade Filho LO, Kuzniec S, Wolosker N, et al. de Campos JRM. Technical difficulties and complications of sympathectomy in the treatment of hyperhidrosis: An analysis of 1731 cases. Ann Vasc Surg. 2013;27:447–53.
20. Kauffman P, Wolosker N, de Campos JRM, et al. Azygos lobe: A difficulty in video-assisted thoracic sympathectomy. Ann Thorac Surg. 2010;89:e57–9.

SUBAKUT TİROİDİTLİ HASTALARDA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN D VİTAMİNİ DÜZEYİ VE HEMOGRAM BAZLI PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

RELATIONSHIP OF INFLAMMATION MARKERS WITH VITAMIN D LEVELS AND HEMOGRAM-BASED PARAMETERS IN PATIENTS WITH SUBACUTE THYROIDITIS

İlkan ÇERÇİ KOÇAR¹, Mehmet SÜLE¹, Mehmet Can ERİŞEN², Ramazan GEN¹, Kerem SEZER¹, Esen AKBAY¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Subakut tiroidit, tiroidin ağrılı inflamatuvar bir hastalığı olup tanı ve takibinde başlıca C Reaktif Protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), vb. laboratuvar parametreleri kullanılmaktadır. Tanı anındaki ortalama trombosit hacmi/trombosit oranı (MPO), platelet lenfosit oranı (PLO), nötrofil lenfosit oranı (NLO), monosit lenfosit oranı (MLO), sistemik inflamatuvar indeks (SII) gibi bazı hemogram kaynaklı indeksler ve D vitamini düzeyi ile bu iki inflamatuvar parametre arasındaki ilişkiyi inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2015-2022 yılları arasında Mersin Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğe başvurup subakut tiroidit tanısı alan 107 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hemogram, ESR, CRP, tiroid fonksiyon testleri ve D vitamini düzeyleri kaydedildi. İnflamasyon parametreleri ile D vitamini düzeyi ve hemogram parametreleri arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya 75 kadın, 32 erkek toplamda 107 hasta alındı. Kadınların D vitamini düzeyi 21,3 µg/L, erkeklerin düzeyi 22,72 µg/L idi. Hastaların CRP ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde bir korelasyon vardır ($r=-0,313$, $p=0,001$). CRP ile NLO, PLO, SII arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde bir korelasyon vardır (sırasıyla $r=0,337$, $p<0,001$; $r=0,403$, $p<0,001$; $r=0,403$, $p<0,001$).

SONUÇ: Bu çalışmaya göre CRP ile D vitamini düzeyi arasında negatif yönde bir korelasyon varken NLO, PLO ve SII parametreleri ile pozitif yönde korelasyon mevcuttur. Hastalığın akut fazındaki inflamatuvar yükü doğru bir şekilde göstermeleri nedeni ile ucuz ve kolay erişilebilir hemogram temelli bu parametreler kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMELE: D vitamini, Hemogram, Nötrofil lenfosit oranı (NLO), Platelet lenfosit oranı (PLO), Subakut tiroidit.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Subacute thyroiditis is a painful inflammatory disease of the thyroid in which parameters such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C Reactive Protein (CRP) are used in diagnosis and follow-up. We examined some hemogram-based indices such as neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), monocyte lymphocyte ratio (MLR), mean platelet volume/platelet ratio (MPO), systemic inflammatory index (SII) at the time of diagnosis and the relationship between vitamin D levels and these two inflammatory parameters.

MATERIAL AND METHODS: Between 2015 and 2022, 107 patients who presented to the Endocrinology clinic of Mersin University and were diagnosed with subacute thyroiditis were included in the study. Hemogram, ESR, CRP, thyroid function tests and vitamin D levels were recorded. The relationships between inflammation parameters, vitamin D levels and hemogram parameters were evaluated.

RESULTS: A total of 107 patients, 32 men and 75 women, were included in the study. The vitamin D level of women was 21.3 µg/L and that of men was 22.72 µg/L. There was a statistically significant, negative correlation between CRP and vitamin D levels ($r=-0.313$, $p=0.001$). There is a statistically significant, positive, weak correlation between CRP and NLR, PLR and SII ($r=0.337$, $p<0.001$; $r=0.403$, $p<0.001$; $r=0.403$, $p<0.001$, respectively).

CONCLUSIONS: According to this study, there is a negative correlation between CRP and vitamin D levels, while there is a positive correlation with NLR, PLR and SII parameters. These cheap and easily accessible hemogram-based parameters can be used because they accurately indicate the inflammatory burden in the acute phase of the disease.

KEYWORDS: Vitamin D, Hemogram, Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), Platelet lymphocyte ratio (PLR), Subacute thyroiditis.

Geliş Tarihi / Received: 24.09.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 21.08.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. İlkan ÇERÇİ KOÇAR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

E-mail: dr.ilkan_33@hotmail.com

Orcid No (sırasıyla): 0000-0002-8047-4956, 0000-0002-4860-6349, 0009-0006-1976-2787, 0000-0001-6558-6354, 0000-0003-4160-7610, 0000-0003-3819-5061

Etik Kurul / Ethical Committee: Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (04.01.2023/18).

GİRİŞ

Subakut tiroidit (SAT) (granülomatöz tiroidit, dev hücreli tiroidit veya de Quervain tiroidit olarak da adlandırılır) etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber muhtemelen tanıdan yaklaşık 2-6 hafta önce geçirilmiş bir viral enfeksiyona bağlı tetiklenen tiroidin inflamatuvar, ağrılı bir hastalığıdır. Genel olarak SAT oluşumunun viral enfeksiyon veya otoimmün yanıt ile ilişkili olduğuna ve bu durumun insan lökosit antijeni (HLA) ile ilgili olduğuna inanılır (1,2).

Hastalığın tanısı klinik ve laboratuvar bulgularının beraber değerlendirilmesiyle konur. Genellikle önemli ölçüde yüksek CRP ve ESR seviyelerinin eşlik ettiği inflamatuvar duruma şiddetli boyun ağrısı, halsizlik, kas ve eklem ağrıları ve yüksek ateş gibi semptomlar eşlik eder (3).

SAT, genellikle üç fazlı seyreder ve kendi kendini sınırlar. Akut inflamatuvar süreç ilk aşamada tiroid foliküllerini destrükte ederek tiroid hormonları dolaşıma salınır ve tirotoksikozaya neden olur. Daha sonra, tiroidde depolanan tiroid hormonu tükenir ve tipik bir hipotiroidizm aşaması meydana gelir. Son olarak da hastalık şiddeti azaldıkça tiroid hormonu ve tiroid stimulan hormon (TSH) seviyeleri, normale döner (4). Ama bazı hastalarda takipte nüks veya kalıcı hipotiroidizm görülebilir (3).

Tam kan sayımı, periferik kan hücrelerinin sayısı ve morfolojisi hakkında bilgi sağlayan, düşük maliyetli ve kolay erişilebilir bir testtir. NLO, PLO, monosit lenfosit oranı (MLO), MPO, SII gibi bazı kan hücresi kaynaklı indeksler inflamatuvar hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, karsinom ve romatizmal hastalıklar için biyobelirteçler olarak önerilmiştir (5,6).

Subakut tiroiditli hastalarda da NLO ve PLO değerleri akut fazda ESR ve CRP gibi en yaygın akut faz reaktanları ile pozitif korelasyon gösterilemekte ve hastalığın aktif döneminde anlamlı olarak yüksek bulunabilmektedir (7).

Yeni inflamatuvar biyobelirteçlerden olan SII yakın zamanda tanımlanmıştır. NLO ve PLO'ya kıyasla kolorektal ve özofagus kanserli hastalarda kötü prognozu daha kesin olarak öngördüğü bulunmuştur (8,9).

Kemik ve mineral homeostazi için gerekli olan bir sekosteroid hormon olan D vitamininin biyolojik olarak aktif formunun, hücre büyümesi ve farklılaşması, hücre çoğalması, apoptoz, anjiyogenez üzerinde etkisi vardır. Ayrıca immün düzenleyici ve anti-enflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (10,11).

İnsanlarda düşük D vitamini seviyeleri ile tiroid hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma vardır. Kanıtların çoğu, D vitamini eksikliği ile hipotiroidizm gelişimi, yüksek tiroid antikör titreleri ve tiroid kanserine sahip olma veya gelişme riskinin artması arasında bir ilişkiye işaret etmektedir (12).

Bağışıklık sistemi hücrelerinde D vitamini reseptörünün varlığı, D vitamini eksikliğinin inflamatuvar hastalıkları tetikleyebileceğini göstermektedir. Ayrıca subakut tiroiditli hastalarda vitamin D düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olabilmektedir (13). Biz de inflamatuvar aktivitenin yüksek olduğu subakut tiroiditli hastalarda kolay erişilebilir hemogram temelli inflamasyon parametreleri olan NLO, PLO ve Ortalama Trombosit Hacı (MPV), SII ve D vitamini düzeyinin tanı, tedavi yanıtı ve prognozu öngören CRP ve ESR gibi temel belirteçlerle olan ilişkisini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli bir çalışmadır. 2015-2022 yılları arasında Mersin Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvuran, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan ve hastane otomasyon sisteminden dosya verilerine tam erişilen 107 subakut tiroidit tanılı hasta çalışmaya alınmıştır. Subakut tiroidit tanısı boyun, çene veya kulak ağrısı, ateş, boyunda şişlik, halsizlik, tirotoksik semptomların olması gibi tipik öykü, artmış ESR ve CRP gibi laboratuvar bulguları, fizik muayene ve tiroid bezinin yaygın büyümesi, doppler ultrasonografide tiroid kanlanmasının azaldığı sınırları belirgin olmayan hipoeoik alanlar gibi karakteristik ultrasonografi bulgularıyla konulmuştur. Gebe hastalar, hematolojik hastalık öyküsü olanlar, hematolojik ya da solid organ malignitesi olanlar, 18 yaş altı olanlar, son aylarda başka nedenle steroid alanlar, şiddetli böbrek, akciğer veya karaciğer hastalığı, devam eden

enfeksiyon, kronik inflamatuvar hastalık veya otoimmün hastalığı olanlar, D vitamini düzeyini etkileyecek herhangi bir hastalığı olanlar ve D vitamini düzeyini etkileyebilecek tedavi (örn. antikonvülsanlar, deksametazon, rifampisin) almakta olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların tanı anındaki demografik verileri ve laboratuvar parametreleri (hemogram, tiroid fonksiyon testleri ve akut faz değerleri, D vitamini gibi) kayıt altına alınmıştır. Nüks gelişimi takiplerde hastada ağrının tekrarlama, akut faz reaktanlarının tekrar artması ve klasik ultrasonografik SAT bulgularının saptanması ile konulmuştur. SAT'lı hastalardan hipotiroidi fazı en az altı aydır devam eden ve bu dönemde sürekli levotiroksin tedavisi ihtiyacı olan hastalar kalıcı hipotiroidizm olarak kabul edilmiştir.

Altıncı aydan sonra yapılan tiroid fonksiyon testlerine göre kalıcı hipotiroidi gelişenler ve takiplerde nüks gelişen hastalar kayıt altına alınmıştır. Başlangıç hemogram parametreleri ve D vitamini düzeyi ile akut faz reaktanları, nüks, kalıcı hipotiroidi gelişimi arasındaki korelasyonlar değerlendirilmiştir.

Hastaların tanısında 8 saatlik açlık sonrası alınan rutin laboratuvar yöntemleri ile çalışılan kan örnekleri değerlendirildi. Testlerin referans değerleri şu şekildedir. Vitamin D eksikliği <20 ng/ml olarak kabul edildi.

NLO, PLO, SII şu formüller kullanılarak hesaplanmıştır:

$NLO = \text{nötrofil/lenfosit}$, $PLO = \text{platelet/lenfosit}$, $SII = (\text{nötrofil} \times \text{platelet}) / \text{lenfosit}$.

Etik Kurul

Bu çalışma için, Mersin Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 04/01/2023 ve Karar no: 2023/18 Onay no:2238483).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktararak analiz edilmiştir. Analizler STATISTICA versiyon 13.3 yazılımı (TIBCO Software Inc. CA, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli verilerin normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadıkları Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir.

Sürekli değişkenler normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda ortalama $\pm$ standart sapma, sağlanmadığı durumda medyan[min.-max.] şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. İki bağımsız grup karşılaştırılmasında normallik varsayımı sağlanmadığında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sağlandığı durumda Independent Sample t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Ki-kare testinden yararlanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. Saçılım grafiğinin çizilmesinde JASP 0.16.1.0 programından yararlanılmıştır. P<0,05 istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 32 erkek 75 kadın toplam 107 hasta alınmıştır. Hastaların tanı anındaki demografik verileri ve laboratuvar parametreleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Kadınların ortalama D vitamini düzeyi 21,3 µg/L, erkeklerin düzeyi 22,72 µg/L'dir. Hastaların 46'sında D vitamini eksikliği mevcutken 86'sının D vitamini düzeyi 30'un altındadır (D vitamini yetersizliği). Takiplerde hastaların %24'ünde kalıcı hipotiroidi ve %11'inde nüks gelişmiştir. Hastaların %52,3 (56 hasta) NSAİİ (Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaç) tedavisi alırken %47,7'si (51 hasta) steroid tedavisi almıştır. Steroid tedavisi alan hastaların %13,7'sinde kalıcı hipotiroidi gelişirken NSAİİ tedavi grubunda bu oran %46,4'tür.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri ve laboratuvar parametreleri

Hasta özellikleri	Ortalama $\pm$ SS (Min-Max)
Yaş (yıl)	46,34 $\pm$ 10,14
Kalıcı hipotiroidi	26 (%24)
Rekürrens	12 (%11)
Mevsim	
İlkbahar	13 (%16)
Yaz	18 (%22,2)
Sonbahar	28 (%34,6)
Kış	22 (%27,2)
Cinsiyet	
Kadın	75 (%70)
Erkek	32 (%30)
Tedavi süresi (Ay)	4 (1-16)
TSH (mIU/mL)	1,52 $\pm$ 6,55
Vitamin D (ng/ml)	21,73 $\pm$ 8,8
ESR (mm/saat)	39,24 $\pm$ 28,84
CRP (mg/L)	38,51 $\pm$ 41,86
PLO	173,8 $\pm$ 81
NLO	3,01 $\pm$ 2,36
SII	1132 $\pm$ 957

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, TSH: tiroid stimulan hormon, SII: sistemik inflamatuvar indeks, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Hastaların CRP ile D vitamini seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde zayıf bir korelasyon varken ($r=-0,313$, $p=0,001$), CRP ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde, orta düzeyde bir korelasyon varken T4 arasında pozitif yönde korelasyon vardır (Sırasıyla $r=-0,529$, $p<0,001$; $r=0,608$, $p<0,001$). CRP ile NLO, PLO, SII arasında ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, zayıf düzeyde bir korelasyon vardır (sırasıyla $r=0,337$, $p<0,001$; $r=0,403$, $p<0,001$; $r=0,403$, $p<0,001$). SII ile NLO ve PLO arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, sırasıyla çok yüksek ve yüksek düzeyde bir korelasyon vardır ($r=0,917$, $p<0,001$; $r=0,796$, $p<0,001$) (**Tablo 2**).

Tablo 2: Subakut tiroiditli hastalarda inflamatuvar parametreler, D vitamini ve tiroid hormonları arasındaki korelasyon analizi.

		D_Vitamini	TSH	T4	CRP	ESR	NLO	PLO	SII
D_Vitamini	r	1,000	,200*	-,116	-,313**	-,234*	-,088	-,095	-,074
	p	.	,038	,236	,001	,015	,368	,330	,449
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
TSH	r	,200*	1,000	-,833**	-,529**	-,444**	-,178	-,333**	-,298**
	p	,038	.	,000	,000	,000	,067	,000	,002
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
T4	r	-,116	-,833**	1,000	,608**	,548**	,233*	,367**	,346**
	p	,236	,000	.	,000	,000	,016	,000	,000
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
CRP	r	-,313**	-,529**	,608**	1,000	,762**	,337**	,403**	,403**
	p	,001	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
ESR	r	-,234*	-,444**	,548**	,762**	1,000	,153	,385**	,281**
	p	,015	,000	,000	,000	.	,116	,000	,003
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
NLO	r	-,088	-,178	,233*	,337**	,153	1,000	,715**	,917**
	p	,368	,067	,016	,000	,116	.	,000	,000
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
PLO	r	-,095	-,333**	,367**	,403**	,385**	,715**	1,000	,796**
	p	,330	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
SII	r	-,074	-,298**	,346**	,403**	,281**	,917**	,796**	1,000
	p	,449	,002	,000	,000	,003	,000	,000	.
	N	107	107	107	107	107	107	107	107

*. Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (çift yönlü).

**. Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (çift yönlü).

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, TSH: tiroid stimulan hormo, SII: sistemik inflamatuvar indeks
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP-C reaktif protein

ESR ile TSH ve D vitamini seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönde korelasyon vardır ($r=-0,444$, $p<0,00$; $r=-0,234$, $p=0,015$) (**Tablo 3**). ESR ile T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde bir korelasyon varken PLO ve SII arasında zayıf bir korelasyon vardır ($r=0,548$, $p<0,001$; $r=0,385$, $p<0,001$; $r=0,281$, $p=0,003$).

D vitamini ile TSH arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde çok zayıf bir korelasyon varken ($r=0,200$ $p=0,038$), D vitamini düzeyi ile NLO, PLO ve SII arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,368$, $p=0,330$, $p=0,449$). Nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların D vitamini

ni seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,749$). Benzer şekilde ve kalıcı hipotiroidizm gelişmiş ve gelişmemiş hastaların da D vitamini seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,884$).

Kalıcı hipotiroidizm gelişen hastalarda mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p=0,332$) Ayrıca D vitamini düzeyleri bakımından mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,089$) (**Tablo 4**).

Nüks gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında MPV, PDV, NLO, PLO ve SII değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,752$, $p=0,671$, $p=0,206$, $p=0,232$, $p=0,217$) (**Tablo 5**). MPV, PDV, NLO, PLO ve SII değerlerinde kalıcı hipotiroidi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,330$, $p=0,634$, $p=0,556$, $p=0,647$, $p=0,811$).

Tablo 3: D vitamini düzeyinin TSH, CRP, ESR ile ilişkisi

Değişken	D Vitamini Düzeyi	TSH	CRP	ESR
1. D Vitamini Düzeyi	Spearman's rho	—		
	p-value	—		
2, TSH	Spearman's rho	0,200	*	—
	p-value	0,038	—	
3, CRP	Spearman's rho	-,0313	**	-,0529 *** —
	p-value	0,001		< 0,001 —
4, ESR	Spearman's rho	-,0234	*	-,0444 *** 0,762 *** —
	p-value	0,015	< 0,001	< 0,001 —

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

Tablo 4: Mevsim-D Vitamini düzeyi ilişkisi

MEVSİM		N	Minimum		Std. Deviation		P
İLKBAHAR	D_Vit_Düzeyi	15	5,30	41,89	19,9253	9,95032	0,089
YAZ	D_Vit_Düzeyi	23	9,20	41,85	24,9383	8,08332	
SONBAHAR	D_Vit_Düzeyi	42	8,89	41,47	22,3283	8,04461	
KIŞ	D_Vit_Düzeyi	27	3,61	38,53	19,0626	9,01329	

Tablo 5: MPV, NLO, PLO ve SII'nin rekürrens grupları ile ilişkisi

Rekürrens											
	Yok					Var					
	N	Valid	Median	Min	Max	N	Valid	Median	Min	Max	P
MPV	95	10,00	7,50	12,40		12	10,00	9,10	12,20		0,752
NLO	95	2,46	0,58	20,54		12	2,65	0,81	8,25		0,206
PLO	95	153,58	34,61	444,26		12	203,24	71,66	513,29		0,232
SII	95	814,86	182,05	5566,61		12	1088,11	319,61	5579,43		0,217

NLO:Nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı, MPV:Ortalama trombosit hacmi, SII:Sistemik inflamatuvar indeks

TARTIŞMA

SAT en sık görülen ağırlı tiroid hastalığıdır ve çoğunlukla 40-50 yaş arası kadın hastalarda gelişir (5). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak SAT hastalarının %43,9'u 40-50 yaş aralığındaydı ve SAT hastalarının %70'i kadındı. Subakut tiroiditli hastalarda nüks genellikle laboratuvar parametreleri ESR veya CRP ve ultra-

sonografik bulgularda artış ile ağrı ataklarının tekrarlaması olarak tanımlanır (14). Birçok çalışmada nüks oranlarını bildirmiştir, ancak çalışılan popülasyona bağlı olarak, SAT nüks oranındaki tutarsızlıklar, çalışılan gruplar arasında %0'dan %30'un üzerine kadar önemli ölçüde değişmektedir. Nüksü belirlemek için yapılan 18 kohortun değerlendirildiği bir meta analizde nüks oranı %12 olarak saptanmıştır (4). Çalışmamızdaki nüks oranı literatür sonuçları ile uyumludur.

Subakut tiroiditli hastalarda genel olarak kalıcı hipotiroidizm oranı %5-26 oranında değişmektedir (15). Çalışmamızdaki kalıcı hipotiroidi oranı da literatür sonuçları ile uyumlu olarak %24'tür. Yapılan bir çalışmada sadece ibuprofen ile tedavi edilen hastaların %22,8'inde ve sadece metilprednizolon ile tedavi edilen hastaların %6,6'sında kalıcı hipotiroidizm geliştiği tespit edilmiştir. Sadece NSAİİ tedavisi ve anti-TPO pozitifliğinin kalıcı hipotiroidi gelişiminde ana risk faktörü olduğu gösterilmiştir, beklenenin aksine nüks oranı veya başlangıçtaki TSH, ESR ve CRP düzeyleri kalıcı hipotiroidi için risk faktörü olarak tespit edilmemiştir (14).

SAT hastalarının genellikle 6 ila 12 ay içinde tiroid fonksiyonu normale döner (5). Bizim çalışmamızda da kalıcı hipotiroidi %24 oranında bulunmuştur. Kalıcı hipotiroidi açısından bazı çalışmalarda 12. ay baz alınırken bazılarında değerlendirme 6. Ayda yapılmıştır. Hastaları 6. Ayda değerlendirip kalıcı hipotiroidi grubuna almamız ilerleyen süreçte hipotiroidisi düzelebilecek hastalar açısından oranımızın yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca Steroid tedavisi alanların (51 hasta) %13,7'sinde NSAİİ tedavisi alanların (56 hasta) %46,4'ünde kalıcı hipotiroidi gelişmesi de bu oranı artırmış olabilir.

SAT'lı hastalarda NLO ve PLO değerlerinin hastalığın tanısında akut dönemde anlamlı olarak yüksek olduğunu saptayan çalışmalar vardır. Fakat nüks ve kalıcı hipotiroidi ile ilişkisini inceleyen çok az çalışma vardır (7,16,17). Keskin ve ark. NLO ve PLO'nun yanı sıra SII'nin de SAT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu, SAT'lı hastalarda SII'nin tanı ve prognoz açısından önemini değerlendiren ilk çalışmadır (18).

Ayrıca ülkemizde yapılan başka bir çalışma SII'nin tanısız rolünün yanı sıra iyileşme sürecini tahmin etmede de prognostik değere sahip olabileceğini göstermesi ve prospektif gözlemsel bir çalışma olması nedeniyle önemlidir (19).

Subakut tiroiditli hastalarda çalışmamıza benzer şekilde yapılan çalışmada nüks gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında hematolojik parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Tanı anında saptanan MPV, NLO, PLO ve diğer hematolojik parametreler kalıcı hipotiroidizm için risk faktörü olarak bulunmazken hastalığın aktif döneminde ESR ile TSH arasında negatif ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p:0,006$, $r:-0,323$) (17).

Benzer şekilde başka bir çalışmada da uzun dönem hipotiroidizm ile başlangıç NLO, PLO ve CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla p değerleri: 0,74-0,73-0,38) (7).

Graves hastalarında daha düşük 25(OH)D düzeylerinin TSH Reseptör Antikor titresini ile ters orantılı olduğunun gösterilmesi Graves hastalarında D vitamini durumu ile artmış tiroid otoimmünitesi arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (20,21). Ayrıca Hashimoto tiroiditli hastalarda daha düşük D vitamini seviyeleri antikor seviyeleri ile ters orantılı ve tiroid hacmi ile doğrudan koreledir (22).

D vitamini eksikliğinin proinflatuar süreçlere neden olmasından dolayı subakut tiroiditli hastalarda D vitamini düzeyleri ile nüks durumunu karşılaştıran birkaç çalışma vardır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde her iki çalışmada da nüks olanlarla olmayanlar arasında D vitamini düzeyleri açısından fark bulunmamıştır (13,23).

Subakut tiroiditin başlangıç zamanı mevsimsel farklılık gösterse de daha çok sonbahar aylarında olmaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde vakaların %40'a yakını sonbaharda tespit edilmiştir. Bunda etyolojide suçlanan viral enfeksiyonların rolü olabilir (24).

Çalapkulu ve ark.'nın çalışmasında yine çalışmamıza benzer şekilde kalıcı hipotiroidi gelişen ve gelişmeyen hastalarda D vitamini düzeyi açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca yine aynı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde mevsimler ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel

anlamli fark bulunmamıştır (13). Bu da ülkemizin ve şehrimizin konumuyla bağlantılı olabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır öncelikle retrospektif ve tek merkezli bir çalışmadır, nispeten az sayıda vaka ve sınırlı bir takip süresi vardır. Örneğin kalıcı hipotiroidinin gelişimi bazen 12 aya kadar uzayabilmektedir ama malesef çoğu hastamızın 12 aylık verilerine ulaşamadığımız için kalıcı hipotiroidi için 6. Ay değerlendirmesi göz önünde bulundurulmuştur. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırılma yapılmaması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Bu nedenle daha fazla sayıda hasta ve daha uzun takip süresi ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak CRP ile D vitamini düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon varken; NLO, PLO, SII arasında pozitif yönde bir korelasyon vardır. D vitamini düzeyi ve yeni inflamatuvar parametrelerle kalıcı hipotiroidi ve nöks arasında anlamlı ilişki tespit edilmese de TSH düzeyi ile ESR, CRP, PLO ve SII arasında negatif yönde bir korelasyon mevcuttur. Bu çalışmaya göre, NLO, PLO ve SII değerleri hastalığın akut fazındaki inflamatuvar yükü doğru bir şekilde göstermeleri nedeni ile bu parametrelerin faydalı olacağına inanıyoruz. Hemogram temel ve kolay uygulanan bir laboratuvar testi olduğundan, tirotoksikoz varlığında bu değerlerin yüksekliği SAT konusunda hekimi uyabilir. Ayrıca D vitamini eksikliği inflamasyon artışıyla ilişkili olabilir ve bu durum dolaylı olarak akut fazda tiroid destrüksiyonunun artmasına neden olabilir.

KAYNAKLAR

1. Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, Aldhukair H, Alyahya MM. Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:794943.
2. Stasiak M, Tymoniuk B, Michalak R, et al. Subacute Thyroiditis is Associated with HLA-B*18:01, -DRB1*01 and -C*04:01. The Significance of the New Molecular Background. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(2):534.
3. Zhang J, Ding G, Li J, et al. Risk Factors for Subacute Thyroiditis Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:783439.
4. Görges J, Ulrich J, Keck C, Müller-Wieland D, Diederich S, Janssen OE. Long-term Outcome of Subacute Thyroiditis [published correction appears in *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020 Nov;128(11):e1]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(11):703-8.

5. He P, Yang H, Lai Q, et al. The diagnostic value of blood cell-derived indexes in subacute thyroiditis patients with thyrotoxicosis: a retrospective study. *Ann Transl Med*. 2022;10(6):322.
6. Doğan Ünlü M, Demirci S. Sensitivity of platelet-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, neutrophil-lymphocyte ratio, red blood cell distribution width and systemic immune inflammatory index in multiple sclerosis patients: relationship with disease subtypes and disability. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2024;25(3), 315-21.
7. Cengiz H, Varim C, Demirci T, Cetin S. Hemogram parameters in the patients with subacute thyroiditis. *Pak J Med Sci*. 2020;36(2):240-5.
8. Geng Y, Zhu D, Wu C, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol*. 2018;65:503-10.
9. Xie QK, Chen P, Hu WM, et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J Transl Med*. 2018;16(1):273.
10. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1-2):93-101.
11. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1137-42.
12. Ashok T, Palyam V, Azam AT, et al. Relationship Between Vitamin D and Thyroid: An Enigma. *Cureus*. 2022;14(1):e21069.
13. Calapkulu M, Sencar ME, Sakiz D, Unsal IO, et al. The Importance of Vitamin D Level in Subacute Thyroiditis Disease and the Effect of Vitamin D on Disease Prognosis. *Endocr Pract*. 2020;26(10):1062-9.
14. Sencar ME, Calapkulu M, Sakiz D, et al. An Evaluation of the Results of the Steroid and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Treatments in Subacute Thyroiditis in relation to Persistent Hypothyroidism and Recurrence. *Sci Rep*. 2019;9(1):16899.
15. Saklamaz A. Is there a drug effect on the development of permanent hypothyroidism in subacute thyroiditis?. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2017;13(1):119-23.
16. Kilinc F, Pekkolay Z, Tuzcu SA, Gozel N, Tuna MM, Tuzcu AK. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of subacute thyroiditis. *Progress in Nutrition*. 2018;20(3):510-5.
17. Calapkulu M, Sencar ME, Sakiz D, et al. The prognostic and diagnostic use of hematological parameters in subacute thyroiditis patients. *Endocrine*. 2020;68(1):138-43.

- 18.** Keskin Ç, Dilekçi EN, Üç ZA, et al. Can the systemic immune-inflammation index be used as a novel diagnostic tool in the diagnosis of subacute thyroiditis?. *Biomarkers in medicine*, 2022;16(10), 791-7.
- 19.** Çiftel S, Tüzün Z. Could the Systemic Immune Inflammation Index Predict Diagnosis, Recovery Time, Hypothyroidism, and Recurrence Rates in Subacute Thyroiditis? *Int J Gen Med*. 2023;16:1375-82.
- 20.** Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocr Pract*. 2015;21(3):258-63.
- 21.** Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012;42(3):739-41.
- 22.** Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract*. 2013;19(3):479-84.
- 23.** Stasiak M, Tymoniuk B, Stasiak B, Lewiński A. The Risk of Recurrence of Subacute Thyroiditis Is HLA-Dependent. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1089.
- 24.** Czarnywojtek A, Florek E, Pietrończyk K, et al. The Role of Vitamin D in Autoimmune Thyroid Diseases: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023;12(4):1452.

2023 KAHRAMANMARAŞ DEPREMİNDEN SAĞ KALAN BİREYLERDE SOLUNUM FONKSİYONU, YAŞAM KALİTESİ VE RUH SAĞLIĞI

RESPIRATORY FUNCTION, QUALITY OF LIFE, AND MENTAL HEALTH IN THE SURVIVORS OF THE 2023 KAHRAMANMARAS EARTHQUAKE

Ukbe ŞIRAYDER¹, Oğuzhan YILMAZ²

¹Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

²Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Meslek Yüksekokulu Terapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, 2023 Kahramanmaraş depremlerinin ardından ortaya çıkan çevresel koşullara maruz kalan bireylerde solunum fonksiyonu, yaşam kalitesi ve psikolojik iyilik hali üzerindeki etkileri değerlendirmeyi amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya toplam 100 birey katılmıştır: Deprem bölgesinde kalmaya devam eden ve “Deprem Mağduru Grubu” (DMG) olarak sınıflandırılan 50 kişi ile, depremden etkilenmeyen bölgelerden yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 50 sağlıklı bireyden oluşan Kontrol Grubu (KG). Solunum fonksiyonu spirometri ile değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesi ve psikolojik durum değerlendirmeleri ise Nottingham Sağlık Profili (NSP), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) ve Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (DSKE) kullanılarak yapılmıştır. Bronşiyal aşırı duyarlılığı değerlendirmek için Egzersiz Provakasyon Testi (EPT) uygulanmıştır.

BULGULAR: KG ile karşılaştırıldığında, DMG’de FVC ve FEV1/FVC değerleri anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca EPT sonrası FEV1 değişimi DMG’de anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$); bu durum artmış hava yolu duyarlılığına işaret etmektedir. DMG’deki bireylerin STAI, BDI ve PSQI skorları anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$); bu da artmış psikolojik sıkıntı ve bozulmuş uyku kalitesi ile ilişkiliydi. NSP alt boyutları incelendiğinde, DMG’de ağrı, duygusal iyilik hali ve uyku alanlarında anlamlı olarak daha kötü skorlar elde edilmiştir ($p<0,05$). Deprem bölgesinde geçirilen gün sayısı ile EPT sonrası FEV1 değişimi arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,374$, $p=0,007$).

SONUÇ: Deprem sonrası çevresel ve psikososyal koşullara maruz kalmak, solunum fonksiyonlarında azalmaya, depresyona ve anksiyete düzeylerinde artışa ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde düşüşe neden olmuştur. Bu bulgular, afetlerden etkilenen bireylerde hem solunum hem de ruh sağlığını hedef alan kapsamlı rehabilitasyon stratejilerine duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda çevresel maruziyetin nesnel olarak değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Solunum fonksiyon testleri, Depremler, Yaşam kalitesi, Depresyon, Uyku kalitesi, Toz.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the effects of the 2023 Kahramanmaraş earthquake on respiratory function, quality of life, and psychological well-being in individuals exposed to post-earthquake environmental conditions.

MATERIAL AND METHODS: A total of 100 individuals participated in this study: 50 individuals who remained in the earthquake zone and were categorized as the Earthquake Victim Group (EVG), and 50 age- and sex-matched healthy individuals from non-affected regions forming the Control Group (CG). Respiratory function was assessed using spirometry, while quality of life and psychological status were evaluated with the Nottingham Health Profile (NHP), Beck Depression Inventory (BDI), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Bronchial hyperresponsiveness was evaluated using the Exercise Provocation Test (EPT).

RESULTS: Compared to the CG, the EVG exhibited significantly lower FVC and FEV1/FVC values ($p<0.05$), and significantly greater change in FEV1 after EPT ($p<0.001$), indicating increased airway sensitivity. The EVG also demonstrated significantly higher STAI, BDI, and PSQI scores ($p<0.001$), reflecting greater psychological distress and poorer sleep quality. NHP subdomains revealed significantly worse scores in pain, emotional well-being, and sleep among EVG participants ($p<0.05$). A moderate positive correlation was observed between the number of days spent in the earthquake zone and FEV1 change after EPT ($r=0.374$, $p=0.007$).

CONCLUSIONS: Exposure to earthquake-related environmental and psychosocial conditions was associated with decreased respiratory function, elevated depression and anxiety levels, and reduced health-related quality of life. These findings underline the need for comprehensive rehabilitation strategies that address both respiratory and mental health in disaster-affected populations. Future studies with objective environmental exposure assessments are warranted.

KEYWORDS: Respiratory function tests, Earthquakes, Quality of life, Depression, Sleep quality, Dust.

Geliş Tarihi / Received: 15.01.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 21.08.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Ukbe ŞIRAYDER

Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı

E-mail: ukbesirayder@hotmail.com

Orcid No (sirasıyla): 0000-0001-7094-3432, 0000-0003-0888-3138

Etik Kurul / Ethical Committee: Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (30.03.2023/3-8).

INTRODUCTION

The earthquakes of magnitude 7.7 Mw and 7.6 Mw, which took place occurred on 6 February 2023, centred in Kahramanmaraş, caused great destruction in 11 provinces. According to the latest official data, 14 million people, constituting 16% of Turkey's population, were affected by this earthquake and more than 48 thousand people died, and 100 thousand people were injured (1). One of the critical public health concerns following large-scale earthquakes is exposure to environmental dust released from damaged structures. This dust comprises a complex mixture of hazardous particles, including but not limited to asbestos, cement dust, silica, glass fibers, and various chemical residues (2). The inhalation of such particulate matter may have acute and chronic adverse effects on the respiratory system (3).

Among these, asbestos has been extensively studied for its well-documented health risks. Once celebrated for its insulating and durable properties, asbestos was later classified as a carcinogenic substance and ultimately banned in Türkiye in 2010 (3). Nonetheless, it remains a concern in older buildings, especially those constructed prior to regulation. Asbestos-containing materials may still be present in insulation systems, roofing materials, and fireproof coatings. Notably, several regions severely impacted by the 2023 earthquakes coincide with areas of high environmental asbestos density (4). When buildings collapse or are demolished, asbestos and other dust particles may become airborne, posing health risks to both rescuers and residents.

Inhalation is the most critical route of exposure for such airborne dust. Studies have linked exposure to asbestos and cement dust with impairments in respiratory function. For example, Neghab et al. and Hossein et al. reported significant reductions in spirometric parameters such as FVC, FEV1, and FEF25-75% among workers exposed to cement dust (5, 6). Likewise, Balbay et al. highlighted that post-earthquake pulmonary dysfunction may stem from bronchial inflammation triggered by inhaled particulates (7).

Beyond the direct respiratory consequences, earthquakes also introduce significant psychosocial and neurophysiological stressors

that may further compromise health. Post-earthquake dizziness and balance disturbances, as described by Vivek et al. and Cengiz et al., have been associated with vestibular dysfunction, neural disruption, and psychological trauma (8,9). Moreover, respiratory symptoms like dyspnea can negatively impact sleep quality and overall quality of life, compounding the long-term burden on survivors (10).

Although post-disaster mental health outcomes have been a focus of many studies following the Kahramanmaraş earthquakes (8,11,12), there remains a lack of research that directly examines the combined physiological and psychological impact of environmental dust exposure in earthquake survivors. This gap is especially important considering the prolonged presence of individuals in heavily dust-contaminated environments. Supporting this concern, recent field measurements conducted in Hatay one of the most severely affected provinces reported average respirable dust concentrations of 30.84 mg/m³ and peaks up to 97.81 mg/m³. In addition, SEM-EDX analyses confirmed the presence of asbestos-like fibrous structures and toxic elements in post-earthquake dust samples (13). These findings provide concrete environmental evidence that complements previous assumptions regarding dust exposure in the affected region.

Therefore, this study aims to investigate the effects of environmental dust exposure including asbestos and other particulate matter on respiratory function, health-related quality of life, and psychological well-being in individuals who remained in the earthquake zone following the 2023 Kahramanmaraş earthquakes.

MATERIAL AND METHOD

Participants

We calculated (G Power Version 3.1.9.4, Franz Faul, Universitat Kiel, Germany) power of 95% with 0.05 significance, a difference to be detected of 0.11 liters in forced vital capacity (FVC) values (14), generating a sample of 50 patients per group. Fifty individuals in the earthquake victim group (EVG) and 50 age-matched control group (CG) participated in this study.

The individuals included in the study were divided into two groups as the EVG consisting of individuals affected by the Kahramanmaraş earthquake on 6 February 2023 and the CG consisting of healthy individuals. The EVG included individuals who were over 18 years of age, who stayed in the earthquake zone after the Kahramanmaraş earthquake and who were exposed to debris-induced dust, and able to cooperate with the measurements and tests. Those with orthopaedic, neurological, vestibular, psychiatric, cardiac or pulmonary disorders that may prevent them from completing the tests, those who had acute infections in the last 15 days, those working in a job that may cause occupational lung diseases and pregnant women were excluded. The CG was composed of healthy, age- and sex-matched individuals residing in Kayseri, a city not affected by the earthquakes. Participants in this group had no history of chronic disease or occupational exposure to respiratory hazards, and were also required to cooperate with all measurements.

Setting

All measurements were conducted in April 2023, approximately 30–45 days after participants had left the earthquake zone. EVG participants were assessed in temporary clinical units established in the earthquake zone, while CG participants were evaluated at Kayseri Nuh Naci Yazgan University Health Sciences Faculty Laboratory. The EVG participants primarily consisted of individuals who had resided in Hatay and Kahramanmaraş, two of the most severely affected provinces during the 2023 earthquakes. Each participant's duration of dust exposure was documented through structured interviews.

Operator and Measurement Standardization

To minimize inter-rater variability, all spirometric and exercise testing procedures were performed by the same physiotherapist, who was trained and certified according to ATS/ERS guidelines. The operator was blinded to the group allocation to reduce performance bias. Although no formal inter-rater reliability study was conducted, all procedures followed a pre-defined protocol to ensure standardization.

Lung Function Test

To evaluate respiratory function, spirometry was performed using the Cosmed Pony FX Spirometer (Milan, Italy) in accordance with the American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) guidelines. Measurements included forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC ratio, forced expiratory flow at 25–75% of FVC (FEF25–75%), and peak expiratory flow (PEF). The test was conducted in a seated position, and at least three technically acceptable trials were obtained. To ensure reliability, the two highest FEV1 values were required to differ by no more than 5%, and the best value was selected for analysis (15).

Nottingham Health Profile (NHP)

General quality of life was determined with the NHP. In our study, the form of the NHP that was adapted to the Turkish population and whose validity and reliability were performed was used (16). The scale evaluates various challenges individuals may face in daily life, categorized under seven subheadings: pain, emotional responses, sleep, social isolation, physical activity, and energy expenditure. Yes-no answers are given to the questions and the corresponding scores are summed. High scores indicate that quality of life is affected (16).

Exercise Provocation Test (EPT)

The EPT was conducted to assess airway sensitivity to exercise and determine the presence of bronchial hyperreactivity due to debris exposure in earthquake survivors. No pharmacological agents or chemical stimulants were administered during the test. Participants were instructed to wear comfortable clothing and sports shoes and to refrain from engaging in vigorous physical activity for at least four hours prior to testing. At the beginning of the test, baseline FEV1 was recorded. The exercise protocol commenced at a low speed, with the target of reaching 80–90% of the participant's age-predicted maximum heart rate (calculated as 220 minus age) within the first 2–3 minutes. The total test duration aimed to be 6–8 minutes, with participants maintaining the target heart rate for at

least four minutes before test termination. Following exercise cessation, FEV1 was measured at 1, 3, 5, 10, 15, 20, and 30 minutes post-exercise. Given the need for rapid post-exercise spirometric assessment, only a single measurement was obtained at each time point. The FEV1 value demonstrating the greatest decline from baseline was selected for analysis. A reduction of 12% or more in FEV1 was considered indicative of bronchial hyperreactivity (17).

Beck Depression Inventory (BDI)

Participants' depression levels were measured using the Turkish-adapted Beck Depression Inventory (BDI), a validated 21-item self-report scale. Each item is scored from 0 to 3, with higher total scores indicating greater depression severity. Standardized cut-off values classify scores as normal (1-10), mild (11-16), borderline (17-20), moderate (21-30), severe (31-40), and extreme depression (41-63). The Turkish version of the BDI is widely used in clinical and research settings for assessing depressive symptoms (18).

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Sleep quality was assessed using the PSQI, a widely validated self-report instrument designed to measure sleep quality and disturbances over a one-month period. The Turkish adaptation and validation of the PSQI were conducted by Ağargün et al. (19). The scale comprises 24 items, 19 of which are completed by the individual and 5 by a bed partner. However, only the 19 self-reported items are included in the evaluation, while the bed partner's responses are excluded. These 19 items assess seven subcomponents: subjective sleep quality, sleep duration, sleep latency, sleep disturbances, habitual sleep efficiency, daytime dysfunction, and use of sleep medication. The PSQI provides a comprehensive assessment of sleep patterns and has been widely utilized in both clinical and research settings to evaluate sleep-related issues.

The State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

Individuals' anxiety levels were assessed using the STAI, a validated scale by Öner and Le Compte (1985). It consists of two subscales, state and trait anxiety, with total scores ranging from 20 to 80. The Likert-type scale has four response options, from "not at all" to "completely," where higher scores indicate greater anxiety levels (20).

Study Design

A total of 100 individuals, 50 in the study group and 50 in the control group, were included in the study as a result of the power analysis. Individuals who were extracted from under the rubble and exposed to dust from debris in the earthquake zone were evaluated at least 30 days after exposure. The data obtained were compared with the control group. At the same time, the duration of exposure was determined by questioning the day and time of exposure to dust and its relation with possible symptoms, if any, was analysed.

Ethical Committee

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and was approved by the Nuh Naci Yazgan University Clinical Research Ethics Committee (protocol code 2023/003-008, approval date: 30 March 2023).

Statistical Analysis

Statistical analyses and visualizations were performed using SPSS Statistics 27.0 (IBM, Armonk, NY) and GraphPad Prism 9.0.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Data were presented as mean $\pm$ standard deviation, median (min-max), frequencies, and percentages. The Kolmogorov-Smirnov test assessed normality. Student's t-test compared EVG and CG groups, while Chi-square tests (Pearson's and Yates-corrected) analyzed categorical variables. Spearman's correlation evaluated relationships between numerical variables due to non-normal distribution. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Participant characteristics

Participant characteristics are presented in **Table 1**. No significant differences were found between the study and control groups in terms of age, gender, body weight, height, BMI, or smoking history ($p > 0.05$ for all variables). The mean age was 32.24 ± 8.64 years in the EVG and 31.52 ± 7.02 years in the CG ($p = 0.649$). Smoking history also demonstrated no significant differences ($p = 0.943$). Among participants in EVG, the mean duration of stay in the earthquake zone was 15.74 ± 5.14 days.

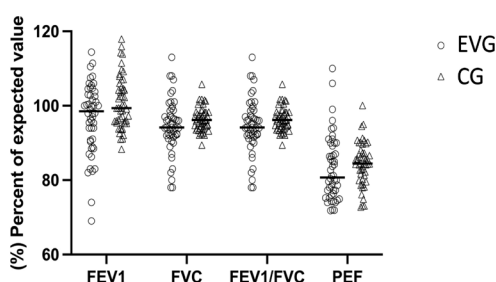
Table 1: Physical and demographic characteristics in study and control groups

Parameter	EVG (n=50)	CG (n=50)	p-value
	X±SD	X±SD	
Age (years)	32.24±8.64	31.52±7.02	0.649
Gender (male/female)	37/13	41/9	0.470*
Weight (kg)	70.56±9.79	74.52±6.62	0.051
Height (cm)	173.36±8.23	175.30±6.76	0.201
BMI (kg/m ²)	23.42±2.97	23.95±1.96	0.303
Smoking (pack-years)	6.85±8.37	6.96±6.57	0.943

Student t-test. *Chi-square test (Fisher's exact test). BMI: Body Mass Index, EVG: Earthquake Victim Group, CG: Control Group.

Lung function test

The lung function test results of the groups are presented in Figure 1. FVC and FEV1/FVC values were significantly decreased in the EVG compared to the CG ($p = 0.034$ and $p = 0.007$, respectively, **Figure 1**). The average FVC in EVG was $97.20 \pm 10.02\%$, compared to $100.92 \pm 6.98\%$ in the CG. Similarly, the FEV1/FVC in EVG was $79.83 \pm 5.79\%$, while it was $82.22 \pm 2.04\%$ in the CG. In contrast, FEV1 and PEF values showed no significant group differences ($p = 0.130$ and $p = 0.137$, respectively). The average FEV1 was $94.61 \pm 7.25\%$ in the EVG and $96.42 \pm 3.15\%$ in the CG, while PEF was $82.69 \pm 9.38\%$ in the EVG and $84.51 \pm 5.68\%$ in the CG.

**Figure 1:** Comparison of lung function parameters between group

Comparison of measured parameters between groups

The change in FEV1 after EPT was significantly greater in the EVG ($6.66 \pm 3.64\%$) than in the CG ($2.54 \pm 2.08\%$) ($p < 0.001$), indicating increased airway sensitivity in the EVG (**Table 2**). Similarly, PSQI scores were markedly elevated in the EVG (12.78 ± 2.83) compared to the CG (5.66 ± 2.20) ($p < 0.001$), indicating poorer sleep quality. Anxiety and depression levels were also significantly higher in the EVG as shown by STAI (54.30 ± 10.30 vs. 30.96 ± 10.07) and BDI scores (31.76 ± 9.73 vs. 10.92 ± 7.99) ($p < 0.001$ for both). Analysis of the Nottingham

Health Profile (NHP) sub-scores revealed that pain scores were significantly higher in the EVG (28.66 ± 34.18) than in the CG (1.83 ± 5.01) ($p < 0.001$). Emotional distress scores were also increased in the EVG (21.31 ± 25.45) compared to the CG (7.40 ± 5.83) ($p < 0.001$). Sleep disturbance scores were worse in the EVG (23.20 ± 24.77) than in the CG (2.47 ± 7.79) ($p < 0.001$). In addition, physical activity scores were elevated in the EVG (17.27 ± 14.18) compared to the CG (10.90 ± 10.08) ($p = 0.011$). No significant difference was found in the social isolation domain ($p = 0.126$). However, energy levels were significantly lower in the EVG (32.59 ± 37.15) compared to the CG (43.12 ± 14.09) ($p < 0.001$).

Table 2: Comparison of measured parameters between groups

Parameter	EVG (n=50)	CG (n=50)	p-value
	X±SD	X±SD	
FEV ₁ change after the EPT	6.66±3.64	2.54±2.08	<0.001*
PSQI	12.78±2.83	5.66±2.20	<0.001*
STAI	54.30±10.30	30.96±10.07	<0.001*
BDI	31.76±9.73	10.92±7.99	<0.001*
Nottingham Health Profile (NHP) sub-scores			
NHP-pain	28.66±34.18	1.83±5.01	<0.001*
NHP-emotional	21.31±25.45	7.40±5.83	<0.001*
NHP-sleep	23.20±24.77	2.47±7.79	<0.001*
NHP-social	12.37±19.47	7.82±7.45	0.126
NHP-physical	17.27±14.18	10.90±10.08	0.011*
NHP-energy	32.59±37.15	43.12±14.09	<0.001*

*The bold values represent statistically significant $p < 0.05$ values. Student t-test. FEV₁: Forced expiratory volume in one second, EPT: Exercise Provocation Test, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, STAI: The State-Trait Anxiety Inventory, BDI: Beck Depression Inventory, EVG: Earthquake Victim Group, CG: Control Group.

Relationship between the number of days spent in the earthquake zone and the measured parameters

As shown in **Table 3**, there was no significant correlation between the number of days spent in the earthquake zone and FVC ($r = 0.059$, $p = 0.682$), FEV1 ($r = -0.173$, $p = 0.228$), or FEV1/FVC ($r = -0.195$, $p = 0.175$). Although a positive trend was observed for PEF ($r = 0.187$, $p = 0.194$), it did not reach statistical significance. A moderate positive correlation was found between the number of days spent in the earthquake zone and the decline in FEV1 following the exercise provocation test ($r = 0.374$, $p = 0.007$). There were no significant correlations between the duration of exposure and STAI ($r = 0.049$, $p = 0.734$) or BDI ($r = 0.155$, $p = 0.283$) scores. PSQI also showed a non-significant positive trend ($r = 0.216$, $p = 0.132$). Regarding the Nottingham Health Profile (NHP) subdomains, near-significant correlations were identified for pain ($r = 0.263$, $p = 0.065$) and emotional status ($r = 0.246$, $p = 0.085$). No statistically significant correlation was observed for the other NHP domains (all $p > 0.05$).

Table 3: Relationship between the number of days spent in the earthquake zone and the measured parameters in earthquake victim group

Parameter	Number of days in the earthquake zone	
	r	p-value
FVC	0.059	0.682
FEV ₁	-0.173	0.228
FEV ₁ /FVC	-0.195	0.175
PEF	0.187	0.194
FEV ₁ change after the EPT	0.374	0.007*
STAI	0.049	0.734
BDI	0.155	0.283
PSQI	0.216	0.132
NHP-pain	0.263	0.065
NHP-emotional	0.246	0.085
NHP-sleep	0.173	0.231
NHP-social	-0.060	0.680
NHP-physical	-0.119	0.409
NHP-energy	0.116	0.422

*The bold values represent statistically significant $p < 0.05$ values, Spearman correlation analysis. Student t-test. FVC: Forced vital capacity; FEV₁: Forced expiratory volume in one second; PEF: Peak expiratory flow; EPT: Exercise Provocation Test; STAI: The State-Trait Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; NHP: Nottingham Health Profile; EVG: Earthquake Victim Group; CG: Control Group.

DISCUSSION

This study examined the effects of the number of days spent in the earthquake zone on respiratory function, psychological status, sleep quality, and health-related quality of life (HRQoL). The findings revealed significant impacts, particularly in FEV₁ changes after EPT and psychological metrics, highlighting the health challenges faced by earthquake victims.

Studies investigating the adverse effects of debris-related dust on respiratory function are limited. Balbay et al. observed respiratory dysfunction due to significant bronchial inflammation in individuals affected by the 2023 Kahramanmaraş earthquakes (7). Similarly, Mohammad et al. (21) reported a marked increase in respiratory-related hospital visits in the aftermath of the earthquake, attributing this to airborne particulate matter and debris-derived pollutants. However, respiratory function test was not applied in these studies. These findings reinforce the role of environmental exposure in exacerbating respiratory function. Another study conducted by Neghab et al. in employees of a cement industry in Shiraz, Iran, respiratory function test parameters (VC, FVC, FEV₁, PEF and FEF_{25-75%}) of those exposed to cement dust were significantly decreased compared to those not exposed (6). In our study, the EVG demonstrated significantly lower FVC and FEV₁/FVC values compared to the CG, indicating impaired respiratory function. These findings align with the established adverse effects of chronic stress and trauma on airway responsiveness. Furthermore, the significant increase in FEV₁ changes following EPT in the EVG ($p < 0.001$) suggests a heightened

risk of exercise-induced bronchospasm among individuals residing in the earthquake zone.

The psychological impacts of disasters, particularly on sleep quality and anxiety levels, are profound. Güçsav et al. (22) identified a deterioration in asthma control among adults affected by the earthquakes, linking it to heightened stress and psychological distress. Ahmed et al. (23) further emphasized that debris pollution not only exacerbates physical health issues but also contributes to environmental stress, amplifying its effects on overall well-being and mental health. The EVG displayed significantly higher STAI and BDI scores, indicating elevated anxiety and depression levels in this group (both $p < 0.001$). Furthermore, the significantly higher PSQI scores in the EVG ($p < 0.001$) demonstrate the profound impact of traumatic events, such as earthquakes, on sleep quality. These findings are consistent with literature reporting the prevalence of sleep disturbances in post-disaster populations (12, 24). A study emphasized that sleep problems are among the most prevalent health concerns of disaster survivors, with short sleep duration, poor sleep quality, and insomnia symptoms being commonly reported. The study emphasized that disaster-related experiences and damages are linked to persistent sleep problems among older survivors (24). Furthermore, research has demonstrated that earthquake survivors experience various types of sleep problems, with prevalence rates ranging from 10.7% to 83.2%. The duration and quality of sleep tend to decrease after earthquakes, while insufficient sleep and insomnia problems increase significantly (12). Consistent with this, our study found elevated PSQI scores in the EVG, indicating poor sleep quality.

Post-disaster reductions in quality of life, particularly in the domains of physical health, emotional well-being, and sleep, are well-documented. Mavroulis et al. (25) emphasized that debris-derived dust adversely impacts not only respiratory health but also the general well-being of affected individuals. These observations align with our findings of deteriorations in NHP subscale scores, particularly in pain, emotional well-being, and sleep dimensions. Furthermore, Bayram et al. emphasized the multidimen-

sional health impacts of large-scale earthquakes, highlighting the need for comprehensive assessments of both physical and psychological health (21). Capar et al. (26) reported that exposure to earthquakes significantly impaired individuals' quality of life, encompassing psychological, physical, and environmental dimensions. Another study examined the HRQoL and academic achievement of Turkish university students six years after the Marmara earthquakes. A total of 407 participants were assessed. Findings indicate that earthquake survivors scored significantly lower in the psychological and environmental domains of HRQoL as well as in academic achievement compared to their non-exposed peers. Key risk factors adversely impacting survivors' HRQoL include gender, age during the earthquake, and ongoing financial challenges resulting from the disaster (27). In present study, NHP subdomains revealed significantly poorer outcomes in pain, emotional well-being, and sleep scores in the EVG. High scores in the pain and emotional well-being subdomains suggest that earthquake survivors face greater physical and emotional challenges. Lower energy subdomain scores in the EVG further indicate reduced overall vitality in this group. These results underscore the substantial physical and emotional health burdens associated with post-earthquake living conditions.

Furthermore, qualitative evidence supports our findings regarding the vulnerability of respiratory and chronic disease patients in post-earthquake conditions. In a study conducted by Dogan et al. (28), individuals with chronic conditions reported exacerbation of symptoms such as increased cough and mucus retention due to overcrowded, poorly ventilated temporary shelters following the 2023 Kahramanmaraş earthquakes. These environmental hardships were identified as critical barriers to effective disease management in the acute post-disaster phase. The study also revealed that lack of access to medications, fear of asking for essential medical equipment, and shifting survival priorities negatively affected the management of existing health conditions. These findings complement our data by providing contextual insight into how post-disaster

environments may further compromise respiratory health and psychological well-being.

Although our study did not include direct environmental dust analysis, recent measurements conducted in Hatay one of the earthquake-affected provinces confirmed high levels of respirable dust following the 2023 Kahramanmaraş earthquakes. Oral et al. reported average respirable dust concentrations of 30.84 mg/m^3 and peak levels up to 97.81 mg/m^3 during a five-day monitoring period. Elemental analyses via SEM-EDX revealed the presence of asbestos-related fibrous structures and various toxic elements (13). These findings validate the environmental hazard assumptions underlying our research and support the plausibility of dust-related respiratory impairments. Although no significant correlations were observed between the number of days spent in the earthquake zone and most respiratory function and psychological parameters, a positive correlation was found between FEV1 changes after EPT ($r = 0.374$, $p = 0.007$) and the duration of exposure. This suggests that prolonged exposure to earthquake-related conditions may exacerbate airway hyperreactivity. Near-significant correlations in NHP pain ($p = 0.065$) and emotional well-being ($p = 0.085$) subdomains further support the potential influence of prolonged disaster-related stress on health outcomes. The lack of significant correlations between the number of days spent in the earthquake zone and most measured parameters could stem from several factors. Individual differences in resilience and coping mechanisms may have mitigated the impact of exposure on health outcomes. Additionally, the absence of direct measurements of dust intensity, such as PM2.5 or asbestos levels, may have limited the ability to assess true exposure effects. Protective behaviors, like mask usage, and varying physical activity levels in the zone could also have influenced results. Lastly, the exposure duration might not have been sufficient to induce cumulative health effects detectable within the study's timeframe. Future research with more precise exposure assessments and long-term follow-up is essential to clarify these relationships.

Although the assessments in this study were conducted approximately 30–45 days after participants had left the earthquake zone following an average dust exposure period of 15.74 days, prior research has shown that inflammatory responses in the lungs, as well as psychological consequences such as anxiety, sleep disturbances, and stress-related symptoms, may persist for weeks or even months following environmental disasters (29,30). Therefore, while some acute effects of dust exposure might have diminished by the time of evaluation, the persistence of significant impairments across multiple parameters suggests that the observed findings still reflect meaningful post-exposure health consequences. Despite this temporal limitation, the study remains valuable as one of the first to quantitatively examine both respiratory and psychosocial outcomes in survivors of the 2023 Kahramanmaraş earthquakes.

This study provides critical insights into the physical and psychological health of earthquake survivors. The findings highlight the importance of holistic interventions addressing respiratory health, sleep disturbances, and psychosocial support in post-disaster populations. Particular attention should be given to exercise-induced respiratory changes and stress-related issues, as these can significantly impact long-term health. Health policies and rehabilitation strategies in disaster settings should prioritize these aspects for better outcomes.

This study has several limitations that should be considered when interpreting the findings. First, although direct environmental assessments such as on-site air quality monitoring or asbestos sampling were not conducted within this study, recent independent field measurements from the same region confirmed elevated respirable dust concentrations and the presence of asbestos-like fibers. These external data support the plausibility of the environmental exposure discussed here but do not substitute for individual-level exposure quantification.

Additionally, the study did not control for confounding factors such as use of protective masks, personal sensitivity to environmental irritants, or differences in physical activity levels during exposure. These variables may have influenced individual outcomes.

Finally, while the sample size was statistically adequate for detecting group differences, it may not fully represent the diverse experiences of all earthquake survivors. Nevertheless, this study offers considerable value by being among the first to investigate the combined respiratory and psychological effects of environmental dust exposure in the context of a major natural disaster.

In conclusion, this study underscores the need for comprehensive health strategies to mitigate the physical and psychological impacts of living in disaster-prone areas, thereby improving the overall well-being of affected populations. These observations underscore the necessity for further investigation into the long-term impact of chronic stress and environmental exposures on respiratory health. These findings demonstrate the need for more comprehensive studies on post-debris dust exposure and psychological impacts, as well as the importance of debris management and environmental protection strategies. Such strategies could play a critical role in mitigating health effects and improving the overall quality of life for affected individuals. Future research should involve larger and more diverse cohorts, with a focus on variables such as stress, air pollution, and social support. Longitudinal studies are also needed to better understand the long-term health effects of traumatic events like earthquakes. Importantly, this study fills a critical gap in the literature by being one of the first to present quantitative evidence of respiratory and psychological outcomes associated with post-earthquake dust exposure, underscoring its scientific and public health relevance.

REFERENCES

1. 2023 Kahramanmaraş Depremleri [Internet]. Erişim adresi: https://tr.wikipedia.org/wiki/2023_Kahramanmara%C5%9F_depremleri erişim tarihi: 2 Şubat 2024].
2. Steenland K, Stayner L. Silica, asbestos, man-made mineral fibers, and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997;8:491-503.
3. Şahan R. Asbest maruziyetinin iş sağlığı ve güvenliği yönünden incelenmesi [Yüksek lisans tezi]. Afyonkarahisar: Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2015.

4. Solbes E, Harper RW. Biological responses to asbestos inhalation and pathogenesis of asbestos-related benign and malignant disease. *J Investig Med*. 2018;66(4):721-7.
5. Kakooei H, Gholami A, Ghasemkhani M, Hosseini M, Panahi D, Pouryaghoub G. Dust exposure and respiratory health effects in cement production. *Acta Med Iran*. 2012;50(2):122-6.
6. Neghab M, Choobineh A. Work-related respiratory symptoms and ventilatory disorders among employees of a cement industry in Shiraz, Iran. *J Occup Health*. 2007;49(4):273-8.
7. Güleç Balbay E, Kayalar Ö, Balbay Ö, Dikensoy Ö, Arbak P, Bayram H. Impact of earthquakes on lung health. *Thorac Res Pract*. 2024;25(2):89-98.
8. Cengiz DU, İnceoğlu F, Karababa E, Polat AP, Yılmaz T, Kuntman BD, ve ark. Effects of the Kahramanmaraş, Turkey 2023 earthquakes on balance perception, dizziness and post-traumatic stress. *Auris Nasus Larynx*. 2024;51(3):531-6.
9. Kumar V, Bhavana K. Post earthquake equilibrium disturbance: a study after Nepal-India Earthquake 2015. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71:1258-65.
10. Ünsal A, Yetkin A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerin günlük yaşam aktivitelerinin etkilenme durumunun incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010;8(1):42-53.
11. Alpay EH, Aydın A. Effects of peritraumatic reactions on post-traumatic stress among Kahramanmaraş earthquake survivors. *Nord J Psychiatry*. 2024;78(2):153-61.
12. Karasu F, Polat F, Ayar D, Bakır E, Arpacı R. Correlation between post-traumatic stress disorder and sleep hygiene in adults surviving the 2023 Kahramanmaraş earthquakes. *Psychiatr Q*. 2024;95(1):1-14.
13. Oral T, Ensari Özay M, Uçan R, Aker D, Can E, Altınten B. Measurement and evaluation of dust concentrations in the air after the Kahramanmaraş earthquake in Turkey. *Int J Environ Res Public Health*. 2025;22(4):1-13.
14. Al-Neaimi Y, Gomes J, Lloyd O. Respiratory illnesses and ventilatory function among workers at a cement factory in a rapidly developing country. *Occup Med (Lond)*. 2001;51(6):367-73.
15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, ve ark. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
16. Küçükdeveci A, McKenna S, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res*. 2000;23(1):31-8.
17. De Meer G, Marks G, Postma D. Direct or indirect stimuli for bronchial challenge testing: what is the relevance for asthma epidemiology? *Clin Exp Allergy*. 2004;34(1):9-16.
18. Eser MT, Aksu G. Beck Depression Inventory-II: A study for meta analytical reliability generalization. *Pegem J Educ Instr*. 2021;11(3):88-101.
19. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 1996;7(2):107-15.
20. Öner N, LeCompte A. Durumluk-sürekli kaygı envanteri el kitabı. İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları; 1985.
21. Bayram H, Rastgeldi Doğan T, Şahin ÜA, Akdis CA. Environmental and health hazards by massive earthquakes. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(12):e12104.
22. Güçsav MO, Yüce H, Erbaycu AE, Ayrancı A. The impact of the 2023 Kahramanmaraş (Türkiye) earthquakes on asthma control in adults: a single center cross-sectional study. *Türk Klin J Med Sci*. 2024;44(4):184-93.
23. Ahmed SK, Chandran D, Hussein S, et al. Environmental health risks after the 2023 Turkey-Syria earthquake and salient mitigating strategies: a critical appraisal. *Environ Health Insights*. 2023;17:11786302231200865.
24. Li X, Buxton OM, Hikichi H, et al. Predictors of persistent sleep problems among older disaster survivors. *Sleep*. 2018;41(7):zsx101.
25. Mavroulis S, Mavrouli M, Lekkas E, Tsakris A. Managing earthquake debris: Environmental issues, health impacts, and risk reduction measures. *Environments*. 2023;10(11):192.
26. Çapar H, Yelboğa N. The impact of earthquake anxiety on quality of life: the case of Türkiye. *Discov Public Health*. 2025;22(1):3.
27. Ceyhan E, Ceyhan AA. Earthquake survivors' quality of life and academic achievement six years after the earthquakes in Marmara, Turkey. *Disasters*. 2007;31(4):516-29.
28. Doğan U, Tamer M. Kronik hastalığı olan yetişkin bireylerin 6 Şubat 2023 Kahramanmaraş merkezli depremler sonrası hastalık yönetimine ilişkin deneyimleri: nitel bir araştırma. *Kocatepe Tıp Derg*. 2024;25(4):429-37.
29. Barbier E, Carpentier J, Simonin O, et al. Oxidative stress and inflammation induced by air pollution-derived PM2.5 persist in the lungs of mice after cessation of their sub-chronic exposure. *Environ Int*. 2023;181:108248.
30. Mpakosi A, Cholevas V, Tzouvelekis I, et al. Autoimmune diseases following environmental disasters: a narrative review of the literature. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(17):1-12.

AFYONKARAHİSAR İLİNDE BETA TALASEMİ TAŞIYICI SIKLIĞI

CARRIER FREQUENCY OF BETA THALASSEMIA IN AFYONKARAHISAR, TURKEY

Özge FENERCİOĞLU

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

ÖZET

AMAÇ: Hemoglobinoopatiler içinde talasemi ve hemoglobin varyantları, ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturan kalıtsal, otozomal resesif geçişli kan hastalıklarıdır. Bu hastalıkların sıklığını belirlemeye yönelik çalışmalar, hemoglobinoopatilerin önlenmesi ve kontrol altına alınması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, Afyonkarahisar ilinde evlilik öncesi tarama programına başvuran bireylerde talasemi ve hemoglobin varyantlarının sıklığını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, Afyonkarahisar Halk Sağlığı Laboratuvarı'na 01.01.2022 ile 31.12.2023 tarihleri arasında evlilik öncesi tarama amacıyla başvuran, hemoglobin zincir analizi test istemleri olan veriler retrospektif olarak tarandı ve toplam 20849 veri çalışmaya dahil edildi. Tüm örnekler Biorad Varyant II Turbo cihazında Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC, High- Performance Liquid Chromatography) yöntemiyle çalışıldı.

BULGULAR: Çalışmada 20849 verinin 343'ünde (%1,6) HbA2 seviyeleri %3,5 ve üzerinde olup, beta talasemi taşıyıcısıydı. Taşıyıcı olan bireylerin 169 (%49,3)'ü kadın, 174 (%50,7)'ü erkek idi. HbS 31 (%0,15) kişide olup en fazla görülen varyant hemoglobin tipi idi. Çalışmada 22 kişide HbD (%0,11), 5 kişide HbE (%0,02) varyantı tespit edildi.

SONUÇ: Beta talasemi taşıyıcılığı için belirlenen %1,6'lık sıklık oranı, Türkiye genelinde bildirilen %2,1'lik talasemi taşıyıcılığı oranı ile kıyaslandığında daha düşük bir oran olarak görülmektedir. İkinci en sık rastlanan ve %0,15 sıklığa sahip HbS varyantının da ülkemizde bildirilen sıklık oranına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELE: Afyonkarahisar, Hemoglobinopati, Talasemi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Among hemoglobinopathies, thalassemia and hemoglobin variants are inherited, autosomal recessive blood diseases that constitute an important public health problem in our country. Studies conducted to determine the frequency of these diseases are of great importance for the prevention and control of hemoglobinopathies. The aim of this study was to evaluate the frequency of thalassemia and hemoglobin variants in individuals who applied to the premarital screening program in Afyonkarahisar province.

MATERIAL AND METHODS: In this study, data from individuals persons who applied to Afyonkarahisar Public Health Laboratory for premarital screening between 01.01.2022 and 31.12.2023 with hemoglobin chain analysis test orders were retrospectively screened and the data of a total of 20849 persons were included in the study. All samples were analyzed by High- Performance Liquid Chromatography (HPLC) on a Biorad Variant II Turbo device.

RESULTS: In the study, 343 (1.6%) of 20849 individuals were beta thalassemia carriers with HbA2 levels of 3.5% and above. Of the carriers, 169 (49.3%) were female and 174 (50.7%) were male. HbS was the most common variant hemoglobin type and was detected in 31 (0.15%) individuals. HbD (0.11%) and HbE (0.02%) variants were detected in 22 and 5 individuals, respectively.

CONCLUSIONS: The frequency rate of 1.6% for beta thalassemia carriage is lower than the 2.1% frequency rate of thalassemia carriage reported in Turkey. The second most common HbS variant with a frequency of 0.15% was also found to be lower than the frequency reported in Turkey.

KEYWORDS: Afyonkarahisar, Hemoglobinoopathy, Thalassemia.

Geliş Tarihi / Received: 03.07.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 22.08.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Özge FENERCİOĞLU

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

E-mail: ozgeesenlik@hotmail.com

Orcid No: 0000-0003-2524-1073

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (02.08.2024/6).

GİRİŞ

Kalıtsal hastalıklar içinde dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerdir (1). Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunu olan hemoglobinopatiler, talasemi ve hemoglobin (Hb) varyantları da dahil olmak üzere çeşitli hastalık gruplarını kapsar. Globin alt birimlerinin genlerinde meydana gelen ve yapısal değişikliklere yol açan mutasyonlar Hb varyantlarına yol açarken, Hb sentezini bozan mutasyonlar talasemiye neden olur (2). Talasemi, Hb oluşturan normal alfa (α) veya beta (β) globin zincirlerinin üretimini etkileyen otozomal resesif hematolojik hastalık grubudur (3). β talasemiler, talasemi minör (taşıyıcılık), talasemi intermedia ve talasemi majör olmak üzere üç sınıfa ayrılır. Belirtiler hafif hipokrom mikrositer anemiden ağır anemiye kadar değişebilir (4). Taşıyıcılık, en sık görülen genetik defektlerden iken, daha ağır formları daha seyrek görülmesine rağmen önemli morbidite ve mortaliteye neden olur. β talasemi majör en ağır tipi olup, kliniğinde şiddetli kronik hemolitik anemi vardır ve hastalar düzenli kan transfüzyonlarına ihtiyaç duyarlar (5,6).

Dünya nüfusunun yaklaşık %1,5'i β talasemi taşıyıcısıdır (7). Akdeniz bölgesi, Orta Doğu, Güneydoğu Asya, Afrika'nın bazı bölgeleri, Güneybatı Avrupa'da daha sık görülmektedir. Ülkemizde de, β talasemi taşıyıcılığı sık görülmekte olup, hastaların ve taşıyıcıların sayısı küçük bölgelerde bile önemli farklılıklar göstermektedir (8). Genel olarak ülkemizde β talasemi taşıyıcılığı sıklığı %2,1 olup, bu oran bölgeden bölgeye değişmektedir. Ege ve Akdeniz bölgesinde sıklık daha yüksektir (9,10). Ülkemizde doğum hızının yüksekliği ve akraba evliliğinin sık olması yüksek sayıda β talasemili çocuk doğumuna neden olmaktadır (11). Ancak, birçok ülkede önleme programlarının başlatılması son yıllarda talasemi sıklığının azalmasını sağlamıştır. Taşıyıcılar genellikle sağlıklı olup, bir taşıyıcı ile evlendikleri zaman, çocuklarında belli oranda hastalık görülür. Bu yüzden önceden taşıyıcıların saptanması, talasemili bir çocuğun doğmasını önleyebilmektedir. Evlilik öncesi tarama testleri yapılarak, talasemi taşıyıcısı olan bireyler belirlenebilmektedir. Bu tür kalıtsal hastalıklardan korunmada en etkili yöntemler; toplum eğitimi, taşıyıcıların taranması, genetik danışma, doğum öncesi tanı yöntemleridir (12,13).

β talasemi ve varyant Hb tanısında ilk olarak; tam kan sayımı ile Hb ve diğer parametrelerin tespitinden sonra, Hb zincir analizi ile Hb alt tiplerinin belirlenmesi ve en son kesin tanı için DNA analizi yapılır. Anemili hastaların ilk değerlendirmesinde tam kan sayımı ve periferik kan yayması, basit ve hızlı sonuç veren testlerdir. Tam kan sayımı değerlendirmesinde Hb düzeylerinden sonra incelenmesi gereken diğer bir önemli parametre ortalama eritrosit hacmi (MCV) olup, eritrositlerin büyüklükleri hakkında bilgi vermektedir (14). Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC), HbA₂, HbF ve HbA₀ gibi Hb alt tiplerini ve HbS, HbD gibi varyant hemoglobinleri ayırmak için güvenilir, altın standart bir yöntemdir (15,16). Özellikle β talasemi taşıyıcılarını saptamada HbA₂ değerleri oldukça önemli olup, kullanılan metoda bağlı olarak değişen oranlarda yüksek HbA₂ değerleri görülür (17). Talasemilerde, taşıyıcıların normal görünümde olması, hastalarda mortalite ve morbiditenin yüksek olması, tedavilerinin maliyetli olması gibi nedenlerle evlilik öncesi tarama testleri yapılmaktadır (18). Türkiye'de, evlilik öncesi taramalara odaklanan kapsamlı bir ulusal hemoglobinopati kontrol programı 2002 yılında uygulanmaya başlanmış ve 2008'de etkilenen doğumların sayısında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (19,20).

Bu çalışmada, Afyonkarahisar ilindeki tüm çiftlere evlilik öncesi uygulanan tarama testlerinden faydalanarak talasemi ve Hb varyantlarının sıklığını ortaya koymak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Afyonkarahisar Halk Sağlığı Laboratuvarı'na 01.01.2022 ile 31.12.2023 tarihleri arasında evlilik öncesi tarama amacıyla başvuran, Hb zincir analizi ve tam kan sayımı test istemleri olan veriler retrospektif olarak tarandı ve toplam 20849 veri çalışmaya dahil edildi.

Tam kan sayımları ve Hb zincir analizi için K3 EDTA'lı tüplere (Vacusera, İzmir, Turkey) alınan kan örnekleri kullanıldı. Tam kan sayımları optik lazer saçılımı ve hesaplama yöntemlerine sahip Mindray BC6800 (Mindray, Shenzhen, China) cihazında analiz edildi. Hb zincir analizi Biorad Variant II Turbo (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) analizöründe HPLC sistemi katyon

değişim kromatografisi yöntemiyle çalışıldı. HbA2 $\geq 3,5$ ve MCV <80 fL MCH <27 olan bireyler β talasemi taşıyıcısı olarak kabul edildi (21).

Etik Kurul

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 02.08.2024 tarih ve 2024/6 sayılı etik onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Statistical Package for the Social Sciences 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Normal dağılan veriler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SD), normal dağılıma uymayan veriler ise median (minimum-maksimum) olarak verildi. Parametrik testleri karşılaştırmak için Student T testi, nonparametrik testler için Mann-Whitney U testi uygulandı ve p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada 20849 verinin 343'ünde (%1,6) HbA2 seviyeleri $\geq 3,5$ ve üzerinde olup, beta talasemi taşıyıcısı olarak belirlendi. Taşıyıcı olan 343 bireyin 169 (% 49,3)'ü kadın, 174 (% 50,7)'ü erkek olup, yaş ortalaması 28 (18-60) idi. β talasemi taşıyıcılarının demografik bilgileri **Tablo 1**'de sunulmuştur. Çalışmadaki β talasemi taşıyıcılarının hematolojik verileri incelendiğinde, HbA2 ortalaması $4,5 \pm 0,6$ olup, erkeklerde istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,017$). MCV ortalaması $65,5 \pm 8,3$; MCH ortalaması $21,2 \pm 2,9$ olup kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Taşıyıcı olan bireylerin hematolojik verileri **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Evlilik öncesi tarama yapılan bireylerde HbS 31 (%0,15) kişide olup, en fazla görülen anormal hemoglobin tipi idi. Çalışmada 22 kişide HbD (%0,11) 5 kişide HbE (%0,02) taşıyıcılık tespit edildi.

Tablo 1: Talasemi Taşıyıcılarının Demografik Verileri

	β talasemi taşıyıcı	Yaş	p
	n= 343	Med (min-max)	
Kadın	169	26 (18-60)	0,026
Erkek	174	29 (22-55)	
Toplam	343	28 (18-60)	

Mann-Whitney U Testi , Med (min-max) : Median (minimum-maximum)

Tablo 2: Beta Talasemi Taşıyıcılarının Hematolojik Verileri

	Kadın	Erkek	p
	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD
HbA2 %	$4,5 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,6$	$4,6 \pm 0,6$
MCV fL	$65,5 \pm 8,3$	$66,3 \pm 9,4$	$64 \pm 6,2$
MCH pg	$21,2 \pm 2,9$	$21,4 \pm 3,3$	$20,9 \pm 2,2$

Student T Testi

HbA2: Hemoglobin A2 MCV: Mean Corpuscular Volume MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin

Ort $\pm$ SD : Ortalama $\pm$ Standart Sapma

TARTIŞMA

β talasemi, dünyada en sık görülen genetik geçişli hastalıklardan biri olup, ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Ülkemiz, talasemi taşıyıcılığının yaygın olduğu bir coğrafik bölgede bulunmaktadır ve Akdeniz, Ege ve Marmara bölgelerinde β talasemi taşıyıcılığı ve diğer hemoglobinopatiler daha sık görülmektedir (18). Ülkemizde β talasemi taşıyıcı sıklığı %2,1 olup, bölgelere göre %0,6 ile 10,7 oranları arasında değişiklik göstermektedir (22). Afyonkarahisar için %1,6 olan sıklık değeri, Türkiye ortalaması olarak bildirilen β talasemi taşıyıcılığı oranına göre daha düşük bir oran olarak görülmektedir. Türkiye'de β talasemi taşıyıcılığından sonra en sık görülen hemoglobinopatilerin sırasıyla Hb S, Hb D, Hb E olduğu gösterilmiştir (23). Çalışmamızda da benzer şekilde β talasemi taşıyıcılığından sonra en sık HbS, daha sonra HbD ve HbE görülmüştür. İkinci en sık rastlanan ve %0,15 orana sahip HbS varyantının da ülkemizde bildirilen sıklık oranına (%0,3) göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (24).

Bolaman ve ark. (25) evlilik öncesi taraması yapılan 14200 kişide yaptıkları çalışmada β talasemi taşıyıcılık oranını Denizli'de %2,2 olarak bildirilmiştir. Uşak ili ve çevresinde yaşayan evlilik öncesi tarama istemi olan 3324 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada ise β talasemi taşıyıcılık oranı % 3 olarak tespit edilmiştir (26). Ulutaş ve ark.'nın (27) Kadirli bölgesinde evlilik öncesi taraması yapılan bireylerde yaptıkları çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde en sık görülen Hb varyantı orak hücreli anemiye neden olan HbS olarak bildirilmiştir.

Aydınok ve ark. (28) lise öğrencilerinde yaptıkları çalışmada, β talasemi taşıyıcılık oranını %3 bulmuşlardır. İçel ilinde yapılan çalışmada; okullarda, sağlık ocaklarında, toplantı yerlerin-

de, köylerde ve evlilik öncesi hastanelere başvuran riskli kişilerden elde edilmiş verilerde β talasemi taşıyıcı ve HbS sıklığı sırasıyla %3,1 ve %6,4 olarak bildirilmiştir (29). Elazığ'da β talasemi taşıyıcılığı ve varyant Hb sıklığını bulmak amacıyla sağlıklı çocuklar taranmış ve β talasemi taşıyıcı sıklığı %0,5 olarak bulunmuştur (30). Kalıtsal hematolojik hastalıkların taşıyıcılarının yoğun olduğu yörelerde; toplumun eğitilmesi, bilinçlendirilmesi, taşıyıcıların ortaya çıkarılması, genetik danışmanlık, prenatal tanının birlikte uygulanması ile hastalıklı bireylerin dünyaya gelmelerini önleyecek tedbirlerin alınması oldukça önemlidir. Ülkemizde hemoglobinopatilerin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde yapılan tarama ve bilgilendirme çalışmalarıyla etkilenen doğumların sayısında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir (8,23).

Talasemilerde taşıyıcı kişiler genellikle sağlıklı görünmektedir. Bu nedenle β talasemi hastalığını önlemenin tek yolu taşıyıcıları belirlemek ve prenatal tanı gerçekleştirmektir. Taşıyıcıların saptanması toplum taramaları ile mümkündür. Hastalığın yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmesi ve tedavi maliyeti düşünüldüğünde ülkemizde sık görülen hemoglobinopatilerin evlilik öncesi tarama testleriyle önlenmesi oldukça önemlidir. Bu nedenle evlilik öncesi hemoglobinopati taramaları yapılması ve taşıyıcıların belirlenmesi hastalığın önüne geçilmesi açısından elzemdir.

Sonuç olarak, Afyonkarahisar ilinde yapılan çalışmamızda β talasemi taşıyıcılığı ve HbS varyantı sıklığını sırasıyla %1,6 ve %0,15 olarak tespit ettik. Çalışmamız Afyonkarahisar ili için yapılmış ilk çalışmadır ve talasemi taşıyıcılığı ve varyant Hb sıklık oranı Türkiye ortalaması olarak bildirilen oranlara kıyasla, daha düşük bir değer olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız ülkemiz için bir talasemi sıklık oranı veri kaynağı olarak literatüre katkı sağlamaktadır. Taşıyıcıların belirlenmesi ile, evlilik öncesi genetik danışmanlık faaliyetlerinin toplum sağlığına ve ülke ekonomisine büyük katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Bu çalışmanın sınırlılığı retrospektif bir çalışma olması idi ve verilerin değerlendirilmesi yalnızca elektronik hasta kayıtlarıyla sınırlıydı ve daha ileri analizler mümkün değildi.

KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. 4th Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ. 2001:237-86.
2. Ercan KM, Akbulut ED, Avcı E, et al. Evaluation of four different HPLC devices for hemoglobinopathy screening. Turkish Journal of Biochemistry, 2021;46(1):39-44.
3. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problems. Bull WHO 2001;79(8):704-12.
4. Topal H, Timur İH, Ceylan MN, Azık FM, Kocabaş CN. The experiences of Muğla city in prevention of thalassemia. Turkish Journal of Pediatric Disease. 2015;9(3):226-9.
5. Nienhuis AW, Lawrence W. The Thalassemias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: Saunders Comp. 1987:699-78.
6. Honig GR. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC, eds. Nelson's Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders Comp. 1992:1246-54.
7. Ellidağ HY, Eren E, Aydın Ö, Savaş F, Yılmaz N. Talasemi Taramasında HbA2'nin Ölçüm Belirsizliği. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2014;12(1):31-5.
8. Canatan D, Köse MR, Üstündağ M, Haznedaroğlu M, Özbaş S. Hemoglobinopathy Control Program in Turkey. Community Genet. 2006;9:124-6.
9. Batebi A, Pourreza A, Esmailian R. Discrimination of beta-thalassemia minor and iron deficiency anemia by screening test for red blood cell indices. Turk J Med Sci. 2012;42(2):275-80.
10. Tadmouri GO, Basak AN. β -Thalassemia in Turkey: A Review of the Clinical, Epidemiological, Molecular and Evolutionary Aspects, Hemoglobin, 2001;25(2):227-39.
11. Gülbay G, Yeşilada E, Aydoğdu İ, Özgen Ü, Otlı, G. Malatya'da beta-talasemi mutasyonları. Journal of Turgut Ozal Medical Center. 2009;16(4):209-12.
12. Gümrük F. Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler. İç Hastalıkları. 2. baskı. Güneş kitabevi. Ankara. 2003:1843-54.
13. Olivieri NF. The β -Thalassemias. New Eng J Med 1999;341:99-109.
14. Albayrak D, Albayrak C. Anemik hastada iyi öngörü Türk Pediatri Arşivi. 2009;6:1-5.
15. Colah RB, Surve R, Sawant P, et al. HPLC studies in hemoglobinopathies. Indian J Pediatr 2007;74:657-62.
16. Van Kirk R, Sandhaus LM, Hoyer JD. The detection and diagnosis of hemoglobin A2 by high performance liquid chromatography. Am J Clin Pathol 2005;123: 657-61.

17. Wild BJ, Bain BJ. Investigation of abnormal hemoglobins and thalassemia. In (Eds. Lewis SM, Bain BJ, Bates I). *Dacie & Lewis Practical Hematology*. 9th ed. Churchill Livingstone. 2001:231-68.
18. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet* 2006; 9(2):124-6.
19. Cürük MA, Zeren F, Genç A ve ark. Prenatal diagnosis of sickle cell anemia and beta-thalassemia in southern Turkey. *Hemoglobin* 2008;32(6):525-30.
20. Gurbak M, Sivasli E, Coskun Y ve ark. Prevalence and hematological characteristics of beta-thalassemia trait in Gaziantep urban area, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(5):419-25.
21. Mehta BC, Pandya BG, Iron status of beta thalassemia carriers. *Am J Hematol*. 1987;24(2):137-41.
22. Aksoy M. Türkiye'de Talaseminin Tarihçesine Kısa Bir Bakış. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*.1991;34:1-8.
23. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. *Turk J Haematol*. 2002;19:63-74.
24. Kılınç, Y. Türkiye'de Hemoglobinopati Çalışmalarının Tarihçesi Ve Günümüzdeki Durum. *HematoLog*. 2014;4:1.
25. Bolaman Z, Enli Y, Koseoglu M, Koyuncu H, Aslan D. Prevalence of beta thalassemia trait in Denizli. *Turk J Haematol*. 2001;18:85-8.
26. Akağaç AE, Mızrak S, Can G, Aydınli M, Yıldırım S, Yılmaz SE. Uşak İli ve Çevresinde B-Talasemi Taşıyıcı Sıklığı. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2019;17(1):36-41.
27. Ulutas KT, Sahpaz F, Sarici IS, et al. Premarital hemoglobinopathy screening study: Is Kadirli prevalent thalassemia area of Turkey. *Turkish J Biochem*. 2014;39:357-61.
28. Aydınok Y, Oztop S, Nisli G, Kavaklı K. Prevalence of beta thalassemia trait in Turkey. *J Trop Pediatr*. 1997;43:184-5.
29. Kılınç M. Icel ilinde Orak Hucre Anemisi ve β -Talasemi Taşıyıcılık Sıklığı. *CU Tıp Fak Derg*. 1999;24:5-62.
30. KOÇ A, Kocabay K, Öncü T, et al. Elazığ yöresinde beta talasemi taşıyıcılığı ve anormal hemoglobin taraması. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 1993;2(2):70-1.

BAKIM TEKNİKERİ ÖĞRENCİLERİNİN YAŞLI AYRIMCILIĞINA YÖNELİK TUTUM DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

EXAMINATION OF CARE TECHNICIAN STUDENTS' ATTITUDES TOWARD AGEISM

Taner AKARSU¹, Ayşen MERT²

¹Karatekin Üniversitesi Çerkeş Meslek Yüksekokulu Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Çalışma meslek yüksekokulu sağlık bakım hizmetleri bölümünde öğrenimini sürdüren bakım teknikeri öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumlarını ve bunu etkileyen sosyodemografik değişkenler arasındaki ilişki düzeylerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. mi ve hemoglobin varyantlarının sıklığını değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tanımlayıcı türde planlanan araştırma 15 Nisan-15 Temmuz 2023 tarihleri arasında Çerkeş Meslek Yüksekokulunda öğrenim gören toplam 221 bakım teknikeri öğrencinin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. Veri toplama aracı olarak; kişisel bilgi formu anketi ile Yaşlı Ayrımcılığı Tutum Ölçeği (YATÖ) kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırmalarda Mann Whitney U testleri, t-testleri ve ANOVA testleri ile yapılmıştır. Verilerin istatistiksel anlamlılığı $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Öğrencilerin sosyodemografik özelliklerinin (cinsiyet, bölüm, sınıf, 65 yaş ve üstü birey ile birlikte yaşama durumu) ölçeğin toplam puanında anlamlı bir fark ortaya çıkardığı belirlenmiştir ($p<0,05$). Öğrencilerin sosyodemografik özelliklerinin (sigara kullanımı, kronik hastalığa sahip olma, aile genelinde 65 yaş üstü bireyin varlığı) ölçeğin toplam puanında anlamlı bir fark ortaya çıkarmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Öğrencilerin yaşlı ayrımcılığı tutum ölçeği toplam puan ortalaması $69,31\pm9,61$ olarak belirlenmiştir.

SONUÇ: Öğrencilerin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumlarının ortalama düzeyin üzerinde ve olumlu olduğu belirlenmiştir. Yaşlı bireylerle birlikte düzenlenen sosyal aktivite ve etkinlikler yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumlara olumlu katkı sağlayabilir.

ANAHTAR KELİMELE: Bakım teknikeri, Tutum, Yaşlı ayrımcılığı.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The study aimed to investigate the relationship between the attitude levels of students in the healthcare services department of a vocational school towards ageism and the sociodemographic variables that influence this attitude.

MATERIAL AND METHODS: The descriptive type of research was carried out with the participation of 221 students studying at Çerkeş Vocational School between April 15 and July 15, 2023. A personal information form survey and the Ageism Attitude Scale (AAS) were used as data collection tools. Mann-Whitney U tests, t-tests and ANOVA tests were used in statistical comparisons. The statistical significance of the data was evaluated at $p<0.05$ level.

RESULTS: It was determined that certain sociodemographic variables (gender, department, class and whether or not the respondent lived with a family member aged 65 or over) created a statistically significant difference in the total scale score ($p<0.05$). It was determined that some sociodemographic variables (smoking status, presence of a chronic disease, and the presence of an individual aged 65 years or older in the family) did not create a significant difference in the total score of the scale. ($p>0.05$). The mean total score of the Ageism Attitude Scale among students was 69.31 ± 9.61 .

CONCLUSIONS: The study found that students' attitudes towards ageism were above average and positive. Social activities and events organized together with older adults may contribute positively to attitudes toward ageism.

KEYWORDS: Health care technician, Attitude, Ageism.

Geliş Tarihi / Received: 15.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 25.08.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Ayşen MERT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

E-mail: aysendr1978@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-1337-3178, 0000-0002-0933-706X

Etik Kurul / Ethical Committee: Çankırı Karatekin Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu (22.03.2023/6).

GİRİŞ

Yaşlı nüfus artışı, küresel çapta önemi gittikçe artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Yaşlanan nüfus, halk sağlığını ve sosyal bakım sistemlerini doğrudan etkiler (1). İnsanların daha uzun yaşaması, ilerleyen yaşla birlikte hastalıkların görülme sıklığının artması ve sağlık kurumlarına yapılan başvuru sayısındaki artış yaşlanmaya yönelik olumsuz tutum ve davranışların sergilenmesine neden olur (2-3). Düşük ekonomik kapasite, yoksulluk, iş ve otorite kaybı, fiziksel yetersizlik, sosyal norm ve değerlerdeki değişiklikler, ortak aile biriminin bozulması gibi çeşitli psikososyal sorunlar ile ekonomik ve kültürel nedenler yaşlı ayrımcılığını ortaya çıkarır (4).

Yaşlanmaya karşı süregelen inanışlar ve yaşlı bireylere yönelik sergilenen olumsuz düşünce ve tutumlar ayrımcılığın ön habercisi olabilir (5). Yaşa yönelik ayrımcılık dünya çapında milyonlarca yaşlının sağlığını ve insan haklarını etkileyen küresel bir sosyal sorundur (4). Yaşlı ayrımcılığı terimi Robert Butler (6) tarafından ortaya atılmıştır. Bir gruba yaşlarından dolayı yöneltilen önyargıyı ifade eder. Ayrımcılığının altında yatan temel neden yaşlanma ve beraberinde ortaya çıkan çeşitli problemlerin varlığıdır. Yaşlı yetişkinlere yönelik önyargılı tutumların ve ayrımcı uygulamaların dünya çapında yaygın olduğu belirtilmiştir (7). Allen ve ark. (8) yetişkinler üzerinde yaptığı çalışmada yaşlı bireylere yönelik ayrımcılığın %93,4 oranında olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca yaşlılık ve yaşlanmaya yönelik olumsuz mesajlar ile içselleştirilmiş tutum ve inançların yaşlı ayrımcılığına neden olduğu ifade edilmiştir. Ülkemizde yaşlı ayrımcılığına yönelik tutum düzeylerini incelemek amacıyla birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaların genelinde tutum düzeyinin birçok sosyodemografik değişkenden etkilendiği belirtilmiştir. Özellikle; kadın olmak, artan yaş, yaşlı bireyle birlikte yaşama isteği, eğitim düzeyi artışı ve yaşlı bireyle birlikte çalışma talebinin yaşlı bireylere yönelik ayrımcılığı olumlu etkilediği ifade edilmiştir (9-10). Yaşlılık algısı ve deneyimler yaşlı bireylerin psikolojik, sosyolojik ve fizyolojik sağlığını etkileyebilir (11). Yaşlı bireyler yaşa bağlı yaygın değişiklikler ve kayıplar nedeniyle savunmasız grupta yer alırlar (12).

Toplum yapısında meydana gelen değişim ve dönüşüm süreci, yaşlı bireylerin farklı sosyokültürel ve sosyodemografik özellikleri ile ekonomik ve kazanılmış bireysel deneyim düzeyleri yaşlılığa yüklenen anlamı farklılaştırabilir (13). Yaşlı ayrımcılığı ihmal edilmiş bir konudur (14). Ayrımcılık her yaşta insana yöneltilebilir. Ancak yaşlı bireylere yöneltildiğinde daha fazla aşırılığın ortaya çıkmasına yol açabilir (15). Ayrımcılık kültür, ırk ve etnik köken bakımından birçok yaşlı bireyi etkileyebilen olumsuz bir süreçtir (4).

Nüfusun yaşlanması, çağdaş toplumları dönüştüren ana süreçlerden biridir. Nüfus yaşlanması sadece gelişmiş ülkelerin sorunu değildir (16). Ülkeler, yaşlı bireylerin hızla artan sayı ve oranlarına rağmen onları geleceğe hazırlayabilmek için sağlık hizmetlerini ve uzun vadeli bakım sistemlerini güçlendirmek, yaşam boyu öğrenmeyi teşvik etmek, fırsatları genişletmek, yaşlı ayrımcılığını ele almak, sosyal koruma sistemlerinin sürdürülebilirliğini ve eşitliğini iyileştirmeye yönelik çeşitli önlemleri önceden almak isteyebilirler (17). Toplumda yaşlanmaya karşı olumsuz tutumlar yaygındır (18). Yaşlı bireyler mevcut konumları gereği sağlık kaynaklarının fazla kullanmak mecburiyetinde kalabilirler. Bakım teknikerlerinin sık karşılaşabileceği ve hizmet vereceği grupların başında hiç şüphesiz yaşlı bireyler gelir. Sağlık hizmetlerinde yaşlılık ayrımcılığını vurgulayan çalışmalar oldukça fazla olmasına rağmen doğrudan bakım sağlayan sağlık personelleri arasındaki yaşlılık ayrımcılığına ilişkin literatürde var olan boşluk dikkat çekicidir. Genellikle göz ardı edilen ancak kritik öneme sahip bu sağlık hizmeti sağlayıcıları yaşlı yetişkinlerin bakımı için oldukça elzemdir (19). Üniversite eğitimi genç bireylerin aktif iş yaşamına geçmeden önceki süreçte önemli bir basamaktır. Gelecekte aktif iş yaşamında sağlık hizmetinin sunulmasını sağlayacak olan bakım teknikeri öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutum düzeylerinin önceden belirlenmesi büyük önem arz eder. İlerleyen dönemlerde sahada önemli görevleri yerine getirebilecek spesifik bir alana özgü eğitim sürdüren sağlık bakım teknikeri öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutum düzeylerinin değerlendirilmesi bundan sonra yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olması bakımından literatüre önemli bir farkındalık ve olumlu bir katkı sağlayabilir. Çalışmada

sağlık bakım hizmetleri bölümünde (yaşlı bakım ve evde hasta bakımı programı) öğrenim gören üniversite öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumlarını ve etkileyen sosyodemografik değişkenlerin belirlenmesi hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Evreni ve Örneklemi: Çankırı Karatekin Üniversitesi Çerkeş Meslek Yüksekokulu Sağlık Bakım Hizmetleri bölümü (Yaşlı Bakım ve Evde Hasta Bakımı programı) toplam 250 öğrenci çalışmanın evrenini oluşturmaktadır. Örneklem seçimi yapılmamış olup, çalışma tarihleri arasında okulda bulunan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 18 yaş ve üzeri 221 bakım teknikeri öğrencinin katılımı ile örneklem süreci tamamlanmıştır. Çalışmanın bağımlı değişkenleri; yaşlı ayrımcılığı tutum düzeyleri, bağımsız değişkenleri ise; sosyodemografik özellikler olarak belirlenmiştir.

Veri Toplama Yöntemi: Çalışmanın verileri 15 Nisan-15 Temmuz 2023 tarihleri arasında öz bildirime dayalı olarak toplanmıştır. Veri toplama araçları olarak, Kişisel Bilgi Formu ve Yaşlı Ayrımcılığı Tutum Ölçeği (YATÖ) kullanılmıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Araştırmacı tarafından hazırlanan form dokuz sorudan oluşmaktadır. Formdaki dokuz soru katılımcıların sosyodemografik (yaş, cinsiyet, medeni durum, bölüm, sınıf, sigara kullanımı, kronik hastalık durumu, aile genelinde 65 ≥ bireyin varlığı ve 65 ≥ birey ile birlikte yaşama durumu) özellikleri ile ilişkilidir.

Yaşlı Ayrımcılığı Tutum Ölçeği: Vefikuluçay Yılmaz ve Terzioğlu (2011) tarafından geliştirilmiş ve geçerlilik-güvenirliliği yapılmıştır (20). Ölçek 23 maddeden 3 alt boyuttan (yaşlının yaşamını sınırlama, yaşlıya yönelik olumlu ayrımcılık, yaşlıya yönelik olumsuz ayrımcılık) oluşmaktadır.

Alt Boyutlar;

-Yaşlının Yaşamını Sınırlama Alt Boyutu: Toplumun yaşlı bireyin sosyal yaşamını sınırlandırmaya ilişkin inanç ve algılarını yansıtır "Ölçeğin 1., 5., 12., 14., 17., 19., 21., 22., 23., maddelerinden" oluşur. Boyuttan alınabilecek minimum puan "9", maksimum puan "45"dir.

-Yaşlıya Yönelik Olumlu Ayrımcılık Alt Boyutu: Toplumun yaşlı bireye yönelik olumlu inanç ve algılarını içerir. 2., 4., 6., 7., 8., 9., 13., 20 maddelerinden oluşur. Boyuttan alınabilecek minimum puan "8" maksimum puan "40" dir.

-Yaşlıya Yönelik Olumsuz Ayrımcılık Alt Boyutu: Toplumun yaşlı bireye yönelik olumsuz inanç ve algılarını yansıtır 3., 10., 11., 15., 16., 18., maddelerinden oluşur. Bu boyuttan alınabilecek minimum puan "6" maksimum puan "30" dur. Ölçek yaşlıya yönelik ifadelerin yer aldığı ve her bir madde için "Kesinlikle Katılmıyorum", "Katılmıyorum", "Kararsızım", "Katılıyorum" ve "Tamamen Katılıyorum" seçeneklerinin yer aldığı 5'li likert tipi bir ölçektir. Ölçeğin puanı 23-115 arasında değişim gösterir. Ölçekten alınan toplam puanın artış göstermesi yaşlı ayrımcılığına ilişkin olumlu tutumun var olduğunu gösterir. Ölçeğin Cronbach's alpha değeri 0,80 olarak bulunmuştur (20). Araştırmacı tarafından iç tutarlılık katsayısı 0,72 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç ölçeğin iç tutarlılığının yeterli düzeyde olduğunu gösterir.

Etik Kurul

Çalışmanın etik kurul izni Çankırı Karatekin Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan alındı (Tarih: 22/03/2023 Karar No: 6). Katılımcılar Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak çalışma hakkında bilgilendirildi. Araştırmaya katılmayı kabul edenlere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" imzalatılarak katılımcıların yazılı ve sözlü onamları alınmıştır. Anketler katılımcılara sorumlu araştırmacı tarafından uygulandı. Çalışmada kullanılan ölçek için sahibinden e-posta yoluyla izin alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS® 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı ile yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde tanımlayıcı bilgilerin sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Katılımcıların özellikleri ve ölçek puanlarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Araştırmaya katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; yaş ortalaması 20,31±1,82 (18-27), %34,4'ünün erkek, %100'ünün bekar, %67,4'inin evde hasta bakımı bölümü, %55,7'sinin 1. sınıfta öğrenim gördüğü, %86,9'unun sigara kullanma-

dığı, %95,9'unun kronik hastalığa sahip olmadığı, %57,0'ının aile genelinde 65 yaş ve üstü bireye sahip olduğu, %54,3'ünün 65 yaş ve üstü birey ile birlikte yaşama durumuna sahip oldukları tespit edildi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

Değişkenler		Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş	18 yaş ve üzeri	221	100
Cinsiyet	Kadın	145	65,6
	Erkek	76	34,4
Medeni durum	Bekar	221	100
Bölüm	Yaşlı Bakımı	72	32,6
	Evde Hasta Bakımı	149	67,4
Sınıf	1.Sınıf	123	55,7
	2.Sınıf	98	44,3
Sigara kullanımı	Evet	29	13,1
	Hayır	192	86,9
Kronik hastalık durumu	Evet	9	4,1
	Hayır	212	95,9
Aile genelinde 65 ≥ bireyin varlığı	Evet	126	57,0
	Hayır	95	43,0
65 ≥ birey ile birlikte yaşama durumu	Evet	120	54,3
	Hayır	101	45,7

Araştırmaya katılan bireylerin sosyodemografik değişkenler ile YATÖ alt boyut (yaşının yaşamını sınırlama, yaşlıya yönelik olumlu ayrımcılık) puanlarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılığın olmadığı belirlendi (**Tablo 2**).

Tablo 2: Ölçek alt boyut puanlarının sosyodemografik değişkenler ile karşılaştırılması

Değişkenler		Yaşının Yaşamını Sınırlama			Yaşlıya Yönelik Olumlu Ayrımcılık	
		X±SS n	X±SS	İstatistik	X±SS	İstatistik
Cinsiyet						
Kadın		145	20,10±4,29	t=-2,154	30,93±5,87	t=-1,194
Erkek		76	19,43±4,48	p=0,612	32,12±8,82	p=0,234
Bölüm						
Yaşlı Bakımı		72	19,69±4,81	t=0,313	30,38±5,94	t=-1,421
Evde Hasta Bakımı		149	19,50±4,19	p=0,755	31,81±7,47	p=0,157
Sınıf						
Birinci Sınıf		123	24,83±3,88	t=0,339	11,85±2,59	t=0,253
İkinci Sınıf		98	24,64±3,61	p=0,735	11,75±2,45	p=0,800
Sigara kullanımı						
Evet		29	19,14±4,00	t=0,555	33,55±3,19	t=1,828
Hayır		192	19,63±4,46	p=0,579	31,01±7,38	p=0,069
Kronik hastalık durumu						
Evet		9	18,17±4,18	t=-1,082	33,45±3,29	t=-0,603
Hayır		212	19,51±4,27	p=0,279	31,11±7,48	p=0,547
Aile genelinde 65 ≥ bireyin varlığı						
Evet		126	19,40±4,03	t=-0,608	31,83±7,42	t=1,185
Hayır		95	19,77±4,85	p=0,544	30,69±6,44	p=0,237
65 ≥ birey ile birlikte yaşama durumu						
Evet		120	19,33±4,39	t=-0,838	31,58±6,15	t=0,542
Hayır		101	19,83±4,40	p=0,403	31,06±7,96	p=0,588
Cronbach's alpha değeri			0,670		0,685	

Sosyodemografik değişkenler ile YATÖ alt boyut (yaşlıya yönelik olumsuz ayrımcılık) ve toplam puanları karşılaştırıldı. Ölçeğin toplam puanı ile sosyodemografik değişkenler arasındaki ilişki incelendiğinde (cinsiyet, bölüm, sınıf, 65 yaş ve üstü birey ile birlikte yaşama durumu) anlamlı farklılığın olduğu belirlendi. Çalışmada öğrencilerin yaşlı ayrımcılığı tutum ölçeği toplam puan ortalaması 69,31±9,61 olarak bulunmuştur (**Tablo 3**).

Tablo 3: Ölçek alt boyut ve toplam puanlarının sosyodemografik değişkenler ile karşılaştırılması

Değişkenler	X±SS n	Yaşlıya Yönelik Olumsuz Ayrımcılık		Toplam Puan	
		18,44±4,24 X±SS	İstatistik	69,31±9,61 X±SS	İstatistik
Cinsiyet					
Kadın	145	18,23±4,35	t=-0,990	71,25±8,86	t=-2,295
Erkek	76	18,83±4,00	p=0,798	68,34±10,66	p=0,023
Bölüm					
Yaşlı Bakımı Programı	72	17,83±3,96	t=-1,480	70,82±8,76	t=-1,611
Evde Hasta Bakımı Programı	149	18,73±4,34	p=0,140	67,03±9,94	p=0,010
Sınıf					
Birinci Sınıf	123	12,46±2,07	t=0,939	68,75±8,78	t=-2,899
İkinci Sınıf	98	12,15±2,32	p=0,349	70,25±9,63	p=0,019
Sigara kullanımı					
Evet	29	18,86±4,18	t=0,576	71,55±6,35	t=1,349
Hayır	192	18,38±4,25	p=0,575	68,97±9,98	p=0,179
Kronik hastalık durumu					
Evet	9	19,6±3,28	t=-0,302	72,1±6,76	t=-0,352
Hayır	212	19,5±6,30	p=0,763	69,1±8,84	p=0,725
Aile genelinde 65 ≥ bireyin varlığı					
Evet	126	19,25±4,29	t=0,566	69,79±9,96	t=0,843
Hayır	95	18,23±4,17	p=0,408	67,68±9,14	p=0,548
65 ≥ birey ile birlikte yaşama durumu					
Evet	120	19,12±4,65	t=2,625	70,00±9,46	t=1,160
Hayır	101	17,63±3,53	p=0,396	68,50±9,77	p=0,037
Cronbach's alpha değeri		0,650		0,712	

Katılımcıların genelinde yaş ile yaşlı ayrımcılığı tutum ölçeği toplam puanı arasında korelasyon bulunmadı ($r=0,040$; $p=0,549$). Alt boyutlarda ise yine yaş değişkeni ile yaşlının yaşamını sınırlama toplam puanı (1), yaşlıya yönelik olumlu (2) ve olumsuz (3) ayrımcılık toplam puanları arasında korelasyon bulunmadı (sırasıyla; $r_1=0,08$; $p=0,215$, $r_2=-0,043$; $p=0,529$, $r_3=0,072$; $p=0,284$).

TARTIŞMA

Bakım teknikleri öğrencilerin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumların belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmamızda bakım teknikleri öğrencilerin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumlarının orta düzeyin üzerinde olumlu olduğu saptandı. Çeşitli meslek gruplarında ve farklı yaş gruplarına yönelik yapılan diğer çalışmalarda bireylerin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumlarının olumlu olduğu ifade edilmiştir (21-24). Yaşlı ayrımcılığına yönelik tutum düzeyini belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda tutum düzeylerinin olumsuz olduğu saptanmıştır (25,26). Çalışmanın bulguları literatürde yapılan çeşitli çalışmalarla örtüşmekte iken bazı çalışmalar ile benzerlik göstermemektedir. Bu durum çalışma yapılan popülasyon ile kullanılan ölçeklerin farklılığı ve katılımcıların sosyodemografik özellikleri ile ilişkilendirilebilir.

Öğrencilerin yaşlı ayrımcılığına yönelik olumlu tutum geliştirmede yaşlı bireylere duyulan saygı ve sevgi büyük önem taşır. Bu manevi yaklaşım, geçmişten günümüze kadar sürdürülen örf ve adetin varlığı ile sarsılmaz aile ve toplum yapısının güçlü dinamiğine bağlıdır (27).

Sosyodemografik bazı değişkenlerin (cinsiyet, bölüm, sınıf, 65 yaş ve üstü birey ile birlikte yaşama durumu) yaşlı ayrımcılığına yönelik tutum ölçeği toplam skorlarında anlamlı bir farklılık oluşturduğu tespit edildi. Diğer değişkenlerin ise (sigara kullanımı, kronik hastalığa sahip olma, aile genelinde 65 yaş üstü bireyin varlığı) ölçek alt boyut ve toplam skorlarında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı belirlendi. Bu bulgular literatür eşliğinde aşağıda tartışılmıştır.

Cinsiyet değişkeni ile YATÖ toplam skorları arasında anlamlı bir farklılığın olduğu belirlendi. Kız öğrencilerin YATÖ toplam puan ortalamalarının erkek öğrencilerinden daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Demiray ve ark. çalışmasında (28) hem kız hem de erkek öğrenciler yaşlılara karşı olumlu tutum sergilemekle birlikte, cinsiyete bağlı tutum farklılığı görülmemektedir ve bu durum, toplumsal normların ve kültürel değerlerin cinsiyetler arasında yaşlılara yönelik tutum farklılığını azaltıcı bir etkisi olabileceğini yansıtmaktadır. Çalışmamızdaki cinsiyete bağlı farklılık ise, eğitim ortamındaki veya örneklem yapısındaki farklılıklar sebebiyle ortaya çıkmış olabilir. López-Hernández ve ark. (24) çalışmasında kadın bireylerin yaşlılara yönelik tutumların daha olumlu olduğu ifade edilmiştir. Üniversite öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumlarını cinsiyet açısından inceleyen çalışmada, kız öğrencilerin yaşlılara yönelik olumlu ayrımcılık tutumlarının erkek öğrencilere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, söz konusu çalışmada Türk toplumundaki kültürel normlar ve kadının yaşlı bakımındaki geleneksel rolüyle ilişkilendirilmiştir (29). Yaşlı ayrımcılığına yönelik yapılan çalışmaların genelinde de kadınların erkeklere göre yaşlılığa yönelik tutumlarının daha olumlu olduğu belirtilmiştir (22-24, 30-32). Çalışmanın bulguları literatürün geneli ile benzerlik göstermektedir. Benzerlik, aile içinde kadınların yüklendikleri görev ve sorumlulukları yerine getirmedeki bilinç düzeyi ve kadın bireylerin toplumdaki statü durumları ile ilişkilendirilebilir. Bölüm değişkeni ile YATÖ toplam skorları arasında anlamlı bir farklılığın olduğu belirlendi. Çalışmada yaşlı bakımı programı öğrencilerinin YATÖ toplam puan ortalamalarının evde hasta bakımı programı öğrencilerinden daha yüksek

olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Yelboğa (32) çalışmasında meslek yüksekokulunda çeşitli bölümlerdeki (iş sağlığı ve güvenliği, sosyal hizmet, maliye, yapı denetimi) okuyan öğrencilerin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumlar üzerinde bölüm çeşitliliğinin anlamlı bir farklılık oluşturmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda programlar arasındaki anlamlı fark, yaşlı bakımı programındaki öğrencilerin ders müfredatlarının ve ders tanımlamalarının doğrudan 65 yaş ve üstü kişilere bakım hizmeti sağlanmasına yönelik olmasıyla ve yaşlı bakım programının öğrenciler tarafından tercih edilmesiyle açıklanabilir.

Sınıf değişkeni ile YATÖ toplam skorları arasında anlamlı bir farklılığın olduğu belirlendi. Çalışmada ikinci sınıf öğrencilerin YATÖ toplam puan ortalamalarının birinci sınıflardan daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Sınıf düzeyindeki artışın yaşlı ayrımcılığına yönelik tutum üzerinde olumlu etkisinin var olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10, 20, 28). Çalışmanın bulgusu literatür ile benzerlik göstermektedir. Öğrencilerin sınıf düzeyindeki artış devam ettikçe, yaşlılık ve yaşlanmaya yönelik müfredatta yer alan çeşitli derslerin (gerontoloji, palyatif bakım, sağlık sosyolojisi, klinik uygulamalar, toplumsal duyarlılık, kronik hastalıklar vb.) sınıfta ve uygulama safhasında zamanla işlenmesi yaşlı ayrımcılığına yönelik tutuma olumlu bir katkı sağlamış olabilir. 65 yaş ve üstü birey ile birlikte yaşama durumu değişkeni ile YATÖ toplam skorları arasında anlamlı bir farklılığın olduğu belirlendi. Çalışmada 65 yaş ve üstü birey ile birlikte yaşama durumuna sahip olan öğrencilerin YATÖ toplam puan ortalamaları olmayan öğrencilerinden daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Yaşlı bireylerle birlikte yaşama deneyimine sahip olma durumu ve yaşlı bireylerle sık temas etmenin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutum üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu birçok çalışmada tespit edilmiştir (23,24,28,29,33-35). Başka akademik çalışmalarda ise yaşlı birey ile birlikte yaşama durumunun yaşlı ayrımcılığına yönelik tutum üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (10,36). Bu çalışmanın bulguları literatürün geneli ile benzerlik göstermektedir. Benzerlik geleneksel aile yapımızda

yaşlı bireylere gösterilen saygı ve sevgi ile kültürümüzde yaşlı bireylere verilen değer ile ifade edilebilir. İş hayatında aktif olarak yer alabilecek durumda olabilen öğrenci bireylerin öğrencilik aşamasında mesleki alana yönelik edindikleri kişisel tecrübe ve yaklaşımların yaşlı bireylerde geçirilmesi yaşlı bireylere yönelik ayrımcı tutumlar üzerinde olumlu katkı sağlayabilir. Annear ve ark. (37) çalışmasında yaşlı bakımına ilgi duymak, yaşlı bakımı alanında çalışma deneyimi ve yaşlı bireylerle daha sık sosyal temasın yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumlara daha olumlu etkisinin olduğu ifade edilmiştir. Yaşlı yetişkinlerle çalışma deneyimi olan birçok öğrencinin yaşlı bireylere karşı daha olumlu tutum sergiledikleri ifade edilmiştir (38). Yaşlı yetişkinlerle birlikte çalışma faaliyetinde yer almayan bireylerin düşük düzeyde tutuma sahip oldukları belirtilmiştir (28). Ayrımcı tutumlar, yaşlı bireylerin yaşama dair motivasyonlarının azalmasına ve sağlıklı bir yaşlanma sürecinin geçirilmesine engel olabilir (39). Bu nedenle farklı meslek ve yaş gruplarındaki bireylerin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutum düzeylerinin belirlenmesi oldukça önemlidir.

Tek merkezli bir çalışma olması ve çalışmaya sadece meslek yüksekokulunda eğitim gören sağlık bakım teknikeri öğrencilerin alınmış olması sınırlılıktır. Çalışma bulguları ile yaşlı ayrımcılığına yönelik tutum düzeyleri ile ilgili genel bir değerlendirme yapılabilmesi için çeşitli meslek gruplarında farklı örneklem gruplarında çalışmalar yapılması gerekir. Buda genelleme yapmayı mümkün kılmaz. Anket çalışmalarının kişisel beyana bağlı olması nedeniyle farklı popülasyonlarda değişik sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle daha geniş çapta örneklemin yer aldığı çok merkezli ve meta analiz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bakım teknikeri öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumlarının orta düzeyin üzerinde olumlu olduğunu belirlenmiştir.

Ayrımcılığa yönelik tutum düzeyini bazı sosyodemografik değişkenlerin etkilediği tespit edilmiştir. Sağlık hizmetinin sunulmasında sahada görev alacak bakım teknikeri öğrenci bireylerin yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumlarının değerlendirilmesi büyük önem taşır. Eğitim-öğretim basamağının çeşitli kademesinde öğrenim gören öğrencilere yaşlı ayrımcılığına yönelik olumlu tutum ve davranışların kazandırılma-

sı için multidisipliner bir ekip tarafından çeşitli eğitim ve destek programları düzenlenmelidir. Yaşlı bireyler ile gençlerin ortaklaşa yer alabileceği çeşitli türden aktivite ve sosyal içerikli programlar planlanarak yerine getirilmelidir.

TEŞEKKÜR

Veri toplanmasındaki katkılarından dolayı Çerkeş Meslek Yüksekokulu öğrencilerine teşekkürlerimizi sunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Juni MH. Ageing population: A public health implications. *International Journal of Public Health and Clinical Sciences*. 2015;2(3):4-8.
2. Mehri S, Hosseini MA, Shahbelaghi FM, Fallahi-Khosknab M, Zardkhaneh SA. (2020). Explaining nurses' perception of the causes of ageism in hospital settings. *Electronic Journal of General Medicine*. 2020;17(5):218.
3. Levy SR, Apriceno MB. Ageing: The role of ageism. *OBM Geriatrics*. 2019;3(4):83.
4. Islam R. Ageism and age discrimination in old age: An overview. *Philosophy and Progress*. 2016;55(1-2):91-108.
5. Levy SR, Lytle A, Macdonald J. The worldwide ageism crisis. *Journal of Social Issues*. 2022;78(4):743-68.
6. Butler RN. Age-ism: Another form of bigotry. *The Gerontologist*. 1969;9(4):243-6.
7. Burnes D, Sheppard C, Henderson CR, et al. Interventions to reduce ageism against older adults: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Public Health*. 2019;109(8):a1-e9.
8. Allen JO, Solway E, Kirch M, et al. Experiences of everyday ageism and the health of older US adults. *JAMA Network Open*. 2022;5(6):e2217240.
9. Dinçer Y, Usta E, Bulduk S. Üniversite öğrencileri gözüyle yaşlılık nasıl algılanıyor? *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*. 2016;9:26-38.
10. Ceylan H, Öksüz M. Sosyal hizmet lisans öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumlarının incelenmesi. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2015;8(39):459-66.
11. Sözen F, Çolak MY, Ersoy K. Yaşlılarda yaşam kalitesi ve yaşlılık algısı: Başkent Üniversitesi örneği. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2020;(14):191-9.
12. Mansfield JC, Hazan H, Lermanm Y, Şalom V. Correlates and predictors of loneliness in older-adults: a review of quantitative results informed by qualitative in sights. *International Psychogeriatrics*. 2016;28(4):557-76.
13. Uysal MT. Toplumsal değişme sürecinde yaşlı bireylerin yaşlılık algısı. *Turkish Studies- Social Sciences*. 2020;15(6):3161-77.

14. Bratt C, Abrams D, Swift HJ. Supporting the old but neglecting the young? The two faces of ageism. *Developmental Psychology*. 2020;56(5):1029-39.
15. Macnicol J. Ageism and age discrimination. [Internet]. Available from: <https://ilcuk.org.uk/wp-content/uploads/2018/10/AgeismAndAgeDiscrimination.pdf> Erişim tarihi:15.03.2025
16. Nagarajan NR, Teixeira AAC, Silva ST. Ageing Population: Identifying the Determinants of Ageing in the Least Developed Countries. *Population Research and Policy Review*. 2021; 40:187-210.
17. United Nations. World population prospects 2024 summary of results United Nations, 2024. [Internet]. Available from: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org/development/desa/pd/files/undesa_pd_2024_wpp_2024_advance_unedited_0.pdf Erişim tarihi:15.03.2025
18. Bratt AS, Fagerström C. Perceptions of general attitudes towards older adults in society: Is there a link between perceived life satisfaction, self-compassion, and health-related quality of life? *International Journal Environmental Research and Public Health*. 2023;20:3011.
19. Henry JD, Coundouris SP, Nangle MR. Breaking the links between ageism and health: An integrated perspective. *Ageing Research Reviews*. 2024;95:102212.
20. Vefikuluçay Yılmaz D, Terzioğlu F. Development and psychometric evaluation of ageism attitude scale among the university students. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2011;14(3):259-68.
21. Rathnayake S, Athukorala Y, Siop S. Attitudes toward and willingness to work with older people among undergraduate nursing students in a public university in Sri Lanka: a cross sectional study. *Nurse Education Today*. 2016;36:439-44.
22. Dinçer Y, Usta E, Bulduk S. Üniversite öğrencileri gözüyle yaşlılık nasıl algılanıyor? Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi (YSAD). 2016;9:26-38.
23. Kurtkapanı H. Gençlerin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumları: Nevşehir örneği. *Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi SBE Dergisi*. 2019;9(1):220-37.
24. López-Hernández L, Martínez-Arnau FM, Castellano-Rioja E, Botella-Navas M, Pérez-Ros P. Factors affecting attitudes towards older people in undergraduate nursing students. *Healthcare*. 2021;9(9):1231.
25. Ben-Harush A, Shiovitz-Ezra S, Doron I, et al. Ageism among physicians, nurses, and social workers: findings from a qualitative study. *European Journal of Ageing*. 2017;14(1):39-48.
26. Rababa M, Hammouri AM, Hweidi IM, Ellis JL. Association of nurses' level of knowledge and attitudes to ageism toward older adults: Cross-sectional study. *Nursing & Health Sciences*. 2020;22(3):593-601.
27. Altunay Z, Özkul M. Geçmişin değeri günün sosyal problemi: Yaşlılık ve modern toplumda yaşlı bakımı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi*. 2022;13(35):1012-36.
28. Demiray T, Dal Yılmaz Ü. Opinions of the nursing students on ageism. *İstanbul Medical Journal*. 2017;18(1):7-12.
29. Gençtürk Z. Üniversite Öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumlarının belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 2023;28(1):55-78.
30. Serin EK, Tülüce D. Determining nursing students' attitudes and empathic tendencies regarding aged discrimination. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2021;57(1):380-89.
31. Serpen AZ, Purutcuoglu E. Social work students attitudes toward elderly people: Samle Of Ankara University. *The Eurasia Proceedings of Educational & Social Sciences*. 2017;7:175-82.
32. Yelboğa N. Üniversite öğrencilerinin yaşlılık algısı: Borçka acarlar MYO örneği. *Uluslararası Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 2020;13(70):1084-97.
33. Hawkley LC, Norman GJ, Agha Z. Aging expectations and attitudes: Associations with types of older adult contact. *Research on Aging*. 2019;41(6):523-48.
34. Ayaz Alkaya S, Birimoğlu Okuyan C. Hemşirelik öğrencilerinin yaşlı bireylere yönelik tutumları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2017;4(1):43-52.
35. Zhang Y, Pan L, Tan L, et al. Knowledge of aging, attitudes toward older people and willingness to engage in geriatric rehabilitation among rehabilitation students in southwestern China: a cross-sectional study. *BMC Medical Education*. 2024;24(1):1120.
36. Yazıcı SÖ, Kalaycı I, Kaya E, Tekin A. Yaşlı bakım programı öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumları. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*. 2015;8(2):77-87.
37. Annear MJ, Lea E, Lo A, et al. Encountering aged care: a mixed methods investigation of medical students' clinical placement experiences. *BMC Geriatrics*. 2016;16(38):1-13.
38. Mattos MK, Jiang Y, Seaman JB, et al. Baccalaureate nursing students' knowledge of and attitudes toward older adults. *Journal of Gerontological Nursing*. 2015;41(7):46-56.
39. Dikmen RD. Yaş ayrımcılığı: Etkiler ve çözüm önerileri. *Geriatik Bilimler Dergisi*. 2023;6(1):32-39.

HASTALAR MI, SAĞLIKLI BİREYLER Mİ ? GÜNEŞ KORUYUCULAR ÜZERİNE BİLGİ, TUTUM VE DAVRANIŞLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

PATIENTS OR HEALTHY INDIVIDUALS ? COMPARISON OF KNOWLEDGE, ATTITUDES AND PRACTICES ON SUNSCREEN

Gülhan GÜREL¹, Emine Ceyda KOCAMAN², Ecem TAMTIRAK², Özge TOPAL², Rabia SERT²,
Kezban Hilal MERT², Safiye Sena AKKAYA², Sıla EROL², Sude UÇAK², Nursena ÇULHA²,
Seyfullah Sedat TOPAL², Melih KARABACAK², Ayşe Ebrar AKAR²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3 Öğrencisi

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı dermatoloji polikliniğine başvuran dermatolojik hastaların (akne, ürtiker, psöriazis, egzama) ve sağlıklı kontrol grubunun güneş koruyucu kullanımı üzerine bilgi, tutum ve davranışlarını kıyaslamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma Dermatoloji polikliniğine başvuran 186 hasta ve 198 sağlıklı gönüllü ile yapılan gözlemsel ve kesitsel bir çalışmadır. Katılımcılardan kolay anlaşılan, 10-15 dakika içinde rahatlıkla cevaplanabilen sorulardan oluşan anket formunu doldurması istendi. Anket formu, uzman görüşlerinden ve benzer çalışmalardan yararlanılarak hazırlandı. Anket, 3 bölüm ve 35 sorudan oluşmaktaydı. Soruların 24 tanesi çoktan seçmeli, 11 tanesi doğru yanlış sorusuydu.

BULGULAR: Bu çalışmada hem hasta hem de kontrol grubunda kadınların daha çok katılım sağladığı görüldü. Dermatolojik hastalığı olan grubun kontrol grubuna göre düzenli olarak güneşten korunmaya daha fazla önem verdiğini göstermektedir. Hasta grup arasında düzenli güneş koruyucu kullanımı aknesi olan grupta diğerlerinden anlamlı olarak yüksekti (%63,6). Katılımcıların güneş koruyucu bilgi düzeylerine bakıldığında genel olarak dermatolojik hastalığı olan grubun sorulara daha yüksek oranda doğru cevap verdiği ve bu açıdan akne hastalarının bilgi düzeyinin genel olarak diğer hastalardan daha fazla olduğu görüldü. Hasta gruplarında güneş koruyucu seçiminde en çok dikkate alınan üç faktörün SPF seviyesi, cilt tipi ve dermatolojik onay olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise güneş koruyucu seçiminde en çok dikkate alınan faktörlerin SPF seviyesi, cilt tipi, fiyat ve marka olduğu görüldü. Güneşten koruyucu krem kullanmaya başlama kararı ardındaki etkenlere bakıldığında her iki grupta da sağlıklı cilt görünümü elde etmek en yüksekti.

SONUÇ: Dermatolojik hastalığı olanların ve özellikle aknesi olanların daha düzenli ve doğru bir şekilde güneş koruyucu kullanıldığı ve bilgi düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELER: Bilgi, Davranış, Güneş koruyucu, Tutum.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to compare the knowledge, attitudes and practices of dermatological patients (acne, urticaria, psoriasis, eczema) who applied to the dermatology outpatient clinic and the healthy control group on sunscreen use.

MATERIAL AND METHODS: This study is an observational and cross-sectional study conducted with 186 patients and 198 healthy volunteers who presented to the Dermatology outpatient clinic. Participants were asked to fill out a Complete a questionnaire form consisting of questions that were easy to understand and could be answered within 10-15 minutes. The questionnaire form was prepared by using similar studies in the literature and expert opinions. The questionnaire consisted of 3 sections and 35 questions. 24 of the questions were multiple choice and 11 were true-false questions.

RESULTS: In this study Women constituted the majority of participants more in both the patient and control groups. It shows that the group with dermatological diseases attaches more importance to regular sun protection compared to the control group. Regular sunscreen use among the patient group was significantly higher in the group with acne than in the others (63.6%) When the participants' sunscreen knowledge levels were examined, it was seen that the group with dermatological diseases generally had higher correct response rates to the questions and in this respect, the knowledge level of acne patients was generally higher than other patients. It was seen that the three most considered factors in sunscreen selection in the patient groups were SPF level, skin type and dermatological approval. In the control group, it was seen that the most considered factors in sunscreen selection were SPF level, skin type, price and brand. When the factors behind the decision to start using sunscreen were examined, it was seen that achieving a healthy skin appearance was the highest in both groups.

CONCLUSIONS: Individuals with dermatological diseases, particularly those with acne, used sunscreen more regularly and appropriately and demonstrated higher knowledge levels compared with the control group.

KEYWORDS: Knowledge, Attitude, Sunscreen, Practice.

Geliş Tarihi / Received: 13.03.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 27.06.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Gülhan GÜREL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı

E-mail: gulhanozturkgurel@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-5716-8750, 0009-0001-1853-1147, 0009-0007-7387-1017, 0009-0007-4022-6054, 0009-0001-3154-0961, 0009-0003-9290-5922, 0009-0002-3933-9581, 0009-0001-0656-6481, 0009-0009-6788-0974, 0009-0003-2705-878X, 0009-0002-7839-8146, 0009-0009-0384-8502, 0009-0002-0088-9949

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (06.12.2024/448).

GİRİŞ

Vücudumuzun dış bariyeri olan deri çevre ile doğrudan etkileşime girer ve sürekli olarak ultraviyole (UV) ve radyasyon gibi farklı çevresel stres faktörlerine maruz kalır. Dünyaya ulaşan güneş radyasyonunun %50'si görünür ışık, %45'i kızılötesi ışık ve %5-7'si UV ışıktır (1). Dünyaya ulaşan güneş UV radyasyonunun %90-%95'i UVA (320-400 nm) ve %5-10'u UVB (280-320 nm) den oluşur. Daha uzun dalga boyu nedeniyle UVA dermise ulaşır, UVB radyasyonu ise ağırlıklı olarak epidermisten emilir. UV radyasyonunun cilt üzerindeki biyolojik etkilerine bakıldığında akut dönemde eritem, ödem, güneş yanığı ve fotoimmünsüpresyona yol açarken kronik dönemde fotoyaşlanma ve karsinogeneze meydana gelir (1). UV radyasyonuna kronik maruziyet solar lentigo, fotoyaşlanma, aktinik keratoz, skuamöz hücreli karsinom ve melanom gelişimi riskini arttırmaktadır (2).

Fotokoruma UV radyasyon kaynaklı cilt hasarının ve cilt kanserlerinin azaltılması için gereklidir. Fotokoruma, güneş koruyucu kremler, giysiler, şapkalar, makyaj ürünleri ve güneş gözlükleri ile sağlanabilmektedir (2). Güneş koruyucu kremler 1970'lerden beri Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından düzenlenmektedir ve reçetesiz satılan ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır. Günümüzde tüketiciler için mevcut olan güneş koruyucu kremlerinin değerlendirilmesinde, FDA düzenlemeleri, insanlarda güvenlik ve çevre güvenliği göz önünde bulundurulmaktadır (3). Güneşten koruyucu kremler, UV dalga boyundaki radyasyonu yansıtan veya emen filtreler içeren topikal preparatlardır. UV filtreleri, etki mekanizmalarına göre organik (kimyasal) veya inorganik (fiziksel veya mineral) olarak sınıflandırılır (4). Güneş koruyucu etkinliğinin ölçüsünü standartlaştırmak için 1974'te güneş koruma faktörü (SPF) geliştirilmiştir. SPF, güneş kremiyle korunan ciltte minimum eritem üretmek için gereken en küçük UVB ve UVA dozlarının birbirine oranı olarak tanımlanmaktadır (5). Deri kanseri gelişimini önlemek için güneş maruziyetini azaltmak temel davranışsal amaçtır ve bu konuda halkın bilinçlendirilmesi gerekmektedir (6).

Bu çalışmanın amacı, Dermatoloji polikliniğine başvuran dermatolojik hastaların (akne,

ürtiker, psöriazis, egzama) ve sağlıklı kontrol grubunun güneş koruyucu kullanımı üzerine bilgi, tutum ve davranışlarını kıyaslamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dermatoloji polikliniğine başvuran hastalar ve sağlıklı gönüllülerle yapılan gözlemsel ve kesitsel bir çalışmadır. Çalışma 15 Aralık 2024 ve 15 Şubat 2025 tarihleri arasında 18 yaş ve üstü, 186 hasta ve 198 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirildi. Hasta grup için akne, egzama, psöriazis ve ürtiker hastalığı olanlar dahil edildi. Bu yaş aralığı dışında kalanlar, ağır mental bozukluğu olanlar, okuma yazma bilmeyenler, hamileler, emziren kadınlar ve ankete katılmayı reddedenler çalışmaya dahil edilmedi. Dermatolojik muayene sonrası hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden kolay anlaşılan, 10-15 dakika içinde rahatlıkla cevaplanabilen sorulardan oluşan anket formunun yüz yüze görüşme yoluyla doldurulması istendi. Anket formu, uzman görüşlerinden ve benzer çalışmalardan yararlanılarak hazırlandı. Anket, 3 bölüm ve 35 sorudan oluşmaktaydı. Soruların 24 tanesi çoktan seçmeli, 11 tanesi doğru yanlış sorusuydu. Ankette 1-11 arasındaki sorularda sosyodemografik durum değerlendirilmesi, 12-20 arasındaki sorularda güneş koruyucu kullanımının değerlendirilmesi, 21-35 arasındaki sorularda güneş koruyucu kullanımı bilgi düzeyi ölçümünün değerlendirilmesi amaçlandı.

Etik Kurul

Çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındı (06.12.2024/448). Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu'nun etik standartlarına uygun olarak yapılmıştır. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi bilgisayar ortamında IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20.0 programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson Ki-kare testi uygulandı. $P < 0.05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 186 hasta ve 198 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların %83,9 (156)'u kadın, %16,1 (30)'i erkektir. Kontrol grubunun %67,7 (134)'si kadın, %32,3 (64)'ü erkektir. Yaş gruplarına göre dağılım, medeni hal, meslek, cilt tipi ve ikamet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastaların ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

	Hasta n=186 (%)	Kontrol n=198 (%)	P-value
Cinsiyet			<0,05
Kadın	156 (83,9)	134 (67,7)	
Erkek	30 (16,1)	64 (32,3)	
Yaş			0,177
18-35	131 (70,4)	135 (68,2)	
36-55	52 (28,0)	53 (26,8)	
56-65	3 (1,6)	10 (5,1)	
Eğitim Durumu			<0,05
İlkokul	14 (7,5)	21 (10,6)	
Ortaokul	15 (8,1)	7 (3,5)	
Lise	50 (26,9)	39 (19,7)	
Önlisans	37 (19,9)	18 (9,1)	
Lisans	57 (30,6)	97 (49,0)	
Yüksek Lisans	13 (7,0)	16 (8,1)	
Medeni Hal			0,062
Evlü	84 (45,2)	70 (35,4)	
Bekar	95 (51,1)	124 (62,6)	
Boşanmış	7 (3,8)	4 (2,0)	
Aylık Gelir			0,045
Asgari Ücretin Altı	62 (33,3)	87 (43,9)	
Asgari Ücret	62 (33,3)	42 (21,2)	
Asgari Ücretin İki Katı	38 (20,4)	43 (21,7)	
Asgari Ücretin Üç Katı veya daha fazlası	24 (12,9)	26 (13,1)	
Meslek			0,186
Açık Hava Çalışanı	10 (5,4)	20 (10,1)	
Kapalı Mekan Çalışanı	77 (41,4)	72 (36,4)	
Çalışmıyor	99 (53,2)	106 (53,5)	
Cilt Tipi			0,585
Tip 1	7 (3,8)	10 (5,1)	
Tip 2	42 (22,6)	44 (22,2)	
Tip 3	66 (35,5)	80 (40,4)	
Tip 4	62 (33,3)	57 (28,8)	
Tip 5	7 (3,8)	7 (3,5)	
Tip 6	2 (1,1)	0 (0,0)	
İkamet			0,222
İl	135 (72,6)	131 (66,8)	
İlçe/Köy	51 (27,4)	65 (33,2)	
Sigara			0,967
Evet	49 (26,3)	52 (26,5)	
Hayır	137 (73,7)	144 (73,5)	
Alkol			0,248
Evet	30 (16,1)	41 (20,7)	
Hayır	156 (83,9)	157 (79,3)	

Tüm p değerleri Pearson Ki-kare testi ile elde edilmiştir.

Her gün düzenli güneş kremi kullananların oranı hasta grubunda %38,2 (71) iken kontrol grubunda ise bu oran %29,8 (59)'dır. Güneş koruyucu tazeleme sıklığı ve güneş koruyucu kullanım miktarı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık vardı (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,007$). Bu bulgular, hasta grubunun güneşten korunmaya daha fazla önem verdiğini göstermektedir (**Tablo 2**).

Güneşten koruyucu krem kullanımı ve sıklığı incelendiğinde “Her gün/düzenli kullanım” seçeneğini seçenlerin arasında akne hastalarının %63,6 (35)'si güneş koruyucuyu her gün düzenli olarak kullanırken, bu oran egzama %22,5 (9), psöriazis %22,0 (9) ve ürtiker %36,0 (18) gruplarında belirgin şekilde daha düşüktür. Düzenli kullanımda akne grubunun diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmektedir ($p<0,05$). Güneşten koruyucu kremi tazeleme sıklığı akne grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti ($p=0,037$). Güneşten koruyucu kremi uy-

gulama bölgesine bakıldığında “Yüz ve boyun bölgesi” tüm gruplarda en sık uygulama bölgesi olarak bulunmuştur. Özellikle akne grubunda bu oran %83,3 (45) ile en yüksek seviyededir. Güneşten koruyucu kremi uygulama miktarı açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p=0,035$). SPF tercihi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamış olup ($p=0,587$), tüm gruplarda en çok tercih edilen SPF değeri 50+ olarak belirlenmiştir (**Tablo 3**).

Tablo 2 : Hastaların ve kontrol grubunun güneş koruyucu kullanımının değerlendirilmesi.

	Hasta n=186 (%)	Kontrol n=198 (%)	P-value
Güneşten koruyucu krem kullanıyor musunuz, kullanıyorsanız ne sıklıkla güneş kremi kullanıyorsunuz?			
Her gün/düzenli	71 (38,2)	59 (29,8)	0,014
Sadece yaz döneminde	71 (38,2)	64 (32,3)	
Deniz ve havuz tatillerinde	16 (8,6)	36 (18,2)	
Çok nadiren/neredeyse hiç	28 (15,1)	39 (19,7)	
Güneşten koruyucu kremleri ne zaman sürüyorsunuz?			
Güneşe çıkmadan 15-20 dakika önce	120 (66,7)	137 (69,9)	0,501
Güneşe çıkmadan hemen önce	60 (33,3)	59 (30,1)	
Güneşten koruyucu kreminizi kaç saatte bir tazelersiniz?			
Sabah bir kez kullanırım	129 (72,5)	164 (83,7)	0,009
Üç, dört saatte bir yenilerim	49 (27,5)	32 (16,3)	
Güneşten koruyucu krem kullanırken en çok hangi bölgeye uygulamaya özen gösteriyorsunuz?			
Yüz ve boyun	120 (67,0)	126 (64,3)	0,355
Tüm vücut	17 (9,5)	28 (14,3)	
Yüz, eller, kollar	42 (23,5)	42 (21,4)	
Güneşten koruyucu kreminizi yüzünüze ve boynunuza ne kadar miktarda uygularsınız?			
Bir parmak ucu kadar	86 (48,3)	70 (35,7)	0,007
Bir iki çay kaşığı kadar	86 (48,3)	107 (54,6)	
Bir yemek kaşığı kadar	6 (3,4)	19 (9,7)	
Güneşten koruyucu krem kullanırken tercih ettiğiniz ürünün SPF'si genellikle kaçtır?			
15	8 (4,7)	13 (6,7)	0,358
30	18 (10,7)	28 (14,5)	
50+	143 (84,6)	152 (78,8)	

Tüm p değerleri Pearson Ki-kare testi ile elde edilmiştir.

Tablo 3 : Hastaların kendi içinde güneş koruyucu kullanımının karşılaştırılması.

	Akne n=55 (%)	Egzama n=40 (%)	Psöriazis n=41 (%)	Ürtiker n=50 (%)	P-value
Güneşten koruyucu krem kullanıyor musunuz, kullanıyorsanız ne sıklıkla güneş kremi kullanıyorsunuz?					
Her gün/düzenli	35 (63,6)	9 (22,5)	9 (22,0)	18 (36,0)	<0,05
Sadece yaz döneminde	14 (25,5)	18 (45,0)	17 (41,5)	22 (44,0)	
Deniz ve havuz tatillerinde	1 (1,8)	6 (15,0)	5 (12,2)	4 (8,0)	
Çok nadiren/neredeyse hiç	5 (9,1)	7 (17,5)	10 (24,4)	6 (12,0)	
Güneşten koruyucu kremleri ne zaman sürüyorsunuz?					
Güneşe çıkmadan 15-20 dakika önce	42 (76,4)	19 (50,0)	28 (71,8)	31 (66,6)	0,081
Güneşe çıkmadan hemen önce	13 (23,6)	19 (50,0)	11 (28,2)	17 (35,4)	
Güneşten koruyucu kreminizi kaç saatte bir tazelersiniz?					
Sabah bir kez kullanırım	40 (74,1)	27 (71,1)	24 (63,2)	38 (79,2)	0,037
Üç, dört saatte bir yenilerim	14 (25,9)	11 (28,9)	14 (36,8)	10 (20,8)	
Güneşten koruyucu krem kullanırken en çok hangi bölgeye uygulamaya özen gösteriyorsunuz?					
Yüz ve boyun	45 (83,3)	23 (60,5)	20 (51,3)	32 (66,7)	0,049
Tüm vücut	4 (7,4)	4 (10,5)	4 (10,3)	5 (10,4)	
Yüz, eller, kollar	5 (9,3)	11 (28,9)	15 (38,5)	11 (22,9)	
Güneşten koruyucu kreminizi yüzünüze ve boynunuza ne kadar miktarda uygularsınız?					
Bir parmak ucu kadar	27 (50,0)	13 (34,2)	21 (53,8)	25 (53,2)	0,035
Bir iki çay kaşığı kadar	27 (50,0)	23 (60,5)	15 (38,5)	21 (44,7)	
Bir yemek kaşığı kadar	0 (0,0)	2 (5,3)	3 (7,7)	1 (2,1)	
Güneşten koruyucu krem kullanırken tercih ettiğiniz ürünün SPF'si genellikle kaçtır?					
15	3 (5,6)	2 (6,1)	0 (0,0)	3 (6,8)	0,587
30	3 (5,6)	3 (9,1)	6 (15,8)	6 (13,6)	
50+	48 (88,9)	28 (84,8)	32 (84,2)	35 (79,5)	

Tüm p değerleri Pearson Ki-kare testi ile elde edilmiştir.

Güneş kremlerinin suya dayanıklı olduğu ve havuza ya da denize girdikten sonra yenilenmesine gerek olmadığı düşüncesi, hasta grubunun %86 (160)'sı tarafından doğru olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran %71,2 (141) olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Benzer şekilde, "Güneş kremlerini iç mekânlarda kullanmaya gerek yoktur çünkü UV ışınları camlardan geçemez" düşüncesi de hasta grubunun %78,5'i (146), kontrol grubunun ise %67,2 (133)'si tarafından doğru olarak kabul edilmiştir. Bu iki grup arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$). Her iki grup da güneş kremlerinin cilt yaşlanmasını ve kırışıklıkları önlediğini büyük oranda doğru olarak kabul etmiştir. Güneş kremlerinin çevreye zarar verdiği ve denizleri, okyanusları kirlettiği bilgisi hasta grubunda %26,3 (49), kontrol grubunda ise %38,4 (76) oranında doğru olarak kabul edilmiştir.

Kontrol grubunda bu bilginin doğruluğuna inanma oranı daha yüksek olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$). Yağmurlu ve kapalı havalarda güneş kremi kullanmaya gerek olmadığı düşüncesi hasta grubunda %68,3 (127), kontrol grubunda ise %57,6 (114) oranında doğru olarak kabul edilmiştir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,030$). Koyu tenli kişilerin güneş koruyucu kullanmasına gerek olmadığı düşüncesi hasta grubunda %93,5 (174), kontrol grubunda ise %84,3 (167) oranında doğru olarak kabul edilmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$). Son olarak, gebelerde güneş kremi kullanımının sağlıklı olmadığı ve bebeğe zarar verebileceği düşüncesi hasta grubunda %85,5 (159), kontrol grubunda ise %77,3 (153) oranında doğru olarak kabul edilmiştir. Bu bilginin hasta grubunda daha yaygın olduğu görülmektedir ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,039$)(**Tablo 4**).

Güneş kremlerinin suya dayanıklılığı hakkında yanlış bilgiye sahip olanların oranı ürtiker hastalarında %20,0 (10), psöriazis hastalarında %12,2 (5), egzama hastalarında %15 (6) ve akne hastalarında %9,1 (5) olarak belirlenmiştir.

Anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0,006$). UV ışınlarının camlardan geçemeyeceği düşüncesine sahip olanların oranı, ürtiker hastalarında %24,0 (12), psöriazis hastalarında %29,3 (12), egzama hastalarında %22,5 (9) ve akne hastalarında %12,7 (7) olarak saptanmıştır. Aralarında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0,045$). Koyu tenli bireylerin güneşten korunmasına gerek olmadığı düşüncesi, ürtiker hastalarının %10,0 (5)'inde, psöriazis hastalarının %9,8 (4)'ünde, egzama hastalarının %5,0 (2)'inde ve akne hastalarının %1,8 (1)'inde görülmüştür. Aralarında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,032$). Tüm sorulara doğru cevap verme oranı akne hastalarında daha yüksekti (**Tablo 5**).

Katılımcıların güneşe maruz kalmak için en tehlikeli zaman dilimine yönelik bilgi düzeyleri değerlendirildiğinde, 10.00-14.00 saatlerinin en tehlikeli olduğunu düşünenlerin oranı hasta grubunda %62,4 (116), kontrol grubunda %71,1 (140) olarak tespit edilmiştir. Bu değişken açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,069$). Katılımcıların cilt kanseri gelişiminde etkili olan UV dalga boyları hakkındaki bilgi düzeyleri incelendiğinde, "bilmiyorum" yanıtını verenlerin oranının hasta grubunda %64,0 (119), kontrol grubunda ise %62,2 (122) olduğu saptanmıştır. Bilmiyorum cevabını verenlerin sayısının bu denli yüksek olması dikkat çekicidir. Hasta gruplarında güneş koruyucu seçiminde en çok dikkate alınan üç faktörün SPF seviyesi, cilt tipi ve dermatolojik onay olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise güneş koruyucu seçiminde en çok dikkate alınan faktörlerin SPF seviyesi, cilt tipi, fiyat ve marka olduğu görüldü.

Cilt koruma yöntemleri dışında her iki grupta da en sık gözlük kullanımı mevcuttu. Güneşten koruyucu krem kullanmaya başlama kararı ardındaki etkenlere bakıldığında her iki grupta da sağlıklı cilt görünümü elde etmek en yüksekti. İlginç bir şekilde sosyal medya kaynaklarının hasta grubunda 9 kişi ve kontrol grubunda 28 kişiyle önemli bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür (**Tablo 6**).

Tablo 4 : Hastaların ve kontrol grubunun güneş koruyucu bilgi düzeylerinin karşılaştırılması.

	Hasta n=186 (%)	Kontrol n=198 (%)	P-value
Güneş kremleri suya dayanıklıdır, bu yüzden havuza ya da denize girdikten sonra kremi yenilemeye gerek yoktur,			
Doğru	160 (86,0)	141 (71,2)	<0,05
Yanlış	26 (14,0)	57 (28,8)	
Güneş kremlerini iç mekanlarda kullanmamıza gerek yoktur, UV ışınları camlardan geçemez,			
Doğru	146 (78,5)	133 (67,2)	0,013
Yanlış	40 (21,5)	65 (32,8)	
Güneş kremi sürmek cilt kanserine karşı koruma sağlar,			
Doğru	156 (83,9)	167 (84,3)	0,899
Yanlış	30 (16,1)	31 (15,7)	
Güneş kremi kullanmak cilt yaşlanmasından ve kırışıklıklardan korur,			
Doğru	159 (85,5)	162 (81,8)	0,332
Yanlış	27 (14,5)	36 (18,2)	
Güneş kremi kullanmak güneş yanığını önler,			
Doğru	173 (93,0)	184 (92,9)	0,975
Yanlış	13 (7,0)	14 (7,1)	
Güneş kremleri denizleri, okyanusları ve çevreyi kirletir,			
Doğru	49 (26,3)	76 (38,4)	0,012
Yanlış	137 (73,7)	122 (61,6)	
Yağmurlu, kapalı havalarda güneş kremi kullanmama gerek yoktur,			
Doğru	127 (68,3)	114 (57,6)	0,030
Yanlış	59 (31,7)	84 (42,4)	
Koyu tenli insanların güneş koruyucu kullanmasına gerek yoktur,			
Doğru	174 (93,5)	167 (84,3)	0,004
Yanlış	12 (6,5)	31 (15,7)	
Kullandığımız güneş kremi görünür ışığa (mavi ışık) karşı da karşı koruma sağlamaktadır,			
Doğru	149 (80,1)	150 (75,8)	0,305
Yanlış	37 (19,9)	48 (24,2)	
Altı aydan büyük çocuklarda güneş kremi kullanılması gerekmektedir,			
Doğru	132 (71,0)	142 (71,7)	0,871
Yanlış	54 (29,0)	56 (28,3)	
Gebelerde güneş kremi kullanılması sağlıklı değildir, Bebeğe zarar verebilir,			
Doğru	159 (85,5)	153 (77,3)	0,039
Yanlış	27 (14,5)	45 (22,7)	

Tüm p değerleri Pearson Ki-kare testi ile elde edilmiştir.

Tablo 5 : Hastaların ve kontrol grubunun güneş koruyucu bilgi düzeylerinin karşılaştırılması.

	Akne n=55 (%)	Egzama n=40 (%)	Psoriasis n=41 (%)	Ürtiker n=50 (%)	P-value
Güneş kremleri suya dayanıklıdır, bu yüzden havuza ya da denize girdikten sonra kremi yenilemeye gerek yoktur,					
Doğru	50 (90,9)	34 (85,0)	36 (87,8)	40 (80,0)	0,006
Yanlış	5 (9,1)	6 (15,0)	5 (12,2)	10 (20,0)	
Güneş kremlerini iç mekanlarda kullanmamıza gerek yoktur, UV ışınları camlardan geçemez,					
Doğru	48 (87,3)	31 (77,5)	29 (70,7)	38 (76,0)	0,045
Yanlış	7 (12,7)	9 (22,5)	12 (29,3)	12 (24,0)	
Güneş kremi sürmek cilt kanserine karşı koruma sağlar,					
Doğru	51 (92,7)	31 (77,5)	36 (87,8)	38 (76,0)	0,123
Yanlış	4 (7,3)	9 (22,5)	5 (12,2)	12 (24,0)	
Güneş kremi kullanmak cilt yaşlanmasından ve kırışıklıklardan korur,					
Doğru	53 (96,4)	32 (80,0)	33 (80,5)	41 (82,0)	0,101
Yanlış	2 (3,6)	8 (20,0)	8 (19,5)	9 (18,0)	
Güneş kremi kullanmak güneş yanığını önler,					
Doğru	52 (94,5)	38 (95,0)	37 (90,2)	46 (92,0)	0,910
Yanlış	3 (5,5)	2 (5,0)	4 (9,8)	4 (8,0)	
Güneş kremleri denizleri, okyanusları ve çevreyi kirletir,					
Doğru	12 (21,8)	10 (25,0)	14 (34,1)	13 (26,0)	0,091
Yanlış	43 (78,2)	30 (75,0)	27 (65,9)	37 (74,0)	
Yağmurlu, kapalı havalarda güneş kremi kullanmama gerek yoktur,					
Doğru	39 (70,9)	27 (67,5)	26 (63,4)	35 (70,0)	0,253
Yanlış	16 (29,1)	13 (32,5)	15 (36,6)	15 (30,0)	
Koyu tenli insanların güneş koruyucu kullanmasına gerek yoktur,					
Doğru	54 (98,2)	38 (95,0)	37 (90,2)	45 (90,0)	0,032
Yanlış	1 (1,8)	2 (5,0)	4 (9,8)	5 (10,0)	
Kullandığımız güneş kremi görünür ışığa (mavi ışık) karşı da karşı koruma sağlamaktadır,					
Doğru	47 (85,5)	28 (70,0)	34 (82,9)	40 (80,0)	0,340
Yanlış	8 (14,5)	12 (30,0)	7 (17,1)	10 (20,0)	
Altı aydan büyük çocuklarda güneş kremi kullanılması gerekmektedir,					
Doğru	41 (74,5)	28 (70,0)	34 (82,9)	29 (58,0)	0,118
Yanlış	14 (25,5)	12 (30,0)	7 (17,1)	21 (42,0)	
Gebelerde güneş kremi kullanılması sağlıklı değildir, Bebeğe zarar verebilir,					
Doğru	51 (92,7)	34 (85,0)	31 (75,6)	43 (86,0)	0,067
Yanlış	4 (7,3)	6 (15,0)	10 (24,4)	7 (14,0)	

Tüm p değerleri Pearson Ki-kare testi ile elde edilmiştir.

Tablo 6 : Hastaların ve kontrol grubunun güneş koruyucu tercihlerinin karşılaştırılması.

	Hasta n=186	Kontrol n=198
Güneşten koruyucu kremi kullanırken hangi faktörleri göz önünde bulundursunuz?		
SPF seviyesi	91	130
Cilt tipiniz	130	118
Ürün içeriği	52	63
Suya dayanıklılığı	51	70
Fiyatı	41	92
Markası	71	99
Renkli/renksiz olması	34	43
Kokulu/kokusuz olması	20	27
Dermatolojik onaylı olması	100	86
Güneşten korunurken cilt koruma yöntemlerinin dışında hangilerini kullanıyorsunuz?		
Şapka	55	82
Gözlük	115	133
Güneşten kaçınma	87	108
Uzun kollu giysiler	50	51
Şemsiye	13	10
Şal	9	15
Güneşten koruyucu krem kullanmaya başlama kararınızın ardında hangi etkenler vardır?		
Sağlıklı cilt görünümü	134	123
Cilt kanseri riskinden korunma	74	103
Cilt yaşlanmasını engelleme	78	87
Doktor tavsiyesi	69	56
Aile/arkadaş tavsiyesi	31	55
Sosyal medya/haber kaynakları	9	28
Influencer/blogger tavsiyesi	13	19

Tüm p değerleri Pearson Ki-kare testi ile elde edilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada katılımcıların güneş koruyucu bilgi düzeylerine bakıldığında genel olarak dermatolojik hastalığı olan grubun sorulara daha yüksek oranda doğru cevap verdiği ve bu açıdan akne hastalarının bilgi düzeyinin genel olarak diğer hastalardan daha fazla olduğu görüldü. Akne, daha çok gençlerde yaygın görülen bir hastalıktır. Gençlik dönemi dış görünümün önemli olduğu ve bilgi paylaşımının yoğun olduğu bir dönemdir. Bu yaş grubunun eğitim seviyesine göre doğru bilgiye ulaşmaları da zor değildir. Bu çalışmanın sonuçları da bunu desteklemektedir.

Vasicek ve ark.'nın güneş kremi kullanım talimatları ve hekime gitme sıklığı hakkındaki bilgisi ile ilgili yaptığı çalışmada katılımcıların %70,4'ü kadın, %29,6'sı erkek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da hem hasta hem de kontrol grubunda kadınların daha çok katılım sağladığı görülmüştür (7). Terzi ve ark.'nın çalışmasında katılımcıların eğitim seviyesine bakıldığında %43,5'i üniversite, %35,6'sı ilköğretim, %21'inin lise olduğu gözlemlenmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise hem hasta hem kontrol grubunda lisans düzeyinin çoğunlukta olması bu çalışmayla benzerlik gösterir. Chapagain ve ark.'nın (8)

tıp fakültesi öğrencileri arasında güneş kremi kullanımı çalışmasında Fitzpatrick cilt tiplerinin %68 oranında tip 5-6, %30,3 oranında tip 4, %1,67 oranında tip 1-3'e sahiptir. Bizim çalışmamızda tip 3 cilt tipi oranının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum bize çalışmanın yapıldığı coğrafik bölgeden kaynaklı farklılıkların olabileceğini düşündürmektedir. Low ve ark.'nın çalışmasında doktorların %27,9'u, eczacıların ise %51'i düzenli güneş koruyucu kullandıklarını belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada güneş koruyucu kullanma sıklıkları açısından hem doktorlar hem de eczacılarda günde bir kez uygulama oranı en yüksek bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda hasta grubun kontrol grubuna göre daha düzenli güneş koruyucu kullandığı görüldü. Hem hasta hem kontrol grubunda günde bir kez uygulama oranı benzer şekilde belirgin yüksekti. Güneş koruyucu kremlerin 3-4 saatte bir yenilenmesi gerektiği konusunda farkındalığın az olduğu görülmüş oldu.

Al-Balbeesi ve ark.'nın (9) çalışmasında "Güneşe maruz kalmak için en tehlikeli saatler kaçırır?" sorusuna katılımcıların %80,2'si 10.00-16.00 saatleri arası demiştir. Bizim çalışmamızda da bu soruya verilen yanıtların yüksek oranda doğru olması bu konu hakkında bilgi düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir. On beş maddelik güneşle ilgili bilgi düzeyi anketimizde katılımcıların doğru yanıt oranının %40'ın altında kaldığı tek soru olan "Güneş kremleri denizleri, okyanusları ve çevreyi kirletirler." maddesine verilen doğru yanıt oranının hasta grubunda %26,3 (49), kontrol grubunda ise %38,4 (76) olduğunu saptadık. Diğer sorulara yüksek oranda doğru cevap verilmiş olmasının katılımcıların güneş koruyucular ile ilgili bilgi düzeyinin ortalamanın üzerinde olduğunu söyleyebiliriz. Fakat katılımcıların "Hangi dalga boyu cilt kanseri oluşumuna daha etkilidir?" sorusuna verdikleri "bilmiyorum" cevabının bu denli yüksek oluşu da dikkat çekicidir. UV kavramının birçok yerde sık rastlanılan bir kavram olmasına karşın insanların bu konuda yeterince bilgili olmadıkları görülmüştür. Gutiérrez-Manzanedo ve ark.'nın (10) açık havada kaya tırmanıcılarıyla yaptığı çalışmada en yaygın güneşten korunma uygulamaları güneş gözlüğü kullanımı (%47) iken; en az yaygın olanlar uzun kollu gömlek ve uzun pantolon kullanım (%21,2) idi.

Bizim yaptığımız çalışmada da bu çalışmayla paralel olarak hem hasta grubun hem de kontrol grubunun güneşten korunmak için diğer yöntemlere oranla çoğunlukla güneş gözlüğü kullandıkları görülmüştür. Literatürde güneş koruyucu tutumları hakkında yapılan çalışmalara bakıldığında medya ve aile üyelerinin en yaygın etkileyiciler olduğu görülmüştür (11-14). Çalışmamızda "Güneş koruyucu krem kullanmaya başlama kararınızın ardında hangi etkenler vardır?" sorusunda her iki grupta da sağlıklı cilt görünümü elde etmek en yüksekti. Katılımcıların güneş koruyucu tercihlerinde en çok doktor ve aile/arkadaş tavsiyesini dikkate aldıkları görülmüştür. Sosyal medyanın hayatımızın bu kadar merkezinde olmasına rağmen çalışmadaki bu sonuç dikkat çekicidir.

Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması ve hasta beyanına dayanan anket olması gibi bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Toplumun sosyal ve kültürel yapısından etkilendiğinden farklı popülasyonlarda değişik sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarının daha geniş çaplı, çok merkezli kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmamızı literatürdeki benzer yayınlar ile kıyasladığımızda hastaları alt gruplara ayırıp analiz etmemiz diğer araştırmalardan farklı olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmamızın güçlü olan yönüdür.

Sonuç olarak, dermatolojik hastalığı olanların daha düzenli ve doğru güneş koruyucu kullandığı ve bunun akne hastalarında en yüksek oranda olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların ve kontrol grubunun güneş koruyucu bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunun bilgi düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların kendi içinde bilgi düzeyi ölçüldüğünde yine akneli hastaların bilgi düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmadan elde edilen verilerin analizinde yorumlanmasında emeği geçen Prof. Dr. İsmet DOĞAN'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12222-48.

2. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(6):937-58.
3. Guan LL, Lim HW, Mohammad TF. Sunscreens and Photoaging: A Review of Current Literature. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(6):819--28.
4. Low QJ, Teo KZ, Lim TH, et al. Knowledge, attitude, practice and perception on sunscreen and skin cancer among doctors and pharmacists. *Med J Malaysia.* 2021;76(2):212-7.
5. Breakell T, Kowalski I, Foerster Y, et al. Ultraviolet Filters: Dissecting Current Facts and Myths. *J Clin Med.* 2024;13(10):2986.
6. Terzi S, Başak PY, Erturan İ. Evaluation of knowledge, attitude, and behavior about harmful effects of the sun and sun protection among patients attending an outpatient clinic. *Turkderm* 2017;51(1):2-6.
7. Vasicek BE, Szpunar SM, Manz-Dulac LA. Patient Knowledge of Sunscreen Guidelines and Frequency of Physician Counseling: A Cross-sectional Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(1):35-40.
8. Chapagain K, Rauniar GP. Sunscreen Use among Medical Undergraduate Students in a Medical College: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022;60(245):35-9.
9. Al-Balbeesi A, AlMukhadab E, BinMayouf M, et al. Dermatology Patients' Knowledge of Sunscreen Guidelines at a University Hospital in Saudi Arabia. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:2915-23.
10. Gutiérrez-Manzanedo JV, González-Montesinos JL, Aguilera-Arjona J, et al. Ultraviolet sun exposure and sun protection behaviors in outdoor rock climbers. *Photochem Photobiol Sci.* 2023;22(12):2817-26.
11. Agarwal K, Barua S, Podder I. Knowledge, attitude, practice and perception towards effects of sun exposure and sunscreen use among medical and non-medical university students: A cross-sectional, comparative study from eastern India. *Australas J Dermatol.* 2022;63(1):109-11.
12. Awadh AI, Jamshed S, Elkalmi RM, Hadi H. The use of sunscreen products among final year medicine and pharmacy students: a cross-sectional study of knowledge, attitude, practice, and perception. *J. Res. Pharm. Pract.* 2016;5:193.
13. AlGhamdi KM, AlAklabi AS, AlQahtani AZ. Knowledge, attitudes and practices of the general public toward sun exposure and protection: A national survey in Saudi Arabia. *Saudi. Pharm. J.* 2016;24:652-7.
14. Sarac G, Tetik BK, Sener S. Determination of sunscreen and cosmetic product use awareness in adolescents. *Ann. Med. Res.* 2019;26:236-9.

PNÖMONİ HASTALARININ HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ İLE SODYUM DÜZEYİ VE CRP/ALBÜMİN ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN HOSPITALISATION DURATION OF PNEUMONIA PATIENTS AND SODIUM LEVEL AND CRP/ALBUMIN RATIO

İlknur KAYA¹, Ömer Faruk TEKİN², Feride MARİM¹, Şebnem Emine PARSPUR¹,
Mehmet DOĞAN¹, Beyza KAYA¹, Ümran TORU ERBAY¹

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıklar Ana Bilim Dalı

²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Toplumda gelişen pnömoniler (TGP) tüm dünyada hekim başvurularının, tedavi maliyetlerinin, iş günü kayıplarının ve ölümlerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Hiponatremi çeşitli sebeplerle hastaneye başvuran hastalarda görülen önemli bir elektrolit bozukluğudur. TGP'li hastalarda, hiponatremi hastaneye kabul edilen hastalarda yaygındır ve bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir. Malignitelerden kardiyovasküler hastalıklara, enfeksiyonlardan otoimmün hastalıklara kadar birçok hastalıkta CRP/albumin oranının daha duyarlı bir belirteç olduğu bulunmuştur. Biz bu çalışmada TGP ile hastanede yatan hastalarda yatış süresini öngörmeye sodyum düzeyinin ve CRP/albumin oranının rolünü araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne 01.10.2021-30.09.2022 tarihleri arasında, toplumda gelişen pnömoni tanısı ile yatırılan hasta dosyaları elektronik ortamda retrospektif olarak incelendi ve sosyo-demografik özellikleri ve laboratuvar verileri kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya 97'si (%65,1) erkek ve 52'si (%34,9) kadın olmak üzere toplam 149 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 67,6±15,1 idi. Bilgisayarlı tomografide (BT) pulmoner tutulum incelendiğinde, hastaların %35,6'sında (n=53) 1 lob, %22,1'inde (n=33) 2 lob, %10,1'inde (n=15) 3 lob, %5,4'ünde (n=8) 4 lob ve %13,4'ünde (n=20) 5 lob tutulumu bulunuyordu. Hastaların %16,8'inde (n=25) geçen bir yıl içinde pnömoni nedeni ile hastaneye yatış öyküsü, %5,4'ünde (n=8) immunsupresif tedavi alma öyküsü bulunmaktaydı. Değişkenler arasındaki korelasyon ilişkisi incelendiğinde; yatış gün sayısı ile CRP/albumin düzeyi arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,197$, $p=0,028$) saptandı ancak yatış gün sayısı ile sodyum arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

SONUÇ: Toplumda gelişen pnömoni hem iş gücü kaybına sebep olması hem de mortal seyredebilmesi nedeni ile önemli bir hastalıktır. Hastanede yatış süresinin baz alındığı çalışmamızda hiponatreminin yatış süresine etki etmediği fakat CRP/albumin düzeyi ile yatış süresi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, CRP/albumin oranının hastanede kalış süresini öngörmeye yardımcı olabileceğini göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: CRP/albumin, pnömoni, sodyum, hospitalizasyon.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Community-acquired pneumonia (CAP) is a major cause of hospitalizations, increased healthcare costs, lost workdays, and mortality worldwide. Hyponatremia, a common electrolyte disorder in patients with CAP, has been independently associated with increased mortality. The CRP/albumin ratio is a sensitive marker in many diseases, including malignancies, cardiovascular diseases, infections, and autoimmune diseases. This study aimed to investigate the role of serum sodium levels and the CRP/albumin ratio in predicting the length of hospital stay in patients hospitalized for CAP.

MATERIAL AND METHODS: The files of medical records admitted to Kütahya Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases between 01.10.2021-30.09.2022 with a diagnosis of CAP were retrospectively reviewed electronically, and socio-demographic characteristics and laboratory data were recorded.

RESULTS: A total of 149 patients, 97 males (65.1%) and 52 females (34.9%), were included in the study. The mean age of the patients was 67.6 ± 15.1 years. When pulmonary involvement was analyzed on thoracic computed tomography (CT), 35.6% (n=53) had 1 single-lobe involvement, 22.2% (n=33) had 2 lobes, 10.1% (n=15) had 3 lobes, 5.4% (n=8) had 4 lobes, and 13.4% (n=20) had 5 lobes. 16.8% (n=25) of the patients had a history of hospitalization due to pneumonia in the previous year, and 5.4% (n=8) had a history of immunosuppressive treatment. When the correlation relationship between the variables was examined, a weak positive correlation ($r=0.197$, $p=0.028$) was found between length of hospital stay and the CRP/albumin ratio, but no correlation was identified between the number of hospitalization days and sodium.

CONCLUSIONS: Community-acquired pneumonia is an important disease because it causes both loss of labor force and mortality. In our study, which was based on the duration of hospitalization, it was shown that hyponatremia was not associated with, but there was a positive correlation between the CRP/albumin ratio and the duration of hospitalization. This study suggests that the CRP/albumin ratio may be helpful in predicting length of hospital stay.

KEYWORDS: CRP/albumin, pneumonia, sodium, hospitalization.

Geliş Tarihi / Received: 18.04.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 10.10.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi İlknur KAYA

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıklar Ana Bilim Dalı

E-mail: ilknur_can89@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-0227-9215, 0000-0002-7150-5933, 0000-0002-5677-7842, 0009-0007-5993-0308, 0009-0005-2603-5142, 0009-0004-3479-6577, 0009-0009-0743-2408

Etik Kurul / Ethical Committee: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (14.09.2022/9-10).

INTRODUCTION

Community-acquired pneumonia (CAP) accounts for a significant proportion of physician admissions, treatment costs, labor force losses, and deaths worldwide. According to the Turkish Ministry of Health's 2020 health statistics yearbook, 6% of deaths were caused by pneumonia. In the same year, the Turkish Statistical Institute reported this rate as 3% in Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD) countries (1). There is growing evidence that sodium disorders themselves have deleterious effects on physiologic functions. Hyponatremia is an electrolyte disorder seen in patients admitted to the hospital for various reasons. In patients with CAP, hyponatremia is common and is independently associated with mortality (2). Additionally, infections of the lung, such as pneumonia, might lead to syndrome of inappropriate antidiuresis and thus hyponatremia. Hypernatremia, on the other hand, is related to hyperosmolality and thus an increased sense of thirst. It usually develops in patients with disturbance of thirst sensation, no access to free water, or inability to drink autonomously (3). On this account, patients with severe pneumonia are at risk of developing hypernatremia. C-reactive protein (CRP) and serum albumin are widely utilized biomarkers in clinical practice. CRP, an acute phase protein, is used as a prognostic and follow-up test in patients with infection. Studies have concluded that CRP is useful in the diagnosis and follow-up of CAP (4). Serum albumin serves as an indicator of nutritional status and systemic inflammation. Albumin is a substance that increases during inflammation, and low levels of albumin (hypoalbuminemia) are linked to the body's response to infections (5). Hypoalbuminemia has been associated with poor outcomes in various critical illnesses. The CRP/albumin ratio integrates these two parameters, offering a combined assessment of inflammation and nutritional status. Studies have found that the CRP/albumin ratio is a more sensitive marker in many diseases, including malignancies, cardiovascular diseases, infections, and autoimmune diseases (6). Looking at studies conducted on other diseases, a systematic review found that the CRP/albumin

ratio showed a positive correlation with hospital stay duration, disease severity, and mortality (7). In a recent study, the CRP/albumin ratio is a useful postoperative adjunct in predicting surgical site infection postoperatively at 24 and 48 hours postoperatively (8). Furthermore, studies have demonstrated a higher CRP/albumin ratio in children with severe pneumonia compared to those with mild pneumonia (9). In a study, the C-reactive protein-albumin ratio was found to be a reliable prognostic marker for predicting 30-day mortality in CAP patients presenting to the emergency department (10). While the CRP/albumin ratio's role in CAP has been less extensively studied, its use has the potential to improve clinical decision-making and patient outcomes. In this study, we aimed to investigate the role of sodium level and CRP/albumin ratio in predicting the length of hospitalization in patients hospitalized with CAP.

MATERIALS AND METHODS

Our study was conducted in the Chest Diseases Clinic of Kütahya Health Sciences University Faculty of Medicine, Evliya Çelebi Training and Research Hospital. Between 01.10.2021 and 30.09.2022, the data of all patients admitted to the chest diseases service with a diagnosis of CAP from the emergency department or chest diseases outpatient clinic were recorded retrospectively. All patients admitted within one year were included in the study, and the sample size constituted the entire population. Consequently, we conducted no power analysis.

Patients were evaluated based on the Turkish Thoracic Society guidelines. Patients who came to the emergency department or chest diseases outpatient clinic of our hospital with pneumonia symptoms such as coughing, phlegm, and chest pain and had pneumonia symptoms such as fever or hearing crackles during a physical examination and radiological infiltration were included in the evaluation.

We used the thoracic computed tomography (CT) data for the radiological evaluation, such as fever and biological evaluation. We performed thoracic computed tomography scans using a 128-slice multidetector CT scanner (GE Revolution Evo 128, GE Healthcare). Chest physicians

performed the radiological evaluation. Patients over the age of 18 who were diagnosed with CAP and received outpatient treatment were excluded from the study, whereas patients who received inpatient treatment were included. Patients who had a hospital stay of less than 24 hours, died within 24 hours of being admitted, received known dietary supplements, or received albumin replacement during their hospitalization were not included in the study.

We obtained laboratory values by testing blood samples from patients using a Beckman Coulter AU480 autoanalyzer device. The study included blood samples taken from patients during their initial hospital visit. We recorded the laboratory values of the patients at the time of hospitalization and the number of days they were hospitalized in our hospital's computer-based system. The data obtained from this system included laboratory values, comorbid diseases, and clinical results for the patients. Comorbid diseases were divided into cardiovascular system diseases, respiratory system diseases, endocrine system diseases, malignancy, renal diseases, and other diseases. The CRP/albumin ratio was calculated by dividing the CRP concentration (mg/L) by the serum albumin concentration (g/L). Laboratory data were analyzed separately according to age groups.

Ethical Committee

Our study was approved by Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee, with the decision number 2022/09-10, dated 14.09.2022. The study was designed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

The analysis of the study data was performed using the IBM SPSS 25.0 statistical package program (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA). Frequency distributions and percentages were calculated for descriptive analyses, means were expressed as standard deviations, and medians as minimum-maximum values. The compatibility of continuous variables with normal distribution was analyzed by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests.

Since the measurement values between groups did not conform to normal distribution, the Mann-Whitney U test was used for two independent groups, and the Kruskal-Wallis test was used for more than two independent groups. In comparisons that were statistically significant in the Kruskal-Wallis test, the Mann-Whitney U test was used as a post-hoc analysis, and Bonferroni correction was applied. The correlation relationship between the data was evaluated by the Spearman correlation test. The strength of correlation is considered weak at 0-0.2, weak-moderate at 0.3-0.5, moderate at 0.6-0.7, and very strong at 0.8-1 (11). Statistical significance was accepted as a p-value below 0.05.

RESULTS

Our study included a total of 149 patients, with 97 (65.1%) males and 52 (34.9%) females. The average age of the patients ranged from 67.6 to 15.1 years. The mean length of hospital stay was 8.3 ± 7.9 days, the median number of hospitalization days was 7 (min=1, max=61), and 13 (8.7%) of the patients died due to pneumonia. The table (**Table 1**) displays some characteristics of the patients. When looking at the patients' other health issues, 67.1% (100 patients) had heart problems, 37.6% (56 patients) had lung problems, 36.2% (54 patients) had hormone-related issues, 20.1% (30 patients) had cancer, 11.4% (17 patients) had brain problems, and 8.1% had kidney problems (**Figure 1**). The mean and median values of the laboratory variables of the patients in the study group are presented in table (**Table 2**).

Table 1: Some characteristics of the patients in the study group

	Number (n)	Percent (%)
Gender		
Male	97	65.1
Female	52	34.9
Age		
Younger 65	51	34.2
65-74	50	33.6
75 years and older	48	32.2
Discharge status		
Discharge	136	91.3
Ex	13	8.7
Requirement for mechanical ventilation		
Absent	133	89.3
Present	16	10.7
Hospitalization due to pneumonia in the past year		
Absent	124	83.2
Present	25	16.8

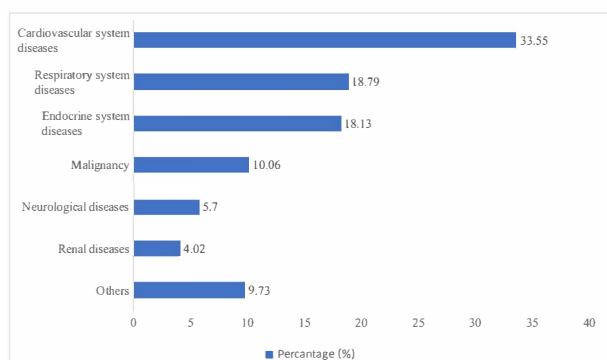


Figure 1: Distribution of comorbidities accompanying patients in the study group

Table 2: Distribution of median values of laboratory variables

	Median (min-max)
Eosinophil (mm ³)	0.04 (0-2.96)
Eosinophil %	0.4 (0-11.5)
Urea (mg/dl)	47 (10-174)
Creatinine (mg/dl)	1.03 (0.43-4.89)
GFR (ml/dk/1.73m ²)	71 (12-133)
Sodium (mmol/L)	138 (121-151)
Albumin (g/L)	31.7 (17.1-47)
Total protein (g/L)	62 (0.6-73)
CRP (mg/L)	108 (1-436)
Procalcitonin (ug/L)	0.56 (0.01-15.02)
pH	7.4 (7.12-7.55)
Base Excess	1.15 (-11.2-18)
Lactate (mmol/L)	1.5 (0.3-5.7)
CRP/Albumin	3.43 (0.02-15.57)

(GFR: glomerular filtration rate, CRP: C-reactive protein)

When the correlation relationship between the variables was analyzed, it was found that there was a weak positive correlation between the number of hospitalization days and CRP/albumin ratio ($r=0.197$, $p=0.028$), a weak positive correlation with creatinine level ($r=0.184$, $p=0.026$), a weak negative correlation with albumin ($r=-0.271$, $p=0.002$), a weak negative correlation with pH ($r=-0.225$, $p=0.014$), and a weak negative correlation with base deficit ($r=-0.187$, $p=0.045$). There were weak-moderate negative correlations between the CRP/albumin ratio and eosinophil count ($r=-0.350$, $p=0.004$), a weak positive correlations with creatinine ($r=0.265$, $p=0.003$), a weak negative correlation with GFR (glomerular filtration rate) ($r=-0.195$, $p=0.030$), a weak-moderate positive correlation with procalcitonin value ($r=0.325$, $p=0.047$), a weak-moderate negative correlation with base deficit ($r=-0.361$, $p<0.001$), and a weak positive correlation with lactate value ($r=0.243$, $p=0.018$). A statistically significant weak negative correlation was found between sodium value and creatinine value ($r=-0.167$, $p=0.044$), and a statistically significant weak negative correlation was identified between pH value ($r=-0.187$, $p=0.045$) (**Table 3**).

Table 3: Number of hospitalization days, CRP/Albumin ratio and sodium levels correlation of with other variables

		Number of hospitalization days	CRP/Albumin	Sodium
Number of hospitalization days	r	-	0.197	-0.033
	p	-	0.028*	0.694
CRP/Albumin	r	0.197	-	0.028
	p	0.028*	-	0.755
Sodium (mmol/L)	r	-0.033	0.028	-
	p	0.694	0.755	-
Age	r	0.041	-0.152	0.073
	p	0.623	0.090	0.385
Eosinophil (mm ³)	r	-0.020	-0.257	0.124
	p	0.809	0.004*	0.137
Eosinophil %	r	-0.040	-0.350	0.129
	p	0.627	<0.001*	0.123
Urea (mg/dl)	r	0.105	0.166	0.077
	p	0.208	0.066	0.357
Creatinine (mg/dl)	r	0.184	0.265	-0.167
	p	0.026*	0.003*	0.044*
GFR	r	-0.157	-0.195	0.126
	p	0.057	0.030*	0.130
Albumin (g/L)	r	-0.271	-0.464	-0.121
	p	0.002*	<0.001*	0.179
Total protein (g/L)	r	-0.116	-0.266	-0.184
	p	0.423	0.062	0.202
CRP (mg/L)	r	0.074	0.981	-0.005
	p	0.371	<0.001*	0.955
Procalcitonin (ug/L)	r	0.108	0.325	-0.053
	p	0.500	0.047*	0.741
pH	r	-0.225	-0.099	-0.187
	p	0.014*	0.328	0.045*
Base Excess	r	-0.187	-0.361	-0.018
	p	0.045*	<0.001*	0.853
Lactate (mmol/L)	r	0.091	0.243	0.110
	p	0.343	0.018*	0.254

(#Spearman Correlation test, r=Correlation Coefficient) (GFR: glomerular filtration rate, CRP: C-reactive protein)
* $p < 0.05$ was considered statistically significant.

When the relationship between the number of hospitalization days and some categorical variables was analyzed, it was found that patients who died had more hospitalization days than patients who were discharged ($p=0.005$), patients who needed mechanical ventilation had more hospitalization days than patients who did not need mechanical ventilation ($p\leq 0.001$), and patients who did not receive immunosuppressive therapy had more hospitalization days than patients who received immunosuppressive therapy ($p=0.024$). There was a statistically significant relationship between the CRP/albumin ratio and age groups ($p=0.013$). The follow-up analysis showed that the difference came from the group under 65 years old and the group aged 65-74, with CRP/albumin levels being higher in the group under 65 compared to the group aged 65-74 (**Table 4**).

Table 4: The relationship between the number of hospitalization days, CRP/Albumin ratio and Sodium levels with some variables

	CRP/Albumin	Sodium	Number of hospitalization days
	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)
Gender			
Male	3.65 (0.06-15.57)	139 (121-151)	7 (1-61)
Female	2.49 (0.02-10.94)	138 (128-148)	6 (1-39)
Z; p	-1.783; 0.075	-0.044; 0.965	-1.119; 0.263
Age			
Younger 65	4.41 (0.26-15.57) ^a	138 (128-148)	6 (1-61)
65-74	2.99 (0.02-10.94) ^b	138 (121-146)	7 (1-21)
75 years and older	2.75 (0.06-13.95) ^c	140 (123-151)	6 (1-39)
H; p	8.636; 0.013**	2.212; 0.331	1.067; 0.586
Discharge status			
Discharge	3.31 (0.02-15.57)	138 (121-151)	6 (1-40)
Ex	3.75 (0.19-12.67)	140 (128-146)	14 (1-61)
Z; p	-1.374; 0.169	-1.422; 0.155	-2.795; 0.005*
Mechanical ventilation			
Absent	3.41 (0.02-15.57)	138 (121-148)	6 (1-40)
Present	3.75 (0.19-12.67)	141 (128-151)	12 (1-61)
Z; p	-0.562; 0.574	-1.357; 0.175	-3.522; <0.001*
Pneumonia in the past year			
Absent	3.22 (0.02-15.57)	139 (121-151)	7 (1-61)
Present	3.69 (0.26-12.67)	138 (121-144)	6 (1-31)
Z; p	-0.117; 0.907	-0.871; 0.384	-0.319; 0.750

(Z: Mann Whitney U Test, H: Kruskal Wallis Test.) * $p < 0.05$ was considered statistically significant.

** Group from which significance originated: a-b

DISCUSSION

Pneumonia developing in the community is an important health problem. There are various conditions that affect the course of the disease. Among these conditions, there are various laboratory values. These values are parameters used in pneumonia severity classification or patient follow-up. In addition, CAP is an important cause of mortality and morbidity. Various studies have reported mortality rates ranging from 10% to 30% on average (12-14). In a study by Hoşgün et al. (13), the reason for the high mortality rate was thought to be the inclusion of intensive care unit hospitalizations in the study. In our study, the mortality rate was found to be 8.7% because only patients hospitalized in the ward were included, and those hospitalized in intensive care were not included. Albumin was found to be associated with mortality in infectious diseases. A study with over thirty thousand patients examined albumin levels at the time of admission and found that hypoalbuminemia was associated with both short-term and long-term mortality. In addition, in this study, it was found that both short-term and long-term survival were better in patients with hypoalbuminemia at admission and normalized albumin levels before discharge compared to patients with hypoalbuminemia before discharge (5). A study comparing pneumonia pathogens found no correlation between CRP values and hospital stay lengths (15). In a study, older patients (over 65) who had a high CRP/albumin ratio when they were first admitted to the hospital were found to have a higher risk of dying, and this was linked to very high CRP levels and very low albumin levels in those who died (16). In another study involving 11,832 patients admitted to the intensive care unit, a cut-off was determined for the CRP/albumin ratio in the 30-day and 1-year period, and it was found that mortality was higher in the group with a high CRP/albumin ratio (17). We found no effect of the CRP/albumin ratio on the mortality status of the patients in our study.

We think that our study is important because the studies in the literature are mostly related to mortality, and there is no study investigating CRP/albumin value, sodium value, or hospitali-

zation duration. Our study revealed a weak positive correlation between the number of hospital days and the CRP/albumin ratio, likely due to albumin. In addition, according to the Infectious Disease Society of America (IDSA), there is a risk of nosocomial infection in patients hospitalized for more than 48 hours (18). While prolonged hospitalization poses a risk of new infections, reducing the duration of hospitalization is considered crucial. In a study conducted in 2009, the length of hospitalization of patients hospitalized with a diagnosis of CAP was found to be 11.3 days, and both ward and intensive care unit hospitalizations were included in this study (19). In a study conducted on soldiers, the duration of hospitalization of patients hospitalized with a diagnosis of CAP was found to be 11 ± 5.2 (20). We found that the mean duration of hospitalization in our study was 8.3 days. We believe that the shorter length of hospitalization in our study compared to other studies is due to the exclusion of intensive care hospitalizations.

Various studies have indicated that hyponatremia is an independent risk factor for in-hospital mortality, prolonged hospitalization, and increased morbidity in patients hospitalized with pneumonia. In patients with pneumonia, hyponatremia is particularly common, with an incidence of up to 30%, and it is independently associated with mortality (2). In a study, it was shown that hyponatremia levels of patients with hyponatremia and hospital admission for various reasons were associated with one-year mortality rate and re-hospitalization rates (21). In a study by Müller et al. (14), it was found that there was a relationship between hyponatremia and hospital mortality due to pneumonia, but it was reported that no finding was found that hyponatremia level prolonged the duration of intensive care unit admission and hospital stay. Another study also found that patients with low sodium levels at admission stayed in hospital longer (22). In a retrospective study conducted at two centres, it was found that hyponatraemia detected at baseline was associated with longer hospital stays and higher mortality compared to hypernatraemia (23). In a prospective study that included all hospitalized patients, dysnatremia was independently

associated with poor outcomes. Hypernatremia developing after correction of hyponatremia and persistent hypernatremia were found to be strong risk factors for mortality (24). No study has been found that evaluates both the CRP/albumin ratio and hyponatraemia together. Our study confirmed the literature's findings that hyponatremia affects hospital stay duration but not mortality. We believe our patient population and the endemic characteristics of our region may play a role in this.

Our study has several limitations. We obtained the patient records from the electronic database because our study plan was retrospective. The retrospective nature of the study design is one of the limitations of the study. In addition, during the pandemic, clinics other than chest disease also followed up on patients. Although our study was conducted in the only state hospital in our region, it may not represent the whole population because only patients hospitalized in the chest diseases clinic were included. Magnesium levels were measured in patients while they were lying down, and patients without magnesium were not included. This limitation may have caused bias in the selection. In our study, we planned to perform advanced statistical analyses to evaluate the effects of CRP/albumin ratio and sodium levels on the length of hospital stay. Although ROC curve analysis is suitable for binary outcome variables, our primary outcome was a continuous variable (length of stay), making this method not directly applicable. We attempted ROC analysis for binary outcomes such as mortality and mechanical ventilation requirement; however, due to the limited number of events in these groups (e.g., only 13 patients died), meaningful results could not be obtained. Similarly, multivariate linear regression modeling was conducted to explore the predictors of length of hospital stay. Yet, the highly skewed distribution of hospitalization days and the presence of multicollinearity between predictor variables resulted in low explanatory power (R^2) and non-significant findings. The inability to perform advanced statistical analyses in our study is a significant methodological limitation. Considering the lack of statistical robustness, these analyses were not included in the final ma-

nuscript. We need to plan prospective studies with larger patient populations in this regard.

CAP is an important disease because it leads to loss of the labor force and can be fatal. In our study, which was based on the duration of hospitalization, it was shown that hyponatremia did not affect the duration of hospitalization, but as the CRP/albumin ratio increased, the duration of hospitalization prolonged, and there was a weak positive correlation between these two. The CRP/albumin ratio, as an easily obtainable and cost-effective laboratory parameter, may have practical utility in clinical decision-making regarding the management and prognosis of pneumonia patients. Given its reflection of both inflammatory burden and nutritional status, this ratio can offer a more integrated assessment compared to CRP or albumin levels alone. In our study, we observed that a higher CRP/albumin ratio was weakly correlated with longer hospital stay, suggesting its potential as an early indicator of disease severity and healthcare resource utilization. As a result of this study, the CRP/albumin ratio, when evaluated together with other findings and laboratory values, may be helpful in predicting the length of hospital stay. There are several scoring systems used in the diagnosis of pneumonia. The CRP/albumin ratio should be considered for integration into existing clinical scoring systems due to its ease of access and cost-effectiveness. The CRP/albumin ratio needs to be evaluated in prospective, large-scale studies. We need multicenter studies that incorporate clinical scoring and other acute phase reactants to enhance the efficacy.

REFERENCES

1. Health Statistics 2020, Turkish Statistical Institute [Cited 06 Oct 2023] Available from: <https://www.tuik.gov.tr>
2. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, et al. Dysnatremia, vasopressin, atrial natriuretic peptide and mortality in patients with community-acquired pneumonia: results from the german competence network CAPNETZ. *RespirMed*. 2014;108(11):1696–705.
3. Ravioli, S, Gygli R, Funk GC, et al. (2021). Prevalence and impact on outcome of sodium and potassium disorders in patients with community-acquired pneumonia: A retrospective analysis. *European journal of internal medicine*. 2021;3(85):63-7.

4. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(1):14-29.
5. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *Am J Med*. 2017;130(12):1465.e11-1465.e19.
6. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, et al. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoSOne*. 2013;8(3):e59321.
7. Tarar MY, Khalid A, Choo XY, et al. Use of the C-Reactive Protein (CRP)/Albumin Ratio as a Severity Tool in Acute Pancreatitis: Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(9):e29243.
8. Donlon NE, Mohan H, Free R, et al. Predictive value of CRP/albumin ratio in major abdominal surgery. *Ir J Med Sci*. 2020;189(4):1465-70.
9. Bekis Bozkurt H. Is there any relationship between C-reactive protein/albumin ratio and clinical severity of childhood community-acquired pneumonia. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2021;46(6):647-53.
10. Ustaalioglu I, Kibici O. C-reactive protein to albumin ratio as a prognostic marker in community-acquired pneumonia mortality. *Turk J Clin Lab* 2025;1:180-5.
11. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*. 2018;18(3):91-3.
12. Metersky ML, Waterer G, Nsa W, Bratzler DW. Predictors of in-hospital vs postdischarge mortality in pneumonia. *Chest*. 2012;142(2):476-81.
13. Hoşgün D, Sayın Gülensoy E, Akpınar E, Ogan N, Ateş C, Aydemir S. Serum albumin and C-reactive protein/albumin ratio in community-acquired pneumonia. *Journal of Medicine and Palliative Care*. 2022;3(2):111-6.
14. Müller M, Schefold JC, Guignard V, et al. Hyponatraemia is independently associated with in-hospital mortality in patients with pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2018;54:46-52.
15. Yüce GD, Iskandarov M, Gündüz C, Saraçoğlu YO, Hacıoğlu B, Alperen C. et al. "Comparation of clinical characteristics of patients hospitalized due to Sars-cov-2, influenza and respiratory syncytial virus pneumonia." *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2025;1: 63-9.
16. Oh J, Hyun Kim S, Nam Park K, et al. High-sensitivity C-reactive protein/ albumin ratio as a predictor of in-hospital mortality in older adults admitted to the emergency department. *Clin Exp Emerg Med*. 2017;4(1):19-24.
17. Oh TK, Ji E, Na HS, et al. C-Reactive Protein to Albumin Ratio Predicts 30-Day and 1-Year Mortality in Postoperative Patients after Admission to the Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 2018;7(3):39.
18. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):61-111.
19. Pişkin N, Aydemir H, Öztoprak N, Akduman D, Çelebi G, Keskin S. Toplum kökenli pnömoni olgularında hastanede yatış süresi ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *Mikrobiyol Bul*. 2009;43(4): 597 - 606.
20. Taşçı C, Karadurmuş N, Maden E, Deniz Ö, Özkan M, Bilgiç H. Toplum Kökenli Pnömoni Tanısı Konulan Genç Yaştaki 321 Olgunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Anatolian Journal of Clinical Investigation* 2010;4(1):28-31.
21. Winzeler B, Jeanloz N, Nigro N, et al. Long-term outcome of profound hyponatremia: a prospective 12 months follow-up study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(6):499-507.
22. Karki L, Thapa B, Sah MK. Hyponatremia in Patients with Community Acquired Pneumonia. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2016;54(202):67-71.
23. Tokgöz Akyıl F, Akyıl M, Çoban Ağca M, Güngör A, Ozantürk E, Söğüt G, et al. Hyponatremia prolongs hospital stay and hypernatremia better predicts mortality than hyponatremia in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Tuberk Toraks*. 2019;67(4):239-47.
24. Hu J, Wang Y, Geng X, Chen R, et al. Dysnatremia is an Independent Indicator of Mortality in Hospitalized Patients. *Med Sci Monit*. 2017;23:2408-25.

RAKIM VE SEPTORİNOPLASTİ SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ: BİR ÖN ÇALIŞMA

THE RELATIONSHIP BETWEEN ALTITUDE AND SEPTORHINOPLASTY RESULTS: A PRELIMINARY STUDY

Ömer ERDAĞ¹, Günay KOZAN²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Yüksek rakım nazal fizyopatolojiyi etkiler, ancak rakımın septorinoplasti sonuçları ile ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur. Bu nedenle, bu ön çalışmanın amacı yüksek rakımın septorinoplasti sonrası düşük memnuniyet ile ilişkili olabileceği hipotezini test etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Septorinoplasti yapılan toplam 32 olgu (675 m'de yaşayan 16 ve 1083 m'de yaşayan 16) demografik ve klinik verileri açısından karşılaştırıldı. İki grup yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim düzeyi, çalışma durumu, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara içme oranı ve ameliyat sonrası dönem gibi potansiyel etki faktörleri açısından eşleştirildi. Bu şekilde sadece rakımın etkisi gözlemlenmeye çalışılmıştır. Septorinoplasti ile ilgili memnuniyeti ölçmek için Rinoplasti Sonuç Değerlendirme (RSD) anketi kullanıldı.

BULGULAR: İki grup yaş ($p=0,669$), cinsiyet ($p=1,0$), kilo ($p=0,626$), boy ($p=0,119$), VKİ ($p=0,911$), eğitim düzeyi ($p=0,433$), çalışma durumu ($p=0,685$), medeni durum ($p=0,704$), sigara içme oranı ($p=0,704$) ve ameliyat sonrası dönem ($p=0,985$) açısından benzer sonuçlar gösterdi. ROE anketi skorları açısından, farklı rakımlardaki iki grup arasındaki istatistiksel karşılaştırma benzerlik gösterdi ($p=0,518$).

SONUÇ: Sonuç olarak, bu ön çalışmanın sonuçları septorinoplasti sonuçları ile rakım arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir. Çalışmanın kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalı ve bu konuda daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELE: Septorinoplasti, Rakım, Hasta memnuniyeti.

ABSTRACT

OBJECTIVE: High altitude is known to influence nasal physiology; however, no study has directly evaluated its relationship with septorhinoplasty outcomes. The objective of this preliminary study was to test the hypothesis that living at higher altitudes may be associated with reduced satisfaction following septorhinoplasty.

MATERIAL AND METHODS: Thirty-two patients who underwent septorhinoplasty were evaluated: 16 residing at 675 m and 16 at 1083 m. The groups were matched for potential confounding factors including age, sex, weight, height, body mass index (BMI), educational status, employment, marital status, smoking habits, and postoperative follow-up duration. Patient satisfaction was assessed using the Rhinoplasty Outcomes Evaluation (ROE) questionnaire.

RESULTS: The two groups showed similar results in terms of age ($p=0,669$), gender ($p=1,0$), weight ($p=0,626$), height ($p=0,119$), BMI ($p=0,911$), education level ($p=0,433$), employment status ($p=0,685$), marital status ($p=0,704$), smoking rate ($p=0,704$), and postoperative period ($p=0,985$). In terms of ROE questionnaire scores, the statistical comparison between the two groups at different altitudes showed similarity ($p=0,518$).

CONCLUSIONS: In conclusion, the results of this preliminary study show no correlation between septorhinoplasty outcomes and altitude. The limitations of this study should be considered, and further research is needed in this area.

KEYWORDS: Septorhinoplasty, Altitude, Patient satisfaction.

Geliş Tarihi / Received: 27.01.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 15.10.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Günay KOZAN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: gunaykozan@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0009-0005-1218-2889, 0000-0002-8676-6175

Etik Kurul / Ethical Committee: Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (02.10.2024/195).

INTRODUCTION

Septorhinoplasty is one of the most commonly performed surgical procedures worldwide, aiming to provide both functional and aesthetic improvements. This operation enhances nasal airflow, cosmetic satisfaction, sleep quality, and overall quality of life (1–4). Nevertheless, a subset of patients report dissatisfaction after surgery (5). While the positive effects of septorhinoplasty are well established, it remains essential to identify potential factors that may reduce postoperative satisfaction.

Several risk factors have been reported, including postoperative pain, unsatisfactory cosmetic or functional outcomes, and unrealistic preoperative expectations (6,7). However, other possible contributors to dissatisfaction remain underexplored. High altitude is recognized as an important environmental factor affecting nasal physiology. Individuals at elevated altitudes frequently experience epistaxis and nasal obstruction (8). Furthermore, studies have demonstrated that nasal nitric oxide levels decrease at high altitude, even under favorable climatic conditions (9), and mucociliary clearance becomes impaired (10). These findings suggest that altitude could influence patient satisfaction after septorhinoplasty.

Based on this background, the present study was designed to investigate whether altitude has an impact on septorhinoplasty outcomes, with the hypothesis that patients living at higher elevations may experience reduced postoperative satisfaction.

MATERIALS AND METHODS

This preliminary comparative study was conducted retrospectively on patients who underwent septorhinoplasty and resided at different altitudes. Participants were informed about the study and invited to take part through face-to-face interviews. Those who provided written informed consent were included. During the interviews, a structured questionnaire was completed to collect demographic and clinical information, including age, sex, weight, height, time since surgery, and employment status. Postoperative satisfaction was assessed using the validated Rhinoplasty Outcomes Evaluation (ROE) questionnaire, which

consists of six items addressing both functional and cosmetic aspects of nasal surgery (11). Higher scores indicate greater satisfaction. Surgical procedures were performed using the open rhinoplasty technique (12). Bilateral spreader grafts were placed, and L-strut septorhinoplasty was applied for correction of I-shaped crooked nose deformities (13). To maintain sample homogeneity, patients with C- or S-shaped deformities, revision cases, pediatric (<16 years) or geriatric (>64 years) patients, and those with psychiatric or cooperation disorders were excluded. In addition, patients with less than three months of follow-up were not included, as a three-month period has been shown to reflect one-year outcomes (14). After applying these criteria, 32 patients (16 residing at 675 m and 16 at 1083 m), all aged between 18 and 64 years, undergoing primary rhinoplasty for I-shaped crooked nose deformity, were included. The two groups were matched for age, sex, weight, height, body mass index (BMI), educational level, marital status, smoking status, and postoperative period to isolate the effect of altitude (15–19).

Ethical Committee

The study was approved by the Ethics Committee of Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital (02.10.2024, No. 195).and written informed consent was obtained from all participants. The research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

Data were analyzed using IBM SPSS v27.0. The Shapiro–Wilk test was applied to assess the normality of continuous variables. Normally distributed data were compared using parametric tests, while non-normally distributed data were analyzed using nonparametric tests. Continuous variables are presented as mean $\pm$ SD (range), and categorical data as number and percentage. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 32 patients who underwent septorhinoplasty for I-shaped crooked nose deformity were analyzed (23 females and 9 males; mean age 30.13 ± 6.11 years). The demographic and

clinical characteristics of all participants are presented in **Table 1**. When comparing the two groups by altitude (675 m vs. 1083 m), no statistically significant differences were found in terms of age ($p=0.669$), sex ($p=1.0$), weight ($p=0.626$), height ($p=0.119$), BMI ($p=0.911$), educational level ($p=0.433$), employment status ($p=0.685$), marital status ($p=0.704$), smoking status ($p=0.704$), or postoperative follow-up period ($p=0.985$). Similarly, analysis of ROE questionnaire scores revealed no significant difference between the groups ($p=0.518$), indicating comparable postoperative satisfaction regardless of altitude (**Table 2**).

Table 1: Demographic characteristics of all participants (n=32)

Age, years	30.13±6.11 (22-45)
Female/male, n	23/9
Weight, kg	66.50±9.94 (52-90)
Height, m	1.68±0.7 (1.56-1.85)
BMI, kg/m ²	23.57±2.73 (18.34-32.05)
University/high school, n	23/9
Working/non-working, n	24/8
Married/single, n	10/22
Smoker/non-smoker	10/22
Postoperative period, years	3.30±1.49 (0.5-5.0)
ROE questionnaire	16.88±5.35 (5-24)

ROE: the rhinoplasty outcomes evaluation; The data were given as mean±standard deviation (min.-max.) or number (n).

Table 2: Statistical comparisons between cases living different altitudes (675 m versus 1083 m)

	675 m (n=16)	1083 m (n=16)	p
Age, years	29.75±6.42 (22-45)	30.50±5.96 (23-44)	0.669 ^a
Female/male, n	11/5	12/4	1.0 ^b
Weight, kg	65.63±11.19 (52-90)	67.38±8.79 (52-85)	0.626 ^c
Height, m	1.66±0.08 (1.56-1.85)	1.69±0.06 (1.58-1.80)	0.119 ^b
BMI, kg/m ²	23.63±3.08 (19.57-32.05)	23.52±2.43 (18.34-27.24)	0.911 ^c
University/high school, n	10/6	13/3	0.433 ^b
Working/non-working, n	13/3	11/5	0.685 ^b
Married/single, n	4/12	6/10	0.704 ^b
Smoker/non-smoker, n	6/10	4/12	0.704 ^b
Postoperative period, months	3.31±1.35 (1-5)	3.29±1.66 (0.5-5)	0.985 ^a
ROE questionnaire	16.25±5.31 (8-24)	17.50±5.49 (5-24)	0.518 ^c

ROE: the rhinoplasty outcomes evaluation; The data were given as mean±standard deviation (min.-max.) or number (n).

^a: Mann-Whitney U test; ^b: Fisher's exact test; ^c: Student's t-test.

DISCUSSION

This preliminary comparative study evaluated the potential association between altitude and septorhinoplasty outcomes, as measured by the ROE questionnaire. The statistical analysis revealed no significant differences in postoperative satisfaction between patients residing at 675 m and those at 1083 m, suggesting that altitude does not influence surgical findings.

Previous research has demonstrated that altitude exerts several effects on nasal physiology. High-altitude exposure has been linked to increased epistaxis and nasal obstruction (8), decreased nasal nitric oxide levels (9), and impaired mucociliary clearance (10). Furthermore, high altitude has been associated with subjective

nasal congestion (20), although some studies have reported no effect on nasal airway resistance (20,21). While these findings confirm the impact of altitude on nasal physiology, the present study suggests that such physiological changes do not translate into reduced postoperative satisfaction after septorhinoplasty. Several factors may explain this outcome. The use of standardized surgical techniques, careful patient selection, and the matching of demographic and clinical variables likely minimized potential confounding influences. Despite these strengths, limitations must be acknowledged. The small sample size reduces statistical power, and the comparison was limited to two altitude levels, which limits the generalizability of the findings.

Nonetheless, this study is the first to investigate the relationship between altitude and septorhinoplasty satisfaction. While it did not demonstrate an association, it provides an important foundation for future research. Larger studies across a broader range of altitudes are necessary to confirm or refute these findings.

The results of this preliminary study indicate that altitude does not significantly influence postoperative satisfaction in patients undergoing septorhinoplasty. Although no association was found, the study's small sample size and limited altitude range should be considered when interpreting the findings. Future large-scale studies including more diverse altitude levels are warranted to further clarify this relationship.

REFERENCES

1. Luong KP, Slijper HP, Stubenitsky B, et al. Changes in patient-reported satisfaction and quality-of-life 6 months after rhinoplasty. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2024;91:325-34.
2. Carrie S, O'Hara J, Fouweather T, et al. Clinical effectiveness of septoplasty versus medical management for nasal airways obstruction: multicentre, open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2023;383:e075445.
3. Correa EJ, Conti DM, Moreno-Luna R, et al. Role of nasal surgery in adult obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Sci*. 2024;17(3):310-21.
4. Chen K, Zhou L. The effect of functional rhinoplasty on quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48(5):847-54.

5. Ghorbani F, Ahmadi H, Davar G. Patient dissatisfaction following rhinoplasty: a 10-year experience in Iran. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2023;45(1):7.
6. Zhang K, Deane EC, Becker DG. Persistent cosmetic dissatisfaction in rhinoplasty & management of the difficult patient. *Plast Aesthet Res*. 2024;11:23.
7. Avcu M, Metin M. Evaluation of the relationship between patient expectation, patient expectation coverage rates and patient satisfaction in open primary septorhinoplasty surgery: a prospective randomized study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(7):2337-46.
8. Cingi C, Erkan AN, Rettinger G. Ear, nose, and throat effects of high altitude. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(3):467-71.
9. Altundag A, Salihoglu M, Cayonu M, et al. The effect of high altitude on nasal nitric oxide levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(9):2583-6.
10. Datta R, Panwar SS. Impact of nasal symptoms on the quality of life of fresh inductees in high altitude. *Med J Armed Forces India*. 2008;64(3):214-17.
11. Celik M, Altintas A. The Turkish version of the rhinoplasty outcomes evaluation questionnaire: Validation and clinical application. *Balkan Med J*. 2019;36(2):129-33.
12. Baser E, Kocagöz GD, Calim OF ve ark. Assessment of patient satisfaction with evaluation methods in open technique septorhinoplasty. *J Craniofac Surg*. 2016;27(2):420-24.
13. Apaydin F, Garcia RFF, Tas V. L-strut graft: A very versatile graft in the management of crooked and traumatic noses. *Facial Plast Surg Aesthet Med*. 2021;23(2):110-7.
14. Gerecci D, Casanueva FJ, Mace JC et al. Nasal obstruction symptom evaluation (nose) score outcomes after septorhinoplasty. *Laryngoscope*. 2019;129(4):841-6.
15. Balázs A, Millar-Büchner P, Müllerder M et al. Age-related differences in structure and function of nasal epithelial cultures from healthy children and elderly people. *Front Immunol*. 2022;13:822437.
16. Russel SM, Frank-Ito DO. Gender differences in nasal anatomy and function among caucasians. *Facial Plast Surg Aesthet Med*. 2023;25(2):145-52.
17. Rodrigues MM, Carvalho PHA, Gabrielli MFR et al. How obesity affects nasal function in obstructive sleep apnea: Anatomic and volumetric parameters. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(3):296-302.
18. Rezaei F, Rezaei F, Abbasi H, Moradi H. A comparison of doctor/patient satisfaction with aesthetic outcomes of rhinoplasty: a prospective study. *J Med Life*. 2019;12(4):374-80.
19. Wang X, Bi Y, Liu G, Wang W, Cui H. Smoking and alcohol consumption with the risk of 11 common otolaryngological diseases: a bidirectional Mendelian randomization. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(12):5615-23.
20. Roy R, Ramakrishnan N, Wankhede T, Roy KN. Evaluation of nasal obstruction in lowlander males in high altitude. *Med J Armed Forces India*. 2018;74(2):116-9.
21. Karatas D, Ketenci I, Sentürk M, Yuksel F. Rhinomanometric assessment of the impact of high altitude on nasal airway resistance. *Eur J Gen Med*. 2014;11(1):24-8.

UZUN KEMİK KIRIĞININ ENDOTEL FONKSİYONUNA ERKEN ETKİLERİ; AKIM ARACILI DİLATASYON YÖNTEMİNİ KULLANAN PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA

THE EARLY EFFECTS OF LONG BONE FRACTURES ON ENDOTHELIAL FUNCTION; A PROSPECTIVE CLINICAL STUDY USING THE FLOW-MEDIATED DILATATION METHOD

Mehmet Ali DURSUN¹, Ali AYDIN²

¹Doç. Dr. Mustafa Kalemli Tavşanlı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Vasküler endotel fonksiyonları inflamatuvar süreçlerden etkilenebilir. Uzun kemik kırıklarındaki doku hasarı güçlü bir inflamatuvar yanıtı neden olabilir. Uzun kemik kırıklarının neden olduğu bu inflamatuvar yanıtın erken dönemde endotel fonksiyonları üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2018-2020 yılları arasında uzun kemik kırığı olan ve başka bir hastalığı olmayan 18-60 yaş arası 44 hasta prospektif olarak araştırıldı. Hastaların vasküler endotel fonksiyonlarını akım aracılı dilatasyon yöntemi (FMD) ile değerlendirdik. Akut kırık döneminde inflamatuvar sürecin başlangıcında ve inflamasyonun minimal olduğu birinci ayda yapılan ölçümlerin verileri sırasıyla FMD-0 ve FMD-1 olarak kaydedildi.

BULGULAR: Ortalama FMD-0 değerleri $0,082 \pm 0,046$ (aralığı: 0,005-0,18) olarak ölçüldü. Ortalama FMD-1 değerleri $0,118 \pm 0,054$ (aralığı: 0,03-0,24) olarak ölçüldü. Hastaların ortalama FMD değerleri birinci ayda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,02$). Yaş, cinsiyet, taraf, ekstremitte farkı (üst, alt) ile FMD sonuçları gibi diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki yoktu (hepsi için $p>0,05$).

SONUÇ: Uzun kemik kırıklarının neden olduğu şiddetli inflamasyon, akut dönemde endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Uzun kemik kırığı sonrası görülen sistemik komplikasyonların patogenezinde endotel disfonksiyonunun rol oynayabileceği akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELE: Endotel disfonksiyonu, Akım aracılı dilatasyon, Uzun kemik kırığı.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Vascular endothelial function can be affected by inflammatory processes. Tissue damage in long bone fractures can cause a robust inflammatory response. We aimed to evaluate the effect of this inflammatory response caused by long bone fractures on endothelial functions in the early period.

MATERIAL AND METHODS: We prospectively researched 44 patients aged 18-60 with long bone fractures and no other disease between 2018 and 2020. We evaluated vascular endothelial function using the flow-mediated dilatation (FMD) method. Measurements obtained at the beginning of the acute fracture period and at the first month were recorded as FMD-0 and FMD-1, respectively.

RESULTS: The mean FMD-0 values were measured as $0,082 \pm 0,046$ (range: 0,005-0,18). Mean FMD-1 values were measured as $0,118 \pm 0,054$ (range: 0,03-0,24). The mean FMD values of the patients were significantly higher in the first month ($p=0,02$). No significant relationship was found between other parameters such as age, gender, side, limb difference (upper, lower), and FMD results ($p>0,05$ for all values).

CONCLUSIONS: Severe inflammation caused by long bone fractures may lead to endothelial dysfunction in the acute period. It should be kept in mind that endothelial dysfunction may be involved in the pathogenesis of systemic complications in the acute period after long bone fracture.

KEYWORDS: Endothelial dysfunction, Flow-mediated dilatation, Long bone fracture.

Geliş Tarihi / Received: 11.06.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 15.10.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Mehmet Ali DURSUN

Doç. Dr. Mustafa Kalemli Tavşanlı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

E-mail: drmehmetaldursun@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-2679-9351, 0000-0001-6964-4363

Etik Kurul / Ethical Committee: Atatürk Üniversitesi Etik Kurulu (09.06.2017/3-28).

INTRODUCTION

The endothelium is a functional barrier between the vessel wall and circulating blood cells. In a healthy endothelium, vasodilator, anti-inflammatory, antithrombotic factors, vasoconstrictor, inflammatory, and prothrombotic factors work in balance. Events that disrupt this balance can cause endothelial dysfunction (1). Clinically, any long bone fracture can have an effect that disrupts this balance. Namely, the natural course of fracture healing begins with activating many inflammatory processes (1). Regional tissue damage in long bone fractures can cause an intense inflammatory response throughout the body. The inflammatory response may be strong enough to cause systemic effects such as fat embolism syndrome (2).

Patients with long bone fractures are among the most frequently treated groups in orthopaedics and traumatology practice. The complication of deep vein thrombosis (DVT), which may develop in the post-fracture period, is still a significant problem. In the etiopathogenesis of thrombosis, coagulopathy, stasis, and endothelial damage appear as the most crucial triad (3). Considering the inflammatory response caused by long bone fractures and the pathogenesis of DVT complications that may develop afterwards, we hypothesize that vascular endothelial dysfunction occurs in the early period after long bone fractures. This study investigates whether the acute inflammatory process that develops after a long bone fracture affects endothelial function.

MATERIALS AND METHODS

Sample size

The sample size was determined by performing a power analysis before the data collection period in order to reduce type 2 errors. The required sample size was calculated using the G-power 3.1 program based on an effect size of 0.8, an error probability of 0.05, and statistical power of 0.80. The required sample size was determined to be at least 42 patients.

The data of 44 patients hospitalized in Atatürk University Faculty of Medicine orthopaedics and traumatology service between 2018-2020

due to long bone diaphyseal fractures were included in the study by prospectively recording. When selecting the sample size, the only study in the literature examining the relationship between fractures and vascular function was the study by Blum et al. FMD measurement was considered the primary outcome (4).

Inclusion criteria

Between 18 and 60 years of age, acute fracture (fracture-time to apply for a maximum of 24 hours), isolated long bone diaphysis fractures (femur, tibia, humerus, radius, ulna, clavicle).The patient's voluntary consent was to be included in the study.

Exclusion criteria

An open fracture, pathological fracture, multiple fractures, multiple system injuries, history of any additional disease or drug use, history of smoking, alcohol or substance use, poor general condition at presentation (unconscious, intubated, blood pressure below 90/60 or need for advanced cardiac support), prolonged waiting time for surgery (fracture-surgery time > two days), prolonged hospitalization (fracture-discharge time > 5 days).

Study design

The age, gender, side, extremity, and long bone fracture information of the patients who met the inclusion criteria were noted. The patients' fractures provided temporary fixation (splint, arm sling, etc.). The patients were evaluated in terms of endothelial functions by ultrasonography (USG) using the flow-mediated dilatation (FMD) technique by a specialist radiologist within the first 24 hours before any treatment was started in the radiology unit of the emergency department. The data obtained in the acute period after the fracture were recorded as FMD-0. Then, the patients were admitted to the ward by starting appropriate treatment protocols, the necessary orthopaedic treatment procedures were completed, and they were discharged. Endothelial functions were re-evaluated by repeating USGs with the FMD technique in the 1st-month post-op of all patients. The obtained data were recorded as FMD-1. This was to repeat the evaluation, waiting for the effect

of the inflammatory response secondary to the fracture healing process and surgical procedures to be minimized. Thus, it was aimed to evaluate the effect of the inflammatory process on endothelial functions. The same radiologist made all USG measurements with the same device and technique. Before starting the study, we applied this technique to healthy volunteers for six months and gained experience.

Flow-mediated dilation technique

Patients were told not to use anything that would affect the measurement, such as cigarettes, coffee, or alcohol, within 8 hours before the measurement. After 30 minutes of rest, the patients were taken to the USG room at room temperature and placed on the radiology bed in the supine position. Measurements were made from the left brachial artery in patients with right upper extremity fractures, while measurements were made from the right brachial artery in all other patients (5). Before measurement, the pre-controlled cuff was placed in the middle of the patient's forearm. Systole and diastole flows were checked with the Doppler feature of the USG device. First, the brachial artery was found from the cubital fossa and viewed proximally.

The basal view of the anteroposterior diameter of the brachial artery was obtained in a longitudinal section approximately 5-7 cm proximal to the cubital fossa (**Figure 1**).

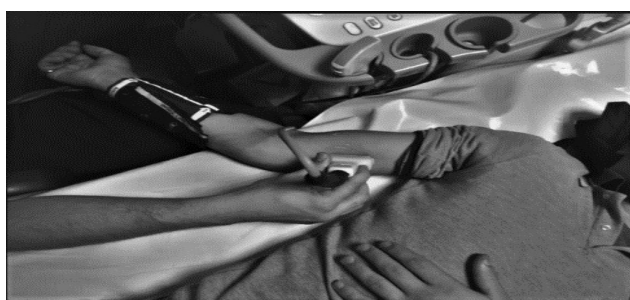


Figure1: We measured flow-dependent dilatation by connecting the cuff to the middle of the forearm with the patient in the supine position. The most preferred region in the literature is described as the forearm for adults

Basal diameter measurement in images recorded on video; In the longitudinal section, at the end of the diastole, just at the beginning of the P wave, the tunica media was seen, and the distance between the anterior and posterior walls of the vessel was measured and recor-

ded. This process was performed 3-5 times for each patient, and the arithmetic average of the calculated values was taken (**Figure 2**). After the basal diameter measurement, the cuff was inflated with a pressure of 270-300 mmHg. At this stage, the patient was told about the physiological conditions (numbness in the fingers, loss of sensation, chills, and tingling after the cuff was lowered, and increased fever). Thus, it was aimed that the patient would not move at all. After waiting for 5 minutes, the cuff was abruptly lowered, and dynamic imaging and recording began. The changing brachial artery diameter due to reactive hyperemia was calculated, especially in the 15th, 60th, and 90-second images. After 2 minutes of measurement, the recording was terminated (6). If the change in Fmd value after stress is 10% or more, it is considered normal function, and if it is below 10%, it is considered endothelial dysfunction (7).

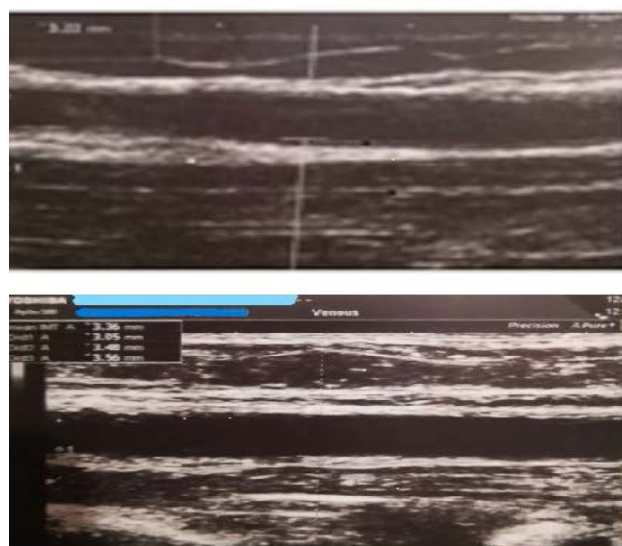


Figure 2: The basal diameter measurement at rest is calculated by taking the arithmetic average after 4-5 consecutive measurements (left picture). In most measurements, it is difficult to see both walls of the vessel wall in a longitudinal section. In the picture on the right, there is a measurement where we can see both walls.

Ethical Committee

Ethics committee approval was obtained for the study with the Atatürk University Ethics Committee Unit meeting number dated 09.06.2017: 3 decision no: 28. This study was supported by Atatürk University The Coordination Unit of Scientific Research Projects. The study design took into account the CONSORT guidelines recommended for prospective studies.

Statistical Analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20 statistical analysis program (IBM Corp; Armonk, NY, FMD). Data are presented as mean, standard deviation, median, minimum, maximum, percentage, and count. Because the distribution of the variables did not meet normality, non-parametric tests were used. The Wilcoxon test was used for ordinal measurements. A P-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The mean age of 44 patients was 35(range 19-57). Thirty-four (77%) of the patients were male, and ten (23%) were female. 24 (55%) of the fractures were in the lower extremity (6 femur, 18 tibia), and 20 (45%) were in the upper extremity (10 humerus, 4 radius, 2 ulna, 4 clavicle). Among the upper extremity fractures, 14 were on the left side, and 6 were on the right. Measurements were made on the left arm in 6 patients (13%) and the right arm in 38 patients (87%). The mean FMD-0 values were measured as 0.082 ± 0.046 (range: 0.005-0.18). Mean FMD-1 values were measured as 0.118 ± 0.054 (range: 0.03-0.24). The mean FMD values of the patients were significantly higher in the first month ($p=0.02$) (**Figure 3**). 9 out of 24 patients with Fmd below 10% in the first measurement still had FMD values below 10%. There was no significant relationship between other parameters such as age, gender, side, extremity difference (upper, lower), and FMD results ($p>0.05$ for all). We did not find any difference in fmd values between upper and lower extremity fractures.

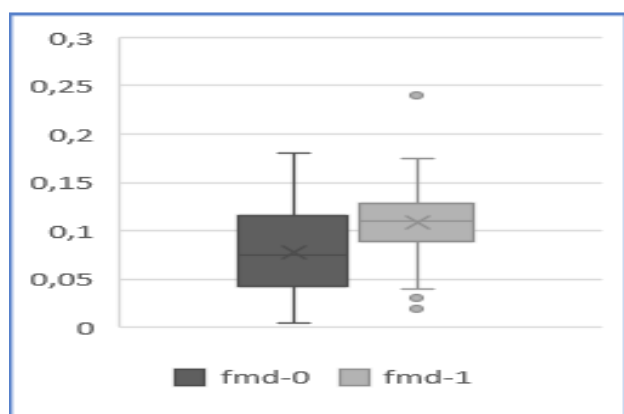


Figure 3: Fmd-1 and Fmd-0 values

DISCUSSION

In this study, we found that early endothelial functions in long bone fractures were lower than the endothelial functions in the first month. We found that this difference was unrelated to other parameters such as age, gender, side, and extremity type (upper, lower).

Endothelial dysfunction has been implicated in the pathogenesis of many diseases. Diabetes, chronic renal failure, hypertension, erectile dysfunction, preeclampsia, polycystic ovary syndrome, coronary artery diseases, and deep vein thrombosis are associated with endothelial dysfunction (8,9). In particular, inflammatory processes are closely related to endothelial dysfunction (10). Therefore, considering inflammatory processes, one of the causes of vascular endothelial dysfunction, we predicted that inflammation secondary to bone fracture may also impair vascular endothelial functions. Because local tissue damage that starts as soon as a long bone fracture occurs can create a systemic inflammatory response, this inflammation may be severe enough to cause systemic complications such as pulmonary embolism, renal failure, or fat embolism syndrome (11).

The only study on fracture and endothelial dysfunction was performed on patients with only one long bone and completely healthy volunteers without any additional disease. The author showed that long bone fractures cause severe inflammation, especially in the first week, with vascular measurements showing both the FMD method and the ankle-brachial index (12). Comparing vascular measurements within three days after fracture presentation and comparing with the control group, the author suggested that inflammation during the fracture caused endothelial dysfunction. In our opinion, the most critical shortcoming of this study is that vascular measurements are not repeated after the inflammation phase is over in patients presenting with fractures. If vascular measurements were repeated after the inflammatory phase or the severe period of inflammation had passed, some patients thought to be due to long bone fractures would have continued to have endothelial dysfunction. As it is known, endothelial

dysfunction can occur without an underlying problem, so we applied the FMD method again to all patients at the 1st-month follow-up. The fact that 9 out of 24 patients with Fmd below 10% in the first measurement still had FMD values below 10% at one month supports this view.

Although the etiology of deep vein thrombosis is still unclear, the most accepted is mechanical or biochemical damage to the vascular endothelium (13). The increase of antioxidants, inflammatory mediators, and coagulation imbalance can damage the vessel wall (14). Long bone fractures cause severe inflammation and damage to the vascular endothelium and pose a risk for deep vein thrombosis by causing stasis due to immobilization in lower extremity fractures (15). Our study did not find any difference in fmd values between upper and lower extremity fractures, but this may be the subject of another study with sufficient and homogeneous patients.

Endothelial dysfunction may begin before symptoms appear at the onset of diseases. This situation has been the subject of many studies in the literature (15-17). The authors emphasized the importance of early diagnosis of endothelial dysfunction. They stated that inexpensive, reproducible reliable tests can be used in large populations, and appropriate screening tests can be used in at-risk individuals (10). A more careful approach may be required regarding systemic complications that may occur in long bone fractures in patients with existing endothelial dysfunction, and this group of patients is waiting to be investigated in terms of this issue.

This study was planned as a clinical study, and standardization could not be established such that all patients had the same age and fracture type. The fractures belonged to different bones of patients of different ages and genders, and the treatment procedures were also different. Standardization of all conditions is only possible with experimental animal studies. All non-standardized conditions among patients may affect the results, which is our study's major limitation. Homogeneous age and gender distribution of the patients, having the same fracture type, and using the same method in the treatment will be a choice that increases the level of evidence.

Another study limitation is that the FMD technique was applied with manual probes. Methods using arm holders, automatic probes, and continuous video recording should be preferred for more standardized results. In addition if there were an another radiolog this study would more stronger because about bias. Another study limitation is that lack of control group.

We found that patients with long bone fractures were exposed to endothelial dysfunction in the acute period. Long bone fractures may cause vascular endothelial dysfunction in the early period. Therefore, fractures in patients with vascular pathology and endothelial dysfunction may trigger or increase the risk of many different complications. The clinical implications of fracture inflammation's ability to affect vascular functions remain to be investigated.

REFERENCES

1. Maruyama M, Rhee C, Utsunomiya T et al. Modulation of the Inflammatory Response and Bone Healing. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:386.
2. Blokhuis TJ, Pape HC, Frölke JP. Timing of definitive fixation of major long bone fractures: Can fat embolism syndrome be prevented? *Injury*. 2017;48(1):3-6.
3. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529-43.
4. Blum A, Zarq O, Peleg A et al. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in fracture healing. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2012;41(2):87-91.
5. Padilla J, Johnson BD, Newcomer SC et al. Normalization of flow-mediated dilation to shear stress area under the curve eliminates the impact of variable hyperemic stimulus. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;4 (6):44.
6. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534-47.
7. Riou M, Oulehri W, Momas C et al. Reduced Flow-Mediated Dilatation Is Not Related to COVID-19 Severity Three Months after Hospitalization for SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*. 2021;10(6):1318.
8. Bulbul E, Aydin E, Yilmaz E. Evaluation of endothelial dysfunction with cardio-ankle vascular index measurements in patients with erectile dysfunction. *Andrology*. 2022;10(5):926-30.

- 9.** Dertsiz Kozan B, Karataş Durusoy G, Atkin MS, Utlu B. Diyabetik Retinopatili Hastalarda Cinsel Disfonksiyon Sıklığının Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2025;26(3):203-6.
- 10.** Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol*. 2008;103(5):398-406.
- 11.** Kobbe P, Micansky F, Lichte P et al. TraumaRegister DGU. Increased morbidity and mortality after bilateral femoral shaft fractures: myth or reality in the era of damage control? *Injury*. 2013;44(2):221-5.
- 12.** Stone J, Hangge P, Albadawi H et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(3):276-84.
- 13.** van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:792393.
- 14.** Bahloul M, Dlela M, Bouchaala K Post-traumatic pulmonary embolism: incidence, physiopathology, risk factors of early occurrence, and impact outcome. A narrative review. *Am J Cardiovasc Dis*. 2020;10(4):432-43.
- 15.** Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J et al. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;30(8):745758.
- 16.** Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, et al. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci*. 2019;30(17):4246.
- 17.** Perico L, Benigni A, Casiraghi F et al. endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64.

75 YAŞ ÜSTÜ KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ SONUÇLARI

TREATMENT RESULTS IN COLORECTAL CANCER PATIENTS OVER 75 YEARS OF AGE

Beyza ÜNLÜ, Sena Ece DAVARCI, Yaşar ÇULHA, Hacer DEMİR, Meltem BAYKARA

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

ÖZET

AMAÇ: Kolorektal kanserler kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir ve genellikle ileri yaşta görülür. Geriatrik hastalar çoğu klinik çalışmaya dahil edilemediği için, literatürde bu hastaların tedavisi ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu çalışmada 75 yaş üzeri kolorektal kanser tanısı olan hastaların tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: 01.01.2009 ile 01.06.2024 tarihleri arasında tanı alan ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran 75 yaş ve üzeri 160 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek SPSS programıyla istatistiksel analizleri yapıldı.

BULGULAR: Takip süresi medyan 17,2 aydı. Evre 2 hastalarda adjuvan tedavi alan ve almayan grup arasında genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) farkı izlenmedi (p değerleri sırasıyla 0,133 ve 0,937). Evre 3 hastalarda adjuvan tedavi verilmesinin DFS katkısı izlenmezken (p=0,069), OS katkısı görüldü (p=0,037). Adjuvan tedaviye oksaliptatin eklenmesinin OS katkısı görüldü (p=0,692). Metastatik ilk basamak tedavi rejimleri arasında OS farkı izlenmedi (p=0,609). İlk basamakta anti-VEGF ya da anti-EGFR eklenmenin PFS katkısı gösterildi (0,009). İlk basamak tedaviye sağ kolonda anti-VEGF eklemenin, sol kolonda ise anti-EGFR eklemenin nümerik olarak OS katkısı vardı.

SONUÇ: 75 yaş üzeri çoğu hasta komorbiditeleri nedeni ile klinik çalışmalara dahil edilemediğinden bu hastalara tedavi vermenin mutlak gerekliliği, tedavi verilecekse hangi tedavi rejimlerinin seçileceği klinisyenleri düşündürmektedir. Bu çalışma, geriatrik popülasyondaki hastaların literatürle uyumlu tedavi sonuçlarına sahip olduğunu göstermiş ve toksisite riskinin düşük olması beklenen geriatrik hastalarda tedavinin mevcut kılavuz önerilerine uygun olarak planlanması gerektiği sonucuna varmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Kolorektal kanser, Geriatrik onkoloji, Kemoterapi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Colorectal cancers are the leading cause of cancer-related deaths and usually occur in advanced age. Since geriatric patients are often excluded from most clinical trials, there is insufficient data on the treatment of these patients in the literature. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the treatment outcomes of colorectal cancer patients over 75 years of age.

MATERIAL AND METHODS: 160 patients aged 75 years and older who were diagnosed between 01.01.2009 and 01.06.2024 and admitted to Afyonkarahisar Health Sciences University Medical Oncology Clinic were included. The files of the patients were retrospectively reviewed and statistical analyses were performed with SPSS program.

RESULTS: The median follow-up period was 17.2 months. In stage 2 patients, there was no difference in overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) between the group with and without adjuvant therapy (p values 0.133 and 0.937, respectively). In stage 3 patients, adjuvant treatment did not contribute to DFS (p=0.069), but OS (p=0.037). Adding oxaliplatin to adjuvant treatment did not contribute to OS (p=0.692). No OS difference was observed between metastatic first-line treatment regimens (p=0.609). Addition of anti-VEGF or anti-EGFR in the first-line treatment was shown to contribute to PFS (0.009). Addition of anti-VEGF in the right colon and anti-EGFR in the left colon numerically contributed to OS in first-line treatment.

CONCLUSIONS: Since most patients over the age of 75 cannot be included in clinical studies due to their comorbidities, the absolute necessity of giving treatment to these patients and which treatment regimens to choose if treatment is given makes clinicians think. This study showed that patients in the geriatric population had treatment outcomes consistent with the literature and concluded that treatment in geriatric patients, who are expected to have a low risk of toxicity, should be planned in accordance with current guideline recommendations.

KEYWORDS: Colorectal cancer, Geriatric oncology, Chemotherapy.

Geliş Tarihi / Received: 10.07.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 15.10.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Beyza ÜNLÜ

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

E-mail: dr-beyza@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8178-0277, 0000-0003-1142-9411, 0000-0002-0317-7552, 0000-0003-1235-9363, 0000-0003-3291-8134

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (03.01.2025/1).

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide and the second leading cause of cancer-related deaths. The proportion of the elderly population is increasing with the increase in the world population and the prolongation of life expectancy. Advanced age is an important risk factor for sporadic CRC. It is estimated that more than 40% of patients diagnosed with CRC are over 75 years of age and these rates are expected to increase with the increase in the geriatric population (1-4). Since comorbidities are observed more frequently in this age group compared to younger patients and the risk of toxicity is higher, more careful treatment planning is required. Although in most of the studies, elderly patients were excluded from the studies and the effects of chemotherapy on the elderly could not be determined, there are also studies showing that chemotherapy is beneficial and tolerable in the elderly (5-7). In this study, we aimed to retrospectively evaluate the treatment outcomes of colorectal cancer patients over 75 years of age.

MATERIALS AND METHODS

Between 01.01.2009 and 01.06.2024, the data of colorectal cancer patients aged 75 years and older were retrospectively analyzed. Patients under 75 years of age and whose pathology and file data were not available were excluded from the study. Patients were classified according to follow-up and treatment information such as gender, tumor localization, histological classification, stage at diagnosis, localization of metastasis, adjuvant treatment status, chemotherapy regimens used in metastatic stages, recurrence or progression status, last follow-up time, and mutation status. In the study, descriptive statistics were performed to summarize the mean, median and ratios of the variables related to the results. Chi-square test was used to compare the ratios between groups, Student t test and Mann-Whitney-U test were used to compare the medians and means between two groups. Overall survival (OS) was defined as the time from the date of diagnosis to the date of last follow-up or death for patients who were alive; progression-free survival (PFS) was defined as the time from treatment initiation to progression or death; and disease-free survival

(DFS) was defined as the time from the date of diagnosis to the detection of metastases in patients without metastases at diagnosis. Survival analyses were performed with the Kaplan-Meier method. Parameters were compared with the log-rank test. Prognostic factors that were significant in univariate analysis were evaluated by multivariate analysis using cox regression analysis to predict risk factors. The 95% confidence interval (CI) was used to measure the association between survival time and each independent factor. All P values were two-sided in the tests. $P < 0.05$ was considered significant. SPSS program was used for statistics.

Ethical Committee

The study was conducted according to the standards specified in the Declaration of Helsinki. Afyonkarahisar Health Sciences University Clinical Research Ethics Committee approved this study (Date: 03.01.2025/ No: 2025/1) and informed consent was obtained from both patients and controls.

RESULTS

A total of 160 patients were included in the study. Median follow-up was 17.2 months (0.6-125). 54 patients were female (33.8%) and 106 patients were male (66.2%). The median age of the patients included in the study was 78 years (75-90). 100 patients (62.5%) had a performance status of 0-1. 123 (76.9%) of the patients had left colon tumors. Rectal cancer was present in 59 (36.8%) patients with left colon tumors. Adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma were present in 89.4% and 10.6% of the patients, respectively. In 121 patients, tumor differentiation data were available. There were 36 patients with good differentiation (22.5%), 77 patients with moderate differentiation (48.1%) and 8 patients with poor differentiation (5.0%). The majority of patients lacked genetic analysis data. KRAS mutation was detected in 17 patients, NRAS mutation in 2 patients and BRAF mutation in 2 patients. There were 4 patients with microsatellite instability. The majority of the patients were stage 2 at diagnosis (41.2%), but there were 46 patients with stage 3 (28.7%) and 39 patients with stage 4 (24.3%). Of the stage 3 patients, 6 patients did not receive adjuvant treatment because they refused

treatment, 5 patients did not receive adjuvant treatment because the adjuvant treatment period had expired, and 10 patients did not receive adjuvant treatment because of performance status. Metastasis developed during follow-up in 22 (13.7%) of the patients who were not metastatic at the time of diagnosis. The most common sites of metastasis were liver, lung, non-regional lymph nodes, peritoneum and bone, as expected in colorectal cancer. A total of 44 patients (27.5%), 35 from the left colon and 9 from the right colon, received metastatic first-line treatment. Treatment could not be given to 17 metastatic patients due to poor performance. The most common first-line treatment was the combination of 5-Fluorouracil (5-FU) and oxaliplatin (FOLFOX). The most commonly given targeted agent in the first-line setting was bevacizumab. Of the 44 patients who completed first-line treatment and were subsequently evaluated for response, 38 (86.3%) had disease progression. There were 13 patients (8.1%) who received metastatic second-line treatment. The most common second-line treatment was 5-FU, irinotecan (FOLFIRI) and anti-VEGF therapy. Progression was observed in 12 of 13 patients after treatment. Of the 5 patients who received third-line treatment, 4 received regorafenib and 1 received 5-FU and anti-VEGF treatment. Neoadjuvant treatment was given to 19 of 35 rectal cancer patients with stages 2 and 3 (54.2%). Six of these patients could not receive chemotherapy after radiotherapy due to their performance status and comorbidities. No patient received total neoadjuvant treatment (**Table 1**).

At the end of a median follow-up period of 17.2 months, the median OS was 31.1 ± 3.9 months [95% CI: 23.3-38.9] in all patients included in the study. The median OS was 28.4 months in women and 33.6 months in men ($p=0.455$). OS was 26.6 months in stage 1 patients, 47.8 months in stage 2 patients, 50.9 months in stage 3 patients, 15.3 months in stage 4 patients ($p<0.001$); 15.3 months in patients with metastases at diagnosis, 50.4 months in patients without ($p<0.001$); 32.6 months in patients with right colon tumors, 28.4 months in patients with left colon tumors ($p=0.620$); 51.7 months in ECOG 0, 52.1 months in ECOG 1, 15.7 months in ECOG 2 and 12.2 months in ECOG 3 ($p<0.001$); 28.9 months in adenocarcinomas and 43.4 months in mucinous tumors ($p=0.296$); 32.6

months in patients with well-differentiated tumors, 35.0 months in patients with intermediate differentiation, 8.1 months in poorly differentiated tumors ($p<0.001$); 15.9 months in KRAS mutant patients and 28.4 months in wild type patients ($p=0.004$); NRAS mutant was 3.9 months in 2 patients and 20.1 months in wild type ($p=0.011$); BRAF mutant was 19.7 months in 2 patients and 19.5 months in wild type ($p=0.961$); MSI-H was 23.7 months and 28.9 months in patients without mutation ($p=0.375$) (**Table 2**).

Table 1: Clinical Characteristics of Patients

Median age (range)- yr	78 (75-90)
Gender - no. (%)	
Female	54 (33.8%)
Male	106 (66.2%)
Histologic type- no. (%)	
Adenocarcinoma	143 (89.4%)
Mucinous adenocarcinoma	17 (10.6%)
ECOG performance status- no (%)	
0	33 (20.6%)
1	67 (41.9%)
2	39 (24.4%)
3	21 (13.1%)
Tumor location- no. (%)	
Left colon	123 (76.9%)
Right colon	37 (23.1%)
Stage at diagnosis- no. (%)	
Stage 1	9 (5.6%)
Stage 2	66 (41.2%)
Stage 3	46 (28.8%)
Stage 4	39 (24.4%)
Metastasis location- no. (%)	
Liver	37 (23.1%)
Lung	24 (15.0%)
Non-regional lymph node	18 (11.3%)
Peritoneum	13 (7.5%)
Bone	7 (4.4%)
Neoadjuvant treatment (Rectum)- no. (%)	
Yes	19 (11.8%)
No	40 (24.8%)
Adjuvant treatment- no. (%)	
Stage 2	24 (15.0%)
Stage 3	25 (15.6%)
Metastatic treatment- no(%)	
First line	44 (27.5%)
Second line	13 (8.1%)
Third line	5 (3.1%)
Molecular analysis	
KRAS (mutant/wild)	17/18
NRAS (mutant/wild)	2/23
BRAF (mutant/wild)	2/23
MSI (MSI-H/MSS)	4/31

Table 2: Univariate and multivariate overall survival analyses of all patients

	OS (m)	p value (Univariate analyses)	p value (Multivariate analyses)
Gender		0.455	
Female	28.4±5.1 [95% CI:18.2-38.5]		
Male	33.6±4.9 [95% CI:23.3-38.9]		
Tumor location		0.620	
Right colon	32.6±8.3 [95% CI:16.2-49.0]		
Left colon	28.4±5.0 [95% CI:18.4-38.3]		
ECOG		<0.001	<0.001
0	51.7±6.8 [95% CI:38.4-65.1]		
1	52.1±3.7 [95% CI:25.0-79.1]		
2	15.7±1.8 [95% CI:12.0-19.3]		
3	12.2±1.8 [95% CI:8.6-15.8]		
Histologic type		0.296	
Adenocarcinoma	28.9±3.8 [95% CI:21.4-36.4]		
Mucinous adenocarcinoma	43.4±2.8 [95% CI:37.7-49.0]		
Differentiation		<0.001	0.004
Well	32.6±15.8 [95% CI:1.6-63.7]		
Moderately	35.0±7.8 [95% CI:19.6-50.2]		
Poorly	8.1±3.8 [95% CI:0.6-15.5]		
Stage		<0.001	0.064
Stage 1	26.6±16.7 [95% CI:0.0-59.4]		
Stage 2	47.8±5.2 [95% CI:37.5-58.1]		
Stage 3	50.9±12.7 [95% CI:25.9-75.9]		
Stage 4	15.3±2.5 [95% CI:10.2-20.3]		
KRAS		0.004	0.244
Mutant	15.9±1.2 [95% CI:13.4-18.3]		
Wild	28.4±7.2 [95% CI:14.2-42.5]		
NRAS		0.011	0.322
Mutant	3.9 [95% CI:0.0-59.4]		
Wild	20.1±5.8 [95% CI:8.5-31.6]		
BRAF		0.961	
Mutant	19.7 [95% CI:12.2-26.8]		
Wild	19.5±3.7 [95% CI:12.2-26.8]		
Microsatellite markers		0.375	
MSI-H	23.7 [95% CI:0.011-57.8]		
MSS	28.9±14.7 [95% CI:0.011-57.8]		

Due to differences in treatment regimens, non-metastatic colon and rectal cancers were analyzed separately. In stage 2 colon cancer patients, mOS was 45.2 ± 8.0 months [95% CI: 29.4-60.9] and mDFS could not be calculated. In stage 2 patients, there was no difference in overall survival and disease-free survival between the group receiving adjuvant treatment and the group not receiving adjuvant treatment (p values were 0.133 and 0.937, respectively) (**Table 3**).

Table 3: Survival analyses in stage 2 patients

	OS (m)	Log-rank χ^2	P	DFS (m)	Log-rank χ^2	P
Gender						
Female	50.4±3.8 [95% CI:42.7-58.0]	0.371	0.542	-		
Male	34.0±10.3 [95% CI:13.6-54.4]					
Tumor location		0.672	0.412	-		
Right colon	45.2±5.7 [95% CI:33.8-56.5]					
Left colon	45.5±13.3 [95% CI:19.3-71.6]					
ECOG		9.476	0.024	-		
0	45.2±34.6 [95% CI:0.000-113.0]					
1	52.1					
2	17.7±4.7 [95% CI:8.4-27.0]					
3	28.9±1.6 [95% CI:25.6-32.1]					
Histologic type		0.000	0.992	-		
Adenocarcinoma	45.5±10.2 [95% CI:25.3-65.6]					
Mucinous adenocarcinoma	42.9±31.5 [95% CI:0.000-104.8]					
Differentiation		3.639	0.162	-		
Well	42.9±24.3 [95% CI:0.000-90.6]					
Moderately	45.5±10.5 [95% CI:24.7-66.2]					
Poorly	12.1±8.5 [95% CI:29.8-60.5]					
Adjuvant therapy		2.253	0.133	-	0.006	0.937
Yes	52.1±23.2 [95% CI:6.5-97.6]					
No	29.5±14.7 [95% CI:0.6-58.3]					

In stage 3 colon cancer patients, mOS was calculated as 50.9 ± 12.3 months [95% CI: 26.7-75.2]. Median overall survival was not reached in patients who received adjuvant chemotherapy, while the median OS was 32 months in patients who did not ($p=0.037$). There was no significant survival benefit of oxaliplatin in adjuvant treatment ($p=0.692$). Tumor differentiation and ECOG performance status of the patients were significantly associated with overall survival in univariate analysis (p values 0.038 and 0.004, respectively). Significance continued in multivariate analysis. There was no significant correlation between gender, right or left localization of the tumor, presence or absence of mucinous component and overall survival. Adding adjuvant chemotherapy had no effect on disease-free survival in stage 3 patients ($p=0.069$). However, mDFS was better in the group receiving oxaliplatin compared to the group not receiving it ($p=0.035$). Among all stage 3 patients, those who received oxaliplatin in adjuvant treatment

did not improve disease-free survival ($p=0.258$). In stage 3 patients, no significant correlation was found between gender, performance status, degree of tumor differentiation, right or left location of the tumor, presence or absence of mucinous component and disease-free survival in univariate analyses (**Tables 4 and 5**).

Table 4: Survival analyses in stage 3 patients

	OS (m)	Log-rank χ^2	P	DFS (m)	Log-rank χ^2	P
Gender			0.073		0.278	0.598
Female	-			60.2±34.6 [95% CI:0.0-128.0]		
Male	33.8			-		
Tumor location		1.084	0.298		0.584	0.445
Right colon	32.6±13.5 [95% CI:6.0-59.2]			-		
Left colon	51.7			60.2		
ECOG		13.109	0.004		3.927	0.269
0	51.7±17.7 [95% CI:16.9-86.5]			-		
1	-			-		
2	32.6±15.6 [95% CI:2.0-63.2]			-		
3	10.7±7.9 [95% CI:0.00-26.2]			-		
Histopatoloji		0.309	0.578		2.304	0.129
Adenokarsinom	50.9±12.3 [95% CI:26.7-75.2]			-		
Müsinöz adenokarsinom	46.1			-		
Differentiation		6.538	0.038		0.347	0.841
Well	50.9±23.9 [95% CI:4.0-97.9]			-		
Moderately	46.1±13.7 [95% CI:19.2-73.1]			-		
Poorly	10.0			-		
Adjuvant therapy		4.373	0.037		3.301	0.069
Yes	-			-		
No	32.6±18.3 [95% CI:0.00-68.5]			-		
Adjuvant oxaliplatin		0.156	0.692		4.427	0.035
Yes	-			-		
No	-			20.1±4.9 [95% CI:10.3-29.8]		

Table 5: Multivariate Cox regression analysis results for overall survival in stage 3 patients

Characteristics	Wald	P	HR	%95 CI
Adjuvant CT	4,674	0,031	10,709	1,24-91,87
Differentiation	6,553	0,038	-	-
ECOG	8,718	0,033	-	-

Median overall survival in metastatic colon cancer patients was $19.5 \text{ months} \pm 2.2 \text{ months}$ [95% CI 15.1-23.9]. Survival was 17.3 months for patients who received oxaliplatin, 20.8 months for patients who received irinotecan, and 22.6 months for patients who received only 5-FU, but there was no significant association between treatment groups and overall survival ($p=0.609$). There was no difference in overall survival whether the patients received anti-VEGF or anti-EGFR therapy first ($p=0.094$ for right colon and $p=0.444$ for left colon). In the right colon, adding anti-VEGF to the treatment had an overall survival benefit of approximately 12 months compared to adding anti-EGFR, but it was not statistically significant ($p=0.994$). Similarly, in the left colon, there was a 13-month survival benefit of anti-EGFR addition compared to anti-VEGF addition, but it was not statis-

tically significant ($p=0.053$). Performance status, differentiation, presence of liver metastasis and KRAS mutation were found to significantly decrease overall survival. In multivariate analysis, only the presence of liver metastasis continued to have a significant effect on overall survival ($p=0.330$). Median PFS was 10.9 months in patients with metastatic first-line treatment. The mPFS was significantly lower in patients with lung metastases compared to those without ($p=0.006$). Adding anti-EGFR or anti-VEGF therapy to first-line treatment significantly improved PFS ($p=0.009$). However, anti-EGFR and anti-VEGF therapies were not superior to each other ($p=0.493$). In right colon tumors, there was no difference in PFS between anti-EGFR therapy and anti-VEGF therapy ($p=0.997$). In left colon tumors, anti-VEGF treatment and anti-EGFR treatment were not superior to each other in terms of PFS ($p=0.602$) (**Table 6 and 7**).

Table 6: Survival analysis according to treatment agents in metastatic first-line treatment

Treatment	PFS (m)	Log-rank χ^2	P	OS (m)	Log-rank χ^2	P
Oxaliplatin	10.0±2.1 [95 CI:5.8-14.1]	0.334	0.846	20.8±1.3 [95 CI:18.0-23.5]	0.993	0.609
Irinotecan	9.5±2.0 [95 CI:5.5-13.4]			17.3±3.0 [95 CI:11.3-23.3]		
5-FU	12.8±2.9 [95 CI:7.1-18.5]			22.6±5.1 [95 CI:12.4-32.7]		
Anti-VEGF/EGFR		1.643	0.200		6.891	0.009
Yes	20.8±2.9 [95 CI:15.1-26.4]			11.8±1.2 [95 CI:9.4-14.2]		
No	15.3±1.9 [95 CI:11.3-19.2]			3.7±2.7 [95 CI:0.0-9.0]		

Table 7: Survival analyses of targeted therapies in metastatic first-line treatment in the right and left colons

Treatment	OS (m)	Log-rank χ^2	P	PFS (m)	Log-rank χ^2	P
Right colon		0.000	0.994		0.000	0.997
Anti-VEGF	31.1±8.8 [95 CI:13.8-48.4]			11.8±2.0 [95 CI:7.7-15.9]		
Anti-EGFR	19.7±3.5 [95 CI:12.6-26.7]			12.0±2.0 [95 CI:8.0-15.9]		
Left colon		3.735	0.053		0.272	0.602
Anti-VEGF	15.9±2.0 [95 CI:11.8-19.9]			10.0±2.1 [95 CI:5.8-14.1]		
Anti-EGFR	28.4			19.8±11.8 [95 CI:0.0-43.1]		

The mPFS was 6.3 months in those who received second-line treatment. The longest PFS was in the group receiving anti-VEGF therapy with 5-FU and the shortest PFS was in the group receiving anti-VEGF therapy with irinotecan, but did not reach statistical significance ($p=0.506$). The median progression-free survival of the 5 patients who received third-line treatment was 4.5 months. Regorafenib was given to 4 patients and 5-FU-anti-VEGF to 1 patient in the third line. There was no significant difference between the treatments in terms of PFS ($p=0.774$). In rectal cancer, mOS was 67.8 months in non-metastatic patients and 15.7 months in metastatic

patients ($p<0.001$). The mDFS could not be calculated in patients with non-metastatic rectal cancer. In these patients, 3-year DFS rate was 44.7% and 5-year DFS rate was 27.7%. The choice of neoadjuvant or adjuvant treatment in the treatment of patients with non-metastatic rectal cancer did not result in a statistically significant DFS and OS benefit (p values 0.122 and 0.381, respectively). In patients with metastatic rectal cancer, mPFS after first-line treatment was calculated as 10 months. Patients who received oxaliplatin in the first-line treatment had a PFS benefit of 2.4 months compared to those who received irinotecan, but it was not considered statistically significant ($p=0.671$). First-line treatment with anti-EGFR or anti-VEGF therapy had a numerical PFS benefit of 3.4 months but was not statistically significant ($p=0.472$). There was no significant correlation between progression-free survival after first-line treatment and gender, performance status, tumor histology, or metastatic sites. There was no significant association between metastatic rectal cancer and tumor histology, metastasis sites, KRAS, NRAS, BRAF status. Overall survival was significantly higher in men and those with better performance status (p values 0.017 and 0.031, respectively). However, significance was lost in multivariate analysis.

DISCUSSION

With the increase in the world population and the prolongation of life expectancy, the proportion of elderly population is gradually increasing. Colorectal cancers are one of the leading causes of cancer-related deaths and are usually seen in advanced age (1-4). In elderly patients, it is necessary to make a treatment plan according to performance status, comorbidity and lifestyle. Although geriatric patients constitute the majority of cancer cases, there is insufficient evidence on the management of these patients. Due to older age and higher rates of comorbidity, elderly patients are often considered ineligible for clinical trials. This leads to a paucity of efficacy data in the elderly population.

In the MOSAIC trial, a study of adjuvant treatment in colon cancer, the addition of oxaliplatin to 5-FU and leukoverine significantly improved 5-year DFS and OS in stage 2 and stage

3 colon cancer. In the post-hoc analysis of this study, the contribution of adding oxaliplatin to 5-FU-leucovorine could not be shown in people aged 70 years and older. However, patients aged 70-75 years were included in this analysis, and those aged 75 years and older were not included because they constituted less than 1% of the entire study population (8). In a meta-analysis of 5,489 patients aged 75 years and older with resected stage 3 colon cancer, it was found that the risk of death was reduced with adjuvant treatment in elderly patients (7). In the NSABP C-07 study, it was observed that the addition of oxaliplatin to 5-FU and leucovorine improved DFS but did not contribute to OS in patients under 70 years of age. In this study, the proportion of patients aged 75 years and older was only 5% (9). The XELOXA trial compared bolus 5-FU-folinic acid with xelox (oxaliplatin and capecitabine) in stage 3 colon cancer. After 7 years of follow-up, XELOX improved overall survival, but the effect of oxaliplatin was less in patients over 70 years of age compared to younger patients (10). The X-ACT study also showed that 5-FU was not superior to capecitabine in the adjuvant treatment of stage 3 colon cancer (11). In our study, adjuvant treatment of stage 2 colorectal cancer patients over 75 years of age did not improve overall survival or disease-free survival. Similar to the literature, overall survival was prolonged ($p=0.031$) in stage 3 patients who received adjuvant treatment. Chemotherapy regimens given in adjuvant treatment were not superior to each other in overall survival. Among those who received adjuvant treatment, those who received oxaliplatin had better disease-free survival compared to those who did not ($p=0.035$). However, when evaluated with all stage 3 patients, the addition of oxaliplatin in adjuvant treatment did not contribute to disease-free survival ($p=0.132$). With this result, it should be kept in mind that adjuvant treatment in the geriatric population over 75 years of age with stage 3 colon cancer can contribute in patients who are suitable for treatment and who can manage side effects. Similar to the literature, we could not show any additional survival benefit of adding oxaliplatin to the treatment. Although disease-free survival improved in those who received oxaliplatin com-

pared to those who did not, this difference was only in the group receiving adjuvant treatment.

Although the expected survival times are longer in early stages compared to advanced stages, the overall survival of stage 1 patients in our study was shorter than that of stage 2 and stage 3 patients. We included 9 stage 1 patients in our study. Two of these patients died because of cardiac comorbidities and the other two died because of primary gastric and renal cell carcinoma detected after the diagnosis of colon cancer. One patient with stage 1 died after disease progression. In our study, the low survival rate in the early stages may be explained by the low number of stage 1 patients in the study compared to other stages and the presence of non-cancer-related deaths.

Modern studies in locally advanced rectal cancer in which patients are treated with radiotherapy and/or chemotherapy before surgery are more important today. Studies comparing the results of neoadjuvant chemotherapy and surgery do not include elderly patients, but the results in the general population can also be considered in these patients. Since complications of neoadjuvant radiotherapy such as venous thromboembolism, femoral neck and pelvic fractures, ileus and fistula are more common in elderly patients, radiotherapy is less preferred in older patients eligible for surgery compared to younger patients. In addition, surgical complications such as decreased quality of life due to living with a permanent stoma after total mesorectal excision and sphincter dysfunction as a result of anterior resection may be more common in the elderly, so a multidisciplinary approach is required to make treatment decisions. In our study, although neoadjuvant treatment was planned, most patients could not complete neoadjuvant treatment due to comorbidities and side effects.

The standard first-line treatment of metastatic colorectal cancer is the combination of the cytotoxic agents oxaliplatin and irinotecan with molecularly targeted biologics. Oxaliplatin (FOLFOX) or irinotecan (FOLFIRI) combined with fluoropyrimidines has formed the backbone of this treatment (12-14), as many studies have shown the benefit of adding oxaliplatin or irinotecan to 5-FU/LV in first-line treatment.

It is accepted that FOLFOX and FOLFIRI show similar efficacy in metastatic first-line (15,16). In our study, response rates were similar in line with the literature. In elderly patients, FOLFOX has been shown to be as effective as in younger patients, but with higher rates of side effects (17,18). In a similar analysis, patients over 70 years of age treated with fluorouracil alone had less frequent nausea, neuropathy and neuropathy compared to FOLFOX (19). In another study of patients over 75 years of age who received infusional 5-FU and LV with or without irinotecan, although response rates were higher with FOLFIRI, the contribution to OS and PFS was not significant (20). The biological agent to be added to the treatment is selected according to the RAS and BRAF status and localization of the tumor. Randomized trials have shown that adding bevacizumab to right colon tumors with RAS and BRAF mutant or wild type and anti-EGFR therapy (cetuximab/panitumumumab) to left colon tumors with RAS and BRAF wild type provide more benefit. Anti-EGFR therapy is not recommended for RAS or BRAF mutant tumors. In elderly patients, the addition of biologic agents to first-line treatment improves treatment responses. In a meta-analysis, the addition of bevacizumab to fluoropyrimidine-containing therapy resulted in a median OS benefit of 3.3 months (17.4 months vs 14.1 months) and a PSF benefit of 2.8 months (9.2 months vs 6.4 months) in patients over 70 years of age. Side effects such as bleeding, hypertension, venous thromboembolism were more frequent in the bevacizumab-treated arm, but the risk of arterial thrombosis was twice as high in this group (6.7% vs 3.2%) (21). Cetuximab/panitumumumab, anti-EGFR-targeted therapies, are as effective in elderly patients as in younger patients. In one study, the addition of anti-EGFR to first-line therapy contributed to a PFS of 4.6 months (13.1 months vs 8.5 months) and OS of 9.8 months (26.3 months vs 16.5 months) in elderly patients with left colon tumors. In our study, the addition of oxaliplatin or irinotecan in metastatic first-line treatment was found to decrease OS and PFS, but not statistically significant. We think that the increase in toxicity that may develop with these drugs

may affect survival. In our study, adding biologic agents to first-line treatment contributed to an OS of 8 months ($p=0.009$). Similarly, in line with the literature, adding bevacizumab to the treatment of patients with metastatic right colon tumors resulted in a 12-month OS benefit and adding anti-EGFR agents to the treatment of patients with left colon tumors resulted in a 13-month OS benefit and a 9-month PFS benefit. Second-line and beyond studies in elderly patients with colorectal cancer are limited. It is envisaged that treatments suitable for younger patients can be given to fit elderly patients. For frail patients, monotherapy may be more appropriate to avoid toxicity in the second line and beyond. In the STREAM study, a retrospective study of 873 patients, irinotecan, capecitabine and FOLFIRI were the most frequently received second-line treatments in patients over 75 years of age (22). Similarly in our study, irinotecan monotherapy was the most common treatment given in the second-line setting. Targeted anti-VEGF therapy was added to the treatment of half of the patients. This study has several limitations that should be acknowledged. First, the retrospective design inherently limits the control of confounding factors and may introduce selection bias. Second, toxicity data could not be comprehensively evaluated due to missing records in patient files, which limited the ability to perform an accurate assessment of treatment-related adverse events. Third, information regarding comorbidities and chemotherapy dose intensity was incomplete in some patients, which restricted further subgroup analyses. Additionally, the median follow-up duration (17.2 months) was relatively short compared to the median overall survival observed in some subgroups, which may have affected the statistical power of survival analyses. Despite these limitations, the study reflects real-world outcomes and provides valuable insights into the treatment of colorectal cancer patients aged 75 years and older. In our study, the factors affecting overall survival in all patients with colorectal cancer over 75 years of age were performance status and tumor differentiation grade. Giving adjuvant treatment to stage 2 patients did not contribu-

te to disease-free survival and overall survival. In stage 3 patients, adjuvant treatment significantly improved overall survival. The adjuvant treatment regimens were not superior to each other. Adding a targeted biologic agent to metastatic first-line treatment significantly improved overall survival. Addition of bevacizumab in right colon tumors and anti-EGFR in left colon tumors improved treatment responses. Our study concludes that colorectal cancer patients over the age of 75 years responded similarly to the recommended treatment regimens as patients under the age of 75 years in the literature studies, and that treatment should be planned in accordance with current guideline recommendations in geriatric patients where the risk of toxicity is expected to be low.

REFERENCES

1. Papamichael D, Audisio R, Glimelius B, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Annals of oncology*. 2015;26(3):463-76.
2. Aarts MJ, Lemmens VE, Louwman MW, et al. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *European Journal of Cancer*. 2010;46(15):2681-95.
3. Itatani Y, Kawada K, Sakai Y. Treatment of elderly patients with colorectal cancer. *BioMed research international*. 2018;11:2176056.
4. Shen L, Meng K, Wang Y, et al. The clinical features, management, and survival of elderly patients with colorectal cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2021;12(1):89.
5. Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS, et al. Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Annals of Internal Medicine*. 2002;136(5):349-57.
6. Jensen SA, Vilmar A, Sørensen JB. Adjuvant chemotherapy in elderly patients (≥ 75 yr) completely resected for colon cancer stage III compared to younger patients. *Medical Oncology*. 2006;23(4):521-31.
7. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2624-34.
8. Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(27):3353-60.
9. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(28):3768-74.
10. Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3733-40.
11. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Annals of oncology*. 2012;23(5):1190-7.
12. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomized, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(11):1032-44.
13. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9209):1041-7.
14. Rosati G, Cordio S, Bordonaro R, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin or irinotecan in elderly patients with advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *Annals of Oncology*. 2010;21(4):781-6.
15. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(2):229-37.
16. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(22):4866-75.
17. Sastre J, Aranda E, Massutí B, et al. Elderly patients with advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity after first-line chemotherapy with oxaliplatin-based combinations: comparative outcomes from the 03-TTD-01 phase III study. *Critical Reviews In Oncology/Hematology*. 2009;70(2):134-44.
18. Mattioli R, Massacesi C, Recchia F, et al. High activity and reduced neurotoxicity of bi-fractionated oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin for elderly patients with advanced colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16(7):1147-51.

19. Cen P, Liu C, Du XL. Comparison of toxicity profiles of fluorouracil versus oxaliplatin regimens in a large population-based cohort of elderly patients with colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(6):1503-11.

20. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(1):121-7.

21. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, et al. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2010;136(5):737-43.

22. Aranda E, Polo E, Camps C, et al. Treatment patterns for metastatic colorectal cancer in Spain. *Clinical and Translational Oncology*. 2020;22:1455-62.

ANTIPLATELET VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ PROSPEKTÜSLERİNİN OKUNABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE READABILITY OF ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT MEDICATIONS PROSPECTUSES

Ali HALICI, Nursel KÜRTOĞLU

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak reçete edilen antiplatelet ve antikoagülan ilaç prospektüslerinin okunabilirlik düzeyleri değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Türkiye İlaç Rehberi'nden ulaşılan 13 ilaca ait prospektüs (KÜB-KT) analiz edilerek, Ateşman, Bezirci-Yılmaz ve Çetinkaya-Uzun okunabilirlik formülleri kullanılarak değerlendirme yapıldı. Sözcük sayısı, cümle uzunluğu ve hece sayısı gibi metinsel ölçütler analiz edildi.

BULGULAR: Ateşman formülüne göre ortalama okunabilirlik skoru 71,45 olup "kolay" düzeyde bir metne işaret etmektedir. Ancak Bezirci-Yılmaz ve Çetinkaya-Uzun formülleri, metinlerin anlaşılabilirliği için en az lise düzeyinde eğitim gerektirdiğini göstermiştir. Çok heceli sözcüklerin ve karmaşık cümle yapıların sık kullanılması, düşük sağlık okuryazarlığına sahip bireyler için önemli bir engel teşkil etmektedir.

SONUÇ: Antiplatelet ve antikoagülan ilaç prospektüslerinin büyük kısmı, hasta materyalleri için önerilen okunabilirlik düzeyinin üzerindedir. Bu durum hasta anlayışını, tedaviye uyumu ve güvenliği olumsuz etkileyebilir. Prospektüslerin sadeleştirilmesi için sağlık okuryazarlığı uzmanları ile iş birliği yapılması ve düzenleyici önlemler alınması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Okunabilirlik, Antiplatelet ve antikoagülan ilaçlar, Web tabanlı sağlık bilgisi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the readability of prospectuses (Patient Information Leaflets) for antiplatelet and anticoagulant medications, which are widely prescribed for cardiovascular conditions.

MATERIAL AND METHODS: A total of 13 drug prospectuses (6 anticoagulants, 7 antiplatelets) were retrieved from the Turkish Drug Guide. Readability scores were calculated using the Ateşman, Bezirci-Yılmaz, and Çetinkaya-Uzun formulas. Textual metrics such as word count, sentence length, and syllable count were analyzed.

RESULTS: According to the Ateşman formula, the average readability score was 71.45, indicating an "easy" level. However, the Bezirci-Yılmaz and Çetinkaya-Uzun scores revealed that these texts require at least a high school education level to comprehend. The high proportion of multi-syllabic words and complex sentence structures in the prospectuses limits accessibility for patients with low health literacy.

CONCLUSIONS: Most antiplatelet and anticoagulant medication prospectuses exceed the recommended readability level for patient materials. This may negatively impact patient understanding, medication adherence, and safety. The results underscore the need for regulatory oversight and collaboration with health literacy experts to improve the design and clarity of drug information materials.

KEYWORDS: Readability, Antiplatelet and anticoagulant medications, Web-based health information.

Geliş Tarihi / Received: 21.05.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 10.09.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Ali Halıcı

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı

E-mail: ali.halici@ksbu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1392-4694, 0009-0004-3763-0767

INTRODUCTION

Antithrombotic drugs are pharmacological agents that inhibit blood clot formation and/or promote the breakdown of existing thrombi. Based on their mode of action, they are categorized into three classes: i. Anticoagulants, ii. Antiplatelet agents, iii. Fibrinolytics (thrombolytics). Physiologically, hemostasis refers to the formation of clots outside the blood vessel to stop bleeding after vascular injury. In contrast, thrombosis is a pathological condition characterized by clot formation within the vessel, often without any injury. Although both processes involve similar pathways, thrombosis is undesired and can lead to serious clinical consequences such as myocardial infarction, stroke, or pulmonary embolism. Antithrombotic therapies aim to prevent or treat thrombotic events, but by interfering with normal clotting mechanisms, they also carry a risk of bleeding and may impair physiological hemostasis (1). For prevention of adverse effects, appropriate usage of drugs are so important. Education of patients and reading of prospectus related with medication usage are main way for prevention of adverse effects. Nowadays, medical professionals do not have enough time for detailed inform of patient about medications usage and adverse effects. In this point, prospectuses another word Patient Information Leaflets of medications have an important role. But, readability of medication prospectuses are as important as content and rationale of prospectuses. Patients which have different education levels should understand especially usage, posology and adverse effects of medications when they read prospectuses. Readability is briefly expressed as the level of understanding of texts by readers. The readability formula prepared by Vogel and Washburne in 1928 is the first formula prepared in this field. After this formula, scientists from different fields prepared formulas by using different variables. The first study in this field at Turkey was carried out by Ateşman in 1997 (2). There is a positive correlation between readability and reading amount of a text. Texts which are difficult to read are not read by readers.

But, texts which are easy to read are attract the attention of readers. For that reason, readability level of a text directly effect the effectiveness and efficiency of the text. In this context, as for other texts in the books, prospectus of a medication must be appropriate to the level of the reader along with the qualities that they have.

In this study, it was aimed to measure the readability level of the prospectuses of anticoagulant and antiplatelet medications that are commonly used for cardiovascular diseases which are frequently seen in most patients due to increased level of metabolic diseases. This study did not aim to compare prospectus readability across different indication groups. Instead, the inclusion of prospectuses from various indications was intended to ensure broader representation and generalizability.

MATERIALS AND METHODS

The list of all active anticoagulants and antiplatelets available in pharmacies was taken from the current webpage of the Turkish Drug Guide by author (3). The prospectuses of 6 anticoagulant medications and 7 antiplatelet medications were transferred to the readability calculation engine at "<https://www.webfx.com/tools/readable/>" by mean of copying. Page count, sentence count, word count, syllable count, average sentence length and average word length of each drug prospectus were calculated. By using these parameters, the readability values were calculated using the formulas derived by Ateşman, Bezirci-Yılmaz and Çetinkaya-Uzun. This study evaluated drug prospectuses available on the internet. Since no human or animal subjects were used, no approval or ethics committee is required for such articles.

The Ateşman readability formula:

Readability score: $198.825 - (40.175 \times \text{word length}) - (2.610 \times \text{sentence length})$. Word length is calculated by division total syllable count to total word count and sentence length is calculated by division of total words to total sentences. A readability score of 0-100 is obtained. As the score increased, the readability of the text increases (2) (**Table 1**).

Table 1: Readability Levels in Ateşman's Readability Formula (Ateşman, 1997)

Readability Score	Readability Level
90-100	Very Easy
70-89	Easy
50-69	Moderate
30-49	Difficult
1-29	Very Difficult

The Çetinkaya-Uzun readability formula:

Readability score: $118.823 - (25.987 \times \text{average word length}) - (0.971 \times \text{average sentence length})$. The second formula developed for Turkish reading materials is the Çetinkaya-Uzun Readability Formula. In general, the two variables of readability formulas, the average word and sentence length, had a significant relationship with the extraction score, and the readability equation above was obtained by applying multiple linear regression analysis (**Table 2**) (2).

Table 2: Readability Levels in the Çetinkaya-Uzun Formula (Çetinkaya, 2010)

Readability Score	Readability Level	Education Level
0-34	Insufficient Reading Level	10, 11 ve 12. Sınıf
35-50	Instructional Reading Level	8 ve 9. Sınıf
51+	Independent Reading Level	5, 6 ve 7. Sınıf

The Bezirci-Yılmaz readability formula:

Readability score: $\sqrt{\text{Average word length} \times ((H3 \times 0.84) + (H4 \times 1.5) + (H5 \times 3.5) + (H6 \times 26.25))}$. This score was developed for Turkish texts. It is based on length of sentences, words, syllable of words which are found in a text. Readability values are created and classified by counting the average number of words with three, four, five, six or more syllables in a sentence. H3: Average number of three-syllable words in a sentence, H4: Average number of four-syllable words in a sentence, H5: Average number of five-syllable words in a sentence, H6: Average number of six-syllable words in a sentence (**Table 3**) (2).

Table 3: . Readability Levels According to Bezirci-Yılmaz Formula (Bezirci and Yılmaz 2010)

Readability Score	Education Level
1-8	Elementary School
9-12	High School
13-16	Bachelor's Degree
16+	Higher education

Statistical Analysis

The SPSS 20 software was used for data analysis. Frequency and percentages were used to represent categorical data. The mean and standard deviation were used to represent numerical data.

RESULTS

The readability evaluation of 13 antiplatelet and anticoagulant medication prospectuses was conducted using various metrics.

The mean word count across the prospectuses was 2155.33 ± 449.016 . The average number of sentences per document was 352.08 ± 74.394 , with an average sentence length of 6.0417 ± 0.29064 words, indicating variability in sentence construction across the analyzed documents.

The mean syllable count was 7639.58 ± 9294.465 , while the average number of characters per document was 14574.33 ± 6585.034 .

These metrics reflect the complexity of the language used in the documents. The average number of difficult words (words with more than three syllables) was $2007.17 \pm 657,098$, highlighting the frequent use of technical and specialized vocabulary. The total text length across the prospectuses averaged $8,335.33 \pm 1,670$ characters, further illustrating the extensive nature of these materials (**Table 4**).

Table 4: Descriptive statistics summarizing the key findings are presented

	Word count	Number of characters	Difficult words	Short words	Number of characters without spaces	Sentence count	Number of paragraphs	Average Word length	average sentence length	syllable count	page count
Mean	2155.33	14574.33	2007.17	1121.50	14020.83	352.08	279.15	2.7783	6.0417	7639.58	8.33
Std. Deviation	449.016	6585.034	657.098	2442.853	5030.319	74.394	98.156	.04282	.29064	9294.465	1.670

The average number of long sentences (defined as sentences with more than 20 words) was 23.63 ± 1.249 , suggesting that the majority of the sentences are concise but a notable portion includes detailed explanations.

The average readability score for the prospectuses was calculated as 71.45 ± 1.99 , indicating that the materials require a moderate level of literacy to comprehend (**Table 5**).

Table 5: Different mean readability indexes of antiplatelets and anticoagulants prospectuses

	Ateşman READABILITY INDEX	Bezirci Yılmaz READABILITY INDEX	Çetinkaya Uzun READABILITY INDEX
Mean	71.450	23.63375	21.78742
Std. Deviation	1.9902	1.249475	2.446052

These results suggest that antiplatelet and anticoagulant medication prospectuses generally feature technical language, moderate sentence complexity, and readability levels that may pose challenges for patients with lower literacy levels. The findings underscore the importance of revising such documents to enhance accessibility for a broader audience.

Further research could focus on comparing these findings with international readability standards to identify specific areas for improvement in prospectus design.

DISCUSSION

The findings of this study indicate that the readability levels of antiplatelet and anticoagulant medication prospectuses are generally above the recommended thresholds for patient comprehension. Readability assessments revealed that most package leaflets exceed the recommended readability level for health-related materials, posing a potential barrier for patients with low health literacy. This is consistent with previous studies evaluating the readability of pharmaceutical package leaflets and other patient-directed medication information (4).

A major concern arising from these findings is the potential impact on medication adherence and patient safety. Prior research has highlighted that inadequate readability in drug safety materials may contribute to preventable medication errors (5). Given that patients rely on package leaflets for crucial information regarding drug administration, contraindications, and side effects, poor readability could lead to misunderstandings, improper usage,

or even non-adherence to prescribed treatment regimens. In this regard, the study aligns with existing literature suggesting that patient education materials often fall short in terms of understandability and actionability (6).

The results also align with broader trends observed in studies on medication package leaflets. For instance, research on biosimilar medications has demonstrated that package leaflets tend to be complex, often surpassing the recommended readability scores (7). This suggests that the problem is not limited to a single class of drugs but extends across multiple therapeutic categories. Similarly, studies examining readability in other patient education materials have found that even when information is deemed understandable, it may not always be actionable, reducing its practical value (8).

Another important aspect to consider is the regulatory framework governing the design of package leaflets. While the European Medicines Agency (EMA) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) provide guidelines on improving the readability of medical documents, our findings indicate that adherence to these recommendations is inconsistent (9). This discrepancy highlights the need for stricter implementation of plain language principles and greater involvement of health literacy experts in the design of patient information leaflets.

Addressing these readability challenges requires a multifaceted approach. First, regulatory agencies should enforce stricter readability standards and conduct systematic reviews of patient information leaflets to ensure compliance. Second, pharmaceutical companies should collaborate with health literacy experts and patient advocacy groups to develop materials that are both comprehensible and actionable. Finally, healthcare professionals should play a more active role in bridging the gap between complex medical information and patient understanding by providing verbal explanations and supplementary materials when necessary.

This study has several limitations. The readability assessment was based on objective readability formulas, which do not account for factors such as patient familiarity with medical termi-

nology or cultural differences in comprehension. Future research should incorporate qualitative assessments, such as patient interviews or focus groups, to evaluate the real-world understandability of these materials. Additionally, studies comparing the readability of package leaflets across different regulatory regions may provide further insights into global best practices for improving patient comprehension. A major limitation of this study is that it did not aim to compare prospectus readability across different indication groups. Rather, prospectuses from various indications were included to achieve broader representation and enhance generalizability, which may limit the ability to draw indication-specific conclusions.

Overall, the findings reinforce the urgent need to improve the readability of antiplatelet and anticoagulant medication prospectuses. Poor readability remains a significant barrier to patient comprehension, potentially affecting medication adherence and health outcomes. By integrating evidence-based readability standards into pharmaceutical communication strategies, stakeholders can enhance patient safety and empower individuals to make informed decisions regarding their treatments.

REFERENCES

1. Kalyoncu, N. İ. (2004). Antitrombotik ilaçlar: Antikoagülan ilaçlar, Antitrombotik (Antiplatelet) ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol.* 2004;2:295-305.
2. Büyükyıldız A (Edited by). *Ders Kitaplarında Okunabilirlik*. Ankara: Ders Kitapları ve Öğretim Materyalleri Daire Başkanlığı, 2021. ISBN: 978-975-11-5596-2.
3. İlac Rehberi. (t.y.). Ana Sayfa. Erişim adresi: <https://www.ilacrehberi.com/> (Erişim tarihi: 21 Temmuz 2025)
4. Piñero-López MÁ, Figueiredo-Escribá C, Modamio P et al. Readability assessment of package leaflets of biosimilars. *BMJ Open.* 2019;9:e024837.
5. Jones PR, Walther EJ, Nguyen A, Santiago J Pearsall BM. (2021). Biennial Analysis of Medication Guide Length and Estimated Readability for New Molecular Entity Drugs, 2011-2017. *Therapeutic innovation & regulatory science*, 2021;55(5):918-25.
6. Fullmann K, Blackburn DF, Fenton ME, Mansell, H. (2017). Readability and Suitability of COPD Consumer Information. *Canadian Respiratory Journal.* 2017;2017:2945282.
7. Chan HW, Russell AM, Smith MY (2018). What is the quality of drug safety information for patients: An analysis of REMS educational materials. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2018;27(9):969-78.
8. Piñero-López M Á, Modamio P, Lastra CF, Mariño EL. (2016). Readability Analysis of the Package Leaflets for Biological Medicines Available on the Internet Between 2007 and 2013: An Analytical Longitudinal Study. *Journal of Medical Internet Research.* 2016;18(5):e100.
9. Elhassadi M, Moynagh P, Doherty AS, Gorry C, McCarthy C. (2025). Assessment of the readability of patient-facing materials for the most commonly prescribed medicines in Ireland. *Health Literacy and Communication Open.* 2025;3(1):1-7.

KATASTROFİK BİR TABLO : TRANSRADİAL KORONER ANJİYOGRAFİ SIRASINDA GELİŞEN ASENDAN AORT DİSEKSİYONU

A CATASTROPHIC COMPLICATION : ASCENDING AORTIC DISSECTION DURING TRANSRADIAL CORONARY ANGIOGRAPHY

Cem KORUCU¹, Zafer YALIM², Uğur AKSU², Ömer Faruk YILMAZ³

¹Şanlıurfa Suruç Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

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

³Kırşehir Kaman Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

ÖZET

Transradial koroner anjiyografi düşük vasküler komplikasyon riski ile ilişkili olsa da ciddi komplikasyonlara yol açabilen invaziv bir girişimdir. Koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişim sırasında çıkan aortanın akut diseksiyonu nadir görülen ölümcül bir komplikasyondur. Vakaların çoğu, koroner arterin kanülasyonu sırasında olmakta ve lokalize seyretmektedir. Genellikle sınırlı diseksiyonlar koroner arter ostiumunda intimanın stent ile kapatılması veya konservatif tedavi ile tedavi edilirken, geniş diseksiyonlar cerrahi müdahale gerektirebilir. Bu vakada sol radial yol ile tanısal koroner anjiyografi yapılan hastada gelişen sol subklavian arterden asendan aortaya ilerleyen ve geniş bir alanı etkileyen akut aort diseksiyonu olgusunu sunmak istedik.

ANAHTAR KELİMELEER: Aort diseksiyonu, Girişimsel Kardiyoloji, Komplikasyon.

ABSTRACT

Although transradial coronary angiography is associated with a low risk of vascular complications, it is an invasive procedure that can lead to serious complications. Acute dissection of the ascending aorta during coronary angiography and percutaneous coronary intervention is a rare fatal complication. Most cases occur during cannulation of the coronary artery. Generally, limited dissections are treated with stenting or conservative treatment, while large dissections may require surgical intervention. In this case, we wanted to present a case of acute aortic dissection that progressed from the left subclavian artery to the ascending aorta and affected a large area in a patient who underwent left trans-radial diagnostic coronary angiography.

KEYWORDS: Aortic dissection, Interventional cardiology, Complication.

Geliş Tarihi / Received: 22.09.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 09.05.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Cem KORUCU

Şanlıurfa Suruç Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

E-mail: cem.korucu@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-2769-3495, 0000-0001-7736-0205, 0000-0003-0918-5032, 0000-0002-0055-8341

INTRODUCTION

Iatrogenic aortic dissection is a very rare condition. Its incidence during coronary angiography is very low, and it was reported in 6 cases in 15500 patients in one study and in 9 cases in 45000 procedures in another study (1). Acute dissection of the ascending aorta is a very fatal event. Without surgical intervention, 50% of these patients die in the first 24 hours, 75% in two weeks, and 90% in a month (2).

Radial artery access for coronary angiography and interventions is associated with more less vascular complication rates than to femoral artery access and is the most preferred access route today (3). The most common conditions limiting radial access are anatomical variants, severe vasospasm, and severe proximal fold. Serious vascular complications may rarely be associated with radial intervention. In our case, we aimed to present a very rare case of severe ascending aortic dissection that developed during diagnostic left radial artery coronary angiography.

CASE PRESENTATION

A 63-year-old patient, who had no known co-morbidities other than Diabetes Mellitus and hypertension, applied to the cardiology outpatient clinic with complaints of increased exertional dyspnea for the last 2-3 months and chest pain for 1 month. No pathological finding was detected in his physical examination. In his transthoracic echocardiography, there was no additional finding except LVEF: 55-60% mild mitral regurgitation. All values were within the normal range in laboratory examinations. An exercise test was planned for the patient and coronary angiography was decided for the patient whose exercise test was positive. The patient was admitted to the coronary angiography laboratory after preparations. Access was made from the left radial artery. The first bend of the radial artery at the elbow was crossed with a standard guidewire. Then, the catheter was reached to the subclavian artery, with the wire in front of the catheter. Difficulty area was felt in the advancement of the wire proximal to the subclavian artery, and several attempts to cross the subclavian artery were unsuccessful. Then it was decided to switch with hydrophilic

wire. The hydrophilic wire was advanced from the proximal subclavian artery to the aorta without any significant strain. Contrast injection was performed for imaging purposes due to difficulty in advancing the catheter, although the wire passage was comfortable. Immediately afterwards, the patient was consulted urgently with cardiovascular surgery (**Figure 1**).



Figure 1: The ascending aortic dissection flap, which appears to affect a large area, is seen in the figure

Meanwhile, in the transthoracic echocardiography performed in the catheterization laboratory, an image consistent with an intimal flap (aortic dissection Type A) originating from the ascending aorta with mild aortic regurgitation was observed. No pericardial effusion was observed in the echocardiographic examining (**Figure 2**). The patient was reporting mild back pain at this point.



Figure 2: Transthoracic echocardiography showed an image consistent with an intimal flap (aortic dissection Type A) originating from the ascending aorta with mild aortic regurgitation. There was not pericardial effusion.

Cardiovascular surgery recommended a computed tomography to determine the anatomical features of the dissection. Computed tomographic angiography (CTA) of the aorta showed a very big type A aortic dissection with a false lumen of 1.6 cm and a true lumen of 3.2 cm, which did not extend to the distal of the subclavian artery (**Figure 3a and 3b**).

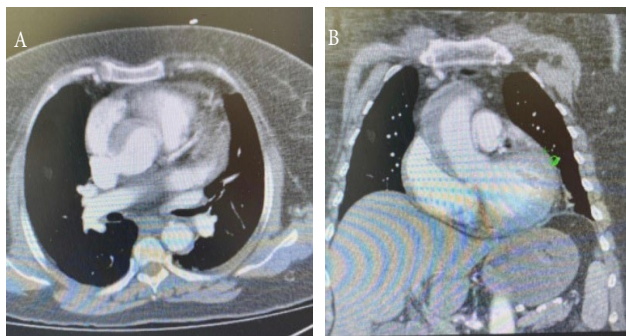


Figure 3A and 3B: Computed tomographic angiography (CTA) of the aorta showed a very big type A aortic dissection with a false lumen of 1.6 cm and a true lumen of 3.2 cm, which did not pass distal to the subclavian artery.

It was observed that the entry site of the dissection flap was the middle part of the subclavian artery (**Figure 4**).



Figure 4: The 3D reconstruction of the patient's computed tomography examination is seen in the figure.

Under these conditions, the patient was given an emergency surgery decision and the patient was quickly taken to the operating room. Advanced life support was applied to the patient who

developed cardiopulmonary arrest while he was taken to the operating table. However, the patient died before the operation was started.

DISCUSSION

Iatrogenic aortic dissections (IAD) are a serious complication and are rarely seen during cardiac catheterization. It can be said that its incidence is around 0.02%. The frequency of occurrence varies depending on the urgency of the procedure and the situation. Its incidence is 0.19% in case of acute myocardial infarction, and its incidence is around 0.01% during elective procedures. It is more common in percutaneous coronary interventions than in diagnostic imaging (1).

IAD is more common during right coronary artery (RCA) cannulation. The ostium is often affected in RCA. This is because smooth muscle cells are fewer in the ostial region and the Type 1 collagen fiber matrix is looser than the left coronary artery (4-6).

IAD often results from mechanical trauma to the coronary artery orifice from guidewires, balloons, catheters, or other devices. Aggressive manipulations with guide wires or catheters, especially in vessels with calcified lumen, increase the frequency of dissection (5). In our case, there was a fatal dissection originating from the subclavian artery without reaching the coronary artery. When we looked at the literature, we could not find any report similar to our case. Management of catheter-induced IAD complications varies according to various conditions. These conditions depend on the location of the ostium, the level of aortic involvement, and the hemodynamic stability of the patients. Dunning et al. classified the aortocoronary dissection into three distinct categories based on the extent of aortic involvement: Class I, which includes only the coronary cusp; Class II is used to define dissections up to 40 mm in the aortic wall, and Class III is used to define dissections over 40 mm in the aortic wall (4). While it is thought that the best treatment for Class I and II dissections should be stent placement at the coronary entry point and close clinical follow-up. In class III dissections, surgical intervention is usually required (1).

In our case, the dissection was most likely due to manipulation of the hydrophilic guidewire in the subclavian artery. Presumably the wire dissected the left subclavian artery and advanced into the aortic wall. We think that the subintimal space of the vessel was opened by accidental subintimal passage of the guide wire and subsequent advancement of the catheter, and the injection of contrast material given for imaging purposes may have further expanded the false lumen. To our knowledge, this case may be one of the limited cases in the literature reporting ascending aortic dissection resulting from radial access coronary catheterization. When the literature is examined, Noguchi et al. reported a case of brachiocephalic dissection extending to the aorta (7) in addition to this, Gulsin et al. also reported subclavian artery perforation secondary to transradial intervention (8).

In this case report, we aimed to share that the use of hydrophilic wires during radial angiography may increase the risk of dissection and rupture, and that wire and catheter manipulations should be done very gently. Although radial angiography is associated with low vascular complications, it should be considered that each case carries significant risks and may lead to fatal complications.

Written informed consent was obtained from patient's husband participating in this case report to share her relevant medical history and laboratory results.

REFERENCES

1. Dunning DW, Kahn JK, Hawkins ET, O'Neill WW. Iatrogenic coronary artery dissections extending into and involving the aortic root. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;51(4):387-93.
2. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysms of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine.* 1958;37:217-9.
3. Deora S, Shah S, Patel T. Balloon-assisted tracking of guide catheter dealing with radial artery perforation and subclavian loop during percutaneous coronary intervention by transradial approach. *Int J Cardiol.* 2013;167:161-2.
4. Park IW, Min PK, Cho DK, Byun KH. Successful endovascular treatment of iatrogenic coronary artery dissection extending into the entire ascending aorta. *Can J Cardiol.* 2008;24:857-9.

5. Doyle B, Juergens CP. Conservative management of ascending aortic dissection caused by percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2004;16:92-4.
6. Boyle AJ, Chan M, Dib J, Resar J. Catheter-induced coronary artery dissection: Risk factors, prevention and management. *J Invasive Cardiol.* 2006;18:500-3.
7. Noguchi K, Hori D, Nomura Y, Tanaka H. Iatrogenic acute aortic dissection during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Ann Vasc Dis.* 2012;5:78-81.
8. Gulsin GS, Taqi H, Azeem T. Subclavian Artery Perforation and Mediastinal Hematoma Following Transradial Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Case Rep.* 2021;3(9):1206-10.

KLİNİK BİYOKİMYADA MOLEKÜLER TANI: SIVI BİYOPSİ

MOLECULAR DIAGNOSIS IN CLINICAL BIOCHEMISTRY: LIQUID BIOPSY

Hamit Yaşar ELLİDAĞ

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü

ÖZET

İster tek hücreli, ister çok hücreli olsun, canlılığın en temel dürtüsü varlığını sürdürmek ve hayatta kalmaktır. Bu durum kanser hücreleri içinde geçerlidir. İnsanoğlunun kanserle amansız savaşı devam etmektedir. Bu savaş sırasında düşmanın konumunu ve gücünü tespit etmek temel stratejidir. Bu amaçla günümüzde doku biyopsisi tümör teşhisi için altın standart olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, sıvı biyopsi, tümör hücrelerinden salgılanan dolaşımdaki serbest DNA (cell-free tumor DNA : cftDNA), RNA (circulating cell-free RNA : cfrRNA), mikrovезikül (ekzosomlar, ekstrasellüler veziküller :EVs), dolaşımdaki tümör hücreleri (circulating tumor cells (CTCs) ve tümör etkileşimli trombositlerin (tumor-educated platelets (TEPs) tespiti için başta kan, tükürük, idrar gibi vücut salgılarına odaklanan yöntemlerdir. Kanser tanısında sıvı biyopsi, hastalığın erken evrede belirlenmesi, tedavi yanıtının izlenmesi ve tümör genetiğindeki değişikliklerin takip edilmesi açısından büyük önem taşır. Yeni nesil dizileme (NGS), kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) ve dijital damlacık PCR (ddPCR) gibi ileri teknolojiler sayesinde sıvı biyopsiden elde edilen verilerin duyarlılığı ve özgüllüğü artırılmaktadır. Kanser dışında sıvı biyopsi, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar ve genetik bozuklukların teşhisinde de kullanılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarda ise dolaşımdaki mikroRNA profilleri, hastalığın progresyonu hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Bununla birlikte, sıvı biyopsinin klinik uygulamalara tam anlamıyla entegre edilebilmesi için bazı zorluklar mevcuttur. Bu zorluklar arasında yöntemlerin standardizasyonunun sağlanması, biyobelirteçlerin duyarlılığının artırılması ve klinik doğrulama süreçlerinin tamamlanması bulunmaktadır. Sıvı biyopsiden elde edilen verilerin yorumlanması ve klinik pratiğe aktarılması için ileri biyoinformatik analiz yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Gelecekte sıvı biyopsi, kanser başta olmak üzere birçok hastalığın yönetiminde standart bir tanı yöntemi haline gelebilir. Özellikle yapay zeka ve makine öğrenmesi tabanlı veri analiz yöntemleri ile sıvı biyopsiden elde edilen bilgilerin daha hassas şekilde değerlendirilmesi mümkün olacaktır. Bu derlemede, şu an oldukça güncel olan sıvı biyopsi yöntemlerinin temel prensipleri, avantajları, sınırlamaları ve klinik uygulama alanları ele alınacaktır.

ANAHTAR KELİMELE: Serbest DNA, Serbest RNA, Ekstrasellüler vezikül, Serbest tümör hücreleri.

ABSTRACT

Whether unicellular or multicellular, the fundamental drive of life is to survive and persist. This principle also applies to cancer cells. Humanity's relentless battle against cancer continues, and a crucial strategy in this fight is to determine the enemy's position and strength. Currently, tissue biopsy remains the gold standard for tumor diagnosis. However, liquid biopsy has emerged as a promising alternative, focusing on detecting tumor-derived circulating free DNA (cfDNA), circulating free RNA (cfRNA), microvesicles (exosomes, extracellular vesicles: EVs), circulating tumor cells (CTCs), and tumor-educated platelets (TEPs) in bodily fluids such as blood, saliva, and urine. In cancer diagnosis, liquid biopsy plays a crucial role in early detection, monitoring treatment response, and tracking genetic changes in tumors. Advances in next-generation sequencing (NGS), quantitative polymerase chain reaction (qPCR), and digital droplet PCR (ddPCR) have significantly improved the sensitivity and specificity of data obtained through liquid biopsy. Beyond cancer, liquid biopsy is also being utilized in the diagnosis of neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, infections, and genetic disorders. In cardiovascular diseases, circulating microRNA profiles provide valuable insights into disease progression. However, several challenges must be addressed before liquid biopsy can be fully integrated into clinical practice. These challenges include standardizing methodologies, enhancing the sensitivity of biomarkers, and completing clinical validation processes. Additionally, advanced bioinformatics analysis techniques are needed to interpret the data obtained from liquid biopsy and translate it into clinical applications. In the future, liquid biopsy has the potential to become a standard diagnostic tool for managing various diseases, particularly cancer. The incorporation of artificial intelligence and machine learning-based data analysis methods is expected to further refine the accuracy and reliability of liquid biopsy results. This review will discuss the fundamental principles, advantages, limitations, and clinical applications of liquid biopsy, a rapidly evolving and highly relevant diagnostic approach.

KEYWORDS: Cell free DNA, Cell free RNA, Extracellular vesicles, Circulating tumor cells.

Geliş Tarihi / Received: 28.01.2025

Kabul Tarihi / Accepted: 27.05.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Hamit Yaşar ELLİDAĞ
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü

E-mail: hayael1980@hotmail.com

Orcid No: 0000-0002-7511-2547

GİRİŞ

Sağlık alanında gerek tedavi ve gerekse tanı bakımından birçok teknolojik gelişmeler yaşanmasına rağmen, kanser küresel sağlık sorununa olmaya devam ediyor. Maalasef kanser en yaygın ölüm nedenlerinden biridir ve yeni vakalar dünya çapında artmaktadır. Erken tanı ve uygun tedavi, kanser hastalarının prognozlarını iyileştirmek ve hayatta kalma şanslarını artırmak için çok önemlidir (1).

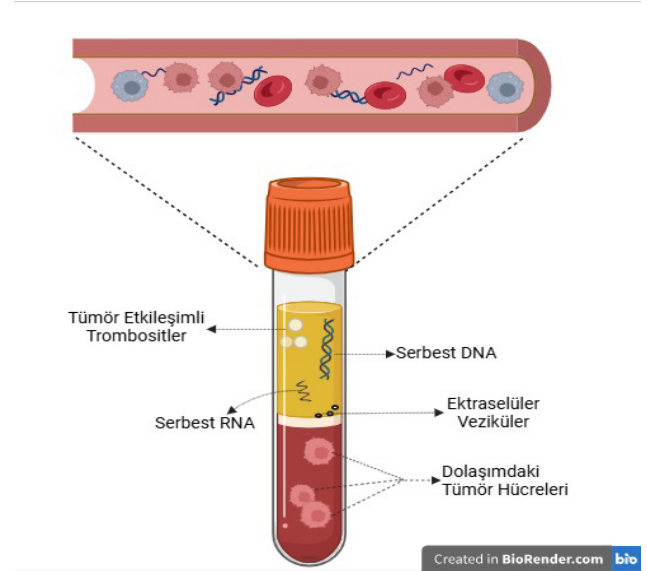
Günümüzde, kanser tanısı için altın standart hala doku biyopsisidir. Doku biyopsisi kanserleri ve alt tiplerini kesin olarak teşhis edebilmesine rağmen, doku biyopsisi almak zordur. Girişimsel bir işlem olduğu için komplikasyon riski yüksektir ve hastalığın progresyonunu takip etmek için sürekli yapılması uygun değildir. Kanserleri erken evrede tespit etmek bazı durumlarda zor olduğundan, her ne kadar altın standart olsa da klasik doku biyopsileri erken evre kanser tanısını gözden kaçırabilir (2).

Sıvı biyopsi veya moleküler tanı, tümör hücrelerinden salgılanan dolaşımdaki serbest DNA (cell-free tumor DNA (cftDNA)), dolaşımdaki serbest RNA (circulating cell-free RNA (cfrRNA)), ekstrasellüler veziküller (extracellular vesicles (EVs)) ve metabolitlerin yanında dolaşımdaki tümör hücreleri (circulating tumor cells (CTCs)), tümör ile etkileşimli trombositlerin (tumor-educated platelets (TEPs)) tespiti için başta kan, tükürük, idrar gibi vücut salgılarına odaklanan yöntemlerdir (3,4). Doku biyopsileriyle karşılaştırıldığında, sıvı biyopsiler erken tarama veya hastalığın takibinde rol oynar (**Tablo 1**).

Tablo 1: Sıvı Biyopsi ve Doku Biyopsisi Karşılaştırması

Özellik	Sıvı Biyopsi	Doku Biyopsisi
Girişimsel işlem	Hayır	Evet
Örnekleme sıklığı	Yüksek (tekrarlanabilir)	Düşük (riskli olabilir)
Tümör heterojenliği	Daha kapsamlı yansıtabilir	Tek bölgeye bağlı
Histolojik bilgi	Sağlamaz	Sağlar
Analiz süresi	Hızlı	Daha uzun

Sıvı biyopsi için yaygın örnekler minimal invaziv gerektiren kan numunleridir (5–7) (**Şekil 1**).



Şekil 1: Sıvı Biyopsi Bileşenleri: Dolaşımdaki serbest DNA, dolaşımdaki serbest RNA, ekstrasellüler veziküller, dolaşımdaki tümör hücreleri, tümör ile etkileşimli trombositler.

Bu derlemede sıvı biyopsinin moleküler belirteçleri ve analiz yöntemlerinden bahsedilecektir.

SIVI BİYOPSİ TARİHİ

1869 yılında Thomas Ashworth, bir kanser hastasının kanında dolaşan tümör hücrelerini (CTC) tanımlayarak bu hücrelerin metastaz süreciyle ilişkili olabileceği yönünde bir hipotezin temelini atmıştır (8). DNA'nın keşfiyle birlikte kanserin genetik ve moleküler temellerinin anlaşılmasına yönelik araştırmalar hız kazanmış, kanser hücrelerinde belirli mutasyonların saptanmasıyla biyobelirteç geliştirme çalışmaları ivme kazanmıştır (9,10). 1970'ler ve 1980'lerde, tümör kaynaklı DNA ve hücreleri kandan izole etmeye yönelik çalışmalar, teknolojik kısıtlamalar nedeniyle immünohistokimya ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleriyle sınırlı kalmıştır (11). 1990'lı yıllarda, araştırmalar dolaşımdaki tümör DNA'sı (dtDNA)'nı potansiyel bir biyobelirteç olarak tanımlamaya yönelmiştir. Aynı dönemde, tümöre özgü nükleik asitler ve protein taşıyan hücre dışı veziküller (eksozomlar) üzerine çalışmalar derinleşmiş, izolasyon ve analiz yöntemlerindeki gelişmelerle tümöre ait biyobelirteçlerin kapsamı genişletilmiştir (12).

2000'li yıllarda, yeni nesil dizileme (NGS) ve PCR teknolojilerindeki ilerlemeler, dtDNA izolasyonunu ve tümöre özgü mutasyonların tespit edilmesini yüksek duyarlılık ve kesinlikle mümkün hale getirmiştir (13). Sonraki yıllarda, sıvı biyopsi yalnızca ctDNA ve CTC'lerle sınırlı kalmamış; RNA (mikroRNA'lar), dolaşımdaki serbest mitokondriyal DNA, protein bazlı biyobelirteçler gibi diğer biyolojik bileşenler, tümör biyolojisini anlamada değerli araçlar haline gelmiştir. Bugün, sıvı biyopsi, kanser tanı ve tedavi süreçlerinde oldukça günceldir. Tek hücre dizileme, çoklu omik entegrasyonu ve yapay zeka (AI) destekli analizler gibi yeni teknolojiler, sıvı biyopsinin duyarlılığını ve özgüllüğünü daha da artırmıştır (11).

DOLAŞIMDAKİ TÜMÖR HÜCRELERİ (CTC'LER)

Daha önce de belirttiğimiz gibi, dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) üzerine yapılan araştırmaların temeli, 1869 yılında Thomas Ashworth ve çalışma arkadaşlarının bir kanser hastasının kanında bu hücreleri tanımlamasıyla atılmıştır. CTC'ler, birincil veya metastatik tümörlerden koparak kan ya da lenf sistemi aracılığıyla dolaşıma katılan hücrelerdir (5,13).

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, CTC düzeyinin kanser gelişimi ile güçlü bir ilişki gösterdiğini ve özellikle metastatik süreçte kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur (5,14). Bu bulgular, CTC'lerin önemli bir biyobelirteç olduğunu doğrulamakta ve bu hücrelerin kanser teşhisi, prognoz takibi ve klinik karar süreçlerinde etkili bir araç olma potansiyelini vurgulamıştır. Araştırmalar, yüksek CTC düzeylerinin genel sağkalım süresinde azalma ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (15–17). Özellikle meme kanseri hastalarının kan örneklerinde, artan CTC sayısının sağkalım oranlarını önemli ölçüde düşürdüğü saptanmıştır. Bu nedenle CTC'lerin tespiti, sıvı biyopsi çalışmalarında giderek daha fazla önem kazanmakta ve kanserin biyolojik seyrine dair değerli bilgiler sağlamaktadır (18).

CTC'ler, kanda son derece düşük oranlarda bulunur; yaklaşık 1 milyon lökosit içinde 1 adet veya 10 mL kanda 1-10 hücre arasında değişen sayılarda tespit edilir. Ayrıca çoğu CTC, dolaşıma katıldıktan sonra 1-2,5 saat içerisinde ölür. Bu nedenle, CTC'leri verimli bir şekilde yakalamak ve tespit etmek için son derece hassas

teknikler gereklidir. Şu anda, CTC izolasyonu ve tespiti için kullanılan yöntemler sürekli olarak geliştirilmekte, özellikle hassasiyet açısından önemli ilerlemeler kaydedilmektedir (19,20). Boyut, şekil değiştirilebilirlik vb. gibi biyofiziksel özelliklere dayalı yoğunluk gradyan santrifüjleme, ataletsel odaklama (Inertial Focusing) ve filtrasyon gibi geleneksel yöntemler mevcuttur (21). Ayrıca, hücrelerin belirli belirteçlerin ekspresyonu yoluyla tespit edilmesine yönelik yöntemler de bulunmaktadır. Bu belirteçler arasında epitelyal hücre adezyon molekülü (EpCAM), vimentin ve N-kaderin yer alır. Bu yöntemler arasında EpCAM zenginleştirme, immünomanyetik ayrıştırma ve mikroakışkan cihazlar kullanılmaktadır (22). CellSearch® yöntemi şu anda FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından kan örneklerindeki CTC sayısını izlemek için yetkilendirilmiş tek yöntemdir (23). Bu yöntemlerin çeşitli eksiklikleri olmasına rağmen, CTC'lerin tespiti ve klinik değeri üzerine araştırmaların teşvik edilmesinde önemli bir rol oynamışlardır. Neredeyse invaziv olmayan bir test olan CTC'ler, gelecekte tümörlerin teşhisi, tespiti ve prognozunda giderek daha önemli bir değere sahip olacaktır (8,11).

DOLAŞIMDAKİ HÜCRESİZ TÜMÖR DNA'SI (CTDNA)

Dolaşımdaki hücresiz tümör DNA'sı (ctDNA), aktif olarak salgılanan veya apoptotik ya da nekrotik kanser hücrelerinden köken alarak doğrudan kan dolaşımına (veya diğer biyolojik sıvılara) salınan DNA'dır. Bu DNA, toplam dolaşımdaki serbest DNA (cfDNA)'nın yalnızca sınırlı bir kısmını oluşturur ve normal hücrelerden fizyolojik koşullarda ortaya çıkan cfDNA'nın başlıca kaynağıdır (20,24,25). cfDNA parçalarının büyük çoğunluğu genellikle 143 ila 180 baz çifti uzunluğundadır ve bu uzunluk, nükleozom içindeki DNA boyutuna karşılık gelir. Bu parçaların kan dolaşımındaki yarı ömrü 16 dakika ile 2,5 saat arasında değişmektedir (26). cfDNA; kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı ve dışkı gibi vücut sıvılarında tespit edilebilir (24,27,28). Kan bazlı analizlerde, plazma genellikle ctDNA analizi için daha uygun bir kaynak olarak kabul edilir çünkü tümör dışı hücrelerden gelen cfDNA arka planı daha düşüktür. ctDNA, ayrıca dolaşımdaki tümör hücrelerinin parçalanmasından da kaynaklanabilir, ancak

bunun toplam ctDNA'ya olan kantitatif katkısı net değildir ve muhtemelen kanserin evresi ve tedaviye yanıt gibi faktörlere bağlıdır (29).

1948 yılında, Mandel ve Metais kanda nükleik asitleri tanımlayan öncüler olmuşlardır (10). ctDNA ise ilk olarak Stroun ve arkadaşları tarafından 1989 yılında tanımlanmıştır. ctDNA'nın dizilenmesi, tümör mutasyonlarının tespit edilmesine olanak tanır ve böylece cfDNA'dan ayırt edilmesini sağlar (30). Araştırmalar, tümör seviyelerindeki değişimlerin sadece miktarla sınırlı olmadığını göstermektedir. Tümörden etkilenen hastaların plazmalarından elde edilen ctDNA örneklerinin dizileri, KRAS gibi onkogenlerdeki mutasyonları (V-Ki-ras2 Kirsten sıçan sarkoma viral onkogen homoloğu) işaret etmektedir (31). Ayrıca, plazmadaki ctDNA seviyeleri; tümör yükü, tümör evresi ve tedaviye yanıt gibi faktörlere bağlı olarak dalgalanmalar gösterir. ctDNA'nın klinik uygulamaları sadece kantifikasyonla sınırlı değildir; plazmada mevcut olan genetik varyantların analizini de kapsamaktadır (32).

cfDNA izolasyonu için birkaç yöntem mevcuttur. Bu yöntemler arasında: yüksek devirli santrifüj, immünomanyetik boncuklar, silika kolon temelli zenginleştirme, polimer aracılı zenginleştirme ve klasik fenol-kloroform bazlı ekstraksiyon yöntemleri bulunmaktadır (33).

Ancak bu yöntemlerin standartlaştırılması gerekmektedir. Yöntem seçimi, istenen DNA saflığı ve gerekli otomasyon düzeyine bağlı olarak değişebilir (34). Mevcut DNA ekstraksiyon yöntemlerinin ctDNA ve cfDNA arasında ayırım yapmadığı düşünüldüğünde, ctDNA'daki genomik varyasyonların tespiti için uygun DNA ekstraksiyon protokollerinin uygulanması önemlidir (35). ctDNA Analizinde iki temel yaklaşım vardır. Hedefe yönelik yöntemler; belirli tümör tipleriyle ilişkili olan gen veya genlerin yeniden düzenlemeleri veya mutasyonlar gibi spesifik bölgeler üzerine odaklanır. Hedefsiz yöntemler; tüm tümör genomunu kapsamlı bir şekilde analiz ederek nükleotid değişimleri, kopya sayısı değişiklikleri, kromozomal anomaliler gibi verileri ortaya çıkarır. Bu analiz yönteminde tüm genom taranır (8,11,20).

Teknolojideki ilerlemeler, damlacık tabanlı dijital PCR (ddPCR), yeni nesil dizileme (NGS),

gerçek zamanlı PCR (rt-qPCR) ve hipermetilasyon analizi ile biyolojik örneklerde, özellikle vücut sıvılarında, kanserle ilişkili genetik ve epigenetik değişimler yüksek hassasiyet ve doğrulukla tespit edilebilmektedir (36–38).

DOLAŞIMDAKİ HÜCRESİZ RNA (cFRNA)

Dolaşımdaki hücresiz RNA (cfrRNA), kan gibi vücut sıvılarında bulunan ve hücresel kompleksler içinde kapalı olmayan RNA moleküllerini ifade eder. cfrRNA'lar hem kanserli hem de kanserli olmayan hücrelerden salınır. cfrRNA analizi, yalnızca belirli genlerin bolluğunu değerlendirmekle kalmaz; aynı zamanda patolojik alternatif birleştirme (splicing) veya RNA düzenleme (editing) gibi faktörleri de inceler. Bu tür değişiklikler yalnızca transkriptom düzeyinde tespit edilebilir, genom düzeyinde tespit edilemez (39,40). Bu nedenle, son yıllarda cfrRNA'lara olan ilgi ctDNA'ya kıyasla artmıştır. cfrRNA'lar, dış hücre zarı vezikülleri içinde kapsüllenir veya ribonükleoprotein kompleksleri oluşturarak nükleaz aktivitesinden korunurlar (41). cfrRNA parçaları; serum, plazma, idrar, safra ve beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi çeşitli vücut sıvılarından elde edilebilir (42). cfrRNA'ların RNaz aktivitesine karşı dayanıklılık göstermesi, onları vücut sıvılarında stabil hale getirir (43). Bu stabilite, cfrRNA'yı sıvı biyopsi tabanlı tanı yaklaşımları için umut verici bir aday haline getirmektedir (44).

cfrRNA'lar, farklı hücre ve dokulardan köken alan çeşitli RNA türlerini içerir. Bunlar: mikroRNA'lar (miRNA'lar), transfer RNA (tRNA), piwi ile etkileşen RNA'lar (piRNA'lar), uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar), küçük nükleer RNA'lar (snRNA'lar), küçük nükleolar RNA'lar (snoRNA'lar) ve Y RNA'dır (45). cfrRNA araştırmalarının büyük bir kısmı, dolaşımda potansiyel hastalık biyobelirteçleri olarak miRNA'lara odaklanmıştır. Bu durum, miRNA'ların kandaki stabilitesinin yüksek olmasıyla ilişkilidir (46). Ancak, son zamanlarda mRNA ve lncRNA gibi uzun RNA'lar (>200 nükleotid) üzerine artan bir ilgi bulunmaktadır (47). Uzun RNA'lar, sinyal molekülleri olarak işlev görerek hücresel iletişimde yer alabilir ve tümör mikroçevresini etkileyerek tümör progresyonu ve invazyonunu düzenleyebilir. Bu özellikleri sayesinde cfrRNA'lar, sıvı biyopsi temelli tıp uygulamaları için güçlü

adaylardır. Çeşitli RNA türlerinin incelenmesi, kanser teşhisi, prognozu ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (48).

Biyosıvılardan RNA ekstraksiyonu için en yaygın kullanılan yöntem, özellikle plazma ve/veya serum için özelleştirilmiş RNA ekstraksiyon kitlerinin kullanılmasıdır. Ancak plazmadan RNA izolasyonu sırasında önemli bir endişe, DNA kontaminasyonu riskidir. Bunun nedeni, çoğu cfrRNA izolasyon kitinin biyosıvıdaki hücresiz DNA'nın bir kısmını da geri kazanmasıdır (49, 50). Bu tür interferansları hafifletmek için çeşitli teknikler uygulanabilir. Ekstraksiyon sırasında DNAaz kullanılması, ekstraksiyon kitlerinin seçiminde standardizasyon sağlanması, RNA ekstraksiyon verimliliğinin kontrollerinin sağlanması önlemlerin uygulanması gereklidir (50). Elde edilen veya serumdan ekstrekte edilen RNA miktar ve kalite ölçümünde Qubit (51), Agilent Bioanalyzer (52) vb spektrofotometri temelli sistemler kullanılır. Ekstrekte edilen RNA'nın hem 260 nm hem de absorbanı ölçülür. 260/280 oranının yaklaşık 2 veya 2'ye yakın olması RNA için kabul edilebilir saflık oranıdır (Bu oranın DNA için 1,8 olması istenir) (53).

cfrRNA analizi için ana yöntemler; gerçek zamanlı ters transkripsiyon (qRT-PCR): Spesifik genlerin ekspresyon seviyelerinin ölçümünde kullanılır. Mikrodizin (Microarray) Platformları: Transkriptom çapında RNA profillemesi sağlar. Yeni Nesil Dizileme (NGS): Genom çapında RNA dizilemesi yaparak transkriptomun kapsamlı analizini mümkün kılar (11,13,44).

EKSTRASELLÜLER VEZİKÜLLER (EXTRACELLULAR VESICLES (EVS)) VE EKSOZOMLAR

1987 yılında Johnstone, koyun retikülositleri tarafından salgılanan veziküllere ilk kez "eksozom" adını vermiştir. Eksozomlar, çok veziküllü cisimlerin zarlarından tomurcuklanarak oluşan ve çok veziküllü endozomların hücre zarıyla kaynaşmasının ardından hücre dışına salınan bir hücre dışı vezikül alt türüdür. Hücre dışı veziküllerin diğer iki ana alt türü ise, genellikle boyutlarına ve hücresel kökenlerine göre sınıflandırılan mikro veziküller ve apoptotik veziküllerdir (54). Son yıllarda, bu üç ana hücre dışı vezikül alt türü, özellikle eksozomlar, büyük bir ilgi odağı haline gelmiştir. Eksozomlar, kan, tükürük,

idrar ve diğer biyolojik sıvılarda tespit edilebilir ve molekül taşıma, hücreler arası iletişim ve bağışıklık tepkileri gibi çeşitli biyolojik süreçlerde önemli roller üstlenir. Ayrıca, eksozomların tümör mikroçevresinin temel bileşenlerinden biri olduğu ve kanser ilerlemesinde kritik bir rol oynadığı bulunmuştur (54,55).

Eksozomlar, sıvı biyopsi alanında bazı avantajlar sunmaktadır. Stabil yapıları sayesinde dayanıklıdır ve tümör hücrelerine dair bilgilerin temsilinde daha güvenilirlerdir (56).

Son yıllarda eksozomlardan elde edilen nükleik asitler, proteinler, lipitler ve metabolitler gibi ürünler, kanser araştırmalarında giderek artan bir ilgi görmektedir. Örneğin, eksozomal kodlamayan RNA'ların (ncRNA'lar) kanser hastalarının tanı ve tedavisinde önemli bir referans değeri sunduğu gösterilmiştir. Prostat kanseri hastalarında miR-1246, miR-4644, miR-3976 ve miR-4306 eksozomlarının yukarı regüle edilmesi, bu molekülleri oldukça hassas biyobelirteçler haline getirmiştir (57). Bunun yanı sıra, eksozomal lncRNA H19'un mesane kanseri hastalarının serumunda yukarı regüle edildiği ve bu nedenle tanı amaçlı önemli bir biyobelirteç olabileceği belirlenmiştir (58).

Eksozomlar, geniş çeşitlilikleri ve büyük sayıları nedeniyle protein düzeyinde de yoğun bir araştırma konusu olmuştur. Eksozomal proteinlerin, kanser mikroçevresinin oluşumu, tümör ilerlemesi ve metastaz gibi süreçlerde düzenleyici bir role sahip olduğu gösterilmiştir (59–61).

Ekstraselüler veziküllerin (EVs) izolasyonu ve karakterizasyonu, biyolojik ve klinik araştırmalarda önemli bir alan olarak öne çıkmaktadır. EVs izolasyonu için kullanılan yöntemlerden biri yoğunluk gradyanlı ultrasantrifüjasyondur. Bu yöntem, yüksek saflıkta EVs elde edilmesini sağlasa da laboratuvar tıbbında uygulanması zor olması, zaman alıcı bir süreç gerektirmesi ve düşük verim sunması gibi dezavantajlara sahiptir (62–64). Boyuta dayalı yöntemler de EVs izolasyonunda sıkça tercih edilmektedir. Ultrafiltrasyon, tanımlı moleküler ağırlık eşiklerine sahip membran filtreler kullanılarak yapılır. Ancak, uygulanan kuvvetin veziküllerde kırılma veya deformasyona yol açma riski, bu yöntemin sonraki analizlerde yanılgıla-

ra neden olabileceğini göstermektedir (65). Benzer şekilde, boyut ayırım kromatografisi (Size-Exclusion Chromatography), protein kontaminasyonunu azaltmada etkili bir yöntem olarak öne çıkar. Polimer bazlı porlu bir sabit faz kullanılarak, parçacıklar boyutlarına göre yerçekimi akışı veya sıvı kromatografi sistemleri yardımıyla ayrılır (66). Bir diğer yöntem olan akış alanı-akış fraksiyonlaması (Flow Field-Flow Fractionation), numunenin parabolik akışla sisteme taşınması sırasında çapraz akış kullanılarak parçacıkların boyutlarına göre ayrılmasını sağlar. Bu teknikte, büyük parçacıklar yavaş akışlı duvar bölgelerine doğru hareket ederken küçük parçacıklar merkezde kalarak daha erken elüte edilmektedir (67).

İmmünoafinite yakalama tabanlı teknikler, EVs izolasyonunda spesifik antijenlere bağlanabilen antikörlerin kullanımına dayanır. Bu antikörler, plakalara, manyetik boncuklara veya mikroakışkan cihazlara bağlanarak EVs'lerin seçici bir şekilde yakalanmasını sağlar. Yüksek verimli damlacık dijital ELISA yöntemi, yüksek hassasiyetli analizler sunan bir başka yaklaşımdır. Damlacık üretimi, işlenmesi ve analizi paralel bir şekilde gerçekleştirilmekte olup dakikada yaklaşık 20 milyon damlacığın analizi yapılabilir. Bu teknik, geleneksel mikroakışkan yöntemlere kıyasla 100 kat daha hızlıdır (68,69).

EVs'lerin karakterizasyonu ve miktar tespiti, çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Elektron mikroskopu, nanoparçacık izleme analizi (NTA), Western blotting, proteomik analizler ve moleküler yöntemler (RT-PCR ve NGS), EV'lerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin detaylı olarak incelenmesini sağlar. Bu yöntemler, EVs'lerin biyolojik işlevlerini anlamada ve potansiyel biyobelirteç olarak kullanılmasında önemli katkılar sunmaktadır (61).

TÜMÖR ETKİLEŞİMLİ TROMBOSİTLER

Trombositler, başlıca kemik iliğinde bulunan megakaryositlerin sitoplazmik parçalanması sonucu oluşur ve dolaşıma verilir. Çekirdeksiz yapıda olmalarına rağmen, megakaryositlerden miras aldıkları transkriptomları proteinlere çevirebilme yeteneğine sahiptirler. Bu proteinler, trombositlerin içinde bulunan granüller içerisinde depolanır. Normal koşul-

larda bu granüller hücre içinde tutulur; ancak aktivasyon sırasında ekzostoz mekanizmasıyla granül içerikleri serbest bırakılır (70–72).

Son yıllarda geliştirilen dizileme teknolojileri sayesinde trombositlerde farklı RNA türlerinin varlığı tespit edilmiştir. Bu RNA türleri arasında splicinglenmemiş pre-RNA, mRNA, miRNA, ribozomal RNA ve pre-RNA işleme süreçlerinde işlev gören spliceosome yer alır. Bu bulgular, trombositlerin transkriptom yapısı ve fonksiyonel özelliklerine dair önemli bilgiler sunmaktadır (73–75).

Trombositler, yaşam döngüleri boyunca kanser hücreleriyle hem doğrudan reseptörler aracılığıyla hem de dolaylı olarak sinyal molekülleri aracılığıyla etkileşim halindedir. Bu etkileşimler, trombositlerin aktivasyonuna yol açmakta ve pro-tümör metastatik mikroçevrenin oluşumunu desteklemektedir. Ayrıca, epitel-mezenkimal geçiş (EMT) gibi süreçleri indükleyebilir. Özellikle trombositler ile kanser hücreleri arasındaki doğrudan temas ve transforming growth factor beta (TGFβ) salınımı, NF-κB sinyal yollarını aktive ederek kanser hücrelerinde mezenkimal özelliklerin kazanılmasına ve metastatik potansiyelin artmasına neden olmaktadır (76–79). Trombositlerden türeyen partiküller ile ilgili çalışmalar, bu partiküllerin izolasyonu ve analizi sırasında trombosit aktivasyonunun önlenmesinin kritik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir. Trombositlerin işlenmesi sırasında güçlü mekanik veya biyokimyasal kuvvetlerden kaçınılması gerekmektedir. Ayrıca, hastanın trombosit fonksiyonunu etkileyebilecek tüm tedavi süreçleri titizlikle kaydedilmelidir (80). Trombositlerden türeyen partiküller, kan örneklemeinden sonra 48 saat içinde izole edilebilir ve bu süreçte yüksek kaliteli RNA üretimi gerçekleştirilebilir. Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojileri, Trombositlerden türeyen partiküller genomik analizinde devrim niteliğinde bir ilerleme sağlamış, hem kodlayan hem de kodlamayan RNA transkriptlerinin profillenmesini mümkün kılmıştır. Bu yöntemler sayesinde, tümör kaynaklı moleküler imzaların tespiti yapılabilir ve tümörün moleküler yapısına ilişkin detaylı bilgiler elde edilebilir (80).

Trombositlerin uyarılara verdikleri yanıtların incelenmesi, bu hücrelerin fonksiyonları-

nın anlaşılmasında büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, agregasyon testleri ve akış sitometrisi gibi yöntemler, trombositlerin moleküler değişimlerinin fonksiyonel etkilerini analiz etmek için etkili araçlardır (80).

Sonuç olarak, trombositlerin kanser hücreleriyle doğrudan ve dolaylı etkileşimleri, tümör progresyonu ve metastaz süreçlerinde kritik bir role sahiptir. Trombositlerden türeyen partiküller moleküler analizleri, sıvı biyopsi tabanlı yaklaşımlar kapsamında tümör etkilerinin tespit edilmesi ve tümör süreçlerinin anlaşılması için güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır. Gelişmiş teknolojiler, bu süreçte yüksek hassasiyet ve etkinlik sağlamayıabilmektedir.

SIVI BİYOPSİNİN SINIRLILIKLARI, KLİNİK ZORLUKLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Sıvı biyopsi, birçok avantajına rağmen bazı sınırlamalara da sahiptir. Bunlar arasında yanlış pozitif veya negatif sonuçlar yer almaktadır. Örneğin, cfDNA düzeyleri inflamasyon, gebelik, travma veya egzersiz gibi malign olmayan durumlarda da artabilir. Bu durum, yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Benzer şekilde, ctDNA düzeylerinin düşük olması durumunda, özellikle erken evre kanserlerde yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir (20,44). Minimal rezidüel hastalık (MRD) tespiti açısından da sıvı biyopsi değerli bir araç olmakla birlikte, tümör yükünün düşük olduğu durumlarda doğruluk oranı sınırlı olabilir (16,20). Bu bağlamda, doku biyopsisi hâlen birçok kanser türü için klinik karar süreçlerinde tercih edilen yöntemdir. Sıvı biyopsi, tümör yükü ve genetik mutasyonların takibi gibi konularda avantajlı olsa da, doku biyopsisinin sağladığı histopatolojik sınıflandırma ve tümör mikroçevresi gibi önemli bilgileri sunmamaktadır.

Sıvı biyopsi yöntemlerinin klinik uygulamaya tam anlamıyla entegre edilememesinin en önemli nedenlerinden biri, analiz süreçlerinin henüz tam olarak standardize edilememiş olmasıdır. Pre-analitik faktörler (örneğin örneklemme zamanı, örnek saklama koşulları, plazma mı serum mu tercih edileceği gibi) sonuçların doğruluğunu ciddi ölçüde etkileyebilir (35). Düzenleyici otoriteler sıvı biyopsi testleri konusunda dikkatli bir yaklaşım sergilemektedir. FDA, bazı testlere (örneğin: Guardant360,

FoundationOne Liquid CDx) onay vermiştir. EMA ise CE işaretli bazı testlerin kullanımına izin vermektedir. Ancak henüz tüm parametreleri kapsayan, yaygın olarak onaylanmış bir test paneli bulunmamaktadır (8). Bu eksiklikler, klinik uygulamalarda sıvı biyopsi testlerinin rutin hale gelmesini geciktirmektedir.

Yapay zekâ ve makine öğrenimi algoritmaları, sıvı biyopsiden elde edilen büyük verilerin analizinde önemli avantajlar sunmaktadır. cfDNA analizinde yapay zekâ, EGFR, KRAS gibi mutasyonların belirlenmesinde duyarlılığı artırmaktadır (52). cfRNA profillemesinde ise lncRNA ve miRNA ifadelerinin sınıflandırılmasında Support Vector Machines (SVM), Random Forest gibi algoritmalar kullanılmaktadır (45). Eksozom analizlerinde ise yapay zekâ, görüntüleme verilerinin yorumlanmasında öne çıkmaktadır. Bu yöntemler sayesinde erken evre tanı başarısı artmakta, ayrıca tedaviye yanıt öngörülebilmektedir (80).

Gelecekte sıvı biyopsi teknolojilerinden beklentiler oldukça yüksektir. Artan teknik gelişmeler, analitik hassasiyetin artırılması, biyobelirteç çeşitliliğinin genişletilmesi ve veri analizinde yapay zekâ entegrasyonunun yaygınlaşması sayesinde sıvı biyopsinin tanı, prognoz belirleme ve tedavi takibinde daha yaygın ve güvenilir bir araç haline gelmesi beklenmektedir. Özellikle çoklu biyobelirteç paneline dayalı, standardize edilmiş ve regülasyonlarla uyumlu testlerin geliştirilmesi, klinik uygulamada sıvı biyopsinin daha etkin kullanılmasını sağlayacaktır. Ayrıca, sıvı biyopsi sayesinde kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları daha erişilebilir hale gelecek; kanser tanı ve tedavisinde daha hızlı, non-invaziv ve hassas bir yaklaşım mümkün olacaktır.

SIVI BİYOPSİNİN KLİNİK BİYOKİMYA YERİ VE ÖNEMİ

Günümüzde sıvı biyopsi, yalnızca kanser hastalıklarında değil, birçok kronik ve hatta enfeksiyöz hastalıkta giderek önem kazanmaktadır. Ancak "sıvı biyopsi" terimi bilimsel açıdan tartışmaya açık bir ifade olarak görüyorum. Çünkü biyopsi terimi, genellikle bir organdan küçük bir doku örneği alınarak bu dokunun histolojik olarak incelenmesini ifade eder. Oysa sıvı biyopsi uygulamalarında herhangi bir dokuya doğrudan girişim yapılmaz ve incelenen materyal, doku değil; plazma, idrar veya diğer vücut sıvılarıdır.

Bu terim, onkologlar tarafından önerilmiş olabilir. İlk sıvı biyopsi çalışmalarında dolaşımdaki serbest tümör hücrelerinin analiz edilmesi nedeniyle sitolojinin bu alana ilgi göstermiş olması muhtemeldir. Ancak genel olarak bu yöntemin "moleküler tanı" olarak isimlendirilmesi daha uygun görmekteyim. Ayrıca sıvı biyopsilerle yapılan analizler, genellikle nükleer DNA'yı veya kalıtsal DNA'yı incelemekten ziyade, doku hasarı ve inflamasyonu sonucunda dolaşıma salınan nükleik asitlere odaklanmaktadır. Bu yönüyle, sıvı biyopsiler klasik biyokimyasal analizlere benzer bir çerçevede değerlendirilebilir. Sıvı biyopsi analizlerinin maliyetleri günümüzde oldukça yüksek olabilir. Ancak bu durum geçmişte hormon analizlerinde (örneğin immünoassay teknikleri) de benzer şekildeydi. Fakat günümüzde bu testler kolaylıkla ulaşılabilir hale gelmiş durumdadır. Teknolojik gelişmelerin hızla ilerlemesi ve sektördeki rekabetin artması sayesinde, sıvı biyopsi testlerinin maliyetlerinin de gelecekte daha makul seviyelere düşeceği öngörülebilir. Eğitimli personel ihtiyacı elbette önemlidir, ancak modern moleküler analiz cihazlarının artık büyük ölçüde otomatik hale gelmesi bu zorluğu önemli ölçüde azaltmaktadır.

Sıvı biyopsi yöntemleri, henüz tam anlamıyla standardize edilmemiş olsa da klinik biyokimya uzmanları testlerin validasyonu ve standardizasyonu konusunda deneyim sahibidir. Bu uzmanlar, tümör biyobelirteçleri, hücreli DNA/RNA ve proteomik analizlerin yanı sıra klasik biyokimyasal parametreleri de değerlendirerek hastanın genel durumunu bütüncül bir yaklaşımla ele alabilir. Kan, plazma, idrar gibi biyosıvıların uygun koşullarda alınması, taşınması ve muhafaza edilmesi, klinik biyokimya laboratuvarlarının temel sorumluluk alanına girmektedir.

Bununla birlikte, örneklerin yanlış işlenmesi, trombosit aktivasyonu veya cfDNA/RNA kontaminasyonu gibi pre-analitik hatalar, sıvı biyopsi sonuçlarını doğrudan etkileyebilmektedir. Klinik biyokimya uzmanları, pre-analitik süreçlerin kontrolü konusunda deneyimli olup, bu hataların önlenmesinde kritik bir role sahiptir. Tüm bu süreçlerde klinik biyokimya uzmanlarının kendilerini geliştirmesi, özellikle moleküler analizlere daha fazla yoğunlaşması gerekmektedir.

Günümüzde hastalıkların tanı ve takibinde giderek daha derin moleküler düzeyde incelemeler yapılmaktadır. Bu bağlamda, klinik biyokimya uzmanlarının moleküler testlere yönelmesi, multidisipliner ekiplerin etkinliğini artıracak ve hasta yönetiminde önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, et al. Early detection of cancer. *Science*. 2022;375(6586):eaay9040.
2. Vaidyanathan R, Soon RH, Zhang P, Jiang K, Lim CT. Cancer diagnosis: from tumor to liquid biopsy and beyond. *Lab Chip*. 2018;19(1):11–34.
3. Li W, Liu JB, Hou LK, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer*. 2022;21(1):25.
4. Casagrande GMS, Silva M de O, Reis RM, Leal LF. Liquid Biopsy for Lung Cancer: Up-to-Date and Perspectives for Screening Programs. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2505.
5. Pantel K, Alix-Panabières C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. *Trends Mol Med*. 2010;16(9):398–406.
6. Fu Y, Zhang Y, Khoo BL. Liquid biopsy technologies for hematological diseases. *Med Res Rev*. 2021;41(1):246–74.
7. Lone SN, Nisar S, Masoodi T, et al. Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. *Mol Cancer*. 2022;21(1):79.
8. Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application. *Cancer Discov*. 2021;11(4):858–73.
9. Galvis MM, Romero CS, Bueno TO, Teng Y. Toward a New Era for the Management of Circulating Tumor Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1286:125–34.
10. Mandel P, Metais P. [Nuclear Acids In Human Blood Plasma]. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1948;142(3–4):241–3.
11. Ma L, Guo H, Zhao Y, et al. Liquid biopsy in cancer current: status, challenges and future prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):336.
12. Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH, Memoli VA, Bzik DJ, Yao SL. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 1994;3(1):67–71.
13. Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application. *Cancer Discov*. 2021;11(4):858–73.
14. Salu P, Reindl KM. Advancements in Circulating Tumor Cell Research: Bridging Biology and Clinical Applications. *Cancers*. 2024;16(6):1213.

15. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(8):781–91.
16. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med*. 2008;14(9):985–90.
17. Smirnov DA, Zweitzig DR, Foulk BW, et al. Global gene expression profiling of circulating tumor cells. *Cancer Res*. 2005;65(12):4993–7.
18. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(8):781–91.
19. Soda N, Rehm BHA, Sonar P, et al. Advanced liquid biopsy technologies for circulating biomarker detection. *J Mater Chem B*. 2019;7(43):6670–704.
20. Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(7):409–24.
21. Russo GI, Musso N, Romano A, et al. The Role of Dielectrophoresis for Cancer Diagnosis and Prognosis. *Cancers*. 2021;14(1):198.
22. Lozar T, Jesenko T, Kloboves Prevodnik V, et al. Preclinical and Clinical Evaluation of Magnetic-Activated Cell Separation Technology for CTC Isolation in Breast Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:554554.
23. Petrik J, Verbanac D, Fabijanec M, et al. Circulating Tumor Cells in Colorectal Cancer: Detection Systems and Clinical Utility. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13582.
24. Chen Z, Li C, Zhou Y, et al. Liquid biopsies for cancer: From bench to clinic. *MedComm*. 2023;4(4):e329.
25. Malapelle U, Buono M, Pisapia P, et al. Circulating tumor DNA in cancer: Predictive molecular pathology meets mathematics. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;163:103394.
26. Stejskal P, Goodarzi H, Srovnal J, et al. Circulating tumor nucleic acids: biology, release mechanisms, and clinical relevance. *Mol Cancer*. 2023;22(1):15.
27. Underhill HR, Kitzman JO, Hellwig S, et al. Fragment Length of Circulating Tumor DNA. *PLoS Genet*. 2016;12(7):e1006162.
28. Ponti G, Manfredini M, Tomasi A. Non-blood sources of cell-free DNA for cancer molecular profiling in clinical pathology and oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;141:36–42.
29. Stewart CM, Kothari PD, Mouliere F, et al. The value of cell-free DNA for molecular pathology. *J Pathol*. 2018;244(5):616–27.
30. Stroun M, Anker P, Maurice P, et al. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology*. 1989;46(5):318–22.
31. Holm M, Andersson E, Osterlund E, et al. Detection of KRAS mutations in liquid biopsies from metastatic colorectal cancer patients using droplet digital PCR, Idylla, and next generation sequencing. *PloS One*. 2020;15(11):e0239819.
32. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med*. 2008;14(9):985–90.
33. Pandoh PK, Corbett RD, McDonald H, et al. A high-throughput protocol for isolating cell-free circulating tumor DNA from peripheral blood. *BioTechniques*. 2019;66(2):85–92.
34. Kang Q, Henry NL, Paoletti C, Jiang H, et al. Comparative analysis of circulating tumor DNA stability In K3ED-TA, Streck, and CellSave blood collection tubes. *Clin Biochem*. 2016;49(18):1354–60.
35. Meddeb R, Pisareva E, Thierry AR. Guidelines for the Preanalytical Conditions for Analyzing Circulating Cell-Free DNA. *Clin Chem*. 2019;65(5):623–33.
36. Hannigan B, Ye W, Mehrotra M, et al. Liquid biopsy assay for lung carcinoma using centrifuged supernatants from fine-needle aspiration specimens. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(6):963–9.
37. Olmedillas-López S, Olivera-Salazar R, García-Arranz M, García-Olmo D. Current and Emerging Applications of Droplet Digital PCR in Oncology: An Updated Review. *Mol Diagn Ther*. 2022;26(1):61–87.
38. Ståhlberg A, Krzyzanowski PM, Egyud M, et al. Simple multiplexed PCR-based barcoding of DNA for ultrasensitive mutation detection by next-generation sequencing. *Nat Protoc*. 2017;12(4):664–82.
39. El Marabti E, Younis I. The Cancer Spliceome: Reprogramming of Alternative Splicing in Cancer. *Front Mol Biosci*. 2018;5:80.
40. Cabús L, Lagarde J, Curado J, et al. Current challenges and best practices for cell-free long RNA biomarker discovery. *Biomark Res*. 2022;10(1):62.
41. Tzimagiorgis G, Michailidou EZ, Kritis A, et al. Recovering circulating extracellular or cell-free RNA from bodily fluids. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(6):580–9.
42. Pös O, Biró O, Szemes T, Nagy B. Circulating cell-free nucleic acids: characteristics and applications. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2018;26(7):937–45.
43. Drula R, Ott LF, Berindan-Neagoe I, Pantel K, Calin GA. MicroRNAs from Liquid Biopsy Derived Extracellular Vesicles: Recent Advances in Detection and Characterization Methods. *Cancers*. 2020;12(8):2009.
44. Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet*. 2019;20(2):71–88.

- 45.** Kolenda T, Guglas K, Baranowski D, et al. cfRNAs as biomarkers in oncology - still experimental or applied tool for personalized medicine already? *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol.* 2020;25(5):783–92.
- 46.** Glinge C, Clauss S, Boddum K, J et al. Stability of Circulating Blood-Based MicroRNAs - Pre-Analytic Methodological Considerations. *PloS One.* 2017;12(2):e0167969.
- 47.** Lin Y, Leng Q, Zhan M, Jiang F. A Plasma Long Noncoding RNA Signature for Early Detection of Lung Cancer. *Transl Oncol.* 2018;11(5):1225–31.
- 48.** Umu SU, Langseth H, Bucher-Johannessen C, et al. A comprehensive profile of circulating RNAs in human serum. *RNA Biol.* 2018;15(2):242–50.
- 49.** Li X, Mauro M, Williams Z. Comparison of plasma extracellular RNA isolation kits reveals kit-dependent biases. *BioTechniques.* 2015;59(1):13–7.
- 50.** Verwilt J, Trypsteen W, Van Paemel R, et al. When DNA gets in the way: A cautionary note for DNA contamination in extracellular RNA-seq studies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(32):18934–6.
- 51.** Chen K, Hu Z, Xia Z, et al. The Overlooked Fact: Fundamental Need for Spike-In Control for Virtually All Genome-Wide Analyses. *Mol Cell Biol.* 2015;36(5):662–7.
- 52.** Yuan T, Huang X, Woodcock M, et al. Plasma extracellular RNA profiles in healthy and cancer patients. *Sci Rep.* 2016;6:19413.
- 53.** Ward Gahlawat A, Lenhardt J, Witte T, et al. Evaluation of Storage Tubes for Combined Analysis of Circulating Nucleic Acids in Liquid Biopsies. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):704.
- 54.** van Niel G, Carter DRF, Clayton A, et al. Challenges and directions in studying cell-cell communication by extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022;23(5):369–82.
- 55.** Zhou Y, Zhang Y, Gong H, Luo S, Cui Y. The Role of Exosomes and Their Applications in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12204.
- 56.** Han QF, Li WJ, Hu KS, et al. Exosome biogenesis: machinery, regulation, and therapeutic implications in cancer. *Mol Cancer.* 2022;21(1):207.
- 57.** Wang J, Ni J, Beretov J, Thompson J, Graham P, Li Y. Exosomal microRNAs as liquid biopsy biomarkers in prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;145:102860.
- 58.** Wang J, Yang K, Yuan W, Gao Z. Determination of Serum Exosomal H19 as a Noninvasive Biomarker for Bladder Cancer Diagnosis and Prognosis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2018;24:9307–16.
- 59.** Keerthikumar S, Chisanga D, Ariyaratne D, et al. ExoCarta: A Web-Based Compendium of Exosomal Cargo. *J Mol Biol.* 2016;428(4):688–92.
- 60.** Wu X, Zhou Z, Xu S, et al. Extracellular vesicle packaged LMP1-activated fibroblasts promote tumor progression via autophagy and stroma-tumor metabolism coupling. *Cancer Lett.* 2020;478:93–106.
- 61.** Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.* 2020;367(6478):eaau6977.
- 62.** Li P, Kaslan M, Lee SH, Yao J, Gao Z. Progress in Exosome Isolation Techniques. *Theranostics.* 2017;7(3):789–804.
- 63.** Tauro BJ, Greening DW, Mathias RA, et al. Comparison of ultracentrifugation, density gradient separation, and immunoaffinity capture methods for isolating human colon cancer cell line LIM1863-derived exosomes. *Methods San Diego Calif.* 2012;56(2):293–304.
- 64.** Tian Y, Gong M, Hu Y, et al. Quality and efficiency assessment of six extracellular vesicle isolation methods by nano-flow cytometry. *J Extracell Vesicles.* 2020;9(1):1697028.
- 65.** Yakubovich EI, Polischouk AG, Evtushenko VI. Principles and Problems of Exosome Isolation from Biological Fluids. *Biochem Mosc Suppl Ser Membr Cell Biol.* 2022;16(2):115–26.
- 66.** Baranyai T, Herczeg K, Onódi Z, et al. Isolation of Exosomes from Blood Plasma: Qualitative and Quantitative Comparison of Ultracentrifugation and Size Exclusion Chromatography Methods. *PloS One.* 2015;10(12):e0145686.
- 67.** Kang D, Oh S, Ahn SM, Lee BH, Moon MH. Proteomic analysis of exosomes from human neural stem cells by flow field-flow fractionation and nanoflow liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2008;7(8):3475–80.
- 68.** Pan W, Miao Q, Yin W, et al. The role and clinical applications of exosomes in cancer drug resistance. *Cancer Drug Resist.* 2024;7:43.
- 69.** Yang Z, Atiyas Y, Shen H, Siedlik MJ, Wu J, Beard K, et al. Ultrasensitive Single Extracellular Vesicle Detection Using High Throughput Droplet Digital Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Nano Lett.* 2022;22(11):4315–24.
- 70.** Thon JN, Italiano JE. Platelet formation. *Semin Hematol.* 2010;47(3):220–6.
- 71.** Scurfield G, Radley JM. Aspects of platelet formation and release. *Am J Hematol.* 1981;10(3):285–96.
- 72.** Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* 2017;544(7648):105–9.
- 73.** Schubert S, Weyrich AS, Rowley JW. A tour through the transcriptional landscape of platelets. *Blood.* 2014;124(4):493–502.

- 74.** Nagalla S, Shaw C, Kong X, et al. Platelet microRNA-m-RNA coexpression profiles correlate with platelet reactivity. *Blood*. 2011;117(19):5189–97.
- 75.** Alhasan AA, Izuogu OG, Al-Balool HH, et al. Circular RNA enrichment in platelets is a signature of transcriptome degradation. *Blood*. 2016;127(9):e1–11.
- 76.** Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):125.
- 77.** Plantureux L, Mège D, Crescence L, et al. The Interaction of Platelets with Colorectal Cancer Cells Inhibits Tumor Growth but Promotes Metastasis. *Cancer Res*. 2020;80(2):291–303.
- 78.** Eslami-S Z, Cortés-Hernández LE, Glogovitis I, et al. In vitro cross-talk between metastasis-competent circulating tumor cells and platelets in colon cancer: a malicious association during the harsh journey in the blood. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1209846.
- 79.** Wang X, Zhao S, Wang Z, Gao T. Platelets involved tumor cell EMT during circulation: communications and interventions. *Cell Commun Signal CCS*. 2022;20(1):82.
- 80.** Best MG, Sol N, Kooi I, et al. RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics. *Cancer Cell*. 2015;28(5):666–76.